



© CC BY Коллектив авторов, 2021
УДК 616.12-008.313.2-08 : 615.273.53
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-52-61

В. А. Ионин^{1, 2*}, О. И. Близнюк¹, В. А. Павлова¹, Е. И. Баранова^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ СНИЖЕННЫХ ДОЗ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Поступила в редакцию 24.12.2020 г.; принята к печати 26.04.2021 г.

Резюме

Цель — изучить факторы, ассоциированные с необоснованным применением сниженных доз прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) в реальной амбулаторной практике.

Методы и материалы. Из 10 663 историй болезней пациентов, госпитализированных за 5 лет (2014 — 2018) в терапевтическую клинику университета, проведен анализ 1307 (12,3 %) историй болезней пациентов с ФП. Изучены факторы, ассоциированные с применением необоснованно сниженных доз ПОАК на амбулаторном этапе лечения.

Результаты. ПОАК на амбулаторном этапе получали 57,7 % (384/665) больных ФП: Ривароксабан — 180/384 (46,9 %) пациентов, Дабигатран — 110/384 (28,6 %) больных, а Апиксабан — 94/384 (24,5 %) пациентов. Выявлено частое применение необоснованно сниженных доз ПОАК — 68/384 (17,7 %), в том числе у 22/94 (23,4 %) больных, получавших Апиксабан, у 18/110 (16,4 %) пациентов, получавших Дабигатран, и у 28/180 (15,6 %) больных, получавших Ривароксабан ($p > 0,05$). У пациентов, получавших необоснованно низкие дозы ПОАК, большие кровотечения в анамнезе встречались чаще, чем у больных, получавших полные дозы ПОАК (7,4 и 1,0 %; $p = 0,014$), риск больших кровотечений по шкале HAS-BLED выше — ($1,7 \pm 1,1$) и ($1,2 \pm 1,0$) балла ($p = 0,0002$), а доля пациентов, имевших высокий риск кровотечений (≥ 3 баллов по шкале HAS-BLED), — больше и составила 19,1 и 8,6 % ($p = 0,033$). Все пациенты, получавшие необоснованно низкие дозы ПОАК, имели модифицируемые факторы риска кровотечений. Из больных ФП, получавших необоснованно сниженные дозы ПОАК, 85,3 % имели высокий риск инсульта по шкале CHA₂DS₂VASc.

Заключение. На амбулаторном этапе лечения ПОАК применялись у 57,7 % больных ФП, в том числе у 17,7 % пациентов использовались необоснованно сниженные дозы. Частота больших кровотечений в анамнезе и риск кровотечений по шкале HAS-BLED выше у больных, которым назначались необоснованно сниженные дозы.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, Апиксабан, Дабигатран, Ривароксабан, необоснованно низкие дозы антикоагулянтов

Для цитирования: Ионин В. А., Близнюк О. И., Павлова В. А., Баранова Е. И. Факторы, ассоциированные с применением сниженных доз прямых оральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2021;28(1):52 — 61. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-52-61.

* Автор для связи: Валерий Александрович Ионин, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ionin.v.a@gmail.com.

Valeriy A. Ionin^{1, 2*}, Olga I. Bliznyuk², Viktoriya A. Pavlova¹, Elena I. Baranova^{1, 2}

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

FACTORS ASSOCIATED WITH INAPPROPRIATE REDUCED DOSES OF NON-VITAMIN K ANTAGONIST ORAL ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Received 24.12.2020; accepted 26.04.2021

SUMMARY

The **objective** was to study the factors associated with inappropriate reduced doses of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) in real outpatient practice.

Methods and materials. 10663 case histories of patients hospitalized to the therapeutic clinic of the university for 5 years (2014–2018) were studied, 1307/10663 (12,3 %) case histories of patients with AF were selected. Factors associated with inappropriate low doses of anticoagulant therapy (ACT) with NOACs at prehospital treatment were studied.

Results. NOACs received 57.7 % (384/665) of patients with AF at the outpatient stage: rivaroxaban — 180/384 (46.9 %) patients, dabigatran etexilate — 110/384 (28.6 %) patients, apixaban — 94/384 (24.5 %) patients. Inappropriate reduced doses of NOACs were revealed in 68/384 (17.7 %) patients: apixaban — 22/94 (23.4 %), dabigatran — 18/110 (16,4 %) and rivaroxaban — 28/180 (15.6 %) ($p>0,05$). Patients who received inappropriate reduced doses of NOACs as compared to those who received standard doses of NOACs had higher frequency of major bleedings in the past (7.4 and 1.0 %; $p=0.014$) and had higher risk of bleedings (HAS-BLED $1.7\pm 1,1$ and $1.2\pm 1,0$; $p=0.0002$). Proportion of patients who had HAS-BLED ≥ 3 in these groups were 19.1 % and 8.6 % ($p=0.033$). All patients who received inappropriate reduced doses of NOACs had modifiable risk factors of bleedings. 85.3 % of patients with AF who received inappropriate reduced doses of NOACs had high risk of stroke according to CHA2DS2-VASc scale.

Conclusion. In real outpatient practice, NOACs were recommended to 57.7 % of patients with AF. 17.7 % of patients received NOACs in inappropriate reduced doses. Frequency of major bleedings in the past and bleeding risk in AF patients with inappropriate reduced doses was higher than in patients with standard doses.

Keywords: atrial fibrillation, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, inappropriate reduced doses of NOACs

For citation: Ionin V. A., Bliznyuk O. I., Pavlova V. A., Baranova E. I. Factors associated with inappropriate reduced doses of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(1):52–61. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-52-61.

