

# Тромботические и геморрагические осложнения у больных фибрилляцией предсердий, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство

Е.Н. Кривошеева, Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко, А.Н. Самко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Резюме

**Цель исследования** – изучить эффективность и безопасность сниженной дозы прямых пероральных антикоагулянтов (ППАКГ) в составе тройной антитромботической терапии у больных фибрилляцией предсердий (ФП), перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), а также выявить факторы, ассоциированные с выбором такой стратегии.

**Материалы и методы.** Исследование представляет собой анализ когорты больных ФП, которым успешно выполнено плановое ЧКВ и назначены ППАКГ в составе тройной антитромботической терапии (ТАТ). Влияние приема сниженной дозы ППАКГ в составе ТАТ на частоту комбинированной конечной точки эффективности (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, венозные тромбозэмболические осложнения, сердечно-сосудистая смерть и усугубление клиники стенокардии/потребность в проведении не запланированного ЧКВ), а также конечной точки безопасности (геморрагические осложнения BARC 2–5) оценивали с помощью критерия Log-Rank.

**Результаты.** Всего в исследование включено 124 пациента (69,4% женщины, средний возраст 69,9±8,2 года). Медиана суммы баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составила 5, медиана индекса Charlson – 7. Половине (52%) из включенных в исследование пациентов лечащие врачи назначали ППАКГ в сниженных дозах. По результатам множественной регрессии сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥5 оказалась независимым предиктором назначения сниженной дозы ППАКГ больным ФП, нуждавшимся в приеме ТАТ ( $\beta=0,32$ ,  $p=0,0328$ ). Медиана длительности наблюдения составила 11 мес. За этот период зарегистрировано 17 неблагоприятных тромботических событий, кровотечения BARC 2–5 возникли у 27 пациентов. В группе больных, получавших ППАКГ в сниженной дозе, доля пациентов без тромботических осложнений была достоверно выше, чем в группе полной дозы ППАКГ (0,79 против 0,93, Log-Rank  $p=0,0292$ ). Частота кровотечений BARC 2–5 у пациентов, получавших полную и сниженную дозы ППАКГ в составе ТАТ, достоверно не различалась (0,78 против 0,75, Log-Rank  $p=0,06742$ ).

**Заключение.** Назначение сниженной дозы ППАКГ в составе ТАТ у больных ФП, подвергнутых ЧКВ, ассоциировалось с достоверным увеличением частоты всех тромботических событий по сравнению с пациентами, получавшими полную дозу антикоагулянтов, при сопоставимом числе геморрагических осложнений.

*Ключевые слова:* прямые пероральные антикоагулянты, тройная антитромботическая терапия, фибрилляция предсердий, чрескожные коронарные вмешательства, риск сердечно-сосудистых осложнений.

*Для цитирования:* 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. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000297

## Thrombotic and hemorrhagic complications in atrial fibrillation patients, undergoing elective percutaneous coronary intervention

E.N. Krivosheeva, E.S. Kropacheva, E.P. Panchenko, A.N. Samko

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate efficacy and safety of reduced dose of direct oral anticoagulants (DOACs) as part of triple antithrombotic therapy in AF patients, undergoing elective percutaneous coronary intervention (PCI), and to identify factors, associated with this strategy.

**Materials and methods.** The study is a cohort analysis of AF patients with AF, who successfully underwent elective PCI and assigned DOACs as part of triple antithrombotic therapy (TAT). Influence of a reduced DOACs dose as a part of TAT on the frequency of the composite efficacy endpoint (acute coronary syndrome, ischemic stroke, venous thromboembolic events, cardiovascular death and angina pectoris aggravation/need for unplanned PCI) and safety endpoint (hemorrhagic complications BARC types 2–5) were assessed using the Log-Rank criterion.

**Results.** The study included 124 pts (69.4% women, mean aged 69±8.2 years). The median total score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc was 5, the median of the Charlson index composed 7. Half (52%) of AF patients with high risk of thrombotic events after elective PCI received reduced-DOACs dose. Median follow up period was 11.0 month. 17 adverse thrombotic events were recorded during this period, BARC 2–5 bleedings occurred in 27 patients. Reduced DOACs doses in AF patients undergoing PCI were associated with significant increase of thrombotic events during follow up period compared to patients received full DOACs doses (0.79 vs 0.93, Log-Rank  $p=0.0292$ ). Patients, who received full and reduced DOAC doses, were comparable in the frequency of BARC 2–5 bleedings (0.78 vs 0.75, Log-Rank  $p=0.06742$ ).

**Conclusions.** The administration of a reduced DOACs dose as a part of TAT in patients with AF, who underwent PCI, was associated with significant increase in the incidence of all thrombotic events, compared to patients, who received full dose of anticoagulants. The number of hemorrhagic complications was comparable.

*Keywords:* direct oral anticoagulants, triple antithrombotic therapy, atrial fibrillation, percutaneous coronary interventions, risk of cardiovascular complications.

*For citation:* Krivosheeva E.N., Kropacheva E.S., Panchenko E.P., Samko A.N. Thrombotic and hemorrhagic complications in atrial fibrillation patients, undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (9): 38–46. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000297

АВК – антагонисты витамина К  
 ГО – геморрагические осложнения  
 ДИ – доверительный интервал  
 ИИ – ишемический инсульт  
 ИМТ – индекс массы тела  
 МАТ – многокомпонентная антитромботическая терапия  
 МНО – международное нормализованное отношение  
 НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОР – относительный риск  
 ППАКГ – прямые пероральные антикоагулянты  
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 ТАТ – тройная антитромботическая терапия  
 ТО – тромботические осложнения  
 ФП – фибрилляция предсердий  
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Длительная терапия пероральными антикоагулянтами показана большинству пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) с целью профилактики тромбоэмболических осложнений. Для этого в настоящее время используют антагонисты витамина К (АВК) и прямые пероральные антикоагулянты (ППАКГ), которые показали сопоставимые, а в ряде случаев и лучшие результаты по сравнению с варфарином [1–6]. ППАКГ отличает от варфарина предсказуемый эффект, отсутствие потребности в рутинном мониторинговании антикоагуляции, а также отсутствие значимых межлекарственных и пищевых взаимодействий. При этом практически важным является соблюдение режима дозирования. В 2018 г. опубликованы обновленные рекомендации Европейского общества ритма сердца (EHRA) по применению ППАКГ у пациентов с ФП, в которых подчеркивается необходимость назначения полной дозы ППАКГ, а сниженной дозы – только при наличии показаний [7].

