

Обзорная статья / Review article

Систематические ошибки в выборе дозы прямых пероральных антикоагулянтов: актуальность проблемы и подходы к ее решению

С.Р. Гиляревский^{1⊠}, https://orcid.org/0000-0002-8505-1848, sqilarevsky@rambler.ru

Н.Г. Бенделиани², https://orcid.org/0000-0003-3102-1958, n.bendo@mail.ru

М.В. Голшмид¹, https://orcid.org/0000-0002-9865-4998, golshmid@yandex.ru

И.М. Кузьмина³, https://orcid.org/0000-0001-9458-7305, kuzmina.sklif@gmail.com

- 1 Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
- ² Институт коронарной и сосудистой хирургии Национального медицинского исследовательского центра сердечнососудистой хирургии имени А.Н. Бакулева; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8, корп. 4
- ³ Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21

Резюме

В статье представлены современные данные о частоте применения прямых пероральных антикоагулянтов (дабигатрана, ривароксабана, апиксабана и эдоксабана) в нерекомендуемых низких дозах. Дается обоснование актуальности проблемы обеспечения максимальной эффективности применения антикоагулянтов в клинической практике с учетом высокой распространенности фибрилляции предсердий и фармакологических характеристик наиболее часто применяемых препаратов. Обсуждаются последствия такого необоснованного снижения доз антикоагулянтов у пациентов пожилого и старческого возраста. Приводятся результаты недавно выполненных обсервационных исследований, в ходе выполнения которых оценивалась связь между применением прямых пероральных антикоагулянтов и риском развития неблагоприятных клинических исходов. Обсуждаются данные о связи между применением необоснованно сниженных доз антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые недавно были получены в ходе выполнения регистра GARFIELD-AF. Приводятся данные о достаточно высокой вариабельности концентрации прямых пероральных антикоагулянтов. Особое место в статье уделяется частоте применения апиксабана в необоснованно сниженной дозе, а также последствиям использования нерекомендуемых доз апиксабана. Подчеркивается необоснованность попыток дополнительного снижения риска развития кровотечений за счет необоснованного снижения доз апиксабана, учитывая устойчивые данные о высокой безопасности применения апиксабана в рекомендуемых дозах, а также возможном снижении эффекта при нерекомендуемом снижении его дозы. Приведены данные о критериях снижения доз, которые приняты в разных странах. Обсуждаются предлагаемые термины для обозначения разных доз прямых пероральных антикоагулянтов в зависимости от их изученности в ходе выполнения крупных рандомизированных исследований.

Ключевые слова: прямые пероральные антикоагулянты, нерекомендуемые сниженные дозы, фибрилляция предсердий, апиксабан, ривароксабан, дабигатран

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Бенделиани Н.Г., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Систематические ошибки в выборе дозы прямых пероральных антикоагулянтов: актуальность проблемы и подходы к ее решению. Медицинский совет. 2021;(14):68-76. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-68-76.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании Pfizer. Это никак не повлияло на мнение авторов.

Systematic errors in the choice of dose level of direct oral anticoagulants: urgency of an issue and approaches to its solution

Sergey R. Gilyarevskiy^{1⊠}, https://orcid.org/0000-0002-8505-1848, sgilarevsky@rambler.ru

Nana G. Bendeliani², https://orcid.org/0000-0003-3102-1958, n.bendo@mail.ru

Maria V. Golshmid¹, https://orcid.org/0000-0002-9865-4998, golshmid@yandex.ru

Irina M. Kuzmina³, https://orcid.org/0000-0001-9458-7305, kuzmina.sklif@gmail.com

- ¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia
- ² Institute for Coronary and Vascular Surgery of A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; 8, Bldg. 4, Leninskiy Ave., Moscow, 119049, Russia
- ³ Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medicine; 3, Bldq. 21, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

Abstract

The article presents updated information on the frequency of use of non-recommended low dosing of direct oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban). It gives substantiation of the urgency of the issue of providing the maximum efficiency of the use of anticoagulants in clinical practice, taking into account the high prevalence of atrial fibrillation and the pharmacological characteristics of the most commonly used drugs. The effects of such an unreasonable reduction in anticoaqulant doses in elderly and senile patients are discussed. The results of recent observational studies that assessed the relationship between the use of direct oral anticoagulants and the risk of adverse clinical outcomes are presented. The data on the relationship between the use of unreasonably low dosing of anticoagulants in patients with atrial fibrillation, which were recently obtained during the implementation of the GARFIELD-AF registry, are discussed. The data on a rather high variability of concentrations of direct oral anticoagulants are presented. The frequency of using apixaban in an unreasonably reduced dose, as well as the effects of using non-recommended doses of apixaban hold a specific place in the article. The unreasonableness of attempts to further reduce the risk of bleeding due to unreasonable reduction of apixaban dosing is emphasized, taking into account the stable data on the high safety of recommended dosing of apixaban, as well as the possible decrease in the effect if the dose reduction is not recommended. The data on the criteria for dose reduction, which are adopted in different countries, are presented. The proposed terms to designate different doses of direct oral anticoagulants, depending on their study in the course of large, randomized trials are discussed.

Keywords: direct oral anticoagulants, non-recommended low doses, atrial fibrillation, apixaban, rivaroxaban, dabigatran

For citation: Gilyarevskiy S.R., Bendeliani N.G., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. Systematic errors in the choice of the dose of direct oral anticoaqulants: urgency of an issue and approaches to its solution. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2021;(14):68-76. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-68-76.

Conflict of interest: the article was prepared with support from Pfizer. That doesn't really affect the authors' opinion one way or the other.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) остается наиболее распространенной устойчивой аритмией, которая сопровождается увеличением риска развития осложнений сердечно-сосудистых и сосудисто-мозговых заболеваний, а также смертности от осложнений таких заболеваний и общей смертности, деменции и кровотечений [1-3]. Установлено, что наличие ФП примерно в 5 раз увеличивает риск развития инсульта, и почти у каждого третьего пациента с ишемическим инсультом регистрируется ФП [4, 5]. Более того, ежегодно около 30% пациентов с ФП госпитализируются [6].