* **Corresponding author:** Valeriy A. Ionin, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: ionin.v.a@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) зарегистрирована у 43,6 млн человек в мире, и распространенность этой аритмии увеличивается [1]. У пациентов с ФП риск развития инсульта в 5 раз выше, чем в популяции, и 20–30 % ишемических инсультов имеют кардиоэмболический генез [1]. В соответствии со стратегией лечения больных с ФП «ABC» (Atrial fibrillation Better Care), предложенной Европейским обществом кардиологов (2020), направление «А» — назначение антикоагулянтов для профилактики инсульта и системных эмболий [1]. Антикоагулянтная терапия (АКТ) снижает риск инсульта, системных эмболий и смерти у пациентов с ФП [1, 2]. Больным с ФП при наличии механического протеза клапана или установленного тяжелого/умеренного митрального стеноза показана терапия антагонистами витамина К, а всем остальным пациентам с ФП АКТ показана при высоком риске инсульта, оцениваемом по шкале CHA2 DS2 VASc: при наличии 2 и более баллов (у мужчин) и 3 и более баллов (у женщин) АКТ, несомненно, показана при отсутствии абсолютных противопоказаний. Пациентам с 1 баллом (мужчины) или 2 баллами (женщины) рекомендуется рассмотреть АКТ, а мужчинам с ФП и с 0 баллом и женщинам с 1 баллом, т. е. с низким риском инсульта, антитромботическая терапия не показана [1]. Антикоагулянты следует рекомендовать большинству пациентов с ФП и предпочтительно использовать прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), так как терапия ПОАК по эффективности превосходит Варфарин или сопоставима с ним, но более безопасна, так как ассоциируется с меньшим числом больших кровотечений, в том числе внутричерепных [1, 3]. ПОАК удобны в применении, они назначаются в фиксированных дозах, и при их использовании не требуется мониторинг лабораторных показателей, характеризующих коагуляцию.

Все ПОАК имеют две дозировки и краткий перечень показаний к использованию сниженных доз.

Рекомендации по ФП и инструкции к лекарственным препаратам, применявшиеся до 2020 г., предписывали применение сниженных доз ПОАК при следующих условиях: Ривароксабан (15 мг в день) при клиренсе креатинина 15–50 мл/мин; Аликсабан (2,5 мг 2 раза в день) — при наличии, как минимум, двух из следующих трех критериев: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг и концентрация креатинина в плазме крови ≥ 133 мкмоль/л, а Дабигатран (110 мг 2 раза в день) — у больных 80 лет и старше [4]. В соответствии с инструкцией, принятой в России по применению Дабигатрана у больных с ФП с целью предупреждения инсульта и системных эмболий от 2017 г., по усмотрению врача доза препарата может быть снижена до 220 мг в сутки при наличии одного или нескольких условий: возраст пациента 75–79 лет, клиренс креатинина 30–50 мл/мин, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, применение совместно с антиагрегантами и с ингибиторами Р-гликопротеина (Верапамил, Амиодарон, Кетоконазол и др.). Выбор дозы Дабигатрана в этом случае определяется соотношением риска инсульта и кровотечения. Использование сниженных доз ПОАК обосновано результатами рандомизированных клинических исследований (РКИ) или данными по фармакокинетике/фармакодинамике препаратов. Однако в реальной клинической практике ПОАК нередко используются в необоснованно низких дозах, и у экспертов существует озабоченность последствиями этого неадекватного лечения больных ФП [5]. В настоящее время ПОАК у больных с ФП применяются все чаще, однако частота и обоснованность назначения сниженных доз этих препаратов в России изучена недостаточно вследствие отсутствия единых регистров и популяционных наблюдений.

Цель исследования — изучить частоту применения прямых оральных антикоагулянтов в дозах, рекомендованных и не рекомендованных инструкциями препаратов у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, и охарактеризовать

пациентов, которым на амбулаторном этапе рекомендованы необоснованно сниженные дозы.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Проведен анализ 10 663 историй болезней пациентов, госпитализированных за пять лет (2014 – 2018) в клинику терапии факультетской ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Фибрилляция предсердий встречалась у 1307 (12,3 %) пациентов. У больных с ФП оценен риск инсульта и системных эмболий, риск кровотечений, рекомендованная АКТ и ее адекватность. При определении адекватности использованных доз антикоагулянтов учитывали показания для применения сниженных доз ПОАК, содержащиеся в инструкциях к этим препаратам. Проведен анализ частоты применения необоснованно сниженных доз ПОАК у больных с ФП, проанализированы факторы, ассоциированные с неадекватной терапией антикоагулянтами. Данные, полученные в результате ретроспективного анализа историй болезней, вносили в единую оригинальную базу данных «MS Excel», разработанную для данного исследования. Результаты анализа распространенности представлены в виде $n/\text{общ. } n$ (%), где n – число больных с указанным признаком; общ. n – общее число пациентов, у которых оценивался данный признак; % – процентная доля из общего числа обследованных. Показатели с нормальным распределением представлены в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD). Множественные сравнения в группах (более двух) в параметрической статистике проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Сравнение частотных величин проводили с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Статистический анализ был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения «StatPlus: mac Pro» (AnalystSoft Inc.), версия 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе историй болезней 1307 пациентов с ФП неклапанная форма аритмии диагностирована у 96,5 % пациентов с ФП (у 1261 из 1307 больных). Риск инсульта у больных с неклапанной ФП составил $(4,7 \pm 1,5)$ балла по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VAS}_c$. Терапия антикоагулянтами была несомненно показана 1127/1261 (89,4 %) больным с неклапанной ФП, так как эти пациенты имели высокий риск инсульта (≥ 2 баллов у мужчин и ≥ 3 баллов у женщин по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VAS}_c$). АКТ следовало рассмотреть у 102/1261 (8,1 %) больных с неклапанной ФП и умеренным риском инсульта (у мужчин – 1 балл, а у женщин – 2 балла по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VAS}_c$). Доля пациентов, имевших низкий риск инсульта (0 баллов у мужчин и 1 балл у женщин по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VAS}_c$), составила 32/1261 (2,5 %). Следовательно, АКТ целесообразно было назначить или рассмотреть эту терапию при отсутствии