Одним из самых обсуждаемых вопросов, связанных с режимом дозирования ППАКГ, является многокомпонентная антитромботическая терапия. Ежегодно около 1–2 млн пациентов с ФП в Европе, постоянно принимающих оральные антикоагулянты, подвергаются чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) в связи с клиническими проявлениями у них ишемической болезни сердца [8]. С целью снижения риска возникновения тромботических осложнений после ЧКВ, в том числе тромбоза стента, назначают двойную антитромбоцитарную терапию, включающую ацетилсалициловую кислоту и блокатор P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов [9, 10]. Антитромбоцитарной терапии недостаточно для снижения риска инсульта у больных ФП. Данные сравнительного мета-анализа, а также исследований ACTIVE W и AVERROES продемонстрировали преимущество антикоагулянтов перед двойной антиагрегантной терапией при сопоставимой частоте кровотечений [11–13]. Замедление кровотока и активация факторов свертывания крови играют ведущую роль в формировании тромба при ФП, в то время как при образовании тромба внутри стента решающее значение имеет активация тромбоцитов [14]. Таким образом, проведение ЧКВ у больного ФП, имеющего высокий риск тромботических осложнений (ТО), является основанием для назначения тройной антитромботической терапии (ТАТ). Доказано, что риск кровотечения увеличивается пропорционально количеству одновременно используемых антитромботических препаратов [15]. Комбинация антикоагулянтной и антиагрегантной терапии повышает риск кровотечений более чем в 3 раза [16]. В настоящее

время предметом оживленных дискуссий является выбор двойной (комбинация перорального антикоагулянта с одним антиагрегантом) или тройной (пероральный антикоагулянт в комбинации с двумя антиагрегантами) многокомпонентной антитромботической терапии; определение оптимального срока такой терапии; а также оптимальная доза антикоагулянта в составе многокомпонентной антитромботической терапии. С целью снижения риска геморрагических осложнений в случае назначения варфарина в составе многокомпонентной антитромботической терапии рекомендуется поддержание значения международного нормализованного отношения (МНО) в нижнем пределе целевого диапазона (2,0–2,5) [9, 10, 17]. Начиная с 2016 г. появляются результаты исследований (PIONEER AF-PCI, REDUAL-PCI), оценивающих различные стратегии применения ППАКГ в составе многокомпонентной антитромботической терапии (МАТ), а также сравнивающих безопасность ППАКГ и АВК в составе МАТ [18, 19]. В данных исследованиях в первую очередь оценивалась безопасность такого подхода, при этом длительность периода наблюдения была недостаточна для оценки эффективности.

Как показывают исследования последних лет, в реальной клинической практике врачи часто больше обеспокоены возможными кровотечениями, связанными с приемом антитромботических препаратов, чем возможными ТО, что ведет к назначению неоправданно сниженных доз ППАКГ. По данным *posthoc*-анализа исследования RELY, 35,6% пациентов получали неоправданно сниженную дозу дабигатрана [20]. При анализе данных регистра ORBIT-AF II более половины из тех пациентов, доза антикоагулянта у которых была снижена, не имели для этого клинических показаний, наблюдение за этими больными показало менее благоприятные клинические исходы, чем у больных, получающих антикоагулянтную терапию согласно рекомендациям [21]. В связи с ежегодным увеличением числа пациентов, подвергаемых ЧКВ, изучение клинических факторов, ассоциированных с выбором меньшей дозы ППАКГ в составе ТАТ, и клиническая эффективность данного подхода представляют несомненный научный и практический интерес [22, 23].

**Целью** исследования явилось выявление факторов, ассоциированных с выбором меньшей дозы ППАКГ в составе ТАТ и изучение эффективности и безопасности такой стратегии лечения у больных ФП, перенесших плановое ЧКВ.

## Материалы и методы

В настоящее исследование включено 124 пациента с ФП, принимающих ППАКГ в составе ТАТ (клопидогрел 75 мг/сут + ацетилсалициловая кислота 75–100 мг/сут +

### Сведения об авторах:

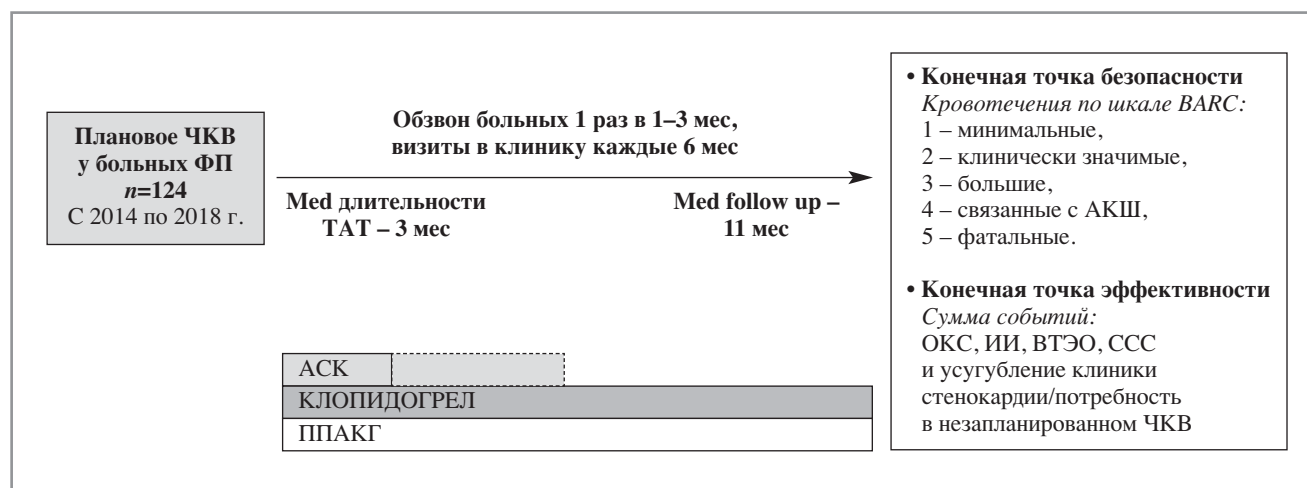
Кропачева Екатерина Станиславовна – к.м.н., с.н.с. отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

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

Самко Анатолий Николаевич – д.м.н., проф., руководитель отд. рентгеноваскулярных 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



**Рис. 1. Дизайн исследования.**

АСК – ацетилсалициловая кислота, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ОКС – острый коронарный синдром, ИИ – ишемический инсульт, ВТЭО – венозные тромбоемболические осложнения, ССС – сердечно-сосудистая смерть.

