https://10.36396/MS.2020.81.60.007

Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов и варфарина у больных фибрилляцией предсердий в составе многокомпонентной антитромботической терапии

Е.Н. КРИВОШЕЕВА, Е.С. КРОПАЧЕВА, Е.П. ПАНЧЕНКО, О.А. ЗЕМЛЯНСКАЯ, А.Н. САМКО

[1] Отдел клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, Москва, 121552, Российская Федерация

[2] Отдел рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, Москва, 121552, Российская Федерация

Резюме

Цель исследования. Сравнение эффективности и безопасности ПОАК и варфарина в составе многокомпонентной антитромботической терапии у больных ФП в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Исследование представляет собой анализ пар больных, сопоставимых по риску инсульта, кровотечения и наличию сопутствующих заболеваний, получавших ПОАК или варфарин в составе МАТ и наблюдающихся в отделе клинических проблем атеротромбоза НМИЦ кардиологии в рамках регистра РЕГАТА 2. Влияние приема ПОАК и варфарина в составе МАТ на частоту комбинированной конечной точки эффективности (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, венозные тромбоэмболические осложнения и сердечно-сосудистая смерть), а также конечной точки безопасности (геморрагические осложнения BARC 2–5) оценивали с помощью критерия Log rank. Отдельно проанализированы подгруппы больных в зависимости от уровня создаваемой антикоагуляции (принимавшие уменьшенную и полную дозы ПОАК и варфарин с уровнем TTR ≥65% и <65%).

Результаты. Всего в исследование включена 81 пара пациентов (77,8% мужчины, средний возраст 67,2±7,6 года). Медиана суммы баллов по шкале CHA2DS2-VASc составила 4, по шкале HAS-BLED — 3, медиана индекса Charlson — 6. В группе варфарина медиана TTR составила 67,0%. Уменьшенную дозу ПОАК лечащие врачи назначили половине (50,6%) пациентов. Медиана длительности наблюдения составила 12 месяцев. ПОАК в полной дозе и варфарин с уровнем TTR ≥65% в составе МАТ одинаково эффективны в отношении риска тромботических событий [ОР 1,12, ДИ 0,34–3,71]. Назначение ПОАК в уменьшенной дозе ассоциируется с достоверным увеличением частоты всех тромботических событий по сравнению с пациентами, получавшими полную дозу ПОАК или варфарин с уровнем TTR≥65% (Log rank p=0,0378). В условиях ежемесячного контроля уровня антикоагуляции частота больших и клинически значимых кровотечений одинакова на фоне приема ПОАК и варфарина в составе МАТ (Log rank p=0,7286). Медиана длительности приема МАТ до первого большого или клинически значимого кровотечения составила 41 день.

Заключение. Мерами, направленными на повышение безопасности и эффективности МАТ, является ограничение сроков комбинированного антитромботического лечения с назначением полной дозы ПОАК или варфарина с уровнем TTR≥65%.

Efficacy and safety of direct oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation patients as part of multicomponent antithrombotic therapy

E.N. KRIVOSHEEVA, E.S. KROPACHEVA, E.P. PANCHENKO, O.A. ZEMLJANSKAYA, A.N. SAMKO

[1]National medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, department of clinical problems of atherothrombosis, Moscow, 3rd Cherepkovskaya st., house 15A, 121552, Moscow, Russian Federation

[2]National medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, department of endovascular methods of diagnostics and Treatment, Moscow, 3rd Cherepkovskaya st., house 15A, 121552, Moscow, Russian Federation

Summary

Aim of the study. To compare efficacy and safety of DOACs and warfarin as part of multicomponent antithrombotic therapy in AF patients in real clinical practice.

Materials and methods. The study is an analysis of 81 pairs of patients comparable for CHA2DS2-VASc, HAS-BLED scores, and Charlson comorbidity index, of patients receiving DOACs or warfarin as part of multicomponent antithrombotic therapy who observed in the department of clinical problems of atherothrombosis of the NMIC cardiology under the REGATA Register 2. Influence of DOACs and warfarin as a part of MAT on the frequency of the composite efficacy endpoint (acute coronary syndrome, ischemic stroke, venous thromboembolic events and cardiovascular death) and safety endpoint (hemorrhagic complications BARC types 2–5) were assessed using the Log rank criterion. Also were analyzed subgroups of patients depending on anticoagulation level (patients received reduced and full doses of DOACs and warfarin with a TTR level of ≥65% and <65%).

© Коллектив авторов

Results. The study included 81 pairs of patients (77,8% men, mean aged 69 ± 8,2 years). The median total score CHA2DS2-VASc was 4, HAS-BLED score — 3, the median of the Charlson index composed — 6. In the warfarin group, the median TTR was 67%. Half (52%) of AF patients received reduced DOACs doses. Median follow up period was 12 month. Frequency of all thrombotic events for full DOACs doses and warfarin with a TTR level of ≥65 was similar [HR 1,12, CI 0,34–3,71] in AF patients requiring multicomponent antithrombotic therapy. Reduced DOACs doses are associated with significant increase in the frequency of all thrombotic events compared to patients who received full DOACs doses or warfarin with TTR level of ≥65 (Log rank p = 0,0378). In case of monthly monitoring of INR level frequency of major and clinically significant bleeding was similar for warfarin with regular monitoring of INR level and DOACs (Log rank p = 0,7286). Median duration of MAT before first BARC 2-3 type bleeding was 41 days.

Conclusions. The best option to improve the safety and efficacy of MAT is limiting the duration of combined antithrombotic treatment and prescribing a full dose of DOACs or warfarin with a TTR ≥65% level.

Сведения об авторах:

Кропачева Екатерина Станиславовна — к.м.н., с. н. с. отдела клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Панченко Елизавета Павловна — д. м. н., проф., руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Землянская Оксана Александровна — к. м. н., м. н. с. отдела клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Самко Анатолий Николаевич — д. м. н., проф., руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Контактная информация:

Кривошеева Елена Николаевна — аспирант отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, тел.: +7 (926) 542-03-09; e-mail: lena-4ka@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1146-9974.

Список сокращений:

ФП — фибрилляция предсердий;
ИБС — ишемическая болезнь сердца;
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство;
МАТ — многокомпонентная антитромботическая терапия;
ПОАК — прямые оральные антикоагулянты;
АВК — антагонисты витамина К;
ГО — геморрагические осложнения;
ТС — тромботические события.