абсолютных противопоказаний у большинства пациентов с неклапанной ФП 1229/1261 (97,5 %). Вместе с тем лишь 665/1229 (54,1 %) из этих пациентов с ФП получали АКТ на момент госпитализации в стационар, а 564/1229 (45,9 %) больных не получали антикоагулянты. Риск кровотечений по шкале HAS-BLED у больных с неклапанной ФП составил $(1,6 \pm 1,1)$ балла. Среди пациентов с неклапанной ФП 83,9 % имели невысокий риск кровотечений (< 3 баллов), а высокий риск кровотечения (≥ 3 баллов) – 203/1261 (16,1 %). Нередко высокий риск кровотечений был обусловлен модифицируемыми факторами – неконтролируемой АГ (систолическое артериальное давление (АД) выше 160 мм рт. ст.), применением без достаточных оснований нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или антиагрегантов в сочетании с антикоагулянтами.

До госпитализации в стационар Варфарин получали 281/665 (42,3 %) пациент с неклапанной ФП. Среди пациентов с неклапанной ФП (384/665) для профилактики инсульта амбулаторно 57,7 % получали ПОАК, из них Ривароксабан применяли 46,9 % (180/384) пациентов, Дабигатрана этексилат – 28,6 % (110/384) больных, а Апиксабан – 24,5 % (94/384) пациентов. На амбулаторном этапе лечения Ривароксабан в дозе 20 мг в сутки рекомендован 134/180 (74,4 %) пациентам, а в сниженной дозе назначен 46/180 (25,6 %) пациентам. При этом 18/180 (10,0 %) пациентов получали Ривароксабан в сниженной дозе 15 мг в сутки по показаниям, а 28/180 (15,6 %) больных – при отсутствии показаний для снижения доз. При этом 4 из 28 пациентов, не имевших показаний для снижения дозы Ривароксабана, были назначены дозы препарата менее 15 мг в день, не рекомендованные для профилактики инсульта и системных эмболий при ФП. Доля пациентов, получавших Ривароксабан в дозах, не рекомендованных для профилактики инсульта и системных эмболий, составила 4/46 (8,7 %) от числа пациентов, получавших сниженную дозу, и 2,2 % от общего числа больных, получавших Ривароксабан. Следовательно, среди всех больных, получавших Ривароксабан, необоснованно сниженные дозы получали 28/180 (15,6 %).

Апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки рекомендован 66/94 (70,2 %) пациентам, в сниженной дозе 2,5 мг 2 раза в сутки назначен 28/94 (29,8 %) пациентам. Следует отметить, что 8/94 (8,5 %) пациентов с ФП получали полную дозу Апиксабана несмотря на наличие несомненных показаний для использования сниженных доз препарата. В дозе 2,5 мг 2 раза в сутки по показаниям Апиксабан получали 6/94 (6,4 %) пациентов. Среди всех больных, получавших Апиксабан, необоснованно сниженные дозы препарата получали 22/94 (23,4 %).

Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки рекомендован 66/110 (60,0 %) пациентам, в сниженной дозе (110 мг 2 раза в сутки) назначен 44/110 (40,0 %)

Таблица 1

Прямые оральные антикоагулянты, применявшиеся на амбулаторном этапе лечения у пациентов с неклапанной ФП, госпитализированных в стационар

Table 1

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants used at the outpatient stage of treatment in patients with non-valvular AF admitted to the hospital

Показатель	Ривароксабан, 180/665 (27,07 %) (1)	Апиксабан, 94/665 (14,13 %) (2)	Дабигатран, 110/665 (16,54 %) (3)	Значимость, p
Полная доза, n (%)	134/180 (74,5)	66/94 (70,2)	66/110 (60,0)	$p_{1,2}=0,545$; $p_{1,3}=0,014$; $p_{2,3}=0,169$
Назначение полной дозы при наличии показаний к снижению дозы, n (%)	20/134 (14,9)	8/66 (12,1)	10/66 (15,2)	$p_{1,2}=0,748$; $p_{1,3}=0,966$; $p_{2,3}=0,798$
Назначение полной дозы при показании к снижению дозы по усмотрению врача, n (%)	—	—	18/66 (27,3)	—
Сниженная доза, n (%)	46/180 (25,5)	28/94 (29,8)	44/110 (40,0)	$p_{1,2}=0,477$; $p_{1,3}=0,011$; $p_{2,3}=0,172$
Наличие показаний для снижения дозы, n (%)	18/46 (39,1)	6/28 (21,4)	7/44 (15,9)	$p_{1,2}=0,186$; $p_{1,3}=0,026$; $p_{2,3}=0,781$
Назначение сниженной дозы при показании к снижению по усмотрению врача, n (%)	—	—	19/44 (43,2)	—
Необоснованное снижение доз, n (%)	28/46 (60,9)	22/28 (78,6)	18/44 (40,9)	$p_{1,2}=0,186$; $p_{1,3}=0,092$; $p_{2,3}=0,003$
Необоснованное снижение доз среди всех больных, получавших ПОАК, n (%)	28/180 (15,6)	22/94 (23,4)	18/110 (16,4)	$p_{1,2}=0,138$; $p_{1,3}=0,869$; $p_{2,3}=0,222$

больным. Следует отметить, что 10/110 (9,1 %) пациентов получали Дабигатран в полной дозе при наличии определенных показаний для снижения дозы препарата, а 18/110 (16,4 %) получали полную дозу Дабигатрана при наличии показаний к снижению дозы по усмотрению врача. Среди пациентов с ФП 7/110 (6,4 %) получали Дабигатран в дозе 220 мг в сутки при наличии несомненных показаний для применения сниженных доз препарата, у 19/110 (17,2 %) больных доза Дабигатрана снижена по усмотрению врача при наличии относительных показаний для снижения дозировки. Среди всех больных, получавших Дабигатрана этексилат, необоснованно сниженные дозы препарата получали 18/110 (16,4 %) пациентов (табл. 1).

