

# Применение прямых оральных антикоагулянтов: фокус на режим дозирования и чистую клиническую пользу

**Е.А. Медведева**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5130-5192>, elena5583@mail.ru

**С.В. Виллеальде**, <https://orcid.org/0000-0001-7652-2962>, villevaldes@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

## Резюме

Оценка чистой клинической пользы при применении антикоагулянтной терапии является важным инструментом для сравнения тромбоземболических и геморрагических рисков. Чистая клиническая польза прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) превосходит таковую для варфарина и определяет их значимое преимущество у разных категорий пациентов. Режим дозирования ПОАК (однократный или двукратный) оказывает влияние на пиковые значения и поддержание концентрации препарата в плазме крови, что имеет особое значение при пропуске или приеме лишней дозы пациентом. Двукратный режим дозирования ПОАК представляется более безопасным ввиду меньшей вариабельности концентрации препарата и по ряду данных имеет более благоприятный профиль чистой клинической пользы, определяемой как тромботическими, так и геморрагическими рисками. Различные ПОАК имеют свои фармакокинетические особенности, межиндивидуальную и внутрииндивидуальную вариабельность концентрации в плазме. Необходимо учитывать, что на степень ингибирования Ха-фактора оказывает влияние не только режим применения, доза препарата и его характеристики, но и фенотипические особенности пациентов. Перспективными представляются дальнейшие исследования, направленные на применение персонализированного подхода к антикоагулянтной терапии. Приверженность пациентов к ПОАК определяется множеством факторов и, по современным данным, отличается как среди препаратов с однократным, так и двукратным применением, что больше свидетельствует о роли самой молекулы и связанных с ней переносимостью и побочными эффектами. Апиксабан продемонстрировал наибольшую клиническую пользу для пациентов с фибрилляцией предсердий как по данным рандомизированных контролируемых исследований, так и реальной клинической практики, реализуемую за счет наибольшего снижения риска больших геморрагических осложнений.

**Ключевые слова:** двукратный прием, приверженность, фармакокинетика, клиническая польза, апиксабан

**Для цитирования:** Медведева ЕА, Виллеальде СВ. Применение прямых оральных антикоагулянтов: фокус на режим дозирования и чистую клиническую пользу. *Медицинский совет*. 2025;19(23):18–24. <https://doi.org/10.21518/ms2025-558>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# The use of direct oral anticoagulants: Focus on dosing schedule and net clinical benefit

**Elena A. Medvedeva**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5130-5192>, elena5583@mail.ru

**Svetlana V. Villevalde**, <https://orcid.org/0000-0001-7652-2962>, villevaldes@mail.ru

Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

## Abstract

Evaluation of the net clinical benefit of anticoagulant therapy is an important tool that helps compare thromboembolic and hemorrhagic risks. The net clinical benefit of direct oral anticoagulants (DOACs) exceeds that of warfarin and demonstrates their significant advantage in various patient categories. The dosing schedule of DOACs (once or twice daily) influences peak plasma drug concentrations and continuity of their action, which is particularly important if a patient misses or takes an extra dose incidentally. Twice daily dosing of DOACs may be safer due to less variability in drug concentrations and, according to some data, has a more favorable net clinical benefit profile determined by both thrombotic and hemorrhagic risks. Different DOACs have their own pharmacokinetic properties and inter- and intra-individual variability in plasma concentrations. It should be considered that the degree of factor Xa inhibition is not only influenced by the administration schedule, dosage, and characteristics of the drug, but also by the phenotypic characteristics of the patients. Further studies exploring the personalized approach to anticoagulant therapy appear promising. Patient adherence to DOACs is determined by multiple factors and, according to current data, varies between medications for once-daily (QD) vs. twice-daily (BID) dosing, which suggests more of a role of the molecule itself and its associated tolerability and side effects. Apixaban has demonstrated the greatest clinical benefit for patients with atrial fibrillation, both in randomized controlled trials and in real-world clinical practice, due to the greatest reduction in the risk of major hemorrhagic complications.

**Keywords:** twice daily, adherence, pharmacokinetics, clinical benefit, apixaban

**For citation:** Medvedeva EA, Villevalde SV. The use of direct oral anticoagulants: Focus on dosing schedule and net clinical benefit. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(23):18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-558>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) стали привычным и хорошо знакомым компонентом терапии в реальной клинической практике. По данным крупного шведского регистра ( $n = 310\,551$ ), частота назначения ПОАК увеличилась с 4,1 до 28,3% среди всех пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), и особенно в подгруппе с вновь диагностированной ФП – с 22,7 до 60,9% при сравнении показателей в 2014 г. и 2017 г. соответственно. Такое расширение применения ПОАК сопровождалось снижением частоты ишемических инсультов и системных эмболий, смертности от всех причин, характеризовалось лучшим профилем безопасности: снижением внутричерепных кровотечений и больших кровотечений [1]. В Российской Федерации также отмечается рост назначения антикоагулянтной терапии, однако есть и серьезные барьеры по внедрению актуальных клинических рекомендаций. По результатам анализа электронных медицинских карт 6 субъектов РФ, лица с ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений получали антикоагулянты только в 34,8% случаев, из них доля ПОАК составила 52% [2]. Повышение осведомленности врачебного сообщества о практических аспектах применения ПОАК является важным инструментом для преодоления барьеров для их использования [3]. Фармакокинетические и фармакологические особенности представителей класса ПОАК обуславливают разные режимы их дозирования и преимущества в отдельных клинических сценариях как в отношении эффективности, так и безопасности. В данной обзорной статье обсуждаются вопросы режимов дозирования (однократный/двукратный) и клинической выгоды, представляющие особый интерес в парадигме пациент-ориентированной помощи.

## ЧИСТАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПОЛЬЗА ПОАК ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

Чистая клиническая польза – количественный анализ для сравнения изменений пользы и риска, связанного с применяемым лечением. При оценке чистой клинической пользы используются наиболее значимые события, относящиеся к эффективности и безопасности лечения [4].

Комплексная оценка тромбоэмболических и геморрагических рисков – ключевой принцип при назначении антикоагулянтной терапии, поэтому сравнение на двух чашах весов вероятной пользы и вреда с определением чистой клинической выгоды представляется крайне актуальным и практически ориентированным инструментом при назначении ПОАК (рис. 1) [4, 5].

Оценка чистой клинической пользы является сложной комплексной задачей и проводится с использованием различных методологических подходов. Например, определение риска смерти после ишемического или геморрагического исхода с использованием ишемического инсульта в качестве референсной категории; марковская модель принятия решений; использование переменных пороговых значений для относительной тяжести события

на основе прогнозирования риска по биомаркерам; модель случайных эффектов и др. [6]. Действительно, такие подходы обоснованы, т. к. клиническая значимость неблагоприятных исходов неравнозначна, они отличаются по тяжести, степени инвалидизации и смертности. Так, ассоциированные с приемом антикоагулянтов внутримозговые кровоизлияния характеризуются существенно более высокой летальностью и инвалидизацией по сравнению с рецидивом кардиоэмболического инсульта [7, 8].

Метаанализ 11 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по оценке чистой клинической пользы у 76 128 пациентов с ФП продемонстрировал, что ПОАК превосходили варфарин по эффективности, не увеличивая риск серьезных кровотечений [9].

Преимущество ПОАК перед варфарином показано и для сниженных доз ПОАК. В четырех РКИ ( $n = 29\,779$ ) чистая клиническая польза сниженных доз ПОАК (с учетом инфаркта миокарда или без него) по сравнению с варфарином выражалась в уменьшении частоты событий на 12% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 7–16%) или 10% (95% ДИ 5–13%) соответственно. Таким образом, применение редуцированных доз ПОАК ассоциировалось со снижением частоты летальных исходов, случаев массивных кровотечений и геморрагического инсульта по сравнению с антагонистами витамина К (АВК), тогда как частота всех тромботических исходов в обеих группах не различалась [10].

Отдельный интерес представляет оценка чистой клинической пользы в подгруппе пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) и активным раком как наиболее уязвимой в отношении клинических исходов. В крупном метаанализе ( $n = 44\,461$ ), посвященном данной проблеме, в качестве первичной конечной точки оценивалась чистая клиническая польза, определяемая как нефатальное ВТЭО, крупные нефатальные кровотечения и смертность по любой причине. Первичная конечная точка не различалась между ПОАК и обычной антикоагулянтной терапией (низкомолекулярные гепарины/АВК), в то время как дополнительная первичная точка – фатальное или нефатальное ВТЭО и крупные кровотечения снизилась на 28%, что свидетельствует в пользу ПОАК. Частота рецидивов ВТЭО снизилась на 40% при применении ПОАК по сравнению с обычной антикоагулянтной терапией. Различия в результатах кровотечений и общей смертности между видами лечения не наблюдались. Все первичные исходы не различались между терапией ПОАК и низкомолекулярными гепаринами, в то время как дополнительная первичная конечная точка снижалась при применении ПОАК по сравнению с АВК. Таким образом, чистая клиническая польза применения ПОАК у пациентов с ВТЭ и активным раком была аналогична или даже более благоприятна, чем при использовании обычной антикоагуляции, благодаря значительному снижению венозной тромбоэмболии и отсутствию избыточного кровотечения [11].

ПОАК продемонстрировали чистую клиническую пользу по сравнению с АВК и в других подгруппах пациентов: при хронической болезни почек [12], во всех категориях

индекса массы тела, включая морбидное ожирение и низкую массу тела [13], при сахарном диабете [14], после чрескожных коронарных вмешательств (при сравнении двойной антитромботической терапии, включавшей ПОАК, с тройной, включавшей варфарин) [15].

## ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОДНОКРАТНОГО И ДВУКРАТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПОАК

Фармакокинетические свойства значительно различаются среди представителей ПОАК, и это может влиять на тактику их применения у отдельных пациентов. Режимы дозирования являются предметом многочисленных дискуссий.

