Минимизация риска кровотечений при назначении прямых пероральных антикоагулянтов

Т.Н. Новикова, ORCID: 0000-0003-4655-0297, novikova-tn@mail.ru

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Настоящий обзор посвящен вопросам безопасности антикоагулянтной терапии, назначаемой для профилактики инсульта и системных эмболий пациентам, страдающим фибрилляцией предсердий. Прямые пероральные антикоагулянты рассматриваются во всем мире в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению фибрилляции предсердий как предпочтительный выбор среди антикоагулянтов для профилактики инсульта и системных эмболий. Прямые пероральные антикоагулянты в сравнении с антагонистами витамина К в целом имеют схожую эффективность, но разные профили безопасности, прежде всего это касается риска больших экстракраниальных и в первую очередь желудочно-кишечных геморрагий. Для минимизации риска кровотечений на терапии прямыми пероральными антикоагулянтами необходим индивидуальный подход к выбору препарата для каждого конкретного пациента после оценки риска кровотечений, поисков потенциального субстрата кровотечения, коррекции имеющихся факторов риска и устранения по возможности субстрата. Особое внимание при выборе антикоагулянтной терапии следует уделять наиболее уязвимым категориям пациентов, таким как пациенты старших возрастных групп и пациенты с сопутствующей хронической болезнью почек. Среди зарегистрированных в Российской Федерации прямых пероральных антикоагулянтов, согласно данным метаанализов ключевых рандомизированных клинических исследований и исследований реальной клинической практики, самое оптимальное соотношение «польза – риск» у широкого круга пациентов, включая уязвимые популяции, имеет апиксабан. Динамическое наблюдение, включая регулярную оценку функции почек, контроль клинического анализа крови, уровня эритроцитов, тромбоцитов, после назначения пациенту индивидуально подобранного антикоагулянта обеспечивает максимальную безопасность терапии. Небольшие, так называемые досаждающие, кровотечения не являются основанием для отмены антикоагулянта, но требуют тщательного поиска причин кровотечения и их коррекции.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, большие кровотечения, досаждающие кровотечения, безопасность антикоагулянтной терапии

Для цитирования: Новикова Т.Н. Минимизация риска кровотечений при назначении прямых пероральных антикоагулянтов. *Атеротромбоз*. 2021;11(1):106–126. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-106-126>.

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

The risk of bleeding minimization with direct oral anticoagulants

Tatiana N. Novikova, ORCID: 0000-0003-4655-0297, novikova-tn@mail.ru

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

This review is devoted to the safety issues of anticoagulant therapy prescribed for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation. Direct oral anticoagulants are considered worldwide in accordance with the guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation as the preferred anticoagulant choice for the prevention of stroke and systemic embolism. Direct oral anticoagulants in comparison with vitamin K antagonists generally have similar efficacy, but different safety profiles, primarily, this concerns the risk of large extracranial and, primarily, gastrointestinal hemorrhages. To minimize the risk of bleeding during therapy with direct oral anticoagulants, an individual approach to the choice of the drug for each individual patient is required after assessing the risk of bleeding, searching for a potential bleeding substrate, correcting existing risk factors and eliminating, if possible, the substrate. When choosing an anticoagulant therapy, special attention should be paid to the most vulnerable categories of patients, such as patients of older age groups and patients with concomitant chronic kidney disease. Among the direct oral anticoagulants registered in the Russian Federation, according to meta-analyses of key randomized clinical trials and real clinical trials, apixaban has the most optimal benefit: risk ratio in a wide range of patients, including vulnerable populations. Dynamic observation, including regular assessment of renal function, control of clinical blood analysis, erythrocyte and platelet levels, after prescribing an individually selected anticoagulant to the patient, ensures the maximum safety of therapy. Small, so-called, annoying bleeding is not a reason for canceling the anticoagulant, but requires a careful search for the causes of bleeding and their correction.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulant therapy, major bleeding, annoying bleeding, safety of anticoagulant therapy

For citation: Novikova T.N. The risk of bleeding minimization with direct oral anticoagulants. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(1):106–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-106-126>.