Отсутствие необходимости в наблюдении за эффективностью терапии с помощью лабораторных показателей, а также в подборе доз прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) относится к несомненным преимуществам препаратов, принадлежащих к такому классу, но в то же время обусловливает необходимость назначения их в строго определенной рекомендуемой дозе и ее ежедневный прием. К сожалению, в клинической практике ППОАК нередко назначают в дозах, не соответствующих рекомендуемым. Так, по данным нескольких обсервационных исследований, включавших пациентов, которые ранее были госпитализированы, частота назначения нерекомендуемых доз ППОАК достигает от 16 до 37% [7-11].

ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ДОЗ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ **АНТИКОАГУЛЯНТОВ**

Следует, по-видимому, согласиться с A. Rubboli, который предлагает в зависимости от особенностей доказательной информации об эффектах определенных доз ППОАК различать термины «более и менее высокая доза ППОАК» и «полная и сниженная доза ППОАК» [12]. При обозначении доз дабигатрана по 150 или 110 мг 2 раза в сутки, эффективность применения которых в ходе выполнения исследования RE-LY оценивалась в двух группах пациентов со сходными характеристиками, по мнению эксперта, правильнее говорить о назначении более и менее высокой дозы ППОАК [13]. Вместе с тем в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48 у пациентов с разными характеристиками использовали сходный по интенсивности режим применения ППОАК, который в зависимости от характеристик пациентов достигался за счет использования разных доз ингибиторов Ха-фактора, т. е. полной или сниженной дозы. Напомним, что в таких исследованиях ривароксабан применяли по 20 или 15 мг 1 раз в день, апиксабан - по 5 или 2,5 мг 2 раза в день и эдоксабан по 60 или 30 мг 1 раз в день. Очевидно, что доза дабигатрана выбирается по усмотрению врача (за исключением пациентов 80 лет и старше или пациентов, принимающих верапамил, которым может назначаться только доза 110 мг 2 раза в день), в то время как назначение определенной дозы ингибиторов Ха-фактора зависит от наличия или отсутствия у пациента критерия снижения дозы. Следует отметить, что в соответствии с клиническими рекомендациями, принятыми в разных странах, показания для использования ППОАК в сниженной (для ингибиторов Ха-фактора) или менее высокой дозе (для дабигатрана) могут несколько различаться (табл.) [14-18].

Появляется все больше данных о высокой частоте назначения апиксабана в нерекомендуемой сниженной дозе. Так, результаты недавно выполненного в Австралии ретроспективного обсервационного исследования, основанного на анализе записей в электронных медицинских картах 1 882 пациентов с ФП, которым в период с декабря 2013 г. по ноябрь 2019 г. в 6 стационарах назначали ППОАК для профилактики тромбоэмболических осложнений, свидетельствовали о высокой частоте использования нерекомендуемых доз препаратов, относящихся к такому классу [19]. Частота назначения нерекомендуемых доз достигала 28,9%. В большинстве случаев использование нерекомендуемых доз было обусловлено применением нерекомендуемых сниженных доз: при использовании апиксабана, дабигатрана и ривароксабана такие дозы были назначены в 22,9; 7,1 и 25,1% случаев соответственно. Независимыми прогностическими факторами назначения недостаточно высокой дозы апиксабана были более пожилой возраст (стандартизованное отношение шансов - ОШ 1,63 при 95% ДИ от 1,47 до 1,81), более высокая концентрация креатинина в крови (стандартизованное ОШ 1,13 при 95% ДИ от 1,08 до 1,19), большее число применяемых лекарственных препаратов при выписке (стандартизованное ОШ 1,08 при 95% ДИ от 1,04 до 1,11) и назначение ППОАК до госпитализации (стандартизованное ОШ 1,63 при 95% ДИ от 1,12 до 2,38).

ДАННЫЕ О ПРИМЕНЕНИИ АПИКСАБАНА В СНИЖЕННОЙ ДОЗЕ В ХОДЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ARISTOTLE

В ходе выполнения исследования ARISTOTLE сниженную дозу апиксабана 2,5 мг 2 раза в день или «сниженную дозу» плацебо к апиксабану принимали 4,7 и 4,4% пациентов соответственно [20]. Следует, однако, напомнить, что применение сниженной дозы апиксабана обусловливает достижение менее высокой концентрации препарата в крови. Так, у здоровых добровольцев прием апиксабана по 2,5 мг 2 раза в день в течение 7 дней сопровождался более чем в 2 раза более низкой максимальной и минимальной концентрацией препарата в крови: так, при приеме апиксабана по 2,5 мг 2 раза в день такие концентрации составляли 62,3 и 49,6 нг/мл соответственно, а при приеме по 5 мг 2 раза в день — 128,5 и 49,6 нг/мл соответственно [21].

Представляют интерес и результаты анализа концентрации апиксабана в крови у участников РКИ ARISTOTLE, которые принимали сниженную на основании определенных критериев дозу (табл.) [22]. Так, в соответствии с протоколом исследования дозу апиксабана следовало снижать до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии хотя бы 2 из 3 таких критериев, как возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее и концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л и более. В анализ были включены данные о 18 073 участниках исследования, у которых доза исследуемого препарата была выбрана в соответствии с указанными критериями. В ходе выполнения анализа сравнивали влияние приема апиксабана в обоснованно сниженной дозе с приемом полной дозы на фармакокинетические показатели, а также на концентрацию в крови D-димера