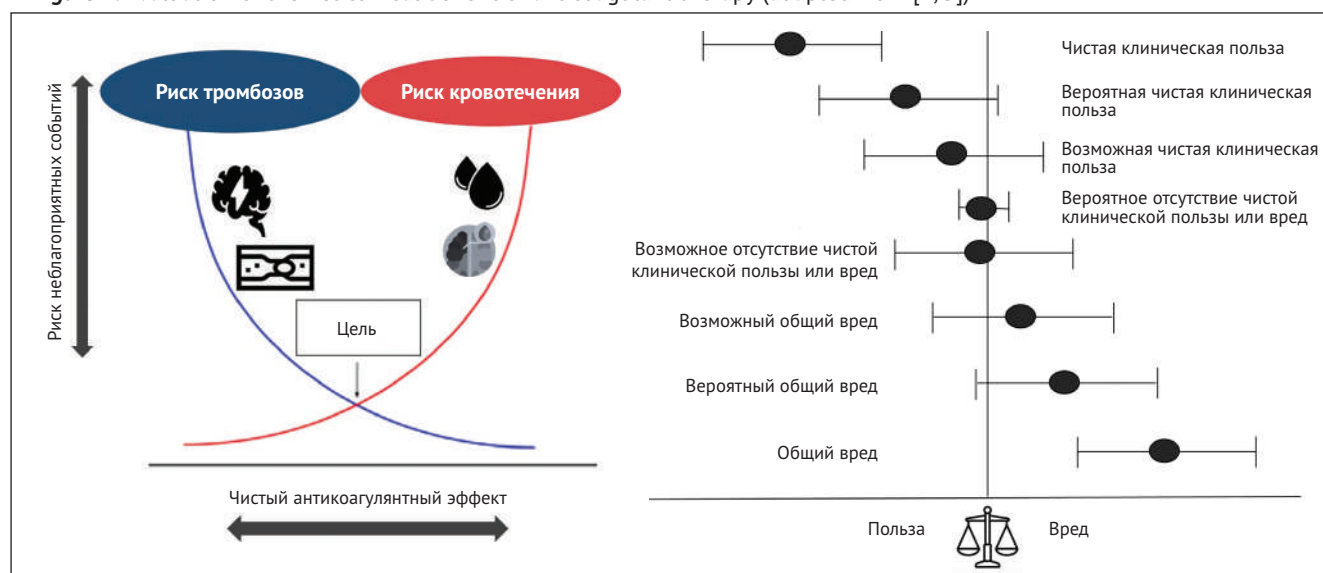
Принципиально важными аспектами применения ПОАК являются влияние режима дозирования (однократный или двукратный) на пиковые значения и поддержание концентрации в плазме крови, роль пропущенных и лишних доз, принятых пациентом. В рамках теоретического моделирования фармакокинетического профиля

ПОАК с различными режимами применения было продемонстрировано преимущество двукратного режима перед однократным ввиду большей стабильности концентрации препарата. Согласно модели, в случае пропуска дозы или применения дополнительной дозы пациентом ожидаются более выраженные последствия при однократном режиме дозирования ввиду резкого изменения концентрации на субтерапевтическую или супраторапевтическую соответственно, что может ассоциироваться с риском тромботических и геморрагических событий (рис. 2) [16].

Фармакокинетические аспекты применения ПОАК сложны и многогранны и продолжают активно изучаться. Наличие межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельности концентрации ПОАК у пациентов, принимавших рекомендованные дозы препаратов, продемонстрировано по данным электронных карт антикоагулянтных клиник Нидерландов. Межиндивидуальная вариабельность значительно превышала

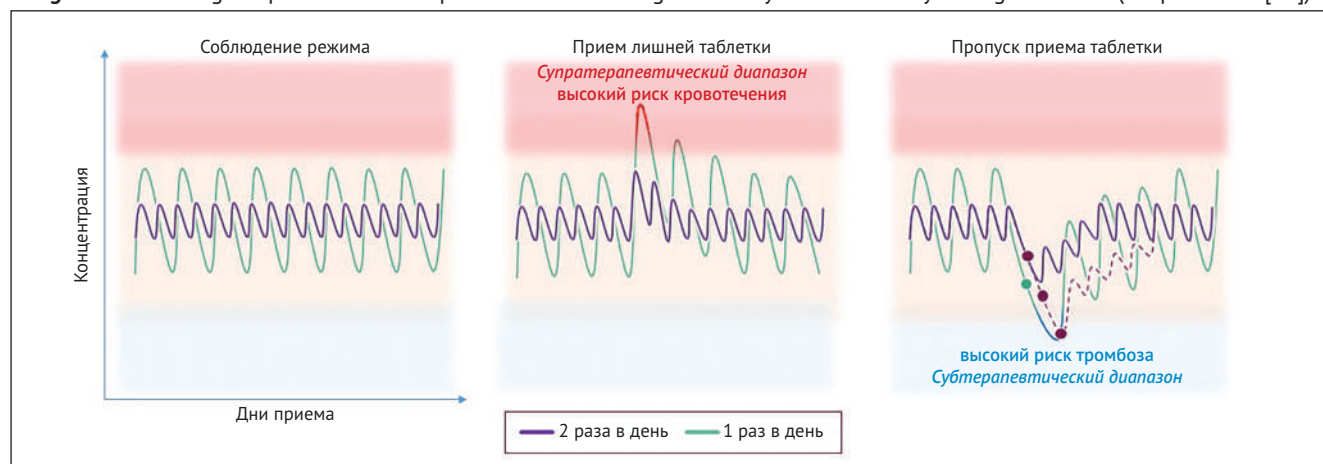
● **Рисунок 1.** Оценка чистой клинической пользы антикоагулянтной терапии (адаптировано из [4, 5])