С каждым годом регистрируется все большее число больных фибрилляцией предсердий (ФП), многие из которых нуждаются в антикоагулянтной терапии с целью профилактики ишемического инсульта и системных эмболий [1–5]. Фибрилляция предсердий тесно связана с ишемической болезнью сердца (ИБС): оба заболевания имеют общие факторы риска (возраст, артериальная гипертония, ожирение, сахарный диабет и хроническая болезнь почек). Около четверти больных ФП имеют сопутствующую ИБС и нуждаются в проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с последующим назначением многокомпонентной антитромботической терапии (МАТ) [6–7]. В составе МАТ можно использовать и варфарин, и прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). При отсутствии противопоказаний рекомендовано отдавать предпочтение ПОАК при назначении больным, нуждающимся в МАТ, учитывая меньший риск кровотечений [8–12]. Несмотря на то что, в отличие от антагонистов витамина К (АВК), ПОАК не требуют рутинного мониторирования антикоагуляции и обладают меньшим количеством пищевых и лекарственных взаимодействий, остается ряд пациентов (с механическими протезами клапанов, тромбозом полости левого желудочка, митральным стенозом средней и тяжелой степени), для которых АВК остаются единственно возможным пероральным антикоагулянтом, в том числе и в составе МАТ. Известно, что повышение риска кровотечений пропорционально количеству одновременно используемых препаратов [13–16]. Пытаясь уменьшить риск кровотечений, врачи часто назначают уменьшенные дозы ПОАК в составе МАТ [17–21]. Основным критерием качества лечения АВК является время нахождения значений МНО в пределах целевого диапазона — TTR [2–5]. В то же время эффективность применения ПОАК определяет соблюдение режима дозирования [22]. Безопасность ПОАК в составе МАТ, в том числе в сравнении с АВК, изучена в рандомизированных клинических исследованиях PIONEER AF-PCI, REDUAL-PCI, AUGUSTUS [23–25]. Возможность

применения АВК в составе МАТ основывается на данных исследований WOEST, ISAR-TRIPLE, а также на данных регистров [26–29].

Целью нашего исследования явилось сравнение эффективности и безопасности ПОАК и варфарина в составе многокомпонентной антитромботической терапии у больных ФП в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Протокол исследования

В настоящее исследование включили 290 больных с ФП из ретро- и проспективной когорт, наблюдающихся в отделе клинических проблем атеротромбоза (руководитель проф. Панченко Е.П.) в рамках регистра РЕГАТА 2. Пациенты были включены в исследование в связи с необходимостью постоянного приема пероральных антикоагулянтов и показаниями к многокомпонентной антитромботической терапии, включая плановое ЧКВ в отделе ангиографии (руководитель проф. А.Н. Самко) Института кардиологии им. А.Л. Мясникова в период с 2013 по 2018 год. В исследование не включали больных с противопоказаниями к антикоагулянтной и антиагрегантной терапии и острым коронарным синдромом менее 1 месяца назад.

Ретроспективная когорта пациентов, принимавших варфарин, составила 120 больных, принимавших МАТ и наблюдавшихся в отделе клинических проблем атеротромбоза в период с 2013 по 2018 год в рамках проспективного регистра больных ФП, получающих антикоагулянты. Варфарин назначался в соответствии с действующим алгоритмом подбора индивидуальной дозы препарата [4, 30]. Учитывая необходимость приема сопутствующей антиагрегантной терапии, целевым уровнем МНО в соответствии с действующими рекомендациями считали значения в диапазоне 2,0–2,5 [4, 10–12]. Значения МНО после подбора дозы контролировали 1 раз в 4–6 недель во время визитов в клинику на протяжении всего периода наблюдения.

Проспективная когорта пациентов, принимавших ПОАК, составила 170 больных ФП, поступивших в Институт кардиологии в период с 2017 по 2018 год для планового ЧКВ. Решение о выборе ПОАК и его дозе, а также о количестве назначаемых после выписки антиагрегантов (один или два) принимал лечащий врач. Наблюдение за пациентами в группе ПОАК было проспективным и предусматривало телефонное анкетирование (1 раз в 1–3 месяца), а также визит больных для осмотра 1 раз в 6 месяцев, длительность наблюдения составила 12 месяцев (интерквартильный размах 8,0–18,0). Пациентам, принимающим ПОАК в составе МАТ, приверженность к терапии оценивали с помощью 4-балльной шкалы Мориски — Грин [31]. Больные, набравшие 4 балла, считались приверженными к лечению, 3 балла — недостаточно приверженными, ≤2 баллов — не приверженными.

Для решения поставленной задачи из больных проспективной и ретроспективной когорт была отобрана 81 пара пациентов, близких в отношении риска инсульта, кровотечений и наличия сопутствующих заболеваний. В основе отбора больных лежали суммы баллов по шкалам CHA_2DS_2-VASc, HAS-BLED и индексу коморбидности Charlson.

Длительность наблюдения составила 12 месяцев.

В качестве конечной точки эффективности оценивали сумму тромботических событий (ТС), объединяющую острый коронарный синдром, ишемический инсульт, венозные тромбоэмболические осложнения и сердечно-сосудистую смерть. Конечной точкой безопасности считали геморрагические осложнения (ГО) типов 2–5 в соответствии с классификацией BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [32]. Ко 2-му типу кровотечений по BARC относят клинически значимые кровотечения, потребовавшие диагностических исследований, госпитализации или лечения. К кровотечениям 3–5-го типов по BARC относят большие геморрагии со снижением гемоглобина не менее чем на 3 г/дл, требующие хирургического вмешательства, переливания крови; также выделяют кровотечения, связанные с операцией коронарного шунтирования, и фатальные.

Во время плановых визитов в клинику (1 раз в 1 месяц для больных, получавших варфарин, и 1 раз в 6 месяцев для больных, получавших ПОАК) при необходимости у больных обеих когорт помимо доз антикоагулянтов корректировали антиагрегантную, гипотензивную, антиаритмическую, антиангинальную, гиполипидемическую и гипогликемическую терапии.

Методы исследования

Анализ коагулограммы с определением протромбинового времени, % по Квику и расчет МНО проводились в отделе клинических проблем атеротромбоза непосредственно после получения образца крови. Для измерения уровня МНО был использован тромбопластин STA Neoplastin Plus (Diagnostica Stago, Франция) с международным индексом чувствительности 1,25.

Значение TTR (Time in Theraupeutical Range) — время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне — рассчитывалось традиционным методом как число значений МНО, разделенное на общее число измерений за время наблюдения. Результат представлялся в виде процентов.

Статистическая обработка результатов. Статистический анализ данных проводили с использованием статистических программ STATISTICA`10. Непараметрические количественные признаки приведены в виде медианы с данными интерквартильного разброса, среднего значения и стандартного отклонения.

Для оценки достоверности межгрупповых различий использованы критерий 2 и критерий Стьюдента. Для определения прогностической значимости показателей использовали процедуры логистической регрессии, множественной регрессии. Для определения прогностического порогового значения шкалы HAS-BLED в отношении риска кровотечений был проведен ROC-анализ. Построение и сравнение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Каплана — Мейера и логарифмического рангового критерия. Статистически значимыми различия признавались при $p<0,05$.