и фрагментов протромбина 1 + 2 в крови и частоту развития неблагоприятных клинических исходов. У пациентов, которые принимали сниженную доза апиксабана (n = 751), по сравнению с пациентами, принимавшими дозу 5 мг 2 раза в день (n = 17 322), экспозиция препарата была меньше (после достижения равновесной концентрации медиана площади под кривой «концентрация — время» составляла 2 720 и 3 599 нг/мл соответственно, р < 0,0001). В подгруппе пациентов, у которых было не менее 2 критериев снижения дозы, снижение концентрации D-димера и фрагментов протромбина 1 + 2 было сходным с таковым в подгруппе пациентов, которые принимали полную дозу апиксабана (р для взаимодействия 0,20 и 0,55 соответственно). В то же время в подгруппе пациентов, имеющих 2 критерия снижения дозы или более (n = 751), был выше риск развития инсульта/ЭСБКК, тяжелого кровотечения и смерти от любой причины по сравнению с пациентами, у которых были показания для приема полной дозы апиксабана (n = 17 322). При точном использовании критериев коррекции дозы клиническая эффективность и безопасность приема апиксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки и по 5 мг 2 раза в сутки была сходной (для снижения риска развития инсульта/ЭСБКК, тяжелого кровотечения и смерти от любой причины р для взаимодействия составляло 0,26; 0,25 и 0,72 соответственно). Таким образом, несмотря на то что концентрация препарата в крови была меньше при обоснованном снижении дозы до 2,5 мг 2 раза в день по сравнению с приемом дозы 5 мг 2 раза в день, применение сниженной дозы апиксабана по сравнению с приемом варфарина приводило к сходному снижению уровня биомаркеров в крови и риска развития неблагоприятных исходов.

Целесообразно привести подробные данные о частоте развития неблагоприятных клинических исходов в подгруппе участников исследования ARISTOTLE, у которых было два критерия снижения дозы или более, по сравнению с подгруппой пациентов, у которых был один такой критерий или их не было, независимо о того, применяли ли они ППОАК или варфарин. В целом в подгруппе наличия двух критериев снижения дозы и более по сравнению с подгруппой, в которой был один такой критерий или их не было, отмечен более высокий риск развития инсульта или ЭСБКК (отношение риска 1,78 при 95% ДИ от 1,24 до 2,57; р = 0,0018) и почти в три раза выше риск смерти (отношение риска 3,21 при 95% ДИ от 2,69 до 3,83; р < 0,0001). Кроме того, у таких пациентов был выше риск развития кровотечений любого типа, включая тяжелые кровотечения (отношение риска 1,73 при 95% ДИ от 1,28 до 2,33; р = 0,0003) и кровотечения из желудочно-кишечного тракта (отношение риска 1,72 при 95% ДИ от 0,98 до 3,00; р = 0,059). Можно предположить, что в условиях клинической практики решение врача о снижении дозы ППОАК может не соответствовать формальным критериям, но обусловлено определенными характеристиками пациента, которые связаны в целом с высокой вероятностью развития неблагоприятного исхода. В таких случаях связь между применением необоснованно сниженной дозы, по крайней мере отчасти,

- Таблица. Принятые критерии снижения доз прямых пероральных антикоагулянтов
 Table 1. Accepted criteria for dose reduction of direct oral anticoagulants

Критерии снижения дозы ППОАК	Стандартная доза ППОАК	Сниженная доза
Критерии Росздравнадзора (приведены в инструкции к каждому из зарегистрированных в РФ препаратов)	Дабигатран: по 150 мг 2 раза в день	 У пожилых пациентов старше 80 лет с целью профилактики инсульта, системных тромбоэмболий и снижения смертности от осложнений ССЗ у пациентов с ФП препарат дабигатран следует принимать в суточной дозе 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки). При сочетанном применении с амиодароном, хинидином или верапамилом дозу препарата следует уменьшить до 150 мг 1 раз в день (2 капсулы по 75 мг). При наличии таких факторов, как возраст 75 лет или старше, умеренное снижение функции почек (КК 30−50 мл/мин). При сочетанном применении с ингибиторами Р-гликопротеина или антиагрегантами, а также при указании на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе может повышаться риск развития кровотечения. У пациентов, имеющих один из указанных ФР или более, по усмотрению врача возможно снижение суточной дозы дабигатрана до 220 мг (прием 1 капсулы 110 мг 2 раза в сутки)
	Ривароксабан: 20 мг 1 раз в день	Для пациентов с нарушением функции почек (КК 30—49 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в день
	Апиксабан: 5 мг 2 раза в день	У пациентов с ФП дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки в таких случаях: • наличие хотя бы двух из таких характеристик, как возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л или более, • при тяжелом нарушении функции почек (КК 15–29 мл/мин)
Критерии Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration — FDA) [14]	Дабигатран: 150 мг 2 раза в день	 При КК 30–50 мл/мин: не требуется коррекции дозы, если пациент не принимает дронедарон, а при приеме дронедарона снижение дозы до 75 мг 2 раз в день. При КК 15–30 мл/мин снижение дозы до 75 мг 2 раза в день при отсутствии сочетанного приема дронедарона, а в случае приема дронедарона следует избегать сочетанного приема препаратов
	Ривароксабан: 20 мг 1 раз в день	При КК 15–50 мл/мин снижение дозы до 15 мг 1 раз в день
	Апиксабан: 5 мг 2 раза в день	• При наличии 2 из следующих критериев: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее, концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л и более, снижение дозы до 2,5 мг 2 раза в день. • Поддерживающий гемодиализ: 5 мг 2 раза в день; снижение до 2,5 мг 2 раза в день, если возраст 80 лет и старше или масса тела 60 кг и менее*
	Эдоксабан**: 60 мг 1 раз в день	30 мг 1 раз в день, если клиренс креатинина 30–50 мл/мин, масса тела 60 кг и менее, а также при сопутствующем приеме верапамила, хинидина или дронедарона
Критерии, принятые в европейских странах [15]	Дабигатран: 150 мг 2 раза в день	110 мг 2 раза в день: возраст 80 лет и старше; сопутствующий прием верапамила у пациентов 75–80 лет; умеренное снижение функции почек (КК 30–50 мл/мин); наличие гастрита, эзофагита и или гастроэзофагеального рефлюкса
	Ривароксабан: 20 мг 1 раз в день	Умеренное/выраженное снижение функции почек (клиренс креатинина 15-49 мл/мин): 15 мг 1 раз в день
	Апиксабан: 5 мг 2 раза в день	Снижение дозы до 2,5 мг 2 раза в день при наличии хотя бы 2 из следующих критериев: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее, концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л и более или при выраженном нарушении функции почек (КК 15–29 мл/мин)
	Эдоксабан**: 60 мг 1 раз в день	30 мг 1 раз в день при наличии хот бы одного из следующих критериев: клиренс креатинина 15–50 мл/мин, масса тела 60 кг и менее или сопутствующий прием ингибиторов р-гликопротеина
Критерии, принятые в Канаде [16]	Дабигатран: 150 мг 2 раза в сутки	110 мг 2 раза в день: возраст 80 лет и старше или более 75 лет при наличии хотя бы одного фактора риска кровотечения. Приемлемо применение по 110 мг 2 раза в день у всех пациентов
	Ривароксабан: 20 мг 1 раз в день	15 мг 1 раз в день: умеренное снижение функции почек (клиренс креатинина 30–49 мл/мин)
	Апиксабан: 5 мг 2 раза в день	Снижение дозы до 2,5 мг 2 раза в день при наличии хотя бы 2 из следующих критериев: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее, концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л и более
	Эдоксабан**: 60 мг 1 раз в день	30 мг 1 раз в день при наличии хотя бы одного из следующих критериев: клиренс креатинина 15–50 мл/мин, масса тела 60 кг и менее или сопутствующий прием ингибиторов р-гликопротеина