● **Figure 1.** Evaluation of the net clinical benefit of anticoagulant therapy (adapted from [4, 5])



● **Рисунок 2.** Моделирование фармакокинетического профиля ПОАК при однократном и двукратном режиме дозирования (адаптировано из [16])

● **Figure 2.** Modelling the pharmacokinetic profile of DOACs using once-daily and twice-daily dosing schedules (adapted from [16])



внутрииндивидуальную как для минимальных значений концентрации (коэффициент 48–81% против 18–33%), так и для пиковых значений (25–69% против 15–29%) [17]. Доля пациентов, находящихся за пределами диапазона 20–80 перцентилей для пиковых концентраций ривароксабана, апиксабана и дабигатрана, составила 82%, 70%, 65%, а для минимальных концентраций – 71%, 56%, 57% соответственно [17]. В исследовании S. Reda et al. по оценке вариабельности уровня ПОАК в крупной когорте пациентов с тромбозом глубоких вен ( $n = 1\,402$ ) получено соответствие ранее установленным диапазонам анти-Ха-активности только для апиксабана, в то время как в когорте ривароксабана пиковые концентрации значительно выходили за пределы ожидаемого диапазона: в 43,5% случаев для дозы 20 мг однократно и в 32,5% случаев – для ривароксабана 10 мг однократно [18].

Представленные данные могут свидетельствовать о меньшей вариабельности концентрации при двукратном режиме применения, однако исследования в этом направлении продолжаются. Важным представляется выделение особых фенотипических групп пациентов, т. к. известно, что на степень ингибирования Ха-фактора оказывает влияние не только режим применения, доза препарата и его характеристики, но и клинические факторы, ассоциированные с пациентом [19].

## РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ ПОАК

Вопрос приверженности к антикоагулянтной терапии имеет особое значение, широко изучается и обсуждается экспертами [20]. Влияет ли режим дозирования (однократный/двукратный) на приверженность к терапии ПОАК, какие аспекты этой проблемы необходимо учитывать в реальной клинической практике?

По данным крупного систематического обзора и метаанализа 2025 г., однократный режим дозирования продемонстрировал преимущество перед двукратным, однако в более строгом анализе при сравнении конкретных молекул различия наблюдались в меньшей степени, а доля нейтральных результатов была выше. Наиболее выраженное различие сохранялось между ривароксабаном и дабигатраном, с более благоприятными результатами для ривароксабана. В свою очередь, сравнение ривароксабана и апиксабана не выявило значимых различий [21].

Анализ базы данных медицинского страхования Кореи ( $n = 33\,515$ ) показал, что клинические исходы, включая инсульт, существенно не различались между однократным и двукратным режимом дозирования у пациентов с низкой приверженностью. Тем не менее эффективность каждого ПОАК несколько различалась в зависимости от приверженности к лечению: комбинированный исход у пациентов с высокой приверженностью к апиксабану был связан с лучшей защитой от инсульта по сравнению с высокой приверженностью к эдоксабану/ривароксабану или дабигатрану [22]. Метаанализ и ряд крупных исследований продемонстрировали самую высокую

приверженность и устойчивость применения среди ПОАК для апиксабана [23, 24], а самую высокую частоту прерывания терапии и переход на другой препарат – для дабигатрана [24], хотя оба препарата характеризуются двукратным режимом дозирования.

Крупное исследование с 10-летним наблюдением оценивало определение плазменного уровня ПОАК в условиях реальной клинической практики и выявило, что наиболее частыми показаниями для измерения концентрации ПОАК у амбулаторных пациентов были лекарственные взаимодействия (24,2%) и сомнительная приверженность к терапии (15,9%) [25].

Таким образом, проблема приверженности – комплексная и многофакторная, связана не только с кратностью применения ПОАК, но и с уникальными свойствами каждого препарата, что влияет на переносимость, развитие побочных эффектов, взаимодействие с другими лекарственными средствами. Более того, приверженность к ПОАК имеет и социальные детерминанты и значительно отличается в разных странах, этнических группах, возрастных категориях [26, 27].