Conflict of interest: This article was prepared with the support of Pfizer. It did not affect the author's opinion in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Чаще всего хронический прием антикоагулянтов показан пациентам, страдающим фибрилляцией предсердий (ФП). ФП – самое распространенное нарушение ритма. В настоящее время распространенность ФП у взрослых составляет 1–5% [1–5]. ФП негативно влияет на прогноз, ухудшая течение любой сопутствующей ей патологии. ФП увеличивает риск инсульта и системной эмболии. Ишемические инсульты, связанные с ФП, имеют более высокие показатели смертности, инвалидизации и риска повторного инсульта по сравнению с инсультами, не связанными с ФП [1, 6–8]. В этой связи ФП является не только медицинской, но и социальной проблемой. Уменьшить риск тромбозэмболических осложнений и улучшить прогноз позволяет своевременно назначенная и грамотно подобранная антикоагулянтная терапия. Варфарин в сравнении с плацебо уменьшал риск инсульта у пациентов, страдающих ФП, в среднем на 60% [9]. Появившиеся более 10 лет тому назад и широко вошедшие в нашу клиническую практику прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) по многим параметрам эффективности и безопасности превосходили варфарин в ключевых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [10–12]. ПОАК рассматриваются во всем мире в соответствии с рекомендациями по ФП как предпочтительный выбор среди антикоагулянтов для профилактики инсульта и системных эмболий [1, 2, 13–16]. Тем не менее прием ПОАК, как и прием антагонистов витамина К, сопряжен с определенным риском кровотечений. Надо сказать, что кровотечение возникает не потому, что пациент принимает антикоагулянт в подобранной терапевтической

дозе, а вследствие того, что у пациента имеется субстрат кровотечения. Задача врача – оценить риск кровотечения, выявить субстрат и по возможности его устранить, оценить и модифицировать факторы риска кровотечений, выбрать для каждого конкретного пациента с учетом его коморбидных заболеваний, рисков инсульта и кровотечений максимально эффективный и безопасный антикоагулянт с оптимальным соотношением показателя «польза – риск».

ОЦЕНКА РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ И МОДИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

Прежде чем назначить антикоагулянт, необходимо оценить риск кровотечений у конкретного пациента, но не для того, чтобы не прописать пациенту антикоагулянт в случае высокого риска кровотечений, а для тщательного поиска потенциального субстрата кровотечений и модификации имеющихся факторов риска. У пациентов, страдающих ФП, оценка риска кровотечений проводится по шкале HAS-BLED (табл. 1) [2].

Риск кровотечений считается высоким, если пациент набирает три и большее количество баллов [1, 2].

После оценки риска кровотечений необходимо приступить к поиску модифицируемых и частично модифицируемых факторов риска и при их наличии предпринять все возможное для их устранения (табл. 2) [2].

В наших национальных рекомендациях по фибрилляции и трепетанию предсердий 2020 г. дан четкий алгоритм поиска субстрата (табл. 3) [2].

В рекомендациях 2021 г. Европейской ассоциации сердечного ритма по использованию

ТАБЛИЦА 1. Шкала HAS-BLED для оценки риска кровотечений**TABLE 1. HAS-BLED Bleeding Risk Scoreboard**

Буква*	Клиническая характеристика	Число баллов
H	Артериальная гипертензия (Hypertension) (систолическое артериальное давление > 160 мм рт. ст.)	1
A	Нарушение функции почек и/или печени** (Abnormal renal or liver function), по 1 баллу	1 или 2
S	Инсульт (Stroke)	1
B	Кровотечение*** (Bleeding)	1
L	Лабильное МНО**** (Labile INRs)	1
E	Пожилые (Elderly) > 65 лет	1
D	Лекарства и/или спиртные напитки*****	или 2

*Первые буквы английских названий клинических характеристик.

** Нарушение функции почек: диализ, трансплантация почки или креатинин ≥ 200 мкмоль/л; нарушение функции печени: цирроз или биохимические признаки серьезного поражения печени: уровень билирубина в два раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности АЛТ/АСТ/щелочной фосфатазы более чем в три раза выше верхней границы нормы и т. д.

*** Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, например, геморрагический диатез, анемия и т. д. (в Европейских рекомендациях 2020 г. в эту рубрику включена тромбоцитопения [1]).