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Сравнительная характеристика двух групп больных, получавших ПОАК и варфарин, представлена в таблице 1. Как видно из данных, представленных в таблице 1, группы не различались по гендерному составу и возрасту, опыту приема антикоагулянтов до включения в исследование. Самым частым фактором риска в обеих группах была артериальная гипертония, инфаркт миокарда в анамнезе отмечался более чем у половины больных обеих групп. В группе ПОАК большинству пациентов (97,5%) МАТ (в 86,4% тройная) была назначена в связи с выполнением плановых ЧКВ. Несмотря на то что в соответствии с критериями для формирования пар группы сравнения были сопоставимы по количественным оценкам шкал, отражающих риск тромбоэмболических осложнений, кровотечений и соматическую тяжесть, в группе варфарина только у 58,0% пациентов показанием к назначению МАТ явилось выполнение ЧКВ. В группе пациентов,

Таблица. 1. **Сравнительная клиническая характеристика больных, принимающих варфарин и ПОАК в составе МАТ**

Показатель	ПОАК n=81	Варфарин n=81	p
Мужчины, n (%)	64 (79,0)	62 (76,5)	0,8503
Женщины, n (%)	17 (21,0)	19 (23,5)	0,8503
Возраст, лет (Med/MD±SD) (25%; 75%)	69,0 (67,9±7,8) (63,0; 73,0)	66,0 (66,4±7,3) (61,0; 73,0)	0,2061
«Наивные» больные, n (%)	39 (48,2)	44 (54,3)	0,5297
Артериальная гипертония, n (%)	78 (96,3)	76 (93,8)	0,7196
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	41 (50,6)	44 (54,3)	0,7531
ХСН со снижением ФВ, n (%)	23 (28,4)	38 (46,9)	0,0228
Сахарный диабет, n (%)	23 (28,4)	36 (44,4)	0,0496
Ишемический инсульт в анамнезе, n (%)	15 (18,5)	18 (22,2)	0,6968
СКФ (CKD-EPI) <60 мл/мин./1,73 м^2, n (%)	22 (27,2)	19 (23,5)	0,7181
ГО в анамнезе, n (%)	13 (16,05)	13 (16,05)	1,0000
Выполнение ЧКВ, n (%)	79 (97,5)	47 (58,0)	0,0000
ТАТ, n (%)	70 (86,4)	42 (51,9)	0,0000
Назначение сразу ДАТ, n (%)	11 (13,6)	39 (48,1)	0,0000
Сумма баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc (Med/MD±SD) (25%; 75%) ФП	4,0; (4,3±1,6) (3,0; 5,0)	4,0; (4,3±1,6) (3,0; 5,0)	1,0000
Индекс Charlson (Med/MD±SD; 25%; 75%)	6,0; (6,3±2,4) (5,0; 8,0)	6,0; (6,3±2,3) (5,0; 8,0)	0,9732
Сумма баллов по шкале HAS-BLED (Med/MD±SD; 25%; 75%)	3,0; (3,3±0,9) (3,0; 4,0)	3,0; (3,3±1,0) (3,0; 4,0)	0,5106
Больные, получавшие МАТ в связи с перенесенным ЧКВ			
Показатель	**ПОАК n=47**	**Варфарин n=47**	**p**
Сумма баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc (Med/MD±SD) (25%; 75%) ФП	4,0; (4,0±1,2) (3,0; 5,0)	4,0; (4,0±1,2) (3,0; 5,0)	1,0000
Индекс Charlson (Med/MD±SD; 25%; 75%)	5,0; (5,5±1,8) (4,0; 7,0)	5,0; (5,7±1,9) (4,0; 7,0)	0,5793
Сумма баллов по шкале HAS-BLED (Med/MD±SD; 25%; 75%)	3,0; (3,0±0,8) (3,0; 4,0)	3,0; (3,2±0,8) (3,0; 4,0)	0,2407
ХСН со снижением ФВ, n (%)	15 (32,0)	11(23,4)	0,4896
Сахарный диабет, n (%)	20 (42,6)	14 (29,8)	0,2831
ТАТ, n (%)	40 (85,1)	39 (83,0)	1,0000

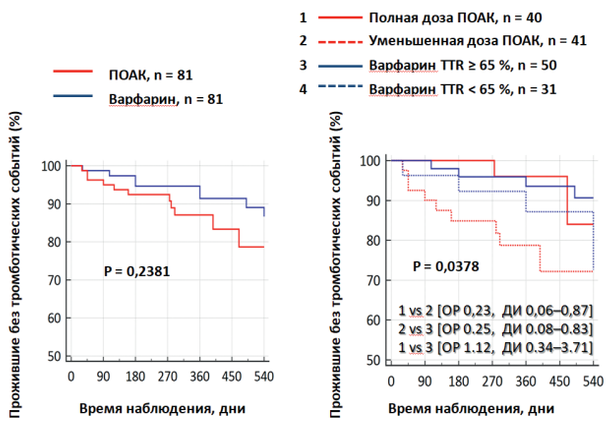
Обозначения: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТАТ — тройная антитромботическая терапия, ДАТ — двойная антитромботическая терапия.

принимающих варфарин, большее число больных страдало сахарным диабетом и имело хроническую сердечную недостаточность со снижением ФВ. Данное наблюдение обусловлено тем, что в исследование включены пациенты, длительно наблюдающиеся в рамках проспективного регистра больных ФП в отделе атеротромбоза НМИЦ кардиологии и получавшие АВК в составе МАТ, не только в связи с выполнением ЧКВ, но и по другим причинам. При отдельном анализе 47 пар пациентов, получающих МАТ в связи с выполнением ЧКВ, обе группы оказались сопоставимы по всем указанным в таблице 1 характеристикам.

В группе варфарина медиана TTR составила 67,0% (ИКР 60,0; 75,0), среднее значение 68,1±12,1%.

ПОАК и его дозы выбирал лечащий врач. Ривароксабан принимали 43 (53,1%) пациента, апиксабан — 22 (27,2%), дабигатран — 16 (19,8%) больных. Уменьшенную дозу ПОАК лечащие врачи назначили половине (50,6%) пациентов. Медиана по шкале Мориски — Грин в группе ПОАК составила 3 балла, среднее значение 3,0±1,0.

Рисунок 1. **Доля больных фибрилляцией предсердий, получающих ПОАК и варфарин в составе многокомпонентной антитромботической терапии, проживших период наблюдения без развития тромботических осложнений (кривые Каплана — Мейера)**



Результаты

1. Сравнение эффективности варфарина и ПОАК в составе МАТ

За время наблюдения у 19 (11,7%) пациентов зарегистрировано наступление комбинированной конечной точки эффективности, объединяющей все тромботические события и смерть от сердечно-сосудистых причин. Число тромботических событий достоверно не различалось между группами сравнения и составило 13,8 в группе ПОАК и 9,09 в группе варфарина в пересчете на 100 пациенто-лет. Наиболее частым осложнением оказалась смерть от сердечно-сосудистых причин, включая три случая фатального ишемического инсульта. Все три фатальных ишемических инсульта зарегистрированы в группе ПОАК. У трех пациентов развился нефатальный ишемический инсульт, у двух — нефатальный инфаркт миокарда. У одного пациента произошел тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

Частоту тромботических событий в группах ПОАК и варфарина сравнивали на основании построения кривых Каплана — Мейера с помощью критерия Log rank. При сравнении выживаемости без тромботических событий (ТС) для групп больных, получавших ПОАК или варфарин в составе многокомпонентной АТ, достоверных различий не выявлено (0,86 против 0,90, Log rank p=0,2381; рисунок 1).