- Таблица (окончание). Принятые критерии снижения доз прямых пероральных антикоагулянтов
- Table (ending). Accepted criteria for dose reduction of direct oral anticoagulants

Критерии снижения дозы ППОАК	Стандартная доза ППОАК	Сниженная доза
Критерии, принятые в Южной Корее [17]	Дабигатран: 150 мг 2 раза в день	Снижение до 110 мг 2 раза в день при наличии хотя бы одного из таких критериев: клиренс креатинина 30–50 мл/мин, возраст 75 лет и старше
	Ривароксабан: 20 мг 1 раз в день	15 мг 1 раз в день: клиренс креатинина 15–49 мл/мин
	Апиксабан: 5 мг 2 раза в день	Снижение дозы до 2,5 мг 2 раза в день при наличии хотя бы 2 из следующих критериев: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее, концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л и более
	Эдоксабан**: 60 мг 1 раз в день	30 мг 1 раз в день при наличии хотя бы одного из следующих критериев: клиренс креатинина 15–50 мл/мин, масса тела 60 кг и менее или сопутствующий прием ингибиторов р-гликопротеина
Критерии, принятые в Японии [18]	Дабигатран: 150 мг 2 раза в сутки	110 мг 2 раза в день при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин, возрасте 70 лет и старше или при наличии кровотечения в анамнезе
	Ривароксабан: 20 мг 1 раз в день	10 мг 1 раз в день в день при клиренсе креатинина 15–50 мл/мин
	Апиксабан: 5 мг 2 раза в день	Снижение дозы до 2,5 мг 2 раза в день при наличии хотя бы 2 из следующих критериев: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее, концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л и более
	Эдоксабан**: 60 мг 1 раз в день	30 мг 1 раз в день при наличии хотя бы одного из следующих критериев: клиренс креатинина 15–50 мл/мин, масса тела 60 кг и менее

^{*}Данное показание зарегистрировано только FDA (США).** Эдоксабан не зарегистрирован в РФ. КК – клиренс креатинина, ФП – фибрилляция предсердий; ССЗ – сердечно-сосудистое

может быть обусловлена не только необоснованным снижением дозы, но и вмешивающимися факторами, независимо связанными с прогнозом.

Ну и наконец, очень важный вопрос: сохранялись ли преимущества приема апиксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки в ходе выполнения РКИ ARISTOTLE по сравнению с применением варфарина? Преимущества обоснованно сниженной дозы по влиянию на риск развития инсульта или ЭСБКК сохранялись у пациентов, имеющих не менее 2 критериев коррекции дозы (отношение риска 0,52 при 95% ДИ от 0,25 до 1,08; р для взаимодействия 0,26), а также по влиянию на риск развития тяжелого кровотечения (отношение риска 0,50 при 95% ДИ от 0,27 до 0,91; р для взаимодействия 0,25).

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНГИБИТОРОВ ХА-ФАКТОРА КАК ПОКАЗАТЕЛЬ, УСИЛИВАЮЩИЙ ОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИХ В НЕРЕКОМЕНДУЕМЫХ ДОЗАХ

Следует отметить, что результаты обсервационного исследования, выполненного в условиях клинической практики и включавшего 243 пациента, из которых 94 и 149 пациентов принимали ривароксабан или апиксабан соответственно, свидетельствовали о более выраженной вариабельности концентрации апиксабана и ривароксабана по сравнению с таковой у участников РКИ [23]. В ходе выполнения этого исследования были получены данные о 50- и 60-кратном различии по концентрации ППОАК между пациентами, которые принимаапиксабан и ривароксабан соответственно. Превышение 95-го процентиля предполагаемой концентрации препаратов в крови, которая отмечалась в РКИ, в группе ривароксабана и группе апиксабана отмечалось у 12 и 13% пациентов соответственно.

Такие данные позволяют предположить, что назначение нерекомендуемой дозы ривароксабана и апиксабана в клинической практике у части пациентов может приводить к увеличению риска развития неблагоприятных исходов, и в первую очередь к увеличению риска развития тромбоэмболических осложнений при применении необоснованно сниженных доз. Кроме того, доля пациентов, у которых применение нерекомендуемых сниженных доз приведет к увеличению риска развития инсульта и эмболий в сосуды большого круга кровообращения (ЭСБКК), может увеличиваться за счет достаточной доли пациентов с ФП с низкой приверженностью к терапии антикоагулянтами. Так, результаты недавно выполненного систематического обзора и метаанализа 30 обсервационных исследований свидетельствовали о том, что низкая приверженность к приему пероральных антикоагулянтов отмечается примерно у 30% пациентов с ФП [24].