Следовательно, необоснованно сниженные дозы антикоагулянтов получали 17,7 % (68/384) пациентов, которым были рекомендованы ПОАК, в том числе 22/94 (23,4 %) больных, получавших Апиксабан, 18/110 (16,4 %) получавших Дабигатран и 28/180 (15,6 %) пациентов, получавших Ривароксабан ($p>0,05$). В необоснованно сниженной дозе Апиксабан применялся достоверно чаще, чем Дабигатрана этексилат ($p=0,003$), а различие между Апиксабаном и Ривароксабаном было статистически не значимым.

При сравнительном анализе групп пациентов, получавших разные дозы ПОАК, установлено, что у больных с необоснованно сниженными дозами

ПОАК по сравнению с пациентами, получавшими стандартные дозы этих препаратов, риск кровотечений по шкале HAS-BLED выше — ($1,7\pm 1,1$) и ($1,2\pm 1,0$) балла ($p=0,0002$), доля пациентов с высоким риском кровотечений ($HAS-BLED \geq 3$) больше — 19,1 и 8,6 % ($p=0,033$), а также частота больших кровотечений в анамнезе была выше — 7,4 и 1,0 % ($p=0,014$) (табл. 2). Дополнительный анализ данных пациентов, которым были назначены необоснованно сниженные дозы ПОАК и которые имели высокий риск кровотечений (3 и более баллов по шкале HAS-BLED), установил, что таких пациентов было 13/68 (19,1 %). У всех этих пациентов систолическое АД было выше 160 мм рт. ст., НПВП применяли 2 пациента. Следовательно, все эти больные имели потенциально модифицируемые факторы риска кровотечений (АГ, применение НПВП), и после коррекции этих факторов риск геморрагий у больных мог бы стать невысоким.

При сравнении групп больных, которым необоснованно назначены сниженные дозы ПОАК, и тех, кто получал сниженные дозы по показаниям, установлено, что больные с необоснованно сниженными дозами были значительно моложе — ($67,9\pm 10,9$) и ($78,4\pm 7,8$) года соответственно ($p<0,0001$), риск инсульта у этих пациентов был ниже, длительность ФП меньше, риск кровотечений по шкале HAS-BLED ниже, частота хронической болезни

Таблица 2

**Характеристика пациентов с ФП, которым рекомендованы ПОАК
в стандартных и сниженных дозах**

Table 2

Characteristics of patients with atrial fibrillation, who are recommended NOACs in standard and reduced doses

Показатель		Снижение доз ПОАК без показаний (n = 68) (1)	Снижение доз ПОАК по показани- ям (n = 50) (2)	Полная доза ПОАК* по показаниям (n = 210) (3)	P
Возраст, лет		(67,9±10,9)	(78,4±7,8)	(65,3±9,4)	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} =0,058; p _{2,3} <0,0001
Пол, n (%)	Мужчины	29/68 (42,7)	15/50 (30)	85/210 (40,5)	p _{1,2} =0,181; p _{1,3} =0,887; p _{2,3} =0,151
	Женщины	39/68 (57,4)	35/50 (70)	121/210 (57,6)	p _{1,2} =0,129; p _{1,3} =0,581; p _{2,3} =0,150
ИМТ, кг/м ²		(30,9±5,5)	(29,1±6,4)	(31,1±6,0)	p _{1,2} =0,111; p _{1,3} =0,863; p _{2,3} =0,049
Длительность ФП		(4,5±6,1)	(7,6±9,7)	(4,4±4,8)	p _{1,2} =0,042; p _{1,3} =0,919; p _{2,3} =0,002
Форма ФП	Пароксизмальная, n (%)	25/68 (36,7)	23/50 (46)	91/210 (43,3)	p _{1,2} =0,413; p _{1,3} =0,352; p _{2,3} =0,941
	Персистирующая, n (%)	18/68 (26,5)	7/50 (14)	45/210 (21,4)	p _{1,2} =0,159; p _{1,3} =0,535; p _{2,3} =0,298
	Постоянная, n (%)	25/68 (36,8)	20/50 (40)	70/210 (33,3)	p _{1,2} =0,868; p _{1,3} =0,535; p _{2,3} =0,526
CHA ₂ DS ₂ VASc, средний балл		(4,3±1,9)	(5,5±1,7)	(3,8±1,9)	p _{1,2} =0,001; p _{1,3} =0,084; p _{2,3} <0,0001
CHA ₂ DS ₂ VASc ≥2 баллов у мужчин, ≥3 баллов у женщин, n (%)		58/68 (85,3 %)	49/50 (98 %)	170/210 (80,9 %)	p _{1,2} =0,024; p _{1,3} =0,472; p _{2,3} =0,002
HAS-BLED, средний балл		(1,7±1,1)	(2,1±0,9)	(1,2±1,0)	p _{1,2} =0,03; p _{1,3} =0,0002; p _{2,3} <0,0001
HAS-BLED ≥3, n (%)		13/68 (19,1)	11/50 (22)	18/210 (8,6)	p _{1,2} =0,878; p _{1,3} =0,033; p _{2,3} =0,016
ТИА, n (%)		1/68 (1,5)	1/50 (2)	6/210 (2,9)	p _{1,2} =0,825; p _{1,3} =0,833; p _{2,3} =0,722
Инсульт, n (%)		8/68 (11,8)	11/50 (22)	20/210 (9,5)	p _{1,2} =0,214; p _{1,3} =0,799; p _{2,3} =0,031
Ишемический инсульт, n (%)		6/68 (8,8)	8/50 (16)	15/210 (7,1)	p _{1,2} =0,366; p _{1,3} =0,879; p _{2,3} =0,097
Артериальная гипертензия, n (%)		63/68 (92,7)	50/50 (100)	194/210 (92,3)	p _{1,2} =0,134; p _{1,3} =0,971; p _{2,3} =0,169
ИБС, n (%)		29/68 (42,7)	36/50 (72)	91/210 (43,3)	p _{1,2} =0,003; p _{1,3} =0,936; p _{2,3} =0,0007
ОКС, стентирование, n (%)		2/68 (2,9)	0/50 (0)	0/210 (0)	p _{1,2} =0,616; p _{1,3} =0,099
Атеросклероз периферических артерий и аорты, n (%)		14/68 (20,6)	12/50 (24)	54/210 (25,7)	p _{1,2} =0,828; p _{1,3} =0,441; p _{2,3} =0,888