Принимая во внимание актуальность уровня создаваемой антикоагуляции, определяемой дозой ПОАК и TTR для варфарина, были построены кривые выживаемости Каплана — Мейера для четырех подгрупп больных: принимавших уменьшенную и полную дозы ПОАК и варфарин с уровнем TTR≥65% и <65%. Сравнение этих подгрупп выявило достоверные отличия (Log rank p=0,0378; рисунок 1). Достоверные отличия выявлены между группами полной и уменьшенной доз ПОАК [ОР 0,23, ДИ 0,06–0,87]. Также имеются различия между группами больных, принимавших ПОАК в уменьшенной дозе и принимавших варфарин с уровнем TTR≥65% [ОР 0,25, ДИ 0,08–0,83]. Группы пациентов, принимавших ПОАК в полной дозе и варфарин с уровнем ≥TTR 65%, оказались сопоставимы в отношении эффективности [ОР 1,12, ДИ 0,34–3,71]. В группе варфарина доля больных с TTR≥65% составила 61,7%, у оставшихся 38,3% больных медиана TTR оказалась близкой к целевым значениям и составила 60,0% (ИКР 50,0–60,0). Достоверного влияния на развитие ТС TTR <65% не выявлено [ОР 0,40, ДИ 0,10–1,53].

Таким образом, на фоне приема ПОАК в уменьшенной дозе достоверно большее число пациентов перенесли ТС, чем при приеме полных доз ПОАК или варфарина с уровнем ≥TTR 65%. Эффективность ПОАК в полных дозах не отличается от варфарина с уровнем ≥TTR 65%.

2. Сравнение безопасности ПОАК и варфарина в составе МАТ

У 162 пациентов, принимавших МАТ, было зарегистрировано 56 (34,6%) кровотечений BARC 2–3 (включая повторные) у 45 (27,8%) больных. Число кровотечений в сравниваемых группах достоверно не различалось и составило 35,0 в группе ПОАК и 31,8 в группе варфарина из расчета на 100 пациенто-лет. Связанных с операцией коронарного шунтирования и фатальных кровотечений (BARC 4–5) не зарегистрировано.

При сравнении кривых Каплана — Мейера, отражающих отсутствие кровотечений BARC 2–3 у пациентов, получавших ПОАК и варфарин (среднее значение TTR 68,1±12,1%) в составе МАТ, достоверных различий не выявлено (0,70 против 0,74, Log rank p=0,3186; рисунок 2).

При анализе групп больных, принимавших уменьшенную и полную дозу ПОАК и варфарин с уровнем TTR ≥65% и 65%, достоверных различий в отношении частоты кровотечений также не выявлено (Log rank p=0,7286; рисунок 2).

3. Структура кровотечений и факторы, связанные с их развитием, на фоне приема многокомпонентной антитромботической терапии

Рисунок 2. **Доля больных фибрилляцией предсердий, получающих ПОАК и варфарин в составе многокомпонентной антитромботической терапии, проживших период наблюдения без развития кровотечений BARC 2–3 (кривые Каплана — Мейера)**

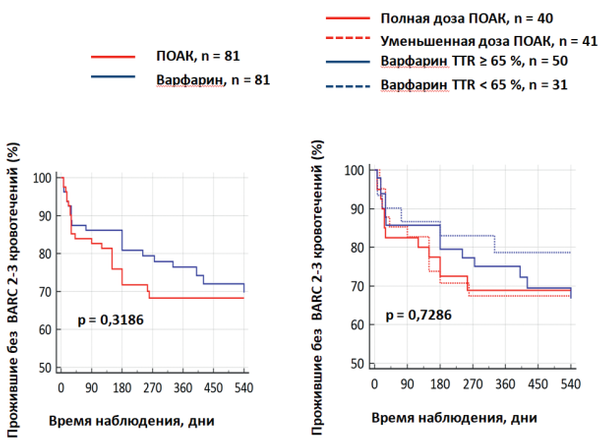


Рисунок 3. **Локализация BARC 2–3* кровотечений у больных, принимавших МАТ.**
***Большие и клинически значимые кровотечения**

Рисунок 4. **Кривая выживаемости без развития кровотечений BARC 2–3 в зависимости от длительности многокомпонетной антитромботической терапии**

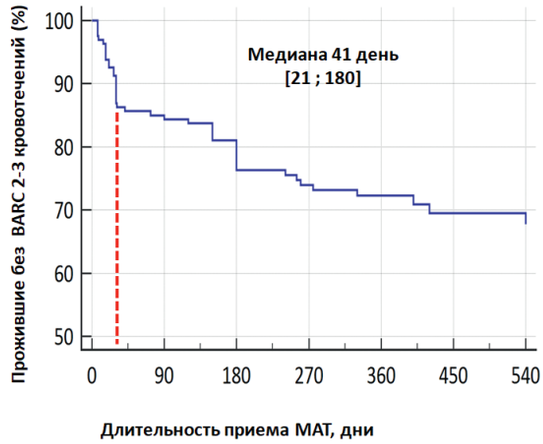
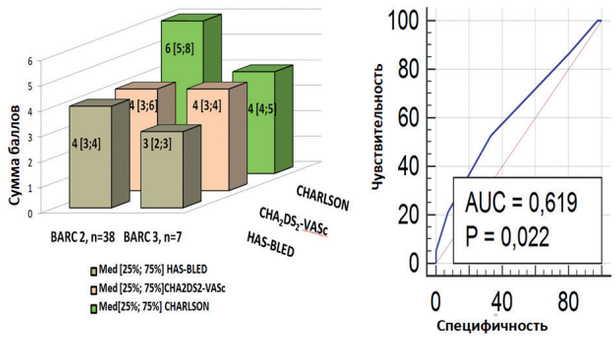


Рисунок 5. **Сопоставление клинически значимых (BARC 2) и больших (BARC 3) кровотечений в зависимости от суммы баллов по шкалам оценки риска; корреляция кровотечений BARC 2 и суммы баллов по шкале HAS-BLED (ROC анализ)**



Одной из задач нашей работы был анализ кровотечений и поиск факторов, ассоциированных с их развитием, у получающих МАТ больных. С этой целью мы проанализировали больных, получавших МАТ, независимо от типа принимаемого антикоагулянта.

При анализе локализации больших и клинически значимых ГО выявлено, что наиболее часто (42%) регистрировались желудочно-кишечные кровотечения (как из верхних, так и из нижних отделов ЖКТ) у 19 пациентов; в 10 случаях отмечались обильные носовые кровотечения, требующие проведения тампонады; у 8 больных отмечались кровоизлияния в склеру глаза; в 6 случаях — гематурия; в единичных случаях отмечались гематомы размером более 15 см (n=2) (рисунок 3).

Длительность приема МАТ до развития первого большого или клинически значимого ГО, по нашим данным, составила 41 день (ИКР 21; 180) (рисунок 4).

По результатам однофакторного анализа группы пациентов, перенесшие ГО и нет, достоверно различались по сумме баллов по шкале HAS-BLED (p=0,0489), отражающей риск кровотечений (см. таблицу 2). Взаимосвязи развития ГО с началом антикоагулянтной терапии не выявлено (p=0,2982).