****Нестабильное/высокое МНО или < 60% измерений МНО в пределах терапевтического диапазона (2,0–3,0).

*****Совместный прием антитромбоцитарных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств, злоупотребление алкоголем.

ПОАК у пациентов, страдающих ФП, предложен подход к ведению пациентов, нуждающихся в приеме антикоагулянтов, при выявлении у них тромбоцитопении [13]. В случае если количество тромбоцитов превышает $50 \times 10^9/\text{л}$, терапию антикоагулянтам следует продолжить/назначить с осторожностью, тщательно мониторируя клиническое течение заболевания, анализы крови, включая подсчет количества тромбоцитов в динамике (рис. 1).

ТАБЛИЦА 2. Факторы риска кровотечений у пациентов, получающих антикоагулянты**TABLE 2. Bleeding risk factors in patients receiving anticoagulants**

Модифицируемые факторы
Артериальная гипертензия (систолическое АД > 160 мм рт. ст.)
Лабильное МНО или время нахождения в терапевтическом диапазоне < 60% (для лиц, принимающих антагонисты витамина К)
Сопутствующий прием препаратов, предрасполагающих к кровотечениям (антитромбоцитарные, нестероидные противовоспалительные)
Злоупотребление спиртными напитками (≥ 8 порций в неделю)*
Частично модифицируемые факторы
Анемия
Нарушение функции почек
Нарушение функции печени
Снижение количества тромбоцитов или нарушение их функции
Немодифицируемые факторы
Возраст (>65 лет), (>75 лет)
Большие кровотечения в анамнезе
Инсульт в анамнезе
Почечная патология, требующая гемодиализа или трансплантации почки
Цирроз печени
Злокачественные опухоли
Генетические факторы (имеет значение для пациентов, принимающих варфарин)
Биомаркеры – факторы риска кровотечений
Высокочувствительный тропонин
Фактор дифференцировки роста
Креатинин сыворотки/клиренс креатинина

*Для расчета количества единиц алкоголя в конкретном напитке нужно умножить объем напитка в литрах на его крепость, а затем умножить полученный результат на удельный вес алкоголя, т. е. на 0,789 [2].

При уровне тромбоцитов $20\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ терапия может быть продолжена с большой осторожностью. За пациентом необходимо осуществлять

ТАБЛИЦА 3. Обследования, рекомендованные всем пациентам перед назначением пероральных антикоагулянтов**TABLE 3. Examinations recommended for all patients before prescribing oral anticoagulants**

Обследование	Цель	ЕОК	УУР	УДД
Развернутый клинический анализ крови с определением гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов	Исключение анемии и тромбоцитопении	Нет	С	5
Гепатоспецифические ферменты: АСТ, АЛТ, общий билирубин, общий белок	Исключить патологию печени	Нет	С	5
Креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации (по формуле CKD-EPI) и клиренса креатинина (по формуле Кокрофта – Голта)	Исключить хроническую болезнь почек	IA	С	5
Клинический анализ мочи	Исключить эритроцитурию и протеинурию	Нет	С	5
Эзофагогастродуоденоскопия всем пациентам с анамнезом желудочно-кишечных кровотечений, эрозивно-язвенного поражения пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки	Исключить обострение язвенной болезни и наличие острых эрозий	Нет	С	5
Колоноскопия пациентам с диагностированной железодефицитной анемией, но отсутствием явных источников кровотечения	Для исключения патологии толстого кишечника, прежде всего онкологии	-	-	-
Компьютерная томография или магнитно-резонансная томография головного мозга и интракраниальных артерий пациентам, недавно перенесшим инсульт (в предыдущие 8 нед.), а также при выраженном остаточном неврологическом дефиците и отсутствии данных нейровизуализации	Исключить геморрагический характер инсульта и сосудистые мальформации	Нет	С	5

ЕОК – класс показаний в рекомендациях Европейского общества кардиологов; УДД – уровень достоверности доказательств; УУР – уровень убедительности рекомендаций.

частое наблюдение мультидисциплинарной бригадой с регулярной оценкой клинической картины, анализов крови, включая подсчет количества тромбоцитов и их динамику. Мультидисциплинарной бригадой может быть принято решение об использовании у таких пациентов редуцированной дозы ПОАК, особенно это может быть актуально у пациентов с наличием одного и большего количества факторов риска кровотечения. Наконец, при количестве тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$, антикоагулянтная терапия не рекомендована в связи с высоким риском кровотечения.

