

Антикоагулянтная терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике: необоснованное применение сниженных доз

Ионин В.А.^{1,2*}, Близнюк О.И.², Баранова Е.И.^{1,2}, Шляхто Е.В.^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Изучить частоту применения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) в реальной амбулаторной клинической практике в дозах, рекомендованных и не рекомендованных инструкциями препаратов.

Материал и методы. Из 10663 историй болезней пациентов, госпитализированных за 5 лет (2014-2018 гг.) в терапевтическую клинику ПСПбГМУ, проанализировано 1307 (12,3%) историй болезней пациентов с ФП, у которых оценен риск инсульта и кровотечений, обоснованность антикоагулянтной терапии (АКТ) на амбулаторном этапе.

Результаты. У 1261 (96,5%) пациентов выявлена неклапанная форма ФП, риск инсульта и системных эмболий – $4,7 \pm 1,5$ баллов (CHA₂DS₂-VASc), и 97,5% этих пациентов имели показания к АКТ. АКТ получали 54,1% (665/1229) пациентов при госпитализации в стационар. Варфарин получали 42,3% (281/665) пациентов. Международное нормализованное отношение на момент госпитализации в целевом диапазоне (2,0-3,0) было у 111 (39,5%) пациентов, принимающих варфарин. ПОАК на амбулаторном этапе получали 57,7% (384/665) больных ФП: ривароксабан – 180 (46,9%), дабигатран – 110 (28,6%) больных, апиксабан – 94 (24,5%). Выявлено частое применения необоснованно сниженных доз антикоагулянтов у пациентов, получавших ПОАК – 17,7% (68/384), в том числе, 22 (23,4%) для апиксабана, 18 (16,4%) для дабигатрана и 28 (15,6%) для ривароксабана ($p > 0,05$).

Заключение. У 42,3% больных с неклапанной ФП в реальной клинической практике используется варфарин, целевые значения МНО определены у 39,5% этих больных. ПОАК в амбулаторной практике применяются у 57,7% больных ФП, в том числе, у 17,7% пациентов в необоснованно сниженных дозах.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, апиксабан, дабигатран, ривароксабан, необоснованно низкие дозы антикоагулянтов.

Для цитирования: Ионин В.А., Близнюк О.И., Баранова Е.И., Шляхто Е.В. Антикоагулянтная терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике: необоснованное применение сниженных доз. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):206-211. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-04.

Anticoagulant Therapy in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation in Real Clinical Practice: in Appropriate Dose Reductions

Ionin V.A.^{1,2*}, Bliznuk O.I.², Baranova E.I.^{1,2}, Shlyakhto E.V.^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

² Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia

Aim. To study the frequency of administration of direct oral anticoagulant (DOACs) in doses recommended and not recommended by the instructions of the drugs in non-valve atrial fibrillation (AF) patients.

Material and methods. 10663 case histories of patients hospitalized for 5 years (2014-2018) were studied, 1307/10663 (12,3%) case histories of patients with AF were selected. In patients with AF, the risk of stroke and systemic embolism, the risk of bleeding, the anticoagulant therapy (ACT) recommended at the prehospital stage and its adequacy was evaluated.

Results. 1261/1307 (96,5%) patients had a non-valve AF. The risk of stroke and systemic embolism was $4,7 \pm 1,5$ (CHA₂DS₂-VASc), 97,5% of patients with non-valve AF (1229/1261) needed ACT. Only 665/1229 (54,1%) patients with AF received ACT at the time of hospitalization and 578/1229 (47,0%) of patients did not receive ACT. Before hospitalization 281/665 (42,3%) patients received vitamin K antagonist (warfarin). The international normalized ratio in the target range (2,0-3,0) was in 111/281 (39,5%) patients. 57,7% (384/665) outpatients with AF received NOAC: rivaroxaban - 180/384 (46,9%) patients, dabigatran etexilate – 110/384 (28,6%) patients, apixaban – 94/384 (24,5%) patients. Inappropriate reduced doses of DOAC were revealed in 68/384 (17,7%) patients: apixaban – 23,4%, dabigatran – 16,4% and rivaroxaban – 15,6% ($p > 0,05$).