Показатели, значение p для которых по результатам однофакторного анализа составило ≤0,2, включены в процедуру множественной регрессии. По результатам множественной регрессии предикторов развития больших и клинически значимых ГО у больных ФП на фоне приема МАТ не выявлено.

По данным отдельного анализа клинических характеристик больных, перенесших клинически значимые (BARC 2) и большие (BARC 3) кровотечения, обнаружено, что пациенты, перенесшие BARC 2 ГО, имеют большее число соматических заболеваний, чем пациенты, перенесшие BARC 3 ГО: группы достоверно отличались по индексу коморбидности Charlson ≥6 (медиана), p=0,0470. Учитывая небольшое число больших кровотечений (BARC 3) (n=7), процедура ROC-анализа была проведена только

Таблица 2. **Факторы, ассоциированные с развитием кровотечений BARC 2–3 у больных, принимающих МАТ**

Показатель	Пациенты, перенесшие ГО, n=45 (27,8%)	Пациенты, прожившие период наблюдения без ГО n=117 (72,2%)	p
Мужчины/женщины, n (%)	35/10 (77,8/22,2)	91/26 (77,8/22,2)	1,0000
Возраст, лет (Med/MD±SD) (25%; 75%)	67,0; (67,5±7,5) (63,0; 73,0)	67,0; (67,1±7,6) (62,0; 73,0)	0,7700
Возраст ≥75 лет, n (%)	8 (17,8)	20 (17,1)	1,0000
ИМТ<27 кг/м^2, n (%)	13 (28,9)	24 (20,5)	0,2973
ГО в анамнезе, n (%)	10 (22,2)	16 (13,7)	0,2317
«Наивные» больные, n (%)	20 (44,4)	63 (53,9)	0,2982
Прием ПОАК, n (%)	24 (53,3)	57 (48,7)	0,7260
Прием варфарина, n (%)	21 (46,7)	60 (51,3)	0,7260
Прием ТАТ, n (%)	29 (64,4)	83 (70,9)	0,4510
Выполнение ЧКВ, n (%)	38(84,4)	88 (75,2)	0,2912
Артериальная гипертония, n (%)	42(93,3)	112 (95,7)	0,6863
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	20 (44,4)	65 (55,6)	0,2229
ХСН, n (%)	15 (33,3)	46 (39,3)	0,5876
Сахарный диабет, n (%)	16 (35,6)	43 (36,8)	1,0000
Ишемический инсульт в анамнезе, n (%)	9 (20,0)	24 (20,5)	1,0000
СКФ (CKD-EPI) <60 мл/мин./1,73 м^2, n (%)	13 (28,9)	28 (23,9)	0,5480
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ в анамнезе, n (%)	19 (42,2)	32 (27,4)	0,0889
Сумма баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc (Med/MD±SD) (25%; 75%)	4,0; (4,3±1,8) (3,0; 5,0)	4,0; (4,3±1,5) (3,0; 5,0)	0,8820
Индекс Charlson (Med/MD±SD; 25%; 75%)	6,0; (6,1±2,5) (5,0; 8,0)	6,0; (6,3±2,3) (5,0; 8,0)	0,6555
Сумма баллов по шкале HAS-BLED (Med/MD±SD) (25%; 75%)	3,0; (3,5±1,1) (3,0; 4,0)	3,0; (3,2±0,9) (3,0; 4,0)	0,0489

для клинически значимых кровотечений (BARC 2) (n=38). По данным ROC-анализа, развитие клинически значимых ГО (BARC 2) достоверно зависит от суммы баллов по шкале HAS-BLED (p=0,02, площадь под кривой 0,619; рисунок 5). Сумма баллов по шкале HAS-BLED >3 оказалась прогностически значимой в отношении риска развития клинически значимых кровотечений. Значения чувствительности и специфичности составили соответственно 52,6 и 66,9%.

Обсуждение

Целью нашего исследования было сравнение эффективности и безопасности варфарина и ПОАК в составе многокомпонентной антитромботической терапии в условиях реальной клинической практики. Располагая данными многолетнего регистра пациентов, длительно получающих антикоагулянты и наблюдающихся в нашей клинике, мы сочли возможным применить анализ пар больных, получавших ПОАК или варфарин. Нам удалось сформировать 81 пару пациентов, сопоставимых по риску инсульта, кровотечения и наличию сопутствующих заболеваний. Тем не менее в связи с тем, что плановые ЧКВ выполнялись чаще в группе ПОАК, чем в группе варфарина (97,5 и 58%), тройную антитромботическую терапию в группе ПОАК также назначали чаще (81,4 и 51,9%). Среди пациентов, получавших варфарин, многокомпонентная антитромботическая терапия назначалась не только больным ФП в связи с ЧКВ, но и в связи с мультифокальным атеросклеротическим поражением, перенесенным инфарктом миокарда в качестве альтернативы аспирину. По этой причине среди принимавших варфарин пациентов число больных с сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью со снижением ФВ было больше. Следует отметить, что при дополнительном анализе 47 пар пациентов из обеих групп, получающих МАТ только в связи с выполнением ЧКВ, группы сравнения оказались сопоставимы по всем клиническим характеристикам.

В целом эффективность варфарина и ПОАК в составе МАТ оказалась сопоставимой. Эти результаты согласуются с данными, полученными при субанализе больных, участвовавших в исследовании RE-LY и получавших сопутствую-

щую антиагрегантую терапию [32]. По нашим данным, при создании адекватной антикоагуляции (полная доза ПОАК или варфарин с уровнем TTR ≥65%) отличия в частоте развития тромботических событий отсутствуют. Основные различия в отношении тромботических событий были связаны со степенью создаваемой антикоагуляции. Тромботических событий было больше у пациентов, получавших уменьшенную дозу ПОАК. В связи с тем, что в нашем исследовании в группе варфарина доля пациентов с TTR <65% была небольшой (38,3%), а медиана TTR у них оказалась близкой к целевым значениям (60,0%), разницы в частоте тромботических событий в зависимости от уровня TTR не выявлено.

Основным критерием качества лечения АВК является время нахождения значений МНО в пределах целевого диапазона — TTR, в то время как эффективность применения ПОАК определяет соблюдение режима дозирования [2–5, 21]. До середины 2019 года в рекомендациях ЕКО предлагалось в составе МАТ использовать ПОАК в уменьшенных из имеющих доказательную базу дозах [2, 8–9]. Тем не менее использование уменьшенной дозы ПОАК для профилактики кардиоэмболий без наличия принятых на это критериев (возраст, функция почек, масса тела, сопутствующий прием верапамила, геморрагические осложнения в анамнезе в зависимости от вида препарата) остается предметом дискуссии. В нашем исследовании большинство больных относились к категории высокого риска тромбоэмболических осложнений (медиана суммы баллов по шкале CHA2DS2-VASc составила 4) и имели большее количество сопутствующих заболеваний (медиана оценки индекса Charlson составила 6), тем не менее половине (50,6%) пациентов лечащие врачи назначили ПОАК в уменьшенной дозе.