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПОАК С РАЗНЫМИ РЕЖИМАМИ ДОЗИРОВАНИЯ

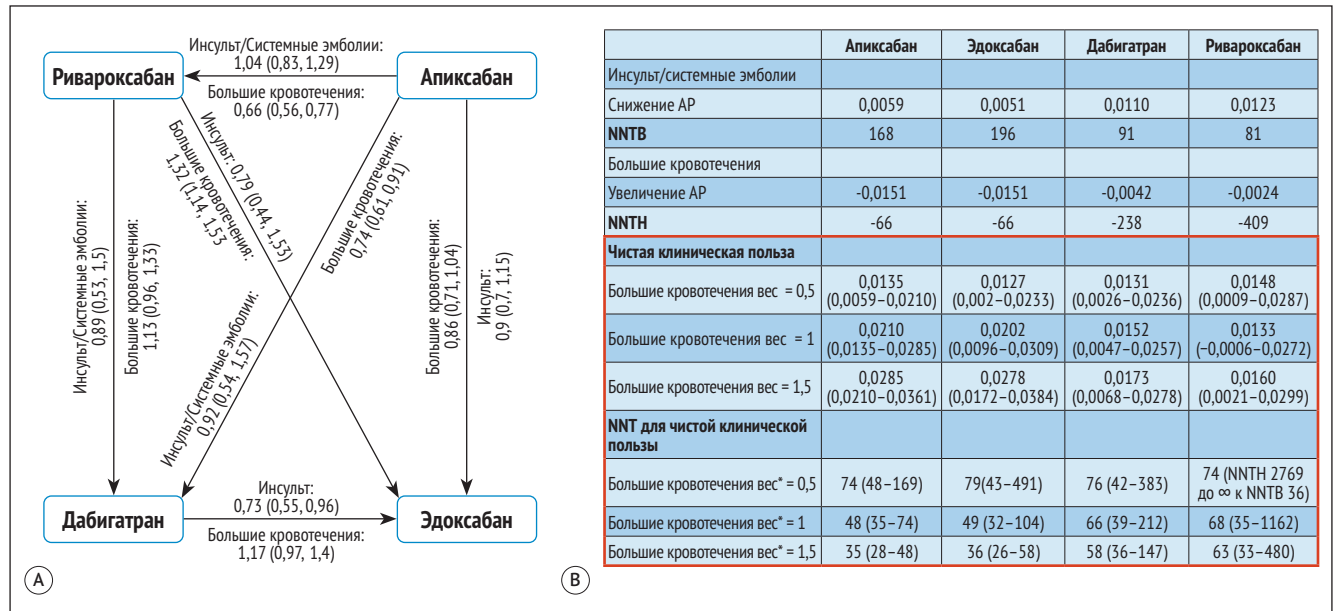
Сравнение лечебного эффекта однократного и двукратного режимов приема ПОАК в одинаковой суточной дозе не выявило различий по частоте значимых тромботических событий и больших кровотечений [28]. Указанный метаанализ проводился на основании РКИ второй фазы и объединял данные о тромботических осложнениях и крупных кровотечениях из исследований, оценивающих ПОАК по многочисленным показаниям, также он включал данные по препаратам, которые не были одобрены после испытаний II фазы. Все вышеперечисленные позиции являются ограничениями данного анализа.

В свою очередь, строгий пошаговый метаанализ с заранее определенными критериями качества гетерогенности на основании данных РКИ III фазы показал более сбалансированный профиль риска и пользы в отношении профилактики инсульта и внутричерепного кровоизлияния для ПОАК с двукратным режимом дозирования [29].

В систематическом обзоре и метаанализе 7 РКИ и 29 наблюдательных исследований с применением методов Bucher и модели случайных эффектов проведены прямые и косвенные сравнения между ПОАК у пациентов с неклапанной ФП. Не обнаружено существенных различий в риске инсульта/системных эмболий между апиксабаном, ривароксабаном и дабигатраном ( $p > 0,05$ ). Прием апиксабана был связан со значительно меньшим риском больших кровотечений по сравнению с дабигатраном и ривароксабаном (рис. 3А) и продемонстрировал наибольшую чистую клиническую пользу и наименьшее значение числа больных, которых нужно для этого пролечить (NNT), ( $n = 48$ , 95% ДИ: 35–74) (рис. 3В), причем основные результаты подтвердились 4 анализами чувствительности [30].



- **Рисунок 3.** Непрямые сравнения эффективности и безопасности ПОАК, по данным РКИ, (А) и чистая клиническая польза различных ПОАК (В) у пациентов с ФП (адаптировано из [30])
- **Figure 3.** Indirect comparison analysis of the efficacy and safety of DOACs based on RCT data (A) and the net clinical benefit of different DOACs (B) in patients with AF (adapted from [30])



Примечание: NNTB – количество пациентов, которых необходимо лечить для достижения пользы, NNTH – количество пациентов, которых нужно пролечить для причинения вреда, NNT для чистой клинической пользы – количество пациентов, которых необходимо лечить для достижения чистого эффекта (клинической выгоды).

В более позднем метаанализе с включением 11 РКИ было продемонстрировано преимущество ривароксабана по балансу «риск – польза» [9], что может быть объяснено разными методологиями и анализируемыми когортами: в первом метаанализе, наряду с РКИ, включались наблюдательные и регистровые исследования, а во втором случае – только РКИ. Каждый подход имеет свои преимущества и ограничения, в то же время включение данных реальной практики представляется актуальным для анализа чистой клинической пользы как практико-ориентированного инструмента.