Оценка риска кровотечений, модифицируемых и частично модифицируемых факторов риска, обследования на предмет поиска

субстрата у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, должны проводиться на постоянной основе с частотой, определяемой индивидуальным планом ведения пациента, но не реже одного раза в 6–12 мес.

После оценки риска кровотечений, устранения модифицируемых факторов риска кровотечений, коррекции частично модифицируемых факторов риска, устранения субстрата кровотечения (при наличии) следует перейти к индивидуальному выбору антикоагулянта с учетом особенностей пациента, доказательной базы эффективности и безопасности препарата, полученной в РКИ и подтвержденной в исследованиях реальной клинической практики.

РИСУНОК 1. Тактика ведения пациентов с тромбоцитопенией
FIGURE 1. Management tactics for patients with thrombocytopenia

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Все ПОАК имеют те или иные преимущества перед антагонистами витамина К. Наличие зарегистрированных в нашей стране показаний для профилактики инсульта и системных эмболий у трех препаратов (апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан) позволяет осуществлять персонализированный выбор терапии. Первым в нашу клиническую практику пришел дабигатрана этексилат. В исследовании RE-LY дабигатрана этексилат в дозе 150 мг два раза в день превзошел варфарин по эффективности, частота первичных исходов (инсульты и системные эмболии) составила 1,69% в год в группе варфарина, в то время как в группе дабигатрана этексилата частота событий первичной конечной точки была существенно ниже – 1,11% в год, таким образом, получено статистически значимое превосходство

по эффективности дабигатрана этексилата (отношение рисков (ОР) 0,66; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,82; $p < 0,001$ для превосходства) (табл. 4) [10, 17]. На терапии дабигатрана этексилатом в дозе 110 мг два раза в день имела место лишь тенденция к снижению на 9% риска первичной конечной точки в сравнении с варфарином без статистической значимости различия (1,53% в год, ОР 0,91; 95% ДИ 0,74–1,11; $p < 0,001$ для не меньшей эффективности). Дабигатрана этексилат в дозе 110 мг два раза в день при сопоставимой эффективности превзошел варфарин по снижению риска больших кровотечений, частота встречаемости больших кровотечений составила лишь 2,71% в год в группе дабигатрана этексилата, в то время как на терапии варфарином частота больших кровотечений достигала 3,36% в год ($p = 0,003$) (табл. 5). Частота встречаемости больших кровотечений в группе дабигатрана этексилата 150 мг 2 раза в день (3,11% в год) была сопоставимой с частотой в группе варфарина ($p = 0,31$).

ТАБЛИЦА 4. Ключевые результаты регистрационных исследований прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий: риск инсульта и системных эмболий**TABLE 4. Key results of registration studies of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation – risk of stroke and systemic embolism**

Регистрационные исследования	Отношение рисков	95% доверительный интервал	p значение	Снижение риска (%)
Инсульты и системные эмболии				
RE-LY				
Дабигатрана этексилат 150 мг против варфарина	0,66	0,53–0,82	<0,001 (для превосходства)	34
Дабигатрана этексилат 110 мг против варфарина	0,91	0,74–1,11	<0,001 для не меньшей эффективности	=
ROCKET AF				
Ривароксабан против варфарина	0,88	0,74–1,03	<0,001 для не меньшей эффективности; p = 0,12 для превосходства	=
ARISTOTLE				
Апиксабан против варфарина	0,79	0,66–0,95	<0,001 для не меньшей эффективности; p = 0,01 для превосходства	21

ТАБЛИЦА 5. Ключевые результаты регистрационных исследований прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий: риск больших кровотечений

Регистрационные исследования	Отношение рисков	95% доверительный интервал	p значение	Снижение риска (%)
Большие кровотечения				
RE-LY				
Дабигатрана этексилат 150 мг против варфарина	0,93	0,81–1,07	0,31	=
Дабигатрана этексилат 110 мг против варфарина	0,80	0,55–0,83	<0,001	20
ROCKET AF				
Ривароксабан против варфарина	1,04	0,90–1,20	0,58	=
ARISTOTLE				
Апиксабан против варфарина	0,69	0,60–0,80	<0,001	31