В нашу задачу не входил анализ причин выбора той или иной дозы ПОАК. Наиболее вероятной причиной снижения доз ПОАК являются опасения врачей в отношении кровотечений у коморбидных пациентов. Однако именно такие больные нуждаются в полной дозе антикоагулянта, обладающей наибольшей эффективностью. За 12 месяцев наблюдения мы зарегистрировали три фатальных ишемических инсульта, и все они произошли у пациентов, принимающих ПОАК в уменьшенной дозе. По нашим ранее полученным данным, а также на основании регистров и метаанализов было показано, что уменьшение дозы ПОАК повышает риск неблагоприятных ишемических событий при отсутствии преимущества в отношении безопасности [18, 34–36]. Тем не менее частота назначения уменьшенных доз ПОАК в реальной клинической практике составляет 10–40% [17–21]. Исследование PIONEER AF-PCI, продемонстрировавшее близкую эффективность ривароксабана в уменьшенной дозе и варфарина в составе МАТ, не обладало достаточной мощностью для достоверной оценки ишемических событий [23]. В исследовании REDUAL-PCI при анализе конечной точки эффективности были объединены группы пациентов, принимавших 150 и 110 мг дабигатрана, а при анализе отдельных компонентов эффективности обращала на себя внимание тенденция к большей частоте тромбоэмболии или смерти, инфаркта миокарда и тромбоза стента в группе дабигатрана 110 мг 2 р/сут. в составе двойной антитромботической терапии [24]. В рекомендациях Европейского кардиологического общества 2019 года рекомендовано назначение полной дозы ПОАК пациентам, перенесшим ЧКВ в стандартной ситуации, снижение дозы ПОАК рекомендуется лишь при высоком риске кровотечений [12].

По данным нашего небольшого когортного исследования, варфарин и ПОАК в составе МАТ оказались сопоставимы в отношении безопасности, что в первую очередь связано с тщательным патронажем больных, получающих варфарин. В исследованиях SPORTIF III и V было показано, что терапия варфарином с поддержанием TTR ≥75% сопровождается наименьшим числом тромбоэмболических осложнений и крупных кровотечений [37]. Тем не менее в условиях реальной клинической практики и по данным рандомизированных клинических исследований у 40% и более пациентов, принимающих варфарин, уровень МНО часто находится вне целевого диапазона [38–39]. При комбинации варфарина с антиагрегантной терапией в соответствии с современными рекомендациями значение TTR должно составлять не менее 70%, а уровень МНО — 2,0–2,5 (нижняя граница целевого диапазона) [4, 10–12]. В нашем исследовании у пациентов, получавших варфарин, МНО поддерживали на уроне 2,0–2,5, медиана TTR составила 67,0.

По данным исследований PIONEER AF-PCI, REDUAL-PCI, AUGUSTUS, продемонстрировано достоверное преимущество использования ПОАК в составе МАТ в сравнении с варфарином в отношении риска развития кровотечений. Однако, в отличие от наших данных, уровень МНО в этих исследованиях поддерживался в диапазоне 2,0–3,0 на фоне приема варфарина в составе тройной антитромботической терапии, а уровень TTR — 59–65%. В исследованиях PIONEER AF-PCI и REDUAL-PCI варфарин назначали в составе более интенсивного антитромботического лечения — в комбинации с двумя антиагрегантами, а ПОАК — с одним. В REDUAL-PCI у пожилых пациентов из США, получающих дабигатран в дозе 150 мг, выигрыша двойной терапии с дабигатраном перед тройной антитромботической терапией с варфарином не зафиксировано. Сопоставимая безопасность ПОАК и варфарина в составе МАТ в нашем исследовании может также объясняться тем, что пациенты из группы варфарина регулярно совершали визиты в клинику (контроль МНО 1 раз в 4–6 недель после подбора дозы), где помимо антикоагулянтной терапии проводили коррекцию факторов риска кровотечений и сопутствующего лечения, в то время как наблюдение пациентов из группы ПОАК предусматривало лишь телефонное анкетирование и визит больных для осмотра 1 раз в полгода. Важно отметить то, что назначение ПОАК в уменьшенных дозах в составе МАТ не повышало безопасности лечения в сравнении с ПОАК в полноценных дозах: при сравнении кривых Каплана — Мейера, отражающих отсутствие кровотечений BARC 2–3, достоверных отличий не выявлено.

При анализе локализации больших и клинически значимых кровотечений было установлено, что на фоне приема МАТ наиболее часто развиваются желудочно-кишечные кровотечения (как из верхних, так и из нижних отделов желудочно-кишечного тракта), что согласуется с данными других авторов [15, 29, 40]. Известная взаимосвязь развития ГО с началом антикоагулянтной терапии в нашем исследо-

вании не подтвердилась, что может быть обусловлено тем, что большинство пациентов с ишемической болезнью сердца, нуждающиеся в МАТ, до начала приема антикоагулянтов имели опыт антиагрегантной терапии. Мы обнаружили, что пациенты, перенесшие кровотечения клинически значимые (BARC 2) и большие (BARC 3), достоверно отличались по величине индекса коморбидности Charlson ≥6. Пациенты, перенесшие ГО BARC 2, оказались соматически более тяжелыми. По нашим данным, развитие ГО BARC 2 достоверно зависит от суммы баллов по шкале HAS-BLED, по данным ROC-анализа (p=0,02, площадь под кривой 0,619). Несмотря на преимущество ПОАК в отношении безопасности и сопоставимую, а в ряде случаев большую эффективность в сравнении с АВК [39, 41–42], частота назначения варфарина остается достаточно высокой. Для больных, имеющих механические протезы клапанов, тромбоз полости левого желудочка, ревматическое поражение клапанов, варфарин является единственно возможным антикоагулянтом. При возникновении потребности в многокомпонетной терапии у такой категории пациентов основной мерой повышения безопасности лечения является тщательный контроль уровня антикоагуляции и наблюдение кардиолога. В случае назначения ПОАК необходимо строгое соблюдение режима дозирования с целью повышения эффективности лечения.