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатель		Снижение доз ПОАК без показаний (n = 68) (1)	Снижение доз ПОАК по показани- ям (n = 50) (2)	Полная доза ПОАК* по показаниям (n = 210) (3)	P
Дислипидемия, n (%)		56/68 (82,4)	37/50 (74)	152/210 (72,4)	$p_{1,2}=0,384$; $p_{1,3}=0,204$; $p_{2,3}=0,975$
Сахарный диабет II типа, n (%)		28/68 (41,2)	13/50 (26)	65/210 (30,9)	$p_{1,2}=0,129$; $p_{1,3}=0,191$; $p_{2,3}=0,552$
ХСН, n (%)		51/68 (75)	39/50 (78)	113/210 (53,8)	$p_{1,2}=0,873$; $p_{1,3}=0,005$; $p_{2,3}=0,004$
Стадия ХБП	C1, n (%)	4/68 (5,9)	0/50 (0)	7/210 (3,3)	$p_{1,3}=0,583$
	C2, n (%)	14/68 (20,5)	2/50 (4)	29/210 (13,8)	$p_{1,2}=0,019$; $p_{1,3}=0,276$; $p_{2,3}=0,086$
	C3a, n (%)	13/68 (19,1)	12/50 (24)	25/210 (11,9)	$p_{1,2}=0,679$; $p_{1,3}=0,214$; $p_{2,3}=0,055$
	C3б, n (%)	7/68 (10,3)	10/50 (20)	9/210 (4,3)	$p_{1,2}=0,223$; $p_{1,3}=0,131$; $p_{2,3}=0,001$
	C4, n (%)	0/68 (0)	8/50 (16)	1/210 (0,5)	$p_{1,3}=0,5649$; $p_{1,2}=0,0023$; $p_{2,3}<0,0001$
Двойная АТТ (1 антиагрегант + 1 антикоагулянт), n (%)		6/68 (8,8)	5/50 (10)	8/210 (3,8)	$p_{1,2}=0,828$; $p_{1,3}=0,198$; $p_{2,3}=0,159$
Активная онкопатология, n (%)		7/68 (10,3)	4/50 (8)	13/210 (6,2)	$p_{1,2}=0,917$; $p_{1,3}=0,408$; $p_{2,3}=0,127$
Кровотечения в анамнезе (малые), n (%)		6/68 (8,8)	2/50 (4)	6/210 (2,9)	$p_{1,2}=0,509$; $p_{1,3}=0,084$; $p_{2,3}=0,691$
Кровотечения в анамнезе (большие), n (%)		5/68 (7,4)	1/50 (2)	2/210 (1,0)	$p_{1,2}=0,376$; $p_{1,3}=0,014$; $p_{2,3}=0,544$

Примечание: * — сумма пациентов, получавших полную дозу ПОАК, в которую не включались пациенты с назначением полной дозы не по показаниям; ИМТ — индекс массы тела; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОКС — острый коронарный синдром; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

почек (ХБП) C2 выше, а ХБП C4 — ниже. При сравнении групп больных, которым назначались необоснованно сниженные дозы ПОАК, и тех пациентов, которые получали полные дозы ПОАК по показаниям, риск кровотечений, оцененный по шкале HAS-BLED, был выше; доля больных с 3 и более баллами по шкале HAS-BLED, была выше, и частота больших кровотечений в анамнезе была больше — 7,4 и 1,0 % ($p=0,014$).

Особого внимания заслуживает тот факт, что риск инсульта у большинства больных с необоснованно сниженной дозой ПОАК был высоким — $4,3 \pm 1,9$ балла ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VAS}_c$), а доля пациентов высокого риска инсульта (≥ 2 балла у мужчин и ≥ 3 балла у женщин по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VAS}_c$) составила 58/68 (85,3 %).

В нашем исследовании 57,7 % пациентов с ФП, госпитализированных в терапевтический стационар в период с 2014 по 2018 г. и имевших показания

для терапии антикоагулянтами, получали ПОАК. Вместе с тем установлено, что у 22,4 % больных с ФП на амбулаторном этапе лечения применялись необоснованные дозы ПОАК, причем большинству пациентов (17,7 %) назначали неоправданно сниженные дозы ПОАК, и меньшему числу больных (14,3 %) была рекомендована стандартная доза ПОАК при наличии показаний для снижения дозы. Использование необоснованно сниженных доз ПОАК — актуальная проблема современной кардиологии [5, 6]. Врачи нередко назначают пациентам с ФП необоснованно низкие дозы ПОАК, опасаясь кровотечений. По данным проспективного регистра ORBIT-AF II (США), низкие дозы ПОАК назначались 1 из 7 пациентов с ФП, и у 57 % из них назначение редуцированных доз было необоснованным [7]. Согласно данным метаанализа, выполненного Yao X. и P. Noseworthy (2020) [8], необоснованно низкие дозы ПОАК применялись

с частотой от 9,4 до 13,0 %. Другие исследователи выявляли более частое применение необоснованно сниженных доз ПОАК — от 14,4 до 14,8 % [9, 10].