По данным проспективного японского регистра по ФП DIRECT, в группе двукратного применения ПОАК (апиксабан, дабигатран) частота желудочно-кишечных кровотечений была значительно ниже, чем в группе однократного (ривароксабан, эдоксабан) приема (3,5/100 человеко-лет против 6,2/100 человеко-лет,  $p_{\text{логранг.}} < 0,0001$ ). Также при двукратном режиме дозирования большие кровотечения регистрировались значительно реже ( $p_{\text{логранг.}} = 0,040$ ), при этом частота всех смертей, инсультов и любых кровотечений не различалась между обеими группами ( $p_{\text{логранг.}} = 0,280, 0,520$  и  $0,066$  соответственно) [31].

Особый интерес представляет анализ чистой клинической пользы терапии ПОАК для пожилых пациентов, т. к. в этой подгруппе значительно повышается риск развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений. По результатам проспективного регистра LONGTERM ( $n = 956$ , Швейцария), включавшего пожилых пациентов с медианой возраста 80 лет после недавнего ишемического инсульта, риск для комбинированного исхода не различался у пациентов, получавших ПОАК двукратно и однократно, однако при прямом сравнении двукратный режим применения был связан с меньшим риском общей

смертности по сравнению с однократным в скорректированной модели Кокса [32].

Сетевой метаанализ по данным РКИ и наблюдательных исследований с включением пациентов старше 80 лет показал чистую клиническую пользу при применении апиксабана и эдоксабана в данной когорте пациентов с ФП, преимущество оценивалось по сравнению с АВК, ацетилсалициловой кислотой и другими ПОАК. Применение апиксабана и эдоксабана ассоциировалось с наименьшим риском больших кровотечений [33].


В то же время ретроспективное исследование на основе базы данных Medicare ( $n = 581\,451$ , США) продемонстрировало преимущество апиксабана с двукратным режимом применения по сравнению с ривароксабаном с однократным применением у пациентов 65 лет и старше как в отношении частоты больших ишемических (7,6 против 8,6 на 1000 человеко-лет), так и геморрагических (5,9 против 7,5 на 1000 человеко-лет) событий, включая фатальные экстракраниальные кровотечения. Риск первичного исхода был повышен для ривароксабана как у пациентов, получавших сниженную дозу (отношение рисков (ОР) 1,28, 95% ДИ: 1,16–1,40), так и у пациентов, получавших стандартную дозу (ОР 1,13, 95% ДИ: 1,06–1,21) [34].

В реальной клинической практике врач выбирает тактику антикоагулянтной терапии, следуя клиническим рекомендациям по соответствующим нозологиям. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, ПОАК являются приоритетными препаратами для профилактики тромбоэмболических событий при ФП, за исключением пациентов с умеренным/тяжелым митральным стенозом, с механическими протезами клапанов [35]. В отношении начальной и длительной терапии тромбоза глубоких вен также обозначена ведущая роль ПОАК [36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более благоприятный профиль безопасности, а также отсутствие требований к мониторингу сделали ПОАК широко применяемой группой препаратов в реальной клинической практике. Большинство метаанализов свидетельствует о значимом преимуществе ПОАК по сравнению с варфарином для получения чистой клинической выгоды.

Однократный и двукратный режим дозирования ПОАК по представленным актуальным данным во многом сопоставимы по чистой клинической пользе, с преимуществом второго в отношении безопасности терапии, что может быть обусловлено более стабильным фармакокинетическим профилем. При этом как однократное, так и двукратное

применение ПОАК не имеет четкой ассоциации с приверженностью, как показано в целом ряде крупных исследований. Аписабан продемонстрировал наибольшую клиническую выгоду для пациентов как по данным РКИ, так и реальной клинической практики, реализуемую за счет наибольшего снижения риска больших геморрагических осложнений. Перспективными представляются дальнейшие исследования, направленные на персонализированный подход к антикоагулянтной терапии, учитывающий как особенности применяемого препарата, так и факторы, связанные с генетическими и фенотипическими особенностями пациентов. 

Поступила / Received 25.11.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.12.2025