Conclusion. In real clinical practice 42,3% AF patients used warfarin, only 39,5% of them had INR in target values. DOAC in inappropriate reduced doses used 17,7% patients.

Keywords: atrial fibrillation, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, inappropriate dose reduction.

For citation: Ionin V.A., Bliznuk O.I., Baranova E.I., Shlyakhto E.V. Anticoagulant Therapy in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation in Real Clinical Practice: in Appropriate Dose Reductions. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):206-211. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-04.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ionin.va@gmail.com

Received/Поступила: 13.07.2020

Accepted/Принята в печать: 12.08.2020

Введение

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в мире увеличивается, а осложнения этой аритмии и смертность, обусловленная ФП, представляют большую проблему для здравоохранения [1]. У пациентов с ФП риск развития инсульта в 5 раз выше, чем в популяции, а профилактика инсульта и системных эмболий – одно из основных направлений терапии пациентов с ФП [2]. Антикоагулянтная терапия (АКТ) снижает риск тромбоемболий и смерти у пациентов с ФП [2]. При неклапанной ФП АКТ показана при высоком риске инсульта – при наличии ≥ 2 баллов у мужчин и ≥ 3 баллов у женщин по шкале CHA₂DS₂-VASc. Пациентам с 1 баллом (мужчины) или 2 баллами (женщины) рекомендуется рассмотреть АКТ, а при низком риске инсульта (0 баллов у мужчин и 1 балл у женщин) антитромботическая терапия не показана [2]. Антагонисты витамина К (АВК), в том числе, варфарин, эффективно снижают риск тромбоемболических событий у пациентов с ФП, однако применение АВК ассоциировано с увеличением риска больших кровотечений [3]. Кроме того, применение варфарина сопряжено с рядом сложностей: трудности подбора дозы и поддержание целевого уровня гипокоагуляции в течение длительного времени, необходимость лабораторного контроля, взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами [3]. Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) сопоставлена с варфарином в крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РКИ), включавших более 150 тыс. пациентов. Эти РКИ продемонстрировали, что ПОАК, как минимум, не менее эффективны, чем варфарин в предупреждении инсульта у больных ФП и при лечении венозных тромбоемболий, но применение ПОАК более безопасно, так как ассоциируется с меньшим числом больших кровотечений, в том числе, внутричерепных [4]. ПОАК удобны в применении, так как назначаются в фиксированных дозах без рутинного мониторингования лабораторных показателей, характеризующих коагуляцию. Вместе с тем следует модифицировать дозы ПОАК с учетом некоторых клинических ситуаций: сниженной функции почек, старческого возраста, низкого веса пациентов и применения ряда лекарственных препаратов. Клинические рекомендации по ФП и инструкции к лекарственным препаратам, применявшиеся до 2020 г., предписывали применение сниженных доз ПОАК при следующих условиях: ривароксабан (15 мг/д) при клиренсе креатинина 15-50 мл/мин; апиксабан (2,5 мг 2 р/сут) – при наличии, как минимум, двух из следующих трех критериев: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг и концентрация креатинина в плазме крови ≥ 133 мкмоль/л, дабигатран (110 мг 2 р/сут) – у больных 80 лет и старше [2]. В соответствии

с инструкцией по применению дабигатрана от 2017 г., принятой в России, у больных с ФП с целью предупреждения инсульта и системных эмболий по усмотрению врача доза препарата может быть снижена до 220 мг/д при наличии одного или нескольких условий: возраст пациента 75-80 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 кровотечений. Использование сниженных доз ПОАК обосновано результатами РКИ или данными по фармакокинетике/фармакодинамике препаратов. Однако в реальной клинической практике ПОАК нередко используются в необоснованно низких дозах, что клиницисты оправдывают заповедью «не навреди» [5]. Ранее регуляторные органы выражали озабоченность частым применением необоснованно низких доз ПОАК и последствиями этого неадекватного лечения больных ФП [5]. В настоящее время применение ПОАК в мире и в России прогрессивно увеличивается [6, 7], вместе с тем частота назначения сниженных доз ПОАК и их обоснованность у больных с неклапанной ФП в России изучена недостаточно вследствие отсутствия единых регистров и популяционных наблюдений.