**Таблица 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование (n=124)**

Показатель	Значение
Возраст, лет (MD±SD)	69,9±8,2
Возраст ≥75 лет, n (%)	44 (35,5)
Мужчины/женщины, n (%)	86/38 (69,4/30,7)
ГО в анамнезе, n (%)	14 (11,3)
Больные без опыта приема антикоагулянтной терапии (naïve), n (%)	46 (37,1)
Балл по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (Med; MD±SD) (ИКР 25%; 75%)	5; 4,8±1,6 (4; 6)
Балл по шкале HAS-BLED (Med; MD±SD)	3; 2,9±0,7
Индекс Charlson (Med; MD±SD) (ИКР 25%; 75%)	7; 7,1±2,5 (5; 9)
Артериальная гипертония, n (%)	120 (96,8)
Сахарный диабет, n (%)	47 (37,9)
СКФ (СКД-EPI) <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	38 (30,7)
Анамнез курения до включения в исследование, n (%)	51 (41,1)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	66 (53,2)
ХСН с ФВ <50%, n (%)	37 (29,8)
ХСН с сохранной ФВ, n (%)	48 (38,7)
Периферический атеросклероз*, n (%)	50 (40,3)
ИИ/транзиторная ишемическая атака/системные эмболии в анамнезе, n (%)	25 (20,2)
Балл по шкале Мориски–Грин (Med; MD±SD) (ИКР 25%; 75%)	3; 3,0±1,0 (3; 4)
Количество назначенных в выписке препаратов (Med; MD±SD)	9; 8,7±2,2
Эпизодический прием НПВС, n (%)	32 (25,8)
Прием ИПП, n (%)	84 (67,7)

*Примечание.* Здесь и далее: ИКР – интерквартильный размах, ФВ – фракция выброса, ИПП – ингибиторы протонной помпы, Med – медиана, MD±SD – среднее значение±стандартное отклонение.

\* Степень атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей ≥50%, аневризма брюшного отдела аорты, процедура реваскуляризации в любом периферическом сосудистом бассейне.

ППАКГ) в связи с проведенными плановыми ЧКВ с 2014 по 2018 г. в различных клинических отделениях НМИЦ кардиологии. Дизайн исследования представлен на **рис. 1**.

*Критерием включения* являлось выполнение успешной процедуры ЧКВ пациенту с ФП и показаниями к приему антикоагулянтной терапии с последующим приемом ТАТ.

*Критерии исключения* из исследования: 1) противопоказания к антикоагулянтной терапии [активное кровотечение/геморрагический диатез/число тромбоцитов <90×10<sup>9</sup>/л/клиренс креатинина <30 мл/мин по формуле Cockcroft–Gault/анемия неясного генеза (уровень гемоглобина <10 г/дл)/использование блокаторов П<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов во время проведения ЧКВ/известные болезни печени (класс В–С по Чайлд–Пью)]; 2) противопоказания к назначению ацетилсалициловой кислоты и блокаторов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов; 3) острый коронарный синдром менее 1 мес назад.

**Конечные точки.** Учитывали конечную точку эффективности и конечную точку безопасности. В качестве конечной точки эффективности оценивали сумму ТО: острый коронарный синдром, ишемический инсульт, венозные тромбоемболические осложнения, сердечно-сосудистая смерть и усугубление клиники стенокардии или потребность в проведении незапланированного ЧКВ. Конечной точкой безопасности считали геморрагические осложнения (ГО) типов 2–5 в соответствии с классификацией BARC (Bleeding Academic Research consortium) [24].

**Статистическая обработка результатов.** Статистический анализ данных проводили с использованием статистических программ STATISTICA 10. Непараметрические количественные признаки приведены в виде медианы, максимального и минимального значения признаков. Для оценки достоверности межгрупповых различий использован непараметрический критерий Манна–Уитни, а также точный критерий Фишера и критерий χ<sup>2</sup>. Для определения прогностической значимости показателей использовали процедуру пошагового дискриминантного анализа и расчет относительного риска развития данного осложнения. Построение и сравнение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Каплана–Майера и логарифмического рангового критерия. Однофакторный и многофакторный анализы проводили с помощью метода логистической регрессии. При сравнении данных определяли относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми различия признавались при p<0,05.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных, принимающих полную и сниженную дозу ППАКГ в составе ТАТ

Показатель	Сниженная доза ППАКГ, n=64	Полная доза ППАКГ, n=60	p
Мужчины, n (%)	44 (68,8)	42 (70,0)	1,0000
Женщины, n (%)	20 (31,3)	18 (30,0)	1,0000
Возраст, лет (MD±SD) (25%; 75%)	70,8±8,8 (63,0; 78,0)	69,1±7,5 (64,0; 76,0)	0,2424
Возраст ≥75 лет, n (%)	27 (42,2)	17 (28,3)	0,2942
Возраст ≥65 лет, n (%)	25 (42,2)	16 (28,3)	0,3669
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (MD±SD) (25%; 75%)	29,6±4,6 (26,4; 32,3)	31,3±5,5 (27,7; 33,7)	<b>0,0569</b>
ИМТ < 27 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	17 (26,6)	8 (13,3)	<b>0,1864</b>
ГО в анамнезе, n (%)	8 (12,5)	6 (13,3)	0,7822
«Наивные» больные, n (%)	21 (32,8)	24 (40,0)	0,6048
Опыт приема ППАКГ, n (%)	39 (60,9)	30 (50,0)	0,5492
Артериальная гипертония, n (%)	64 (100,0)	56 (93,3)	0,7990
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	39 (60,9)	27 (45,0)	0,3608
ХСН, n (%)	45 (70,3)	40 (66,7)	0,8885
ХСН с ФВ <50%, n (%)	21 (32,8)	16 (26,7)	0,7079
ХСН с сохранной ФВ, n (%)	24 (37,5)	24 (40,0)	0,8666
Сахарный диабет, n (%)	24 (37,5)	23 (38,3)	1,000
СКФ (СКД-ЕРІ) мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (MD±SD) (ИКР 25% ; 75%)	70,0±18,1 (56,8; 82,7)	74,0±16,8 (57,3; 88,8)	<b>0,1955</b>
СКФ (СКД-ЕРІ) <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	22 (34,4)	16 (26,7)	0,5786
Периферический атеросклероз, n (%)	30 (46,9)	20 (33,3)	0,4009
Переменяющаяся хромота, n (%)	9 (14,0)	5 (8,3)	0,4109
Балл по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (Med/MD±SD) (25%; 75%)	5; (5,0±1,6) (4,0; 6,0)	4; (4,5±1,7) (3,0; 5,5)	<b>0,0900</b>
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 5, n (%)	43 (67,2)	26 (43,2)	<b>0,1750</b>
Балл по шкале HAS-BLED (Med/MD±SD; 25%; 75%)	3; (3,0±0,7) (3,0; 3,0)	3; (2,9±0,8) (2,5; 3,0)	<b>0,1779</b>
Индекс Charlson (Med/MD±SD; 25%; 75%)	7,5; (7,5±2,6) (6,0; 9,5)	6; (6,6±2,4) (5,0; 8,0)	<b>0,0406</b>
Индекс Charlson ≥7, n (%)	40 (62,5)	28 (46,7)	0,3662
Индекс Charlson ≥8, n (%)	32 (50,0)	17 (28,3)	<b>0,1269</b>

### Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

В исследование включили 124 пациента с ФП, которые получали ППАКГ, поступившие в различные клинические отделения НМИЦ кардиологии в период с 2014 по 2018 г. для проведения ЧКВ. Наблюдение предусматривало телефонное анкетирование, а также визит больного для осмотра 1 раз в 6 мес или ранее в случае достижения конечной точки эффективности или безопасности. Во время плановых визитов в клинику больных из проспективной когорты при необходимости пересматривали длительность тройной терапии, дозу ППАКГ, а также корректировали гипотензивную, антиаритмическую, антиангинальную, гиполипидемическую и гипогликемическую терапию.

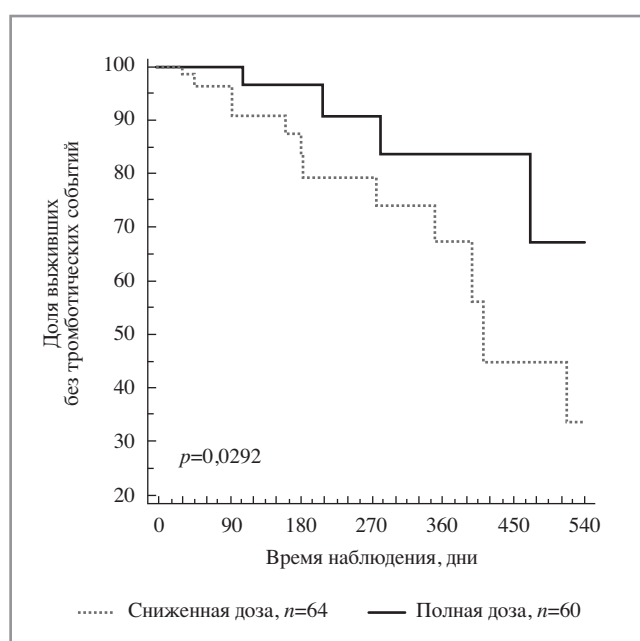
Всего в исследование включено 124 пациента, большинство из них были мужчины (69,4%), средний возраст составлял 69,9±8,2 года. Клиническая характеристика представлена в табл. 1. Больные представляют собой пациентов высокого тромбоемболического риска. Медиана баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составила 5. С целью объективизации наличия сопутствующих заболеваний рассчитан индекс коморбидности Charlson, суммирующий не

только кардиологические, но и тяжелые соматические заболевания, а также учитывающий возраст пациента путем прибавления 1 балла за каждые 10 лет жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста [25]. Медиана оценки индекса Charlson составила 7, что указывает на низкую вероятность 10-летней выживаемости (<21%). Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений наиболее часто встречались артериальная гипертония (96,8%), курение (37,1%) и сахарный диабет (37,9%). Нарушение функции почек со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин отмечалось у 30,7% пациентов. Половина больных перенесли в прошлом инфаркт миокарда. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) выявлена практически у 60% больных, из них в половине случаев со сниженной фракцией выброса. Ишемический инсульт (ИИ), транзиторную ишемическую атаку, системные эмболии в анамнезе перенесли 20,2% пациентов. Опыт приема антикоагулянтов к моменту включения в исследование имелся у 78 (62,9%) пациентов.

**Наблюдение и медикаментозная терапия.** Исследование не предусматривало рандомизации, дозы дабигатрана, аликсабана, ривароксабана после ЧКВ выбирал лечащий врач. Пяти больным на протяжении периода наблюдения

**Таблица 3. Структура и количество (в %) зарегистрированных тромботических осложнений**

Событие	Вся когорта (n=124)	Больные, принимавшие сниженную дозу ППАКГ (группа I, n=64)	Больные, принимавшие полную дозу ППАКГ (группа II, n=60)	p группа I vs группа II
Суммарная конечная точка	17 (13,7)	13 (20,3)	4 (6,7)	<b>0,0696</b>
Сердечно-сосудистая смерть, всего:	6 (4,8)	5 (7,8)	1 (1,7)	0,2132
фатальный инфаркт миокард	1 (0,8)	1 (1,6)	0	
фатальный ИИ	2 (1,6)	2 (3,1)	0	
разрыв аневризмы брюшной аорты	1 (0,8)	1 (1,6)	0	
смерть от прогрессирования ХСН	2 (1,6)	1 (1,6)	1 (1,7)	
Нефатальный инфаркт миокарда	2 (1,6)	1 (1,6)	1 (1,7)	1,0000
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей, n (%)	1 (0,8)	1 (1,6)	0	1,000
Усугубление клиники стенокардии/ потребность в незапланированном ЧКВ, n (%)	8 (6,5)	6 (9,4)	2 (3,3)	0,2813



**Рис. 2. Кривые выживаемости без развития тромботических осложнений (острый коронарный синдром, ИИ, венозный тромбоз, сердечно-сосудистая смерть и усугубление клиники стенокардии/потребность в незапланированной реваскуляризации) в группах больных, получавших полную и сниженную дозу ППАКГ в составе ТАТ.**

заменяли ППАКГ в связи с получением лекарственных препаратов в рамках социального обеспечения. Переход пациента на прием АВК зарегистрирован у двух пациентов (в связи с выявленным тромбозом ушка левого предсердия при проведении чреспищеводной эхокардиографии и по решению лечащего врача). Продолжительность ТАТ определялась соотношением рисков ишемических и геморрагических осложнений. Медиана периода наблюдения составила 11 мес (интерквартильный размах 5,0–13,0).