ПРИВОДИТ ЛИ ПРИМЕНЕНИЕ НЕОБОСНОВАННО СНИЖЕННЫХ ДОЗ ИНГИБИТОРОВ ХА-ФАКТОРА К УВЕЛИЧЕНИЮ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ?

К сожалению, невозможно дать определенный ответ на вопрос о том, приводит ли необоснованное снижение дозы ППОАК в целом и апиксабана в частности и ривароксабана к увеличению риска развития инсульта или ЭСБКК. Имеющиеся на сегодняшний день данные о связи между применением нерекомендуемых доз ППОАК и риском развития неблагоприятных исходов были получены только в ходе выполнения обсервационных исследований, в т. ч. регистра GARFIELD-AF, в который в период с 2013 по 2016 г. было включено 34 926 пациентов с ФП, в т. ч. 10 426 пациентов, которые принимали ППОАК [25]. Выполняли анализ данных о включенных в регистр пациентах с впервые развившейся ФП в зависимости от приема рекомендуемой и нерекомендуемой дозы антикоагулянта. В течение 2 лет наблюдения рекомендуемую дозу ППОАК принимали 72,9% пациентов, необоснованно сниженную и завышенную дозу ППОАК - 23,2 и 3,8% пациентов соответственно. Наиболее часто нерекомендуемая сниженная доза была назначена пациентам. принимавшим апиксабан (в 28,7% случаях). Применение в целом нерекомендуемых доз ППОАК (как завышенных, так и сниженных) по сравнению с приемом рекомендуемых доз сопровождалось увеличением риска смерти от любой причины (отношение риска 1,24 при 95% ДИ от 1,04 до 1,48). При применении нерекомендуемых сниженных доз риск смерти увеличивался на 25% (отношение риска 1,25 при 95% от 1,04 до 1,50), а при использовании завышенной дозы на 19% (отношение риска 1,19 при 95% ДИ от 0,83 до 1,72). Следует, однако, отметить, что риск смерти увеличивался не за счет смертности от инсульта или ЭСБКК, а прежде всего за счет осложнений сердечной недостаточности и инфаркта миокарда. В то же время риск развития инсульта или ЭСБКК статистически значимо не увеличивался при применении необоснованно сниженных доз ППОАК, а риск развития тяжелого кровотечения был меньше при применении таких доз по сравнению с рекомендуемыми дозами (отношение риска 0,50; при 95% ДИ от 0,28 до 0,88).

Отсутствие статистически значимого увеличения риска развития инсульта и ЭСБКК при использовании нерекомендуемых низких доз ППОАК у пациентов, включенных в регистр GARFIELD-AF, по-видимому, могло быть обусловлено относительно небольшим числом таких исходов при применении указанных доз по сравнению с число умерших (инсульт/ЭСКББ развились у 39 пациентов, а умерли 195 пациентов). Статистически значимая связь между применением необоснованно сниженной дозой и смертностью, скорее всего, не была причинно-следственной. Можно предположить, что намерение врача снизить дозу при отсутствии формальных критериев ее изменения по крайней мере отчасти было маркером более высокого риска развития неблагоприятного исхода.

К сожалению, как указывалось ранее, оценить точно последствия применения нерекомендуемой сниженной дозы ППОАК, т. к. в большинстве исследований объем выборки и, соответственно, число развившихся неблагоприятных исходов было невелико, а сами исследования были обсервационными и ретроспективными, не представляется возможным. Тем не менее результаты некоторых из таких исследований позволяли предположить

возможность неблагоприятных последствий использования нерекомендуемых доз ППОАК.

Данные, полученные в регистре GARFIELD-AF, в целом совпадают с недавно опубликованными результатами ретроспективного исследования, основанного на анализе записей в электронных медицинских картах пациентов, последовательно обращавшихся по поводу ФП (n = 8 125; 21,2% пациентам были назначены нерекомендуемые дозы ППОАК), которые также свидетельствовали об увеличении риска смерти от любой причины при использовании необоснованно сниженной дозы апиксабана по сравнению с правильно выбранной дозой (отношение риска 1,24 при 95% ДИ от 1,03 до 1,49) при отсутствии изменения риска развития других неблагоприятных исходов [26]. Следует отметить, что необоснованное снижение дозы апиксабана не было связано со снижением риска кровотечений.

Одна из первых публикаций, которая привлекла внимание к проблеме использования нерекомендуемых низких доз ППОАК, представляла собой анализ административной базы США, в которой содержалась информация о 14 865 пациентах с ФП [27]. Полученные результаты указывали на наличие связи между применением необоснованно сниженной дозы апиксабана и существенным увеличением почти в 5 раз риска развития инсульта (отношение риска 4,87 при 95% ДИ от 1,30 до 18,26), но при отсутствии снижения риска развития кровотечений. Широкие границы доверительного интервала позволяют предположить о том, что у некоторых пациентов риск инсульта при использовании таких доз становится особенно высоким. Очевидно, что у пациентов более пожилого возраста и имеющих большое число сопутствующих заболеваний могут быть наиболее тяжелые последствия использования необоснованно сниженных доз ППОАК. Имеются данные о том, что у таких пациентов особенно высокая частота применения нерекомендуемых низких доз ППОАК, которая может достигать 50% [27].

Результаты ретроспективного исследования, включавшего 327 пациентов с ФП пожилого старческого возраста (средний возраст 82 ± 8 лет), подтверждают данные о высокой частоте необоснованного снижения дозы ППОАК в такой возрастной группе, которая достигала 51%, а также об увеличении риска развития неблагоприятных клинических исходов при ошибочном назначении сниженной дозы [28]. Было отмечено статистически значимое увеличение комбинированного показателя частоты развития таких исходов, как инсульт, ЭСБКК, и тяжелого кровотечения при применении нерекомендуемых доз ППОАК (стандартизованное с учетом вмешивающихся факторов отношение риска достигало 3,7 при 95% ДИ от 1,1 до 12,3; р = 0,030), но при отсутствии статистически значимого увеличения смертности (стандартизованное отношение риска 1,4 при 95% ДИ от 0,9 до 2,1; р = 0,110).