ТАБЛИЦА 6. Ключевые результаты регистрационных исследований прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий: риск больших желудочно-кишечных кровотечений**TABLE 6. Key results of registration studies of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation – risk of major gastrointestinal bleeding**

Регистрационные исследования	Отношение рисков	95% доверительный интервал	p значение	Увеличение риска (%)
Большие желудочно-кишечные кровотечения				
RE-LY				
Дабигатрана этексилат 150 мг против варфарина	1,50	1,19–1,89	<0,001	50
Дабигатрана этексилат 110 мг против варфарина	0,94	0,78–1,15	0,47	=
ROCKET AF				
Ривароксабан против варфарина	Нет данных Частота на терапии ривароксабаном 3,2%, на терапии варфарином 2,2%	Нет данных	<0,001	Увеличение риска на терапии ривароксабаном
ARISTOTLE				
Апиксабан против варфарина	0,89	0,70–1,15	0,37	=

Обе дозы дабигатрана этексилата превосходили варфарин по снижению риска геморрагического инсульта: частота встречаемости 0,38% в год в группе варфарина по сравнению с 0,12% в год при приеме 110 мг дабигатрана этексилата ($p < 0,001$) и 0,10% в год при приеме 150 мг дабигатрана этексилата ($p < 0,001$). Частота опасных для жизни внутричерепных кровотечений была выше при приеме варфарина (0,74% в год), чем при приеме дабигатрана этексилата в дозе 110 мг (0,23% в год) и 150 мг (0,30% в год) ($p < 0,05$ для всех сравнений дабигатрана этексилата с варфарином). При приеме дабигатрана этексилата в дозе 150 мг частота больших желудочно-кишечных кровотечений была выше (1,50% в год), чем при приеме варфарина (1,02% в год, $p > 0,001$) (табл. 6). При приеме дабигатрана этексилата в дозе 110 мг частота больших желудочно-кишечных кровотечений (1,10% в год) была сопоставима с частотой на терапии варфарином ($p = 0,43$). Показатель чистой

клинической выгоды в исследовании RE-LY состоял из суммы инсультов, системных эмболий, пульмональных эмболий, инфарктов миокарда, смертей и больших кровотечений и был сопоставим на терапии варфарином и дабигатрана этексилатом 110 мг. Частота этого комбинированного результата составила 7,64% в год для варфарина, 7,09% в год для 110 мг дабигатрана этексилата (ОР 0,92; 95% ДИ 0,84–1,02; $p = 0,10$). Частота событий чистой клинической выгоды в группе дабигатрана этексилата в дозе 150 мг (6,91% в год) была статистически значимо ниже, чем в группе варфарина (ОР 0,91; 95% ДИ 0,82–1,00; $p = 0,04$).

В исследовании ROCKET AF ривароксабан продемонстрировал не меньшую эффективность в сравнении с варфарином у пациентов, страдающих ФП [11]. В анализе «намерение лечить» первичная конечная точка (риск инсульта и системных эмболий) наблюдалась в группе ривароксабана с частотой 2,1% в год, в группе

варфарина – 2,4% в год (ОР 0,88; 95% ДИ 0,74–1,03; $p < 0,001$ для не меньшей эффективности; $p = 0,12$ для превосходства). Частота больших кровотечений была также сходной в группах ривароксабана и варфарина (3,6 и 3,4% соответственно; $p = 0,58$). Если говорить о наиболее тяжелом виде больших кровотечений – внутричерепных геморрагиях, то их риск был статистически значимо ниже на терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином (0,5% против 0,7% в год, $p = 0,02$). Большие желудочно-кишечные кровотечения чаще встречались на терапии ривароксабаном (3,2% в год), чем на терапии варфарином (2,2% в год, $p < 0,001$).