Принята в печать / Accepted 12.12.2025

## Список литературы / References

1. Kadhim H, Jansson M, Sjölander S, Sjögren V, Björck F, Renlund H et al. Increased direct oral anticoagulant use and event rates in non-valvular atrial fibrillation: a nationwide retrospective registry study in Sweden. *BMJ Open*. 2025;15(7):e100960. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2025-100960>.
2. Дружилов МА, Дружилова ОЮ, Ильченко ЗА, Чалая ПИ, Кузнецова ТЮ. Проблемные вопросы антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в отдельных субъектах Российской Федерации в 2016–2019 гг.: результаты ретроспективного анализа «больших данных». *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):5901. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-20245901>.  
Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Ilchenko ZA, Chalaya PI, Kuznetsova TYu. Problematic points of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in certain Russian regions in 2016–2019: results of a retrospective big data analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):5901. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-20245901>.
3. Barnes GD, Acosta J, Graves C, Puroll E, Kline-Rogers E, Gu X et al. Barriers to integrating direct oral anticoagulants into anticoagulation clinic care: A mixed-methods study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;3(1):79–84. <https://doi.org/10.1002/rth.12157>.
4. Alper BS, Oettgen P, Kunnamo I, Iorio A, Ansari MT, Murad MH et al. Defining certainty of net benefit: a GRADE concept paper. *BMJ Open*. 2019;9(6):e027445. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027445>.
5. Toorop MMA, Lijfering WM, Scheres LJ. The relationship between DOAC levels and clinical outcomes: The measures tell the tale. *J Thromb Haemost*. 2020;18(12):3163–3168. <https://doi.org/10.1111/jth.15104>.
6. McIntyre WF, Benz AP, Tojaga N, Brandes A, Lopes RD, Healey JS. Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with device-detected atrial fibrillation: assessing net clinical benefit. *Eur Heart J Suppl*. 2024;26(Suppl. 4):iv4–iv11. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suae075>.
7. Christensen H, Casolla B, Frontera JA, Grundtvig J, Nielsen JD, Petersson J, Steiner T. Principles of reversal of anticoagulation in patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulants. *Eur Stroke J*. 2025;10(1):4–13. <https://doi.org/10.1177/23969873231222393>.
8. Кулеш АА. Чистая клиническая выгода (net clinical benefit) антикоагулянтной терапии с точки зрения невролога. *Consilium Medicum*. 2022;24(2):79–84. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.2.201537>.  
Kulesh AA. Net clinical benefit of anticoagulant therapy from a neurologist's perspective: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(2):79–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.2.201537>.
9. Duy Mai T, Ho THQ, Hoang SV, Nguyen HTT, Pandian J, Nguyen TV et al. Comparative Analysis of the Net Clinical Benefit of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Eur Cardiol*. 2025;20:e13. <https://doi.org/10.15420/ecr.2025.07>.
10. Thomopoulos C, Ntalakouras J, Polyzos D, Konstantinidis D, Palaodimou L, Tsigoulis G, Tsioufis C. Net clinical benefit of a reduced dose of DOACs in non-valvular atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized trials. *Pharmacol Res*. 2022;175:105902. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105902>.
11. Michalopoulou H, Polyzos D, Thomopoulos C, Makavos G, Papamikroulis GA, Nikova A et al. Net clinical benefit of DOACs vs. usual anticoagulation treatment in venous thromboembolism and active cancer: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2023;55(1):92–101. <https://doi.org/10.1007/s11239-022-02717-2>.
12. Gu ZC, Kong LC, Yang SF, Wei AH, Wang N, Ding Z et al. Net clinical benefit of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation and chronic kidney disease: a trade-off analysis from four phase III clinical trials. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(5):410–419. <https://doi.org/10.21037/cdt.2019.07.09>.
13. Barakat AF, Jain S, Masri A, Alkukhun L, Senussi M, Sezer A et al. Outcomes of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients Across Different Body Mass Index Categories. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(5):649–658. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.02.002>.
14. Drogkaris S, Thomopoulos C, Kalos T, Manta E, Tsioufis C. Net clinical benefit of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with or without diabetes mellitus: A meta-analysis of outcome trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;182:109147. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109147>.
15. Agasthi P, Lee JZ, Pujari SH, Tseng AS, Shipman J, Almader-Douglas D et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants compared to Vitamin K antagonists postpercutaneous coronary interventions in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm*. 2020;36(2):271–279. <https://doi.org/10.1002/joa3.12292>.
16. Vrijens B, Heidebuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace*. 2015;17(4):514–523. <https://doi.org/10.1093/europace/euu311>.
17. Toorop MMA, van Rein N, Niernan MC, Vermaas HW, Huisman MV, van der Meer FJM et al. Inter- and intra-individual concentrations of direct oral anticoagulants: The KIDOAC study. *J Thromb Haemost*. 2022;20(1):92–103. <https://doi.org/10.1111/jth.15563>.
18. Reda S, Rudde E, Müller J, Hamedani NS, Oldenburg J, Pötzsch B, Rühl H. Variation in Plasma Levels of Apixaban and Rivaroxaban in Clinical Routine Treatment of Venous Thromboembolism. *Life*. 2022;12(5):705. <https://doi.org/10.3390/life12050705>.
19. Yin OQP, Antman EM, Braunwald E, Mercuri MF, Miller R, Morrow D et al. Linking Endogenous Factor Xa Activity, a Biologically Relevant Pharmacodynamic Marker, to Edoxaban Plasma Concentrations and Clinical Outcomes in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation*. 2018;138(18):1963–1973. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033933>.
20. Potpara T, Markovic BG, Grygier M, Genovesi S, Tzikas A, Boveda S et al. Adherence to oral thromboprophylaxis in atrial fibrillation: an overview for clinicians. *Europace*. 2025;27(11):euaf250. <https://doi.org/10.1093/europace/eaaf250>.
21. Quirós López R, Formiga Pérez F, Beyer-Westendorf J. Adherence and persistence with direct oral anticoagulants by dose regimen: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2025;91(4):1096–1113. <https://doi.org/10.1002/bcp.70003>.
22. Hwang HJ, Sohn IS, Jin ES, Bae YI. Adherence and clinical outcomes for twice-daily versus once-daily dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: Is dosing frequency important? *PLoS ONE*. 2023;18(3):e0283478. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283478>.
23. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS, Jackevicius CA. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(3):e005969. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969>.
24. Sabaté M, Vidal X, Ballarín E, Rottenkolber M, Schmiedl S, Grave B et al. Adherence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Cross-National Comparison in Six European Countries (2008–2015). *Front Pharmacol*. 2021;12:682890. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.682890>.
25. Kotnis-Gąska A, Trawińska A, Broniatowska E, Koniecznyńska M, Undas A, Wypasek E. Measurement of plasma direct oral anticoagulants concentra-