Цель исследования – изучить частоту применения ПОАК у больных с неклапанной ФП в реальной амбулаторной клинической практике в дозах, рекомендованных и не рекомендованных инструкциями для препаратов.

Материал и методы

Проанализировано 10663 историй болезней пациентов, госпитализированных за 5 лет (2014-2018 гг.) в клинику факультетской терапии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, из которых отобрано 1307 (12,3%) историй болезней пациентов с ФП. У больных ФП оценен риск инсульта и системных эмболий, риск кровотечений, рекомендованная АКТ и ее адекватность, которая оценивалась в соответствии с инструкцией к этим препаратам.

Показатели распространенности признаков представлены в виде абсолютных и относительных величин. Сравнение частотных величин проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Статистический анализ был выполнен с помощью программного обеспечения StatPlus: macPro 7.0 (Analyst Soft Inc.).

Результаты

При анализе историй болезней установлено, что из 1307 пациентов с ФП клапанный генез (механиче-

ского протеза клапана, митральный стеноз умеренной или тяжелой степени) имел место у 46 (3,5%) больных, а неклапанной – у 1261 (96,5%). Риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc у больных с неклапанной ФП составил 4,7±1,5 баллов. Терапия антикоагулянтами была показана у 1127 из 1261 (89,4%) больных с неклапанной ФП, так как эти пациенты имели высокий риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc (≥2 баллов у мужчин, ≥3 баллов у женщин). Следовало рассмотреть АКТ у 102 из 1261 (8,1%) больных с неклапанной ФП и умеренным риском инсульта (1 балл у мужчин, 2 балла у женщин). Доля пациентов с низким риском инсульта (0 баллов у мужчин, 1 балл у женщин), составила 2,5% (n=32). Таким образом, назначить или рассмотреть АКТ при отсутствии противопоказаний нужно было у 1229 (97,5%) пациентов с неклапанной ФП. Однако из этих 1229 пациентов АКТ на момент госпитализации в стационар получали лишь 665 (54,1%) пациентов. Риск кровотечений по шкале HAS-BLED у больных с неклапанной ФП составил 1,6±1,1 балл. 1058 (83,9%) пациентов с неклапанной ФП имели невысокий риск кровотечений (<3 баллов), 203 (16,1%) – высокий риск (≥3 баллов), который нередко был обусловлен модифицируемыми факторами.

Распределение пациентов по получаемой АКТ представлено в табл. 1.

Ривароксабан в дозе 20 мг/д принимали 134 из 180 (74,5%) пациентов, в сниженной дозе – 46 (25,5%). Дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут рекомендован 66 из 110 (60,0%) пациентов, в сниженной дозе (110 мг 2 р/сут) – у 44 (40,0%). Аписабан в дозе 5 мг 2 р/сут рекомендован 66 из 94 (70,2%) пациентов, в сниженной дозе 2,5 мг 2 р/сут – 28 (29,8%). Необоснованно сниженные дозы антикоагулянтов получали 68 из 384 (17,7%) пациентов, принимающих ПОАК (табл. 2): аписабан – 22 (23,4%), дабигатран – 18 (16,4%), ривароксабан – 28 (15,6%).