Ривароксабан принимали 68 (54,8%) пациентов, апиксабан – 30 (24,2%), дабигатран – 26 (21,0%) больных. Медиана длительности приема ТАТ составила 3 мес. В случае повторных плановых эндоваскулярных вмешательств, продолжительность срока ТАТ увеличивалась с учетом последнего вмешательства. После отмены одного антиагреганта и во время приема двойной антитромботической терапии (один антиагрегант + ППАКГ) наблюдение продолжали.

Приверженность пациентов к лечению оценивали с помощью 4-балльной шкалы Мориски–Грин. Больные, набравшие 4 балла, считались приверженными к лечению, набравшие 3 балла – недостаточно приверженными и находившимися в группе риска по развитию не приверженности,  $\leq 2$  баллов – не приверженными к проводимому лечению [26]. Медиана по шкале Мориски–Грин составила 3 балла. Обращала на себя внимание полипрагмазия – среднее количество лекарственных препаратов, указанных в выписке –  $8,7 \pm 2,2$ . Каждый 4-й пациент (25,8%) эпизодически принимал нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Большинство больных (67,7%) принимали ингибиторы протонной помпы.

## Результаты

### 1. Факторы, связанные с назначением сниженной дозы ППАКГ в составе ТАТ

Сниженные дозы ППАКГ (ривароксабан 15 мг 1 раз/сут, апиксабан 2,5 мг 2 раза/сут, дабигатран 110 мг 2 раза/сут) принимали 64 (52%) пациента, из которых 48 (75%) продолжили прием препарата в сниженной дозе после отмены одного антиагреганта. При однофакторном анализе выявлено, что возраст, пол, анамнез ГО, СКФ не являлись определяющими для выбора сниженной дозы ППАКГ в составе ТАТ (табл. 2). По результатам однофакторного анализа группы достоверно различались лишь по величине индекса Charlson ( $p=0,0406$ ), отражающего наличие сопутствующих заболеваний, определяющих соматическую тяжесть пациентов.

Поиск факторов, ассоциированных с назначением сниженной дозы ППАКГ в составе ТАТ, осуществлен методом логистической регрессии. Показатели, значение  $p$  для которых по результатам однофакторного анализа составило  $<0,2$ , включены в процедуру множественной регрессии. Ими оказались следующие показатели: индекс массы тела (ИМТ кг/м<sup>2</sup>), ИМТ  $<27$  кг/м<sup>2</sup>, СКФ (СКД-EPI) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 5$ , балл по шкале HAS-BLED, индекс Charlson, индекс Charlson  $\geq 8$  (см. табл. 2). Предиктором выбора сниженной дозы ППАКГ пациентам с ФП, подвергнутых проведению запланированного ЧКВ, по результатам множественной регрессии оказалась сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 5$  ( $\beta=0,32$ ,  $p=0,0328$ ).

### 2. Сравнение эффективности меньшей и полной доз ППАКГ в составе ТАТ

За время наблюдения у 17 (13,7%) пациентов зарегистрировано наступление комбинированной конечной точки

эффективности, объединяющей острый коронарный синдром, ИИ, венозные тромбоэмболические осложнения, смерть от сердечно-сосудистых причин и усугубление клиники стенокардии/потребность в проведении незапланированного ЧКВ. Наиболее частым осложнением оказалось усугубление клиники стенокардии/потребность в проведении незапланированного ЧКВ ( $n=8$ ). У 6 больных наступила смерть от сердечно-сосудистых причин, из них 2 случая фатального ИИ. У 2 пациентов развился нефатальный инфаркт миокарда. У 1 пациента произошел тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Структура зарегистрированных ТО, а также их зависимость от приема полной или сниженной дозы ППАКГ представлена в табл. 3.

Влияние дозы ППАКГ в составе ТАТ на развитие всех тромботических событий сравнивали на основании построения кривых выживаемости Каплана–Майера с помощью критерия Log-Rank. При сравнении выживаемости без ТО для групп больных, получавших ППАКГ в полной или в сниженной дозе в составе ТАТ, оказалось, что доля пациентов без ТО была достоверно выше в группе полной дозы ППАКГ (0,79 против 0,93, Log-Rank  $p=0,0292$ ; рис. 2).

### 3. Сравнение безопасности сниженной и полной доз ППАКГ в составе ТАТ

Малые кровотечения (BARC 1) отмечались у 52 (41,9%) пациентов на фоне приема ТАТ и у 52 (41,9%) пациентов после отмены одного антиагреганта. Кровотечения BARC 2–5 возникли у 27 (21,8%) пациентов, из них у 22 (81,5%) больных ГО произошли на фоне приема ТАТ, а у 5 (18,5%) пациентов после отмены ацетилсалициловой кислоты во время приема двойной антитромботической терапии. Фатальных и связанных с операцией коронарного шунтирования кровотечений не зарегистрировано. Медиана времени до наступления первого клинически значимого или большого кровотечения (BARC 2–5) составила 70 дней, до любого кровотечения, включая BARC 1, – 41 день.

При анализе локализации больших и клинически значимых ГО выявлено, что наиболее часто регистрировались желудочно-кишечные кровотечения у 13 (10,5%) пациентов; в 7 (5,5%) случаях отмечались обильные носовые кровотечения, потребовавшие проведения тампонады носа у 3 пациентов; у 2 больных состоявшееся кровотечение установлено на основании снижения уровня гемоглобина на  $\geq 3$  г/дл (в 1 случае потребовалась гемотрансфузия), при этом источник кровотечения не выявлен (рис. 3). В единичных случаях отмечались кровоизлияние в склеру глаза ( $n=1$ ), гематомы размером более 15 см ( $n=2$ ), микрогематурия ( $n=1$ ), а также выраженная кровоточивость из полости рта ( $n=1$ ).

При сравнении кривых Каплана–Майера, отражающих отсутствие кровотечений BARC 2–5 у пациентов, получавших полную и сниженную дозы ППАКГ в составе ТАТ, достоверных различий не выявлено (0,78 против 0,75, Log-Rank  $p=0,06742$ ; рис. 4).