Какие факторы ассоциированы с применением неоправданно сниженных доз ПОАК? По данным нашего исследования, к таким факторам относится применение Аписабана, так как среди больных, получавших сниженные дозы ПОАК, необоснованное применение низких доз для Аписабана было наиболее частым (78,6 %), хотя при сравнении долей необоснованного применения антикоагулянтов среди всех когорт пациентов, получавших ПОАК, достоверность этого различия исчезает (Аписабан — 23,4 %; Дабигатран — 16,4 % и Ривароксабан — 15,6 %). Эти данные в определенной степени соответствуют литературным, свидетельствующим о более частом применении неоправданно сниженных доз Аписабана (41,4 %) и Ривароксабана (35,0 %), значительно реже необоснованно редуцированные дозы применялись у пациентов, которые получали Дабигатран (10,4 %) [9]. По данным японских исследователей [11], в необоснованно сниженных дозах реже применялся Дабигатран (4,4 %) и значительно чаще использовались Ривароксабан, Эдоксабан и Аписабан (12,8, 17,0 и 19,6 % соответственно). По мнению исследователей, факторы, влияющие на необоснованное снижение доз ПОАК, следующие: пожилой возраст (≥ 65 лет), сопутствующая терапия антиагрегантами, нарушенная функция почек, сопутствующая хроническая сердечная недостаточность, более высокий риск кровотечений [12, 13]. В нашем исследовании больные, получавшие необоснованно сниженные дозы ПОАК на амбулаторном этапе, были значительно моложе пациентов, у которых применялись обоснованно редуцированные дозы, имели меньший риск больших кровотечений, меньший риск инсульта и не различались по частоте встречаемости ХСН.

При сравнении характеристик больных ФП, получавших стандартные дозы ПОАК и необоснованно сниженные дозы этих препаратов, установлено, что частота больших кровотечений в анамнезе и риск кровотечений по шкале HAS-BLED выше у больных, получавших необоснованно сниженные дозы. Однако современные рекомендации подчеркивают, что высокий риск кровотечений не является основанием для неназначения антикоагулянтов пациентам с ФП и высоким риском инсульта, так как польза от терапии антикоагулянтами (особенно ПОАК) превышает негативные последствия кровотечений [1]. Кроме того, все пациенты, у которых дозы ПОАК были необоснованно снижены, имели модифицируемые факторы риска кровотечений (неконтролируемая АГ, применение НПВП), и после коррекции этих факторов риск геморрагий у них мог бы стать невысоким.

Нередко поводом для применения сниженных доз ПОАК является сниженная функция почек.

Следует подчеркнуть, что при выборе антикоагулянта и доз ПОАК следует оценивать функцию почек по клиренсу креатинина с помощью формулы Кокрофта — Голта, так как в РКИ с ПОАК функция почек оценивалась именно по этой формуле [14]. Вместе с тем в клинической практике чаще используется показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ), оцениваемый по формуле СКД-ЕПІ. Существующие различия в показателях клиренса креатинина и СКФ могут приводить к ошибкам в назначении адекватных доз ПОАК. В нашем исследовании различий в тяжести ХБП у пациентов с необоснованно сниженными дозами ПОАК и у применявших полные дозы препаратов не было. Коморбидные больные с высоким риском инсульта нередко имеют и высокий риск кровотечения, вероятно, именно поэтому у пациентов с высоким риском инсульта ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} \geq 2$) необоснованное назначение низких доз ПОАК применяется особенно часто. В нашем исследовании риск инсульта у пациентов с необоснованно сниженными дозами ПОАК также был высоким, что свидетельствует о значимости этой проблемы. Необходимо тщательно обследовать пациентов перед назначением антикоагулянтов, исключать тяжелую тромбоцитопению (менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$), что является абсолютным противопоказанием для назначения антикоагулянтов, не назначать АКТ до уточнения и коррекции причины тяжелой анемии [1], и при наличии патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, которая может осложниться кровотечением, следует рекомендовать пациентам антисекреторные препараты (ингибиторы протонного насоса).

Применение сниженных доз ПОАК у больных ФП может уменьшать эффективность терапии антикоагулянтами. Регистр ORBIT-AF II продемонстрировал, что необоснованное снижение доз Ривароксабана и Аписабана ассоциировалось с неблагоприятными тромбоэмболическими исходами, включая смерть пациентов [7]. Назначение сниженных доз ПОАК сопровождалось утратой преимуществ в сравнении с Варфарином [10]. Наряду с наличием «относительных» показаний для использования сниженных доз ПОАК, таких как высокий риск кровотечений, пожилой, но не старческий возраст, умеренно сниженная функция почек, нередко эти препараты назначаются в низких дозах без оснований. Врачи при назначении низких доз ПОАК нередко руководствуются даже не относительными показаниями к применению сниженных доз антикоагулянтов, а персональным мнением, т. е. опасаются больших кровотечений [15]. Вместе с тем следует учитывать тот факт, что и неоправданно сниженные дозы ПОАК также не вполне безопасны, так как обладают антикоагулянтным эффектом и могут провоцировать развитие кровотечения при наличии предрасполагающей патологии (язвенной болезни, рака желудка или кишечника).