Table 1. Distribution of patients according to the received anticoagulant therapy (n = 665)

Таблица 1. Распределение пациентов по получаемой АКТ (n=665)

АКТ	Частота
Варфарин, n (%) из них:	281 (42,3)
МНО 2-3	111 (39,5)
МНО <2,0	126 (44,8)
МНО >3,0	39 (13,9)
МНО не определялось	5 (1,8)
ПОАК, n (%) из них:	384 (57,7)
Ривароксабан	180 (46,9)
Дабигатрана этексилат	110 (28,6)
Аписабан	94 (24,5)

АКТ – антикоагулянтная терапия, МНО – международное нормализованное отношение, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

Обсуждение

Одно из основных направлений в лечении больных с ФП – предупреждение инсультов и системных эмболий с помощью применения антикоагулянтов [2]. Хорошо контролируемая терапия варфарином высокоэффективна и ассоциирована со снижением риска инсульта на 64%, а смертности – на 26% в сравнении с плацебо, но сочетается с повышением риска больших кровотечений [8]. При лечении варфарином требуется регулярный лабораторный контроль, необходимо учитывать его взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищевыми продуктами. Существуют значительные сложности поддержания целевого уровня гипокоегуляции (МНО 2,0-3,0), а время терапевтического диапазона должно составлять более 70% [3]. В нашем исследовании 42,3% больных, которым на амбулаторном этапе лечения были назначены антикоагулянты, получали варфарин. В РКИ, сопоставлявших эффективность и безопасность ПОАК с варфарином, время терапевтического диапазона для варфарина составило 55-66% [9-11]. В реальной клинической практике время терапевтического диапазона на фоне лечения варфарином, как правило, ниже. По данным анализа антикоагулянтной терапии у больных ФП в нескольких городах России, достижение целевого МНО на фоне лечения варфарином не превышает 40% [12]. Эти данные полностью согласуются с результатами нашего исследования, в котором целевой уровень МНО на момент госпитализации в стационар был зарегистрирован у 39,5% пациентов с ФП, и демонстрируют большие сложности, возникающие при терапии АВК в реальной клинической практике. Исходя из этого, у пациентов с неклапанной ФП все чаще используются ПОАК, о чем свидетельствуют данные регистра GLORIA-AF [6]. ПОАК в реальной клинической практике и в РКИ по сравнению с АВК продемонстрировали не меньшую эффективность, а нередко – и более высокую, и, несомненно, более высокую безопасность [13-17]. При этом частота геморрагических инсультов и внутримозговых кровоизлияний при применении ПОАК значительно ниже в сравнении с варфарином, а терапия дабигатрана этексилатом характеризуется снижением риска ишемического инсульта на 24% [13-17].

В нашем исследовании ПОАК получали 57,7% больных пациентов с неклапанной ФП. Выявлено частое применение необоснованных доз ПОАК на амбулаторном этапе лечения, причем, большинству пациентов (57,6%) назначали неоправданно сниженные дозы ПОАК, и небольшому числу больных (23,1%) была рекомендована стандартная доза ПОАК при наличии показаний для снижения дозы.

Использование необоснованно сниженных доз ПОАК – актуальная проблема современной кардио-

Table 2. Direct oral anticoagulants used at the outpatient stage of treatment of patients with nonvalvular atrial fibrillation admitted to the hospital (n=665)

Таблица 2. Прямые оральные антикоагулянты, применявшиеся на амбулаторном этапе лечения пациентов с неклапанной ФП, госпитализированных в стационар (n=665)

Параметр	Ривароксабан (n=180)	Апиксабан (n=94)	Дабигатран (n=110)
Полная доза, n (%)	134 (74,5)*	66 (70,2)	66 (60,0)
Назначение полной дозы при наличии показаний к снижению дозы, n (%)	20 (14,9)	8 (12,1)	10 (15,2)
Назначение полной дозы при показании к снижению дозы по усмотрению врача, n (%)	0	0	18 (27,3)
Сниженная доза, n (%)	46 (25,5)*	28 (29,8)	44 (40,0)
Наличие показаний для снижения дозы, n (%)	18 (39,1)*	6 (21,4)	7 (15,9)
Назначение сниженной дозы при показании к снижению по усмотрению врача, n (%)	0	0	19 (43,2)
Необоснованное снижение доз, n (%)	28 (60,9)	22 (78,6)**	18 (40,9)

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты
*p<0,05, **p<0,01 – по сравнению с группой дабигатрана