Третий из зарегистрированных у нас в стране ПОАК, апиксабан, превзошел варфарин как по эффективности, так и по безопасности в рандомизированном клиническом исследовании ARISTOTLE [12]. Частота первичных исходов (инсульты и системные эмболии) составила 1,27% в год в группе апиксабана по сравнению с 1,60% в год в группе варфарина (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,95; $p < 0,001$ для не меньшей эффективности; $p = 0,01$ для превосходства). Частота больших кровотечений статистически значимо была ниже на терапии апиксабаном и составила 2,13% в год в группе апиксабана по сравнению с 3,09% в год в группе варфарина (ОР 0,69; 95% ДИ 0,60–0,80; $p < 0,001$). Впервые в исследовании сравнения эффективности и безопасности ПОАК с варфарином у пациентов, страдающих ФП, получено статистически значимое снижение риска смерти от всех причин на терапии ПОАК. Так, в группе апиксабана частота смертей от всех причин равнялась 3,52% в год, в группе варфарина – 3,94% в год (ОР 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99; $p = 0,047$). Апиксабан превосходил варфарин и по другим ключевым конечным точкам. Частота геморрагического инсульта составляла 0,24% в год в группе апиксабана по сравнению с 0,47% в год в группе варфарина (ОР 0,51; 95% ДИ 0,35–0,75; $p < 0,001$). Большое кровотечение, определенное в соответствии с критериями

ISTH, имело место в группе апиксабана с частотой 2,13% в год по сравнению с группой варфарина (3,09% в год), апиксабан снижал относительный риск большого кровотечения на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,60–0,80; $p < 0,001$). При использовании критериев оценки большого кровотечения GUSTO и TIMI получены еще более впечатляющие результаты в пользу превосходства апиксабана над варфарином (снижение относительного риска на 54 и 43% соответственно). Частота внутричерепных кровоизлияний также статистически значимо была ниже в группе апиксабана и составляла 0,33% в год, в то время как в группе варфарина – 0,80% в год (ОР 0,42; 95% ДИ 0,30–0,58; $p < 0,001$). Частота больших желудочно-кишечных кровотечений на терапии апиксабаном была на 11% ниже, чем на терапии варфарином, однако это различие не имело статистической значимости (ОР 0,89; 95% ДИ 0,70–1,15; $p = 0,37$). В исследовании ARISTOTLE оценивались два показателя чистой клинической выгоды: сумма инсультов, системных эмболий или больших кровотечений и сумма инсультов, системных эмболий, больших кровотечений или смертей от всех причин. Частота первого показателя чистой клинической выгоды для апиксабана составила 3,17% в год, для варфарина – 4,11% в год ($p < 0,001$), получено статистически значимое превосходство апиксабана, снижение относительного риска на 23%. Частота событий второго показателя чистой клинической выгоды в группе апиксабана равнялась 6,13% в год и вновь была статистически значимо ниже, чем в группе варфарина – 7,20% в год ($p < 0,001$).

Каждый ПОАК по тем или иным показателям превзошел в рандомизированных клинических исследованиях варфарин. Абсолютно идентичные результаты получены для всех ПОАК по такому показателю, как интракраниальные геморрагии. Статистически значимое снижение риска этого грозного осложнения наблюдалось у всех ПОАК в сравнении с варфарином.

Позитивные результаты рандомизированных клинических исследований нашли отражение как в национальных, так и международных рекомендациях по диагностике и лечению фибрилляции предсердий – при выборе антикоагулянта отдавать предпочтение ПОАК перед варфарином [1, 2, 13–16].

В то же время у пациентов высокого риска кровотечений желательно делать выбор в пользу антикоагулянта с оптимальным соотношением «польза – риск». Согласно метаанализу ключевых РКИ G. Renda et al., все ПОАК превосходили варфарин по такому комбинированному показателю, отражающему соотношение пользы и риска, как инвалидизирующий инсульт и жизнеугрожающие кровотечения [18]. Апиксабан и дабигатран в дозе 150 мг статистически значимо снижали риск комбинированного показателя ишемический и геморрагический инсульт, но превосходство по многофакторному показателю пользы и риска: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, инфаркт миокарда, системные эмболии, скорректированные большие кровотечения, оптимальное соотношение «польза – риск» – из трех зарегистрированных у нас в стране ПОАК имел только апиксабан.