Следует принимать во внимание и тот факт, что эффективность и безопасность низких доз ПОАК изучена в разной степени. В РКИ сниженную дозу Дабигатрана этексилат получали 6015 больных ФП в соответствии с рандомизацией в исследовании RE-LY, сниженную дозу Ривароксабана получали 1474 пациента с ФП (ROCKET-AF), а сниженную дозу Апиксабана — лишь 428 больных с ФП (ARISTOTLE) в соответствии с критериями для снижения дозы [16–18]. Терапия больных ФП сниженной дозой Дабигатрана (110 мг 2 раза в сутки) была столь же эффективна в профилактике инсульта и системных эмболий, что и Варфарин, но была более безопасна, так как сопровождалась меньшим числом больших кровотечений [16]. Анализ эффективности и безопасности низких доз Апиксабана и Ривароксабана в РКИ у больных ФП не проводился. Без проведения РКИ, доказывающих эффективность и безопасность сниженных доз Ривароксабана и Апиксабана, необоснованное внедрение в клиническую практику низких доз этих препаратов не может быть оправдано [19]. Врачи нередко назначают сниженные дозы без оснований, так как их волнует риск кровотечений на фоне терапии ПОАК. При этом следует учитывать тот факт, что пациенты опасаются инсультов в большей степени, чем кровотечений [19].

Таким образом, проблема назначения необоснованно низких доз ПОАК существует. Для верного выбора дозы антикоагулянта необходимо, в соответствии с инструкцией, учитывать возраст пациента, массу тела, сопутствующую патологию, функцию почек и сопутствующую терапию [1]. Следует помнить, что некоторые из перечисленных параметров могут быстро меняться (функция почек, сопутствующая терапия и др.). Необоснованное применение сниженных доз ПОАК может нанести вред пациентам [19]. Опасение из-за развития кровотечений не должно служить основанием для применения сниженных доз антикоагулянтов, а требует выявления и коррекции потенциально модифицируемых факторов риска кровотечений. При назначении ПОАК больным с неклапанной ФП целесообразно следовать официальным инструкциям к этим препаратам.

ВЫВОДЫ

1. В реальной амбулаторной клинической практике сниженные дозы ПОАК получали 30,7 % пациентов с ФП: Дабигатрана этексилат — 40,0 %, Апиксабан — 29,8 % и Ривароксабан — 25,6 % пациентов.
2. Необоснованно сниженные дозы ПОАК применялись у 17,7 % больных с неклапанной ФП: в том числе у 23,4 % пациентов, получавших Апиксабан, у 16,4 % больных, получавших Дабигатрана этексилат и у 15,6 % пациентов, получавших Ривароксабан.
3. У пациентов, которым назначались необоснованно сниженные дозы ПОАК, в сравнении с

больными, получавшими полные дозы ПОАК, частота больших кровотечений в анамнезе и риск кровотечений по шкале HAS-BLED выше, но эти больные не различались по риску развития инсульта, возрасту и функции почек.

4. Большинство пациентов, которым были назначены необоснованно низкие дозы ПОАК, имели высокий риск инсульта по шкале CHA₂DS₂VAS_c (85,3 %), и все эти пациенты имели потенциально модифицируемые факторы риска кровотечений.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Г. И. Борисову, И. Ма, Е. Ю. Петрищевой, Д. С. Скуридину за помощь в создании базы данных пациентов с фибрилляцией предсердий.

Acknowledgements

The authors would like to thank G. I. Borisov, I. Ma, E. Yu. Petrishcheva, D. S. Skuridin for helping to build a database of patients with atrial fibrillation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic surgery (EACTS) // Eur. Heart J. – 2020. – P. 1–126. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Фибрилляция и трепетание предсердий: Клинические рекомендации / одобрены Министерством здравоохранения Российской Федерации. 2020. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf (дата обращения: 15.01.2021).
3. Ruff C. T., Giugliano R. P., Braunwald E. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials // The Lancet. – 2014. – № 383. – P. 955–962. Doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
4. Steffel J., Verhamme P., Potpara T. S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // Eur. Heart J. – 2018. – № 39. – P. 1330–1393. Doi:10.1093/eurheartj/ehy136.

5. Steinberg B. A., Shrader P., Thomas L. et al. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry // *Journal of the American College of Cardiology*. 2016. – № 68. P. 2597–2604. Doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.966.

6. Ионин В. А., Бараишкова Е. И., Филатова А. Г. и др. Фибрилляция предсердий в когорте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбоэмболических осложнений // *Артериальная гипертензия*. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 192–201. Doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201.

7. Steinberg B. A., Shrader P., Pieper K. et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II) // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7, № 4. – P. e007633. Doi:10.1161/JAHA.117.007633.

8. Yao X., Noseworthy P. NOAC dosing and monitoring: really as simple as it seems? // *Heart*. – 2020. – Vol. 106, № 5. – P. 321–322. Doi:10.1136/heartjnl-2019-31.

9. Inappropriate non-vitamin K antagonist oral anticoagulants prescriptions: be cautious with dose reductions // M. S. Jacobs, M. van Hulst, Z. Campmans, R. G. Tieleman // *Netherlands Heart Journal*. – 2019. – № 27. – P. 371–377. Doi:10.1007/s12471-019-1267-9.

10. Cho M. S., Yun J. E., Park J. J. et al. Pattern and impact of off-label underdosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation who are indicated for standard dosing // *Am. Journal of Cardiology*. – 2020. – № 125. – P. 1332–1338. Doi: 10.1016/j.amjcard.2020.01.044.

11. Ono T., Ikemura N., Kimura T. et al. Contemporary trend of reduced-dose non-vitamin K anticoagulants in Japanese patients with atrial fibrillation: A cross-sectional analysis of a multicenter outpatient registry // *Journal of Cardiology*. – 2019. – № 73. – P. 14–21. Doi: 10.1016/j.jjcc.2018.09.003.

12. Xing L. Y., Barcella C. A., Sindet-Pedersen C. et al. Dose reduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A Danish nationwide cohort study // *Thrombosis Research*. – 2019. – № 178. – P. 101–109. Doi:10.1016/j.thromres.2019.04.007.

13. Kim I. S., Kim H. J., Kim T. H. et al. Appropriate doses of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in high-risk subgroups with atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis // *Journal of Cardiology*. – 2018. – № 72. – P. 284–291. Doi:10.1016/j.jjcc.2018.03.009.