Достаточно убедительные данные о возможном снижении эффекта ППОАК при использовании нерекомендуемых сниженных доз ППОАК были получены в ходе выполнения очень крупного обсервационного исследова-

ния, которое недавно было выполнено в Южной Корее. Исследование представляло собой анализ базы данных национальной страховой компании [29], в которую была включена информация о 16 568 пациентах, которым впервые назначили ППОАК и у которых были показания для приема их полной дозы. Варфарин применяли 4 536 пациентов. В течение 15 мес. применение необоснованно сниженной дозы ривароксабана сопровождалось менее высоким риском развития тяжелых тромбоэмболических осложнений по сравнению с приемом варфарина (отношение риска 0,53 при 95% ДИ от 0,41 до 0,69) и риском смерти от любой причины (отношение риска 0,57 при 95% ДИ от 0,41 до 0,82) при сходном риске развития тяжелых кровотечений (отношение риска 1,10 при 95% ДИ от 0,82 до 1,46). В то же время применение нерекомендуемой сниженной дозы апиксабана не имело преимуществ по сравнению с приемом варфарина по влиянию на риск развития тяжелых осложнений тромбоэмболических осложнений (отношение риска 0,90 при 95% ДИ от 0,70 до 1,16), риск смерти от любой причины (отношение риска 0,94 при 95% ДИ от 0,71 до 1,24) и тяжелого кровотечения (отношение риска 0,84 при 95% ДИ от 0,61 до 1,17), т. е. эффективность апиксабана существенно снижалась при использовании необоснованно сниженной дозы. Следует напомнить, что сниженная доза ривароксабана составляет 75% от полной дозы, а сниженная доза апиксабана лишь 50% от полной дозы.

ОБОСНОВАННОЕ СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ АПИКСАБАНА КАК НЕОБХОДИМОЕ УСЛОВИЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ

Несмотря на более высокую актуальность проблемы частого использования необоснованно сниженной дозы апиксабана, нельзя не отметить необходимость снижения доз апиксабана при наличии соответствующих критериев, которые были приведены ранее. В частности, это мы наблюдаем в результатах анализа данных об участниках многоцентрового проспективного обсервационного исследования J-ELD AF Registry [30], в который были включены 3 015 жителей Японии 75 лет и старше, которые принимали рекомендуемую дозу апиксабана. У 943 пациентов измеряли минимальную активность антифактора Ха в крови. Дозу 5 мг 2 раза в сутки и 2,5 мг 2 раза в сутки принимали 431 и 512 пациентов соответственно. После получения результатов анализа пациентов разделяли на 2 группы: группу с низким и группу с высоким уровнем активности антифактора Ха. По данным многофакторного анализа, в группе пациентов с обоснованно сниженной дозой апиксабана была отмечена независимая связь между высокой активностью антифактора Ха и риском развития кровотечения, при котором требовалась госпитализация (отношение риска 12,12 при 95% ДИ от 1,56 до 94,22). В то же время у пациентов, которые принимали рекомендуемую стандартную дозу апиксабана, высокая активность антифактора Ха не была связана с увеличением риска развития неблагоприятного исхода. Полученные результаты указывают на чувствительность пациентов, имеющих критерии снижения дозы апиксабана, к увеличению концентрации препарата в крови. Очевидно, что у таких пациентов отсутствие снижения дозы до 2,5 мг 2 раза в день может быть опасным.

НЕОБОСНОВАННОСТЬ ПОПЫТОК ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО СНИЖЕНИЯ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ ЗА СЧЕТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕРЕКОМЕНДУЕМЫХ СНИЖЕННЫХ ДОЗ АПИКСАБАНА

Полученные в настоящее время результаты РКИ, обсервационных исследований и их метаанализов подтверждают преимущества применения апиксабана по сравнению в антагонистами витамина К, а возможно, и по сравнению с другими ППОАК по показателям как эффективности, так и безопасности. Следовательно, попытки дополнительно снизить риск развития кровотечений за счет нерекомендуемого снижения дозы апиксабана представляются не только необоснованными, но и небезопасными, т. к. могут быть связаны с увеличением риска развития неблагоприятных клинических исходов. В качестве примера таких подтверждений можно привести результаты недавно выполненных систематических обзоров и метаанализов обсервационных исследований «реальной клинической практики», а также обсервационного исследования по оценке эффектов ППОАК по влиянию на риск развития кровотечений из ЖКТ в условиях клинической практики.

Полученные в ходе выполнения систематических обзоров и метаанализов данные о тенденциях, по-видимому, позволяют точнее выявить эффекты применения ППОАК в условиях реальной клинической практики, поскольку снижают вероятность систематических ошибок, характерных для отдельных обсервационных исследований, и влияния конфликта интересов на полученные результаты.

Мы выполнили поиск соответствующих статей в базе данных PubMed.gov по ключевым словам и словосочетаниям: apixaban, dabigatran, rivaroxaban, real clinical practice, atrial fibrillation, suboptimal, cost-effectiveness. Выполняли поиск статей, опубликованных до 3 августа 2021 г. В результате было найдено две статьи с результатами систематического обзора и метаанализа обсервационных исследований по оценке эффективности применения ППОАК в клинической практике.