В связи с отсутствием в настоящее время единого мнения относительно различий в риске желудочно-кишечного кровотечения при приеме различных ПОАК в разных дозах представляет интерес сетевой метаанализ ключевых РКИ W. Guo et al. [19]. Всего в анализ включено 25 РКИ (139 392 пациента). И это были не только исследования по оценке эффективности и безопасности ПОАК в сравнении с варфарином при ФП. В метаанализ включены исследования ПОАК против компаратора при первичной профилактике глубоких венозных тромбозов после ортопедических операций по замене тазобедренного и коленного сустава, исследования по лечению и вторичной профилактике глубоких венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии, по профилактике

неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов со стабильной ИБС/заболеваниями периферических артерий. Результаты сетевого метаанализа показали, что по сравнению с традиционными схемами лечения ривароксабан был связан с повышенным риском больших желудочно-кишечных кровотечений (ОР 1,37; 95% ДИ 1,00–1,85), в то время как риск больших желудочно-кишечных кровотечений у других ПОАК статистически значимо не отличался от риска при применении традиционных схем: на терапии апиксабаном получена тенденция к снижению риска на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,53–1,07), на терапии эдоксабаном – тенденция к снижению риска на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,52–1,18), на терапии дабигатрана этексилатом – тенденция к увеличению риска на 22% (ОР 1,22; 95% ДИ 0,82–1,69). По сравнению с ривароксабаном апиксабан снижал риск больших желудочно-кишечных кровотечений на 44% (ОР 0,56; 95% ДИ 0,35–0,88). При расчете вероятности быть наиболее безопасным препаратом с точки зрения риска больших желудочно-кишечных кровотечений лидером безопасности оказался апиксабан (89,1%), за ним следовали эдоксабан (77,4%), традиционная терапия (51,4%), дабигатрана этексилат (23,8%) и ривароксабан (8,3%).

Результаты рандомизированных клинических исследований нашли отражение в национальных и международных клинических рекомендациях. Согласно российским рекомендациям «Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых», пациентам с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения рекомендовано предпочесть АВК или другой ПОАК, а не дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза в сутки и ривароксабан 20 мг/сут. Следует при выборе антикоагулянта отдавать предпочтение ПОАК перед варфарином [2].

Согласно европейским рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий у больных с недавним кровотечением, внимание должно быть направлено

на предрасполагающую патологию (например, кровоточащая язва или полип у пациентов с желудочно-кишечной патологией), возврат к терапии пероральным антикоагулянтом должен быть осуществлен настолько быстро, насколько это возможно, решение принимается мультидисциплинарной командой. Решение должно быть принято в пользу апиксабана или дабигатрана 110 мг х 2, т.к. эти препараты не ассоциировались с повышением риска желудочно-кишечных кровотечений в сравнении с варфарином [1].

Следует отдельно остановиться на двух наиболее уязвимых в плане риска кровотечений популяциях пациентов, у которых выбор антикоагулянта с оптимальным соотношением пользы и риска особенно важен. Это пациенты старших возрастных групп (75 лет и старше) и пациенты с нарушением функции почек.

Риск кровотечений, включая внутричерепные геморрагии, увеличивается с возрастом. Возраст старше 65 лет включен в шкалу риска кровотечений HAS-BLED в качестве одного из факторов [1, 2]. Популяция пожилых пациентов (60–74 года) и пациентов старческого возраста (75–90 лет) хорошо изучена в регистрационных РКИ.

В исследовании RE-LY участвовало 18 113 пациентов, 59,9% были в возрасте моложе 75 лет, 40,1% имели возраст ≥ 75 лет. Отмечено повышение риска большого кровотечения с увеличением возрастной категории [20]. Дабигатрана этексилат в обеих дозах снижал риск большого кровотечения у пациентов в возрасте моложе 75 лет в сравнении с варфарином (ОР 0,62; 95% ДИ 0,50–0,77 для дозы 110 мг, ОР 0,70; 95% ДИ 0,57–0,86 для дозы 150 мг), в то время как у пациентов ≥ 75 лет обе дозы дабигатрана этексилата утрачивали преимущество перед варфарином (ОР 1,01; 95% ДИ 0,83–1,23 для дозы 110 мг, ОР 1,18; 95% ДИ 0,98–1,42 для дозы 150 мг, p взаимодействия $< 0,001$) (рис. 2). Взаимосвязь между возрастом и приемом дабигатрана этексилата была

РИСУНОК