логии [18]. Врачи различных стран нередко назначают пациентам с ФП необоснованно низкие дозы ПОАК без достаточных оснований, опасаясь нежелательных явлений – кровотечений. Результаты исследований, касающиеся применения необоснованно сниженных доз ПОАК, во многом схожи, несмотря на то, что исходные характеристики пациентов западных стран и стран Востока различаются [5]. Согласно данным исследования, выполненного в Ирландии и посвященного анализу обоснованности назначения доз антикоагулянтов у больных с ФП, у 20,4% пациентов доза ПОАК была выбрана неверно, причем, наиболее распространенной ошибкой (92,9%) являлось назначение неоправданно низкой дозы ПОАК [19]. По данным проспективного регистра ORBIT-AFII (США) низкие дозы ПОАК назначались одному из 7 пациентов с ФП, и у 57% из них назначение редуцированных доз было необоснованным [20]. В Нидерландах по данным M.S. Jacobs и соавт. низкие дозы ПОАК применялись у 14,8% пациентов с ФП [21], в Датском национальном когортном исследовании, включавшем 24489 пациентов с ФП, сниженные дозы ПОАК получали 12,2% больных [18]. По данным когортного исследования, проведенного в Японии, необоснованно сниженная доза применялась у 14,4% пациентов с ФП [22]. В 2020 г. опубликованы данные Национальной системы здравоохранения Кореи (National Health Insurance Service), продемонстрировавшие, что 51,9% пациентов с ФП, которым показано применение стандартных доз ПОАК, получали неоправданно низкие дозы этих препаратов [23].

Какие факторы ассоциированы наиболее часто с применением неоправданно сниженных доз ПОАК? По нашим данным к таким факторам относится применение апиксабана, так как среди больных, получавших сниженные дозы ПОАК, необоснованное применение низких доз апиксабана было наиболее частым

(78,6%), хотя при сравнении долей необоснованного применения антикоагулянтов среди всех когорт пациентов, получавших ПОАК, статистическая значимость этого различия исчезает (апиксабан – 23,4%; дабигатран – 16,4% и ривароксабан – 15,6%). По данным литературы неоправданно сниженные дозы чаще использовались у пациентов, которым рекомендовали апиксабан (41,4%) и ривароксабан (35,0%), значительно реже необоснованно редуцированные дозы применялись у пациентов, которые получали дабигатран (10,4%) [21]. По данным японских исследователей также реже всего в необоснованно сниженных дозах применялся дабигатран (4,4%), значительно чаще в низких дозах без достаточных оснований использовались ривароксабан, эдоксабан и апиксабан (12,8%, 17,0% и 19,6% соответственно) [22]. При использовании сниженных доз ПОАК следует принимать во внимание также то, что эффективность и безопасность низких доз этих препаратов изучена в разной степени. В РКИ сниженную дозу дабигатрана 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 [13-17]. Терапия больных ФП сниженной дозой дабигатрана (110 мг 2 р/сут) была столь же эффективна в профилактике инсульта и системных эмболий, что и варфарином, но была более безопасна, так как сопровождалась меньшим числом больших кровотечений [14]. Анализ эффективности и безопасности низких доз апиксабана и ривароксабана в РКИ у больных ФП не проводился.

Наиболее частая причина необоснованного применения сниженных доз ПОАК – боязнь кровотечений. Вместе с тем современные рекомендации подчеркивают, что высокий риск кровотечений не является ос-