M. Proietti et al. [31] выполнили метаанализ 16 обсервационных исследований (включено 170 814 пациентов с ФП), а также установили, что применение апиксабана в стандартной дозе было более эффективно для снижения риска развития любого тромбоэмболического осложнения (отношение шансов 0,77 при 95% ДИ от 0,64 до 0,93) при отсутствии статистически значимых различий по риску развития инсульта. В то же время прием апиксабана был эффективнее по сравнению с приемом дабигатрана и ривароксабана для профилактики развития тромбоэмболических осложнений и инсульта. Был отмечен статистически значимо менее высокий риск развития тяжелых кровотечений при применении апиксабана по сравнению с применением варфарина, дабигатрана или ривароксабана (снижение относительного риска на 38, 35 и 46% соответственно). Риск развития внутричерепного кровоизлияния при использовании апиксабана был статистически значимо меньше по сравнению с применением как варфарина, так и ривароксабана (снижение относительного риска на 46 и 54% соответственно), но не по сравнению с приемом дабигатрана. Риск развития кровотечений из ЖКТ был статистически значимо меньше при применении апиксабана по сравнению с любым другим антикоагулянтом (р < 0,00001 для всех сравнений). Таким образом, результаты метаанализа исследований реальной клинической практики в целом подтвердили результаты РКИ ARISTOTLE о высокой безопасности применения апиксабана. Сходные результаты были получены и в ходе метаанализа, выполненного C. Escobar et al. [32], в которое было включено 27 обсервационных исследований по оценке эффектов ППОАК у пациентов с ФП в условиях клинической практики. Использование апиксабана по сравнению с варфарином статистически значимо снижало риск развития тяжелых кровотечений (отношение риска 0,66 при 95% ДИ от 0,55 до 0,80).

В августе 2021 г. были опубликованы результаты крупного ретроспективного когортного исследования, включавшего данные о 381 054 пациентах с ФП неклапанной природы (49,2% женщины), у которых был хотя бы 1 фактор риска развития кровотечения из ЖКТ (оценка по шкале HAS-BLED 3 балла и более; возраст 75 лет и старше; прием кортикостероидов, антиагрегантов или нестероидных противовоспалительных средств, кровотечение из ЖКТ в анамнезе и хроническая болезнь почек III-IV стадии отмечены у 74,7; 66,4; 28,3; 19,6 и 14,9% пациентов соответственно) [33]. Результаты сравнения эффектов ППОАК и варфарина, выполненные с использованием 6 шкал propensity score matching, свидетельствовали о снижении риска развития инсульта и ЭСБКК при приеме любого из ППОАК по сравнению с варфарином, а также риска развития тяжелых кровотечений при приеме апиксабана по сравнению с варфарином (отношение риска 0,59 при 95% ДИ от 0,56 до 0,63) и в меньшей степени дабигатрана по сравнению с варфарином (отношение риска 0,78 при 95% ДИ от 0,70 до 0,86). Можно также говорить об увеличении риска развития таких кровотечений при приеме ривароксабана по сравнению с варфарином (отношение риска 1,11 при 95% ДИ от 1,05 до 1,16).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся данные свидетельствуют о высокой частоте применения ППОАК в нерекомендуемых сниженных дозах. Несмотря на ограниченность доказательной информации о последствиях такого необоснованного снижения доз в ходе выполнения нескольких обсервационных исследований, в т. ч. включавших гериатрических пациентов, целесообразно говорить об увеличении риска развития неблагоприятных исходов в таких случаях. Для получения предсказуемых результатов применения ППОАК, в первую очередь апиксабана, следует применять дозы, которые соответствуют рекомендуемым критериям снижения доз, т. к. обоснованность такой тактики была изучена в ходе выполнения РКИ и подтверждена в большом числе обсервационных исследований. Учитывая большое число данных, свидетельствующих о безопасности применения апиксабана, нет оснований необоснованно снижать дозу препарата с целью дополнительного снижения риска развития кровотечения, т. к. такая тактика может быть связана с увеличением риска развития тромбоэмболических осложнений.

> Поступила / Received 24.08.2021 Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2021 Принята в печать / Accepted 13.09.2021

Список литературы / References

- 1. Bassand J.P., Apenteng P.N., Atar D., Camm A.J., Cools F., Corbalan R. et al. GARFIELD-AF: a worldwide prospective registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke. Future Cardiol. 2021;17(1):19-38. https://doi. org/10.2217/fca-2020-0014.
- 2. Boriani G., Pettorelli D. Atrial fibrillation burden and atrial fibrillation type: Clinical significance and impact on the risk of stroke and decision making for long-term anticoagulation. Vascul Pharmacol. 2016;83:26-35. https://doi.org/10.1016/j.vph.2016.03.006.
- 3. Odutayo A., Wong C.X., Hsiao A.J., Hopewell S., Altman D.G., Emdin C.A. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;354:i4482. https://doi.org/10.1136/bmj.i4482.
- Pistoia F., Sacco S., Tiseo C., Degan D., Ornello R., Carolei A. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. Cardiol Clin. 2016;34(2):255-268. https://doi. org/10.1016/j.ccl.2015.12.002.
- Rizos T., Wagner A., Jenetzky E., Ringleb P.A., Becker R., Hacke W., Veltkamp R. Paroxysmal atrial fibrillation is more prevalent than persistent atrial fibrillation in acute stroke and transient ischemic attack patients. Cerebrovasc Dis. 2011;32(3):276-282. https://doi.org/10.1159/000330348.
- 6. Steinberg B.A., Kim S., Fonarow G.C., Thomas L., Ansell J., Kowey P.R. et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). Am Heart J. 2014;167(5):735-742.e2. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.02.003.
- 7. Pattullo C.S., Barras M., Tai B., McKean M., Donovan P. New oral anticoagulants: appropriateness of prescribing in real-world setting. Intern Med J. 2016;46(7):812-818. https://doi.org/10.1111/imj.13118.

- 8. Pharithi R.B., Ranganathan D., O'Brien J., Egom E.E., Burke C., Ryan D. 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(1):101-108. https://doi.org/10.1007/s11845-018-1837-7.
- 9. Armbruster A.L., Buehler K.S., Min S.H., Riley M., Daly M.W. Evaluation of dabigatran for appropriateness of use and bleeding events in a community hospital setting. Am Health Drug Benefits. 2014;7(7):376–384. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4268768.
- 10. Moudallel S., Steurbaut S., Cornu P., Dupont A. Appropriateness of DOAC Prescribing Before and During Hospital Admission and Analysis of Determinants for Inappropriate Prescribing, Front Pharmacol. 2018;9:1220. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01220.
- 11. Belen E., Canbolat I.P., Bayyigit A., Helvaci A., Pusuroglu H., Kilickesmez K. A new gap in the novel anticoagulants' era: undertreatment. Blood Coagul Fibrinolysis. 2015;26(7):793-797. https://doi.org/10.1097/ MBC.000000000000349.
- 12. Rubboli A. Low or reduced? Semantics of the doses of new oral anticoagulants. G Ital Cardiol (Rome). 2017; 18(9 Suppl. 2):3S-9S. https://doi. ora/10.1714/2795.28297.
- 13. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561.
- 14. Shen N.N., Zhang C., Hang Y., Li Z., Kong L.C., Wang N. et al. Real-World Prevalence of Direct Oral Anticoagulant Off-Label Doses in Atrial