## Обсуждение

Во всем мире с каждым годом растет частота применения ППАКГ у пациентов с ФП с целью профилактики ТО. По данным регистра GLORIA-AF, 52,7% пациентов с неклапанной ФП принимают ППАКГ [27]. Аналогичные данные демонстрируют регистры GARFIELD-AF и ORBIT-AF II: 69–87% пациентов с ФП, имеющих  $\geq 2$  баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, принимают ППАКГ [28]. Отсутствие необходимости рутинного мониторингирования антикоагуляции, использование фиксированных доз препарата в зависимости от особенностей пациента (почечная функция, возраст, масса тела и одновременно принимаемые лекарства) яв-



Рис. 3. Локализация больших и клинически значимых кровотечений (BARC 2–5) у больных ФП, принимавших ППАКГ в составе ТАТ. ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, п/к – подкожные.

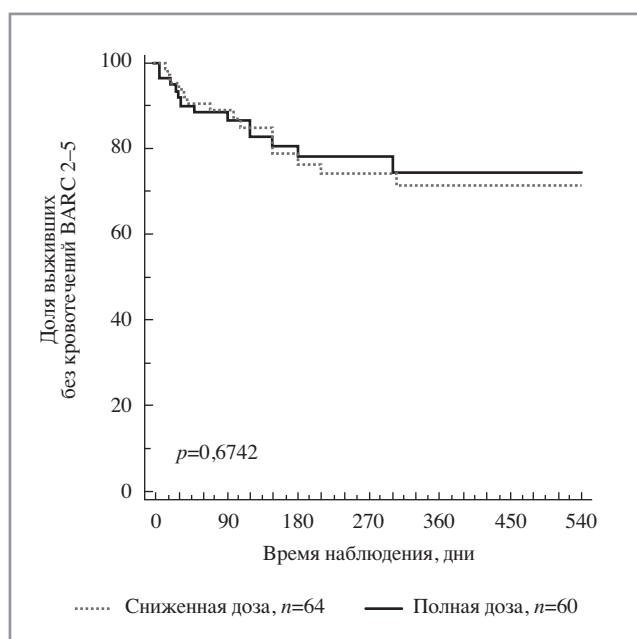


Рис. 4. Кривые выживаемости без развития кровотечений (BARC 2–5) в группах больных, сформированных в зависимости от приема полной или сниженной дозы ППАКГ в составе ТАТ.

ляются несомненными преимуществами ППАКГ. Следует подчеркнуть, что именно выбор правильной дозы ППАКГ определяет его эффективность в клинической практике. В исследовании, выполненном в Канаде, продемонстрировано, что у каждого пятого врача из 191 опрошенного имелось недостаточно знаний о режиме дозирования ППАКГ [29]. Установлено, что назначение сниженных доз препарата при отсутствии для этого показаний достаточно распространено и составляет, по различным данным, от 10 до 57%, наиболее часто достигая 30% [20, 21, 30–40]. В нашем исследовании не проводилась оценка адекватности назначенной дозы ППАКГ, регистрировалось формальное назначение полной или сниженной дозы ППАКГ: сниженную дозу получали половина из включенных в исследование пациентов.

Одним из самых обсуждаемых вопросов, связанных с режимом дозирования ППАКГ, является многокомпонентная антитромботическая терапия, характеризующаяся повышенным риском кровотечений. В нашем исследовании все пациенты перенесли плановое ЧКВ, имели высокий риск

ИИ и нуждались в ТАТ. Медиана баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составила 5, что позволяет отнести таких пациентов к категории высокого риска тромбоемболических осложнений. Медиана индекса Charlson составила 7 баллов, что говорит о высокой степени коморбидности пациентов. Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, оценивающая риск развития инсульта и ТО, и индекс коморбидности Charlson позволяют говорить о высоком тромботическом риске и указывают на соматическую тяжесть пациента, что согласуется с данными других авторов, оценивающих стратегии многокомпонентной терапии у больных ФП [18–19, 41].

При назначении ППАКГ таким пациентам, несомненно, следует предпочесть полную дозу, обладающую наибольшим профилем эффективности. По нашим данным, именно высокий балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ( $\geq 5$ ) явился предиктором назначения сниженной дозы ППАКГ пациентам с ФП, с проведением планового ЧКВ, по результатам множественной регрессии. Данное наблюдение согласуется с работами E. Belen и S. Shrestha, а также с данными японского регистра SAKURA AF [33, 35, 39]. В исследовании S. Shrestha каждому шестому пациенту назначалась так называемая «off label» (не согласующаяся с установленными рекомендациями) доза ППАКГ, в большинстве случаев сниженная [35]. При этом помимо таких факторов, как пожилой возраст, женский пол, низкая масса тела, назначение сниженной дозы достоверно чаще связано с высоким тромбоемболическим риском и высоким индексом коморбидности Charlson, что подтверждает предпочтение врачами сниженной дозы перорального антикоагулянта для тяжелых пациентов. Встречаются и противоположные данные, указывающие на то, что сниженную дозу часто назначают молодым пациентам, имеющим более низкий балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [37, 38]. Большим с высоким тромботическим риском особенно необходимо назначение адекватной дозы антикоагулянтного препарата, исходя из имеющихся показаний, для предотвращения фатальных и инвалидизирующих ТО, как это продемонстрировано в рандомизированных клинических исследованиях, изучавших эффективность терапии ППАКГ у больных ФП [2–5].

Основным фактором, обуславливающим необходимость выбора сниженной дозы ППАКГ, является хроническая болезнь почек. Эффективность сниженной дозы ППАКГ в отношении профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с нормальной функцией почек остается неясной. При анализе данных регистра ORBIT-AF II у больных, принимавших без показаний сниженную дозу ППАКГ, отмечалась тенденция к менее благоприятным клиническим исходам в сравнении с большими, получающими антикоагулянтную терапию согласно рекомендациям [21]. По результатам однолетнего наблюдения пациентов с нормальной функцией почек, участвующих в исследовании XAPASS (Япония), при назначении ривароксабана в сниженной дозе 10 мг (рекомендована в Японии) достоверно повышался риск неблагоприятных событий (ишемический и геморрагический инсульт, системные эмболии и инфаркт миокарда) по сравнению с большими, получающими полную дозу препарата (частота событий составила 1,48 против 2,14 на 100/пациенто-лет соответственно,  $p=0,009$ ) [42]. Важно, что это исследование не показало преимуществ назначения меньшей дозы в отношении безопасности – частота крупных кровотечений оказалась сопоставимой в обеих группах пациентов.