нованием для назначения антикоагулянтов пациентам с ФП и высоким риском инсульта, так как польза от терапии антикоагулянтами (особенно ПОАК) превышает негативные последствия кровотечений [24]. Следует подчеркнуть, что терапия ПОАК, назначенная в соответствии с действующими инструкциями к препаратам, значительно более безопасна, чем терапия варфарином, с которым проводилось сопоставление в РКИ. В частности, риск внутричерепных кровоизлияний на фоне дабигатрана был на 72% ниже, чем на фоне применения варфарина, на фоне апиксабана – на 58% ниже, а при использовании ривароксабана – на 33% ниже [13-17]. Кроме этого, в нашем исследовании все пациенты, у которых дозы ПОАК были необоснованно снижены, имели модифицируемые факторы риска кровотечений (АГ, применение нестероидных противовоспалительных средств), и после их коррекции риск геморрагий у них мог бы стать невысоким. Применение необоснованно сниженных доз ПОАК у больных ФП нередко снижает эффективность применения антикоагулянтов. Наблюдение в течение 6 мес в рамках Датского регистра показало, что использование сниженных доз коррелировало с развитием инфаркта миокарда, хронической болезни почек, внутричерепных кровоизлияний и кровотечений [18]. Применение в регистре ORBIT-AFII необоснованно сниженных доз ривароксабана и апиксабана ассоциировалось с неблагоприятными тромбоемболическими исходами, включая смерть пациентов [20]. У больных с почечной дисфункцией применение неоправданно низких доз ПОАК ассоциировалось с увеличением риска инсульта, особенно у пациентов, которые получали терапию апиксабаном [25]. Мета-анализ, проведенный I.S. Kim с соавт., продемонстрировал, что у пациентов с ФП высокого риска, которым впервые назначались стандартные дозы ПОАК, эти препараты были более эффективны и безопасны, чем варфарин, и на фоне их применения смертность была ниже, чем на фоне варфарина [26]. Назначение сниженных доз ПОАК сопровождалось утратой этих преимуществ в сравнении с варфарином [26], эти данные об утрате преимуществ в эффективности апиксабана в сниженных дозах в сравнении с варфарином подтвердили M.S. Cho с соавт. [23]. Такие результаты в какой-то степени можно объяснить данными по фармакокинетике апиксабана, которые демонстрируют, что концентрация апиксабана в плазме при режиме применения 2,5 мг 2 р/сут со-

ставляет менее, чем половина концентрации при режиме использования 5 мг 2 р/сут [27].

Таким образом, по мнению J.W. Eikelboom и J.I. Weitz, применение сниженных доз некоторых ПОАК может нанести вред пациентам [28]. Без проведения РКИ, доказывающих эффективность и безопасность редуцированных доз отдельных антикоагулянтов (ривароксабана, апиксабана), необоснованное внедрение в клиническую практику низких доз этих препаратов не может быть оправдано [28]. При назначении ПОАК больным с неклапанной ФП целесообразно следовать официальным инструкциям к этим препаратам.

Заключение

Таким образом, проблема назначения необоснованно низких доз ПОАК в реальной клинической практике существует. Необоснованно сниженные дозы прямых оральных антикоагулянтов применялись у 17,7% больных с неклапанной ФП: в том числе апиксабан – у 23,4% пациентов, дабигатрана этексилат – у 16,4% и ривароксабан – у 15,6% больных. Для верного выбора дозы антикоагулянта необходимо учитывать возраст пациента, массу тела, сопутствующую патологию, функцию почек и сопутствующую терапию. 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. При назначении ПОАК больным с неклапанной ФП целесообразно следовать официальным инструкциям к этим препаратам.

Благодарность: Авторы статьи выражают благодарность Петрищевой Е.Ю., Ма И., Борисову Г.И., Скуридину Д.С. за помощь в создании базы пациентов с ФП.

Acknowledgments: The authors are grateful to Petrishcheva E.Yu., Ma I., Borisov G.I., Skuridin D.S. for helping to create a database of patients with atrial fibrillation.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда №17-75-30052.