- Fibrillation: An Epidemiological Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2021;12:581293. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.581293.
- 15. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. https://doi.org/10.1093/eurhearti/ehaa612.
- 16. Andrade J.G., Aguilar M., Atzema C., Bell A., Cairns J.A., Cheung C.C. et al. Members of the Secondary Panel. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. Can J Cardiol. 2020;36(12):1847-1948. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.09.001.
- 17. Joung B., Lee J.M., Lee K.H., Kim T.H., Choi E.K., Lim W.H. et al.; KHRS Atrial Fibrillation Guideline Working Group. 2018 Korean Guideline of Atrial Fibrillation Management. Korean Circ J. 2018;48(12):1033-1080. https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0339.
- 18. JCS Joint Working Group. Guidelines for Pharmacotherapy of Atrial Fibrillation (JCS 2013). Circ J. 2014;78(8):1997-2021. https://doi. org/10.1253/circj.cj-66-0092.
- 19. Li RJ., Caughey G.E., Shakib S. Appropriateness of inpatient dosing of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation. J Thromb Thrombolysis. 2021. https://doi.org/10.1007/s11239-021-02528-x.
- 20. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-992. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039.
- 21. Frost C., Nepal S., Wang J., Schuster A., Byon W., Boyd R.A. 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(5):776-786. https://doi.org/10.1111/bcp.12106.
- 22. Zeitouni M., Giczewska A., Lopes R.D., Wojdyla D.M., Christersson C., Siegbahn A. et al. Clinical and Pharmacological Effects of Apixaban Dose Adjustment in the ARISTOTLE Trial. J Am Coll Cardiol. 2020:75(10):1145-1155. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.060.
- 23. Gulilat M., Tang A., Gryn S.E., Leong-Sit P., Skanes A.C., Alfonsi J.E. et al. Interpatient Variation in Rivaroxaban and Apixaban Plasma Concentrations in Routine Care. Can J Cardiol. 2017;33(8):1036-1043. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.04.008.
- 24. Salmasi S., Loewen P.S., Tandun R., Andrade J.G., De Vera M.A. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic

- review and meta-analysis of observational studies. BMJ Open. 2020;10(4):e034778. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034778.
- 25. Camm A.J., Cools F., Virdone S., Bassand J.P., Fitzmaurice D.A., Arthur Fox K.A. et al. Mortality in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Nonrecommended Doses of Direct Oral Anticoagulants. J Am Coll Cardiol. 2020;76(12):1425–1436. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.045.
- 26. Ashraf H., Agasthi P., Shanbhag A., Mehta R.A., Rattanawong P., Allam M. et al. Long-Term Clinical Outcomes of Underdosed Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Atrial Flutter. Am J Med. 2021:134(6):788-796. https://doi.org/10.1016/i.amimed.2020.12.022.
- 27. 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 Am Coll Cardiol. 2017;69(23):2779–2790. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.600.
- 28. de Almeida J.P.H.C.L., Martinho A.S., Girão A., Barreiro I., Milner J., Ferreira MJ.V. et al. Novel anticoagulants in an older and frail population with atrial fibrillation: the effect of inappropriate dosing on clinical outcomes. Eur Geriatr Med. 2020;11(5):813-820. https://doi.org/10.1007/ s41999-020-00343-w.
- 29. 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. Am J Cardiol. 2020;125(9):1332-1338. https://doi. org/10.1016/j.amjcard.2020.01.044.
- 30. Suzuki S., Yamashita T., Akao M., Okumura K. Clinical implications of assessment of apixaban levels in elderly atrial fibrillation patients: J-ELD AF registry sub-cohort analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2020;76(8):1111-1124. https://doi.org/10.1007/s00228-020-02896-y.
- 31. Proietti M., Romanazzi I., Romiti G.F., Farcomeni A., Lip G.Y.H. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2018;49(1):98-106. https://doi. org/10.1161/STROKEAHA.117.018395.
- 32. Escobar C., Martí-Almor J., Pérez Cabeza A., Martínez-Zapata M.J. Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in Real-life Patients With Atrial Fibrillation. A Systematic Review and Meta-analysis. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2019;72(4):305-316. https://doi.org/10.1016/j.
- 33. Lip G.Y.H., Keshishian A.V., Zhang Y., Kang A., Dhamane A.D., Luo X. et al. Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation in Patients With High Risk of Gastrointestinal Bleeding. JAMA Netw Open. 2021;4(8):e2120064. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.20064.

Информация об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; sqilarevsky@rambler.ru

Бенделиани Нана Георгиевна, д.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения Института коронарной и сосудистой хирургии консультативно-диагностического центра, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8, корп. 4; n.bendo@mail.ru

Голшмид Мария Владимировна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; golshmid@yandex.ru

Кузьмина Ирина Михайловна, к.м.н., заведующая научным отделением неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21; kuzmina.sklif@qmail.com

Information about the authors:

Sergey R. Gilyarevskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; sgilarevsky@rambler.ru

Nana G. Bendeliani, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Scientific Advisory Department, Institute of Coronary and Vascular Surgery, Consultative and Diagnostic Center, Institute for Coronary and Vascular Surgery of A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; 8, Bldg. 4, Leninskiy Ave., Moscow, 119049, Russia; n.bendo@mail.ru

Maria V. Golshmid, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; sgilarevsky@rambler.ru

Irina M. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), Head of Research Department of Emergency Cardiology, Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medicine; 3, Bldg. 21, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia; kuzmina.sklif@gmail.com