Мерой повышения безопасности МАТ является ограничение срока тройной терапии. Наше исследование не предусматривало сравнение разных режимов длительности тройной антитромботической терапии. При назначении МАТ врачи пользовались существующими на момент назначения рекомендациями, которые в последнее время были значительно модифицированы. Все эксперты по соображениям безопасности единодушны в применении ПОАК в составе многокомпонентной антитромботической терапии за исключением известных категорий пациентов с абсолютными показаниями к приему АВК [8–12]. Также большинство экспертов считают, что в качестве ингибитора P2Y12-рецепторов должен использоваться клопидогрел [2, 4, 8–9, 11]. Применение более сильного антиагреганта — тикагрелора — допускается лишь в случае назначения двойной антитромботической терапии, состоящей из тикагрелора и ПОАК [12, 22]. Основные разногласия европейских и североамериканских экспертов касаются длительности назначения аспирина в составе ТАТ. Североамериканские эксперты считают, что у большинства больных ФП длительность терапии аспирином в составе ТАТ можно ограничить периодом госпитализации или 6–7 днями [10]. Следует отметить, что результаты исследования AUGUSTUS подтверждают данную позицию тем, что у пациентов на тройной антитромботической терапии, состоящей из клопидогрела, полной дозы апиксабана и аспирина, частота кровотечений составляла 16,1% против 9% в группе больных, получавших плацебо аспирина [25]. В то время как частота определенного/вероятного тромбоза стента в сравниваемых группах была существенно меньше и составила 0,5% в группе ТАТ и 0,9% в группе больных, получавших аспирин-плацебо. Североамериканские эксперты считают возможным рассмотреть продление лечения аспирином до 30 дней в составе ТАТ лишь у пациентов с ФП, имеющих высокий риск тромбоза стента и приемлемый риск кровотечения. Европейские эксперты считают, что минимальная длительность терапии аспирином у большинства больных при приемлемом риске кровотечений должна составлять 1 месяц с возможностью ее продления до 6 месяцев у больных с высоким риском тромботических осложнений и лишь больным с крайне высоким риском кровотечения возможно назначение сразу двойной антитромботической терапии [2, 8–9, 11]. С 2019 года в соответствии с рекомендациями европейских экспертов по хроническому коронарному синдрому возможно ограничение срока ТАТ до одной недели в случае неосложненного ЧКВ при низком риске тромбоза стента [12]. По нашим данным, медиана длительности приема многокомпонентной антитромботической терапии до первого большого или клинически значимого кровотечения составила 41 день.

Принимая во внимание сказанное выше, у коморбидных пациентов, имеющих большое число сопутствующих заболеваний, обусловливающих высокий риск кровотечений, в том числе по шкале HAS-BLED, оптимальным решением представляется ограничение сроков тройной антитромботической терапии до 7–30 дней с назначением полной дозы ПОАК или варфарина с уровнем TTR ≥65%.

Ограничениями в нашей работе явились небольшое число наблюдений и нежесткая конечная точка эффективности.

Выводы

1. ПОАК в полной дозе и варфарин с уровнем TTR ≥65% в составе МАТ одинаково эффективны [ОР 1,12, ДИ 0,34–3,71] в отношении риска тромботических событий.

2. Назначение ПОАК в уменьшенной дозе ассоциируется с достоверным увеличением частоты всех тромботических событий по сравнению с пациентами, получавшими полную дозу ПОАК или варфарин с уровнем TTR ≥65% (Log rank p=0,0378).

3. В условиях ежемесячного контроля уровня антикоагуляции и состояния пациентов частота больших и клинически значимых кровотечений одинакова на фоне приема ПОАК и варфарина в составе МАТ (Log rank p=0,7286).

4. Наиболее частой локализацией больших и клинически значимых кровотечений у больных ФП, принимающих многокомпонентную антитромботическую терапию, является желудочно-кишечный тракт.

5. Клинически значимые кровотечения, геморроидальные, носовые кровотечения, гематурия, кровоизлияния в склеру глаза и подкожные гематомы связаны с наличием сопутствующих заболеваний и суммой баллов по шкале HAS-BLED.