Проведение ЧКВ у больного ФП, имеющего высокий риск ТО, является основанием для назначения ТАТ. Учитывая различную скорость кровотока (низкую в ушке левого предсердия и высокую в коронарных артериях), патофизиоло-

гический механизм образования тромба при ФП и в случае установки стента в просвет коронарной артерии отличаются: в формировании тромба при ФП ведущую роль играют замедление кровотока и активация каскада коагуляции, при образовании тромба внутри стента – активация тромбоцитов [14, 43]. Появление ППАКГ, а также результаты исследований ACTIVE W и AVERROES привели к тому, что в настоящее время возможность назначения антиагрегантной терапии с целью профилактики инсульта и системных эмболий большим ФП не рассматривается [1, 6, 12, 13].

До 2014 г. в составе ТАТ в качестве антикоагулянтного препарата рассматривалось применение только АВК. С 2014 г. применение ППАКГ у пациентов с ФП, с проведением запланированного ЧКВ, официально допущено европейскими экспертами [44]. При этом, учитывая увеличение числа крупных кровотечений на фоне приема МАТ, отсутствие доказательной базы применения ППАКГ в составе многокомпонентной терапии, вопрос выбора оптимальной дозы препарата оставался открытым. В 2016 г. получены результаты международного исследования PIONEER AF-PCI, где сравнивались 3 режима терапии: 1) стандартная ТАТ (варфарин + ацетилсалициловая кислота + клопидогрел); 2) ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сут + ацетилсалициловая кислота + клопидогрел; 3) ривароксабан 15 мг + клопидогрел [18]. В исследовании REDUAL-PCI сравнивались две дозы дабигатрана 110 мг 2 раза/сут и 150 мг 2 раза/сут в комбинации с ингибитором P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов с варфарином в составе ТАТ [19]. При оценке безопасности рассмотренных комбинаций антитромботических препаратов оба исследования показали достоверное преимущество в отношении риска кровотечений двойной терапии (пероральный антикоагулянт и клопидогрел) по сравнению с тройной терапией. Однако вопрос об эффективности такой стратегии в отношении профилактики ишемических инсультов остается открытым, поскольку обсуждаемые выше исследования не достигали достаточной статистической мощности. Обращала на себя внимание статистически незначимая тенденция к увеличению числа ишемических событий в группе пациентов, принимавших двойную терапию с дабигатраном 110 мг 2 раза/сут в исследовании REDUAL-PCI. Необходимо подчеркнуть, что назначение двойной антитромботической терапии всем пациентам с ФП сразу после ЧКВ не поддерживается действующими рекомендациями.

По нашим данным, сниженная доза ППАКГ в составе ТАТ достоверно ассоциировалась с повышением частоты тромботических событий (острый коронарный синдром, ИИ, венозный тромбоз, сердечно-сосудистая смерть и усугубление стенокардии/потребность в проведении незапланированного ЧКВ) по сравнению с пациентами, принимающими ППАКГ в полной дозе (0,79 против 0,93, Log-Rank  $p=0,0292$ ), при сопоставимой частоте клинически значимых и больших кровотечений (0,78 против 0,75, Log-Rank  $p=0,06742$ ). Полученные данные согласуются с мнением, изложенным в последних рекомендациях по лечению пациентов с ФП, по двойной антитромботической терапии, по реваскуляризации миокарда, а также согласно мнению европейских и североамериканских экспертов, пациентам с ФП, перенесшим ЧКВ, следует назначать ППАКГ в дозе, эффективной для профилактики инсульта [1, 6 – 10, 17].

Наше небольшое когортное исследование свидетельствует о том, что выбор меньшей дозы ППАКГ в составе ТАТ у больных ФП высокого тромбоемболического риска, подвергнутых проведению плановых ЧКВ, ассоциирован с повышением частоты тромботических событий. В связи с этим представляется, что наилучшим вариантом для дан-

ной категории больных является минимизация сроков тройной терапии. При этом в случае необходимости выбора меньшей дозы ППАКГ в составе ТАТ, такой подход позволит в составе двойной терапии назначить полную дозу антикоагулянта. По мнению европейских экспертов, возможность ограничить срок тройной терапии временем госпитализации с назначением двойной антитромботической терапии (комбинация полной дозы ППАКГ и клопидогрела) сразу после выписки больного из стационара [7]. Это позволит уменьшить риск развития ГО и отдать предпочтение назначению полной дозы ППАКГ как эффективной профилактики тромбоэмболических осложнений [45].

Еще раз подчеркнем, что подавляющее большинство больных, нуждающихся в приеме ТАТ, относятся к категории высокого тромбоэмболического риска. Риск кровотечений и тромбоэмболический риск соединены напрямую. Именно соматическая тяжесть пациента, наличие заболеваний – потенциальных источников кровотечений, а не вид МАТ (двойная или тройная) определяет риск ГО у данной категории больных. В рамках нашего исследования подтверждением этому является сопоставимый профиль безопасности многокомпонентной терапии в группах больных, принимающих полную и сниженную дозы ППАКГ. Частота больших и клинически значимых кровотечений у больных, получавших сниженную и полную дозу ППАКГ в составе ТАТ, достоверно не различалась. Это еще раз подтверждает целесообразность выбора полной дозы ППАКГ, а не повышение времени приема ТАТ у пациентов высокого тромбоэмболического риска с ФП.

Ограничениями в нашей работе явилось малое число наблюдений, нежесткая конечная точка эффективности, объединяющая все события, которые могут быть связаны с тромбозом.