14. Yao X., Shah N. D., Sangaralingham L. R. et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 69, № 23. – P. 2779–2790. Doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.600.

15. Nielsen P. B., Skjoth F., Søgaard M. et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: Propensity weighted nationwide cohort study // *BMJ* (Online). – 2017. – № 356. Doi: 10.1136/bmj.j510.

16. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – № 361. – P. 1139–1151. Doi: 10.1056/NEJMoa0905561.

17. Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – № 36. – P. 883–891. Doi: 10.1056/NEJMoa1009638.

18. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J. V. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrilla-

tion // *New Engl. J. of Med.* – 2011. – № 365. – P. 981–992. Doi: 10.1056/NEJMoa1107039.

19. Eikelboom J. W., Weitz J. I. «Real world» use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): Lessons from the Dresden NOAC registry // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – № 113. – P. 1159–1161. Doi: 10.1160/TH15-02-0158.

REFERENCES

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N et al. Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic surgery (EACTS) // *European Heart Journal*. 2020;1–126. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

2. Fibrillyaciya i trepetanie predserdij. Klinicheskie rekomendacii. 2020. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf (accessed: 15.01.2021).

3. Ruff C. T., Giugliano R. P., Braunwald E., Hoffman E. B., Deenadayalu N., Ezekowitz M. D., et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials // *The Lancet*. 2014;(383):955–962. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.

4. Steffel J., Verhamme P., Potpara T. S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* 2018;(39):1330–1393. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.

5. Steinberg B. A., Shrader P., Thomas L., Ansell J., Fonarow G. C., Gersh B. J. et al. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry // *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;(68):2597–2604. Doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.966.

6. Ionin V. A., Barashkova E. I., Filatova A. G., Baranova E. I., Shlyakhto E. V. Atrial fibrillation in St Petersburg cohort: frequency, risk factors, antiarrhythmic therapy and thromboembolism prevention // *Arterial'naya Gipertenziya=Arterial Hypertension*. 2020;26(2):192–201. (In Russ.). Doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201.

7. Steinberg B. A., Shrader P., Pieper K., Thomas L., Allen L. A., Ansell J. et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II) // *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4):e007633. Doi: 10.1161/JAHA.117.007633.

8. Yao X., Noseworthy P. NOAC dosing and monitoring: really as simple as it seems? // *Heart*. 2020;106(5):321–322. Doi: 10.1136/heartjnl-2019-31.

9. Jacobs M. S., van Hulst M., Campmans Z., Tieleman R. G. Inappropriate non-vitamin K antagonist oral anticoagulants prescriptions: be cautious with dose reductions // *Netherlands Heart Journal*. 2019;(27):371–377. Doi: 10.1007/s12471-019-1267-9.

10. Cho M. S., Yun J. E., Park J. J., Kim Y. J., Lee J., Kim H. et al. Pattern and impact of off-label underdosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation who are indicated for standard dosing // *American Journal of Cardiology*. 2020;(125):1332–1338. Doi: 10.1016/j.amjcard.2020.01.044.

11. Ono T., Ikemura N., Kimura T., Ueda I., Tanaka H., Tokuda H. et al. Contemporary trend of reduced-dose non-vitamin K anticoagulants in Japanese patients with atrial fibrillation: A cross-sectional analysis of a multicenter outpatient registry // *Journal of Cardiology*. 2019;(73):14–21. Doi: 10.1016/j.jjcc.2018.09.003.

12. Xing L.Y., Barcella C. A., Sindet-Pedersen C., Bonde A. N., Gislason G. H., Olesen J. B. Dose reduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A Danish nationwide cohort study // *Thrombosis Research*. 2019;(178):101–109. Doi: 10.1016/j.thromres.2019.04.007.
13. Kim I. S., Kim H. J., Kim T. H., Uhm J. S., Joung B., Lee M. H. et al. Appropriate doses of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in high-risk subgroups with atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis // *Journal of Cardiology*. 2018;(72):284–291. Doi: 10.1016/j.jcc.2018.03.009.
14. Yao X., Shah N.D., Sangaralingham L.R., Gersh B.J., Noseworthy P.A. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction // *J Amer Coll Cardiol*. 2017;69(23):2779–2790. Doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.600.
15. Nielsen P. B., Skjøth F., Søgaard M., Kjældgaard J. N., Lip G. Y. H., Larsen T. B. Effectiveness and safety of reduced dose non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: Propensity weighted nationwide cohort study // *BMJ (Online)*. 2017;356. Doi: 10.1136/bmj.j510.
16. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation // *New England Journal of Medicine*. 2009;(361):1139–1151. Doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
17. Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J., Pan G., Singer D. E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Non-valvular Atrial Fibrillation // *New England Journal of Medicine*. 2011;(365):883–891. Doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
18. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J. V., Lopes R. D., Hylek E. M., Hanna M. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation // *New England Journal of Medicine*. 2011;(365):981–992. Doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
19. Eikelboom J. W., Weitz J. I. Real world' use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACS): Lessons from the Dresden NOAC registry // *Thrombosis and Haemostasis*. 2015;(113):1159–1161. Doi: 10.1160/TH15-02-0158.

Информация об авторах

Ионин Валерий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), старший научный сотрудник НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7293-1144; **Близнюк Ольга Игоревна**, студент VI курса лечебного факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1017-4966; **Павлова Виктория Александровна**, клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8479-0331; **Баранова Елена Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), зав. НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8788-0076.

Information about authors

Ionin Valeriy A., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Senior Research Fellow of the Research Laboratory of Metabolic Syndrome of the Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7293-1144; **Bliznyuk Olga I.**, 6th-year Student of the Faculty of Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1017-4966; **Pavlova Viktoriya A.**, Clinical Resident of the Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8479-0331; **Baranova Elena I.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Head of the Research Laboratory of Metabolic Syndrome of the Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8788-0076.