6. У больных ФП, подвергнутых плановому ЧКВ, медиана длительности приема многокомпонентной антитромботической терапии в реальной клинической практике до первого большого или клинически значимого кровотечения составляет 41 день.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.12.2019
Принята в печать 29.12.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Benjamin E., Virani S., Callaway C. et al. Heart disease and stroke statistics 2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137: 67–492. doi: 10,1161/CIR.0000000000000558.
2. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J*. 2016; 37 (38): 2893–962. doi: 10,1093/eurheartj/ehw210
3. January C., Wann L., Calkins H. et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2019; 16 (8): e66–e93. doi:10,1016/j.hrthm.2019.01.024
4. Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С., Лайович Л.Ю., Майков Е.Б., Миронов Н.Ю., Шахматова О.О. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019; (4): 4–85. Ссылка активна на 04.02.2020 [Golitsyn S.P., Panchenko E.P., Kropacheva E.S., Layovich L.Y., Maikov E.B., Mironov N.Y., Shakhmatova O.O. Eurasian clinical recommendations on diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Eurasian heart journal*. 2019; (4): 4–85. Accessed February 4, 2020 (In Russ.)] https://evrazkar.elpub.ru/jour/article/view/341/341
5. Lip G., Banerjee A., Boriani G. et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. *Chest*. 2018;154 (5): 1121–1201. doi:10,1016/j.chest.2018.07.040
6. Kirchoff P., Ammentorp B., Darius H. et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREventionoFthromboemolic events — European Registry in atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014; 16: 6–14.
7. Kralev S., Schneider K., Lang S., Suselbeck T., Borggrefe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first time coronary angiography. *PLOS One*. 2011; 6: e24964.
8. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J*. 2017; 39 (3): 213–60, doi: 10,1093/eurheartj/ehx419
9. Neumann F., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J*. 2019 Jan 7; 40 (2): 87–165. doi: 10,1093/eurheartj/ehy394
10. Angiolillo D., Goodman S., Bhatt D. et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2018; 138 (5): 527–36. doi: 10,1161/circulationaha.118.034722
11. Lip G., Collet J., Haude M. et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *EP Europace*. 2018; 21 (2): 192–193. doi:10,1093/europace/euy174
12. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J*. 2019. doi:10,1093/eurheartj/ehz425
13. Sørensen R., Hansen M., Abildstrom S. et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *The Lancet*. 2009; 374 (9706): 1967–74. doi: 10,1016/s0140-6736 (09)61751-7
14. Hansen M., Sørensen R., Clausen M. et al. Risk of Bleeding With Single, Dual, or Triple Therapy With Warfarin, Aspirin, and Clopidogrel in Patients With Atrial Fibrillation. *Arch. Intern. Med*. 2010; 170 (16). doi: 10,1001/archinternmed.2010,271
15. Lamberts M., Olesen J., Ruwald M. et al. Bleeding After Initiation of Multiple Antithrombotic Drugs, Including Triple Therapy, in Atrial Fibrillation Patients Following Myocardial Infarction and Coronary Intervention. *Circulation*. 2012; 126 (10): 1185–1193. doi:10,1161/circulationaha.112.114967
16. Van Rein N., Heide-Jørgensen U., Lijfering W., Dekkers O., Sørensen H., Cannegieter S. Major Bleeding Rates in Atrial Fibrillation Patients on Single, Dual, or Triple Antithrombotic Therapy. *Circulation*. 2019; 139 (6): 775–786. doi:10,1161/circulationaha.118.036248
17. Clemens A., Noack H., Ferreira J., Connolly S., Yusuf S., Lip G. Patient outcomes using the European label for dabigatran. *Thromb. Haemost*. 2014; 111 (05): 933–42. doi: 10,1160/th13-09-0734
18. Steinberg B., 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). doi: 10,1161/jaha.117.007633
19. Ruiz Ortiz M., Muñiz J., Raña Míguez P. et al. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIIA Registry. *EP Europace*. 2017; 20 (10): 1577–83. doi: 10,1093/europace/eux316
20. Okumura Y., Yokoyama K., Matsumoto N. et al. Current use of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation in Japan: Findings from the SAKURA AF Registry. *J. Arrhythm*. 2017; 33 (4): 289–96. doi: 10,1016/j.joa.2016.11.003
21. Staerk L., Gerds T., Lip G. et al. Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J. Intern. Med*. 2017; 283 (1): 45–55. doi:10,1111/joim.12683
22. Steffel J., Verhamme P., Potpara T. 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
23. Gibson C., Mehran R., Bode C. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *New England J. Medicine*. 2016; 375 (25): 2423–34. doi: 10,1056/nejmoa1611594
24. Cannon C., Bhatt D., Oldgren J. et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *New England J. Medicine*. 2017; 377 (16): 1513–24. doi: 10,1056/nejmoa1708454
25. Lopes R., Hong H., Alexander J. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation: finding the sweet spot. *Eur. Heart J*. 2019; 40 (46): 3768–3770. doi:10,1093/eurheartj/ehz823
26. Dewilde W., Oirbans T., Verheugt F. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2013; 381 (9872): 1107–1115. doi:10,1016/s0140-6736(12)62177-1
27. Lamberts M., Gislason G., Olesen J. et al. Oral Anticoagulation and Antiplatelets in Atrial Fibrillation Patients After Myocardial Infarction and Coronary Intervention. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 62 (11): 981–989. doi:10,1016/j.jacc.2013.05.029
28. Fiedler K., Maeng M., Mehilli J et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015; 65 (16): 1619–1629. doi:10,1016/j.jacc.2015.02.050
29. Rubboli A., Saia F., Sciahbasi A. et al. Twelve-month outcome of patients with an established indication for oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting and stratified by the baseline risk of bleeding. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2017; 18 (6): 425–430. doi:10,1016/j.carrev.2017.03.015
30. Кропачева Е.С., Боровков Н.Н., Вавилова Т.В., Вереина Н.К., Воробьева Н.А., Галкина И.С., Грехова Л.В., Гронтковская А.В., Донников А.Е., Добровольский А.Б., Жолобова Н.И., Загородникова К.А., Затейщиков Д.А., Землянская О.А., Зотова И.В., Колеватова Г.А., Кох Н.В., Лавринов П.А., Лифшиц Г.И., Максимова О.О., Митрошкина М.О., Панченко Е.П., Рогозина А.С., Синицын С.П., Слепухина А., Сироткина О.В., Титаева Е.В., Трофимов Д.Ю., Федюшина О.Г., Чулков В.С., Цветовская Г.А. Быстрые темпы насыщения варфарином — предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина. *Атеротромбоз*. 2015; (1): 74–86. [Kropacheva E.S., Borovkov N.N., Vavilova T.V., Vereina N.K., Vorob'eva N.A., Galkina I.S., Grehova L.V., Grontkovskaja A.V., Donnikov A.E., Dobrovol'skij A.B., Zholobova N.I., Zagorodnikova K.A., Zatejshhikov D.A., Zemljanskaja O.A., Zotova I.V., Kolevatova G.A., Koh N.V., Lavrinov P.A., Lifshic G.I., Maksimova O.O., Mitroshkina M.O., Panchenko E.P., Rogozina A.S., Sinicyn S.P., Slepuhina A., Sirotkina O.V., Titaeva E.V., Trofimov D.Ju., Fedjushina O.G., Chulkov V.S., Cvetovskaja G.A. Bystrye tempy nasyshhenija varfarinom-prediktor razvitija chrezmernoj gipokoaguljacii. Modernizacija algoritma podbora dozy varfarina. *Aterotromboz*. 2015; (1): 74–86. (In Russ.)]. https://doi.org/10,21518/2307-1109-2015-1-74-86
31. Morisky D., Green L., Levine D. Concurrent and Predictive Validity of a Self-reported Measure of Medication Adherence. *Med. Care*. 1986; 24 (1): 67–74. doi: 10,1097/00005650-198601000-00007
32. Mehran R., Rao S., Bhatt D. et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. *Circulation*. 2011; 123 (23): 2736–47. doi: 10,1161/ circulationaha.110,009449
33. Dans A., Connolly S., Wallentin L. et al. Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2013; 127 (5): 634–640. doi:10,1161/circulationaha.112.115386
34. Кривошеева Е.Н., Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Самко А.Н. Тромботические и геморрагические осложнения у больных фибрилляцией предсердий, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (9): 38–46. [Krivosheeva E.N., Kropacheva E.S., Panchenko E.P., Samko A.N. Tromboticheskie i gemorragicheskie oslozhnenija u bol'nyh fibrilljaciej predserdij, perenesshih planovoe chreskozhnoe koronarnoe

vmeshatel'stvo. *Terapevticheskij arhiv*. 2019; 91 (9): 38–46. (In Russ.)]. doi: 10,26 442/00403660,2019.09.000297

35. Ikeda T., Ogawa S., Kitazono T. et al. Outcomes associated with underdosing of rivaroxaban for management of non-valvular atrial fibrillation in real-world Japanese clinical settings. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2019; 48 (4): 653–660. doi:10,1007/s11239-019-01934-6
36. Arbel R., Sergienko R., Hammerman A. et al. Effectiveness and Safety of Off-Label Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Am. J. Med*. 2019; 132 (7): 847–855.e3. doi:10,1016/j.amjmed.2019.01.025
37. Waldo A.. Comparison of Outcomes Among Patients Randomized to Warfarin Therapy According to Anticoagulant Control: Results From SPORTIF III and V. *Yearbook of Cardiology*. 2008; 2008: 468–469. doi:10,1016/s0145-4145(08)06048-6
38. Schwammenthal Y., Bornstein N., Schwammenthal E. et al. Relation of Effective Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation to Stroke Severity and Survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey [NASIS]). *Am. J. Cardiol*. 2010; 105 (3): 411–416. doi:10,1016/j.amjcard.2009.09.050
39. Patel M., Mahaffey K., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England J. Medicine*. 2011; 365 (10): 883–91. doi: 10,1056/ nejmoa1009638
40. Кропачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Кривошеева Е.Н. Безопасность длительной терапии варфарином: частота кровотечений и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 15-летнего наблюдения). *Атеротромбоз*. 2017; (1): 145–62. [Kropacheva E.S., Zemljanskaja O.A., Panchenko E.P., Dobrovol'skij A.B., Krivosheeva E.N. Bezopasnost' dlitel'noj terapii varfarinom: chastota krovotechenij i klinicheskie prediktory ih razvitija (rezul'taty prospektivnogo 15-letnego nabljudenija). *Aterotromboz*. 2017; (1): 145–62 (In Russ.)]. doi: 10,21518/ 2307-1109-2017-1-145-162
41. Connolly S., Ezekowitz M., Yusuf S. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England J. Medicine*. 2009; 361 (12): 1139–51. doi: 10, 1056/nejmoa0905561
42. Granger C., Alexander J., McMurray J. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England J. Medicine*. 2011; 365 (11): 981–92. doi:10, 1056/nejmoa1107039