## Заключение

Анализ когорты из 124 пациентов с ФП, нуждающихся в приеме ТАТ в связи с плановым ЧКВ, показал у них высокий риск тромбоэмболических осложнений (медиана суммы баллов  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}=5$ ) и большое число сопутствующих заболеваний (медиана индекса Charlson =7). Половине (52%) больных ФП с высоким риском тромбоэмболических осложнений после планового ЧКВ лечащие врачи назначали ППАКГ в сниженных дозах, эффективность которых не доказана в отношении профилактики инсульта и тромбоэмболий. Показателем, связанным с назначением сниженной дозы ППАКГ больным ФП, нуждающимся в приеме ТАТ, является высокий риск ТО (сумма баллов по  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 5$ ). Назначение сниженной дозы ППАКГ в составе ТАТ у больных ФП, подвергнутых ЧКВ, ассоциировалось с достоверным увеличением частоты всех тромботических событий по сравнению с пациентами, получавшими полную дозу антикоагулянтов (0,79 против 0,93, Log-Rank  $p=0,0292$ ). При этом частота больших и имеющих клиническое значение кровотечений (BARC 2–5) у пациентов, получавших полную и сниженную дозу ППАКГ, оказалась одинаковой (0,78 против 0,75, Log-Rank  $p=0,06742$ ).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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
- 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
- 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
- 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
- Giugliano R, Ruff C, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England J Medicine.* 2013;369(22):2093-104. doi:10.1056/nejmoa1310907
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, РКО и АССХ 2017. Ссылка активна на 03.03.2019 [Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdii. Rekomendatsii VNOK, RKO i ASSKh. Accessed March 3, 2019 (In Russ.)]. [https://vnoa.ru/upload/edition\\_june2017/4\\_fp.pdf](https://vnoa.ru/upload/edition_june2017/4_fp.pdf)
- 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
- Lip G, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J.* 2014;35(45):3155-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu298
- 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
- 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
- Hart R, Pearce L, Aguilar M. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
- Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2006;367(9526):1903-12. doi: 10.1016/s0140-6736(06)68845-4
- Connolly S, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *New England J Medicine.* 2011;364(9):806-17. doi: 10.1056/nejmoa1007432
- Bogacki P, Kablak-Ziemicka A, Bryniarski K, et al. Triple anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention – real life assessment. *Advances in Interventional Cardiology.* 2016;4:303-13. doi: 10.5114/aic.2016.63629
- 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
- 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/archintermed.2010.10271
- 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



18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. Панченко Е.П. Профилактика тромбоемболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий после стентирования коронарных артерий. *Атеротромбоз*. 2015;(1):2-15. Ссылка активна на 03.03.2019 [Panchenko EP. Profilaktika tromboembolicheskikh oslozhenenij u pacientov s fibrilljaciej predserdij posle stentirovanija koronarnyh arterij. *Aterotromboz*. 2015;(1):2-15. Accessed March 3, 2019 (In Russ.)]. <https://www.aterotromboz.ru/jour/article/view/2/2>
23. Шахматова О.О., Панченко Е.П. Как снизить риск кровотечения при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с фибрилляцией предсердий: уроки рандомизированных исследований и новые клинические рекомендации. *Атеротромбоз*. 2018;(1):93-106 [Shahmatova OO, Panchenko EP. Kak snizit' risk krvotochenija pri chreskoznyh koronarnyh vmeshatel'stvah u pacientov s fibrilljaciej predserdij: uroki randomizirovannyh issledovanij i novye klinicheskie rekomendacii. *Aterotromboz*. 2018;(1):93-106 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2307-1109-2018-1-93-106
24. 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
25. Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
26. 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
27. McIntyre W, Conen D, Olshansky B, et al. Stroke-prevention strategies in North American patients with atrial fibrillation: The GLORIA-AF registry program. *Clin Cardiol*. 2018;41(6):744-51. doi:10.1002/clc.22936
28. Steinberg B, Gao H, Shrader P, et al. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J*. 2017;194:132-40. doi: 10.1016/j.ahj.2017.08.011
29. Piran S, Schulman S, Panju M, Pai M. Oral anticoagulant dosing, administration, and storage: a cross-sectional survey of Canadian health care providers. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;45(1):180-5. doi: 10.1007/s11239-017-1585-y
30. Larock A, Mullier F, Sennesael A, et al. Appropriateness of Prescribing Dabigatran Etexilate and Rivaroxaban in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Annals of Pharmacotherapy*. 2014;48(10):1258-68. doi: 10.1177/1060028014540868
31. Basaran O, Filiz Basaran N, Cekic E, et al. PRescriptiOn PatTERns of Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation (PROPER study). *Clinical and Applied Thrombolysis/Hemostasis*. 2015;23(4):384-91. doi: 10.1177/1076029615 614395
32. Pattullo C, Barras M, Tai B, McKean M, Donovan P. New oral anticoagulants: appropriateness of prescribing in real-world setting. *Intern Med J*. 2016;46(7):812-8. doi: 10.1111/imj.13118
33. Belen E, Canbolat I, Bayyigit A, Helvacı A, Pusuroglu H, Kilickesmez K. A new gap in the novel anticoagulants' era. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2015;26(7):793-7. doi: 10.1097/mbc.0000000000000349
34. Barra M, Fanikos J, Connors J, Sylvester K, Piazza G, Goldhaber S. Evaluation of Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulant Therapy. *Am J Med*. 2016;129(11):1198-204. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.05.041
35. Shrestha S, Baser O, Kwong W. Effect of Renal Function on Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Direct Oral Anticoagulants Among Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Annals of Pharmacotherapy*. 2017;52(2):147-53. doi: 10.1177/1060028017728295
36. Lavoie K, Turgeon M, Brais C, et al. Inappropriate dosing of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2016;9(4). doi: 10.4022/jafib.1478
37. 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 FANTASIA Registry. *EP Europace*. 2017;20(10):1577-83. doi: 10.1093/europace/eux316
38. Sato T, Aizawa Y, Fuse K, et al. The Comparison of Inappropriate-Low-Doses Use among 4 Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: From the Database of a Single-Center Registry. *J Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018;27(11):3280-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.028
39. 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
40. Yamashita Y, Uozumi R, Hamatani Y, et al. Current Status and Outcomes of Direct Oral Anticoagulant Use in Real-World Atrial Fibrillation Patients – Fushimi AF Registry. *Circulation J*. 2017;81(9):1278-85. doi: 10.1253/circ.cej-16-1337
41. 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):1107-15. doi: 10.1016/s0140-6736(12)62177-1
42. Abstract 10999: Outcomes Associated With Under-Dosing of Rivaroxaban for Management of Non-Valvular Atrial Fibrillation in Real World Clinical Setting From the XAPASS (Xarelto Post-Authorization Safety and Effectiveness Study in Japanese Patients With Atrial Fibrillation). *Circulation*. 2018;138:A 10999Ahajournals.org. [https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.138.suppl\\_1.10999?af=R](https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.138.suppl_1.10999?af=R)
43. Undas A. Fibrin clot properties and their modulation in thrombotic disorders. *Thromb Haemost*. 2014;112(07):32-42. doi: 10.1160/th14-01-0032
44. January C, Wann L, Alpert J, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2246-80. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.021
45. 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 ES, Zemljanskaja OA, Panchenko EP, Dobrovol'skij AB, Krivosheeva EN. Bezopasnost' dlitel'noj terapii varfarinom: chastota krvotochenij 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

Поступила 13.03.2019