Funding: The study was funded by a grant of the Russian Scientific Foundation №17-75-30052.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019 (Executive Summary). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020;6:7-9. DOI:10.1093/ehjqcco/qcz065.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(5):e1-e88. DOI:10.1093/ejcts/ezw313.
3. de Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III): Position paper of the ESC working group on thrombosis - Task force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost*. 2013;110:1087-107. DOI:10.1160/TH13-06-0443.
4. Ruff CT, Giugliano RP, 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. *Lancet*. 2014;383:955-62. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
5. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2597-604. DOI:10.1016/j.jacc.2016.09.966.
6. Mazurek M, Halperin JL, Huisman MV, et al. Antithrombotic treatment for newly diagnosed atrial fibrillation in relation to patient age: the GLORIA-AF registry programme. *Europace*. 2020;22:47-57. DOI:10.1093/europace/euz278.
7. Ionin VA, Barashkova EI, Filatova AG, et al. Atrial fibrillation in St Petersburg cohort: frequency, risk factors, antiarrhythmic therapy and thromboembolism prevention. *Arterial Hypertension*. 2020;26:192-201 (In Russ.) [Ионин В.А., Барашкова Е.И., Филатова А.Г., и др. Фибрилляция предсердий в когорте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбоземболических осложнений. Артериальная гипертензия. 2020;26(2):192-201]. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-2018.
8. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67. DOI:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
9. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: An analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376:975-83. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61194-4.
10. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for Stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;127:2166-76. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.142158.
11. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, et al. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *J Am Heart Assoc*. 2013;2. DOI:10.1161/JAHA.112.000067.
12. Loukianov MM, Martsevich SY, Yakushin SS, et al. The control of international normalised ratio in patients with atrial fibrillation treated with warfarin in outpatient and hospital settings: Data from RECVASA registries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14:40-6 (In Russ.) [Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., и др. Контроль показателя международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной практике (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(1):40-6]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-1-40-46
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363:1875-6. DOI:10.1056/NEJM1007378.
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
17. Lip GYH, Clemens A, Noack H, et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran: A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost*. 2014;111:933-42. DOI:10.1160/TH13-09-0734.
18. Xing LY, Barcella CA, Sindet-Pedersen C, et al. Dose reduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A Danish nationwide cohort study. *Thromb Res*. 2019;178:101-9. DOI:10.1016/j.thromres.2019.04.007.
19. Pharithi RB, Ranganathan D, O'Brien J, et al. Is the prescription right? A review of non-vitamin K antagonist anticoagulant (NOAC) prescriptions in patients with non-valvular atrial fibrillation. Safe prescribing in atrial fibrillation and evaluation of non-vitamin K oral anticoagulants in stroke prevention (SAFE-NOACS) group. *Ir J Med Sci*. 2019;188:101-8. DOI:10.1007/s11845-018-1837-7.
20. Steinberg BA, 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; 7(4):e007633. DOI:10.1161/JAHA.117.007633.
21. Jacobs MS, van Hulst M, Campmans Z, et al. Inappropriate non-vitamin K antagonist oral anticoagulants prescriptions: be cautious with dose reductions. *Neth Heart J*. 2019;27:371-7. DOI:10.1007/s12471-019-1267-9.
22. 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. *J Cardiol*. 2019;73:14-21. DOI:10.1016/j.jcc.2018.09.003.
23. Cho MS, Yun JE, Park JJ, 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 J Cardiol*. 2020;125:1332-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2020.01.044.
24. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, 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(16):1330-93. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136.
25. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(23):2779-90. DOI:10.1016/j.jacc.2017.03.600.
26. Kim IS, Kim HJ, Kim TH, et al. Appropriate doses of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in high-risk subgroups with atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *J Cardiol*. 2018;72:284-91. DOI:10.1016/j.jcc.2018.03.009.
27. Frost C, Nepal S, Wang J, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76:776-86. DOI:10.1111/bcp.12106.
28. Eikelboom JW, Weitz JI. "Real world" use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACS): Lessons from the dresden NOAC registry. *Thromb Haemost*. 2015;113:1159-61. DOI:10.1160/TH15-02-0158.

About the Authors / Информация об авторах

Ионин Валерий Александрович [Valery A. Ionin]

eLibrary SPIN 4882-7962, ORCID 0000-0001-7293-1144

Близнюк Ольга Игоревна [Olga I. Bliznyuk]

eLibrary SPIN 9444-2993, ORCID 0000-0002-1017-4966

Баранова Елена Ивановна [Elena I. Baranova]

eLibrary SPIN 2569-0316, ORCID 0000-0002-8788-0076

Шляхто Евгений Владимирович [Evgeniy V. Shlyakhto]

eLibrary SPIN 6679-7621, ORCID 0000-0003-2929-0980