- tions in real-world clinical and laboratory settings on a 24/7 basis: a 10-year experience. *J Thromb Thrombolysis*. 2025. <https://doi.org/10.1007/s11239-025-03159-2>.
26. Певзнер ДВ, Кострица НС, Галаева ЛМ, Меркулова ИА, Дорогун ОБ, Красноперова ЕВ, Комаров АЛ. Факторы, определяющие приверженность к антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5418. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5418>.  
Pevzner DV, Kostitsa NS, Galaeva LM, Merkulova IA, Dorogun OB, Krasnoperova EV, Komarov AL. Factors determining adherence to anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5418. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5418>.
  27. Glowacki N, Guzman I, Mills JR, Parks A, Ateya M, Dai F et al. Impact of Social Determinants of Health on Primary Adherence of Oral Anticoagulants Among Patients with Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *Cardiol Ther*. 2025;14(1):53–69. <https://doi.org/10.1007/s40119-024-00395-0>.
  28. Mainbourg S, Cucherat M, Provencher S, Bertolotti L, Nony P, Gueyffier F. Twice- or Once-Daily Dosing of Direct Oral Anticoagulants, a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2021;197:24–32. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.10.011>.
  29. Clemens A, Noack H, Brueckmann M, Lip GY. Twice- or once-daily dosing of novel oral anticoagulants for stroke prevention: a fixed-effects meta-analysis with predefined heterogeneity quality criteria. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e99276. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099276>.
  30. Zhang J, Wang X, Liu X, Larsen TB, Witt DM, Ye Z et al. Comparative effectiveness and safety of direct acting oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2021;36(8):793–812. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00751-7>.
  31. Ido T, Sasaki S, Sotomi Y, Hirata A, Makino N, Hayashi T et al. Twice- or once-daily dosing of direct oral anticoagulants and gastrointestinal bleeding in patient with atrial fibrillation. *Am Heart J Plus*. 2022;22:100203. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2022.100203>.
  32. Polymeris AA, Zietz A, Schaub F, Meys L, Traenka C, Thilemann S et al. Once versus twice daily direct oral anticoagulants in patients with recent stroke and atrial fibrillation. *Eur Stroke J*. 2022;7(3):221–229. <https://doi.org/10.1177/23969873221099477>.
  33. Lee KH, Chen YF, Yeh WY, Yeh JT, Yang TH, Chou CY et al. Optimal stroke preventive strategy for patients aged 80 years or older with atrial fibrillation: a systematic review with traditional and network meta-analysis. *Age Ageing*. 2022;51(12):afac292. <https://doi.org/10.1093/ageing/afac292>.
  34. Ray WA, Chung CP, Stein CM, Smalley W, Zimmerman E, Dupont WD et al. Association of Rivaroxaban vs Apixaban With Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2021;326(23):2395–2404. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.21222>.
  35. Голицын СП, Голухова ЕЗ, Михайлов ЕН, Ревизишвили АШ, Аракелян МГ, Васильева ЕЮ и др. *Фибрилляция и трепетание предсердий: клинические рекомендации*. М.; 2025. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/382\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/382_2).
  36. Апханова ТВ, Ахметзянов РВ, Ахтямов ИФ, Баринов ВЕ, Бахметьев АС, Белов МВ и др. *Тромбоз глубоких вен конечностей: клинические рекомендации*. М.; 2025. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/960\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/960_1).

### Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

### Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

### Информация об авторах:

**Медведева Елена Александровна**, к.м.н., заведующая отделом стратегического развития кардиологической службы в регионах Управления по реализации федеральных проектов, доцент кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, д. 2; [elena5583@mail.ru](mailto:elena5583@mail.ru)

**Виллевалде Светлана Вадимовна**, д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, заведующая кафедрой кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, д. 2; [villevaldes@mail.ru](mailto:villevaldes@mail.ru)

### Information about the authors:

**Elena A. Medvedeva**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Strategic Development of Cardiology Services in the Regions of the Office for the Implementation of Federal Projects, Associate Professor of the Department of Cardiology, Faculty of Postgraduate and Continuing Education, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; [elena5583@mail.ru](mailto:elena5583@mail.ru)

**Svetlana V. Villevalde**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Analysis and Long-term Planning Service of the Office for the Implementation of Federal Projects, Head of the Department of Cardiology, Faculty of Postgraduate and Additional Education, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; [villevaldes@mail.ru](mailto:villevaldes@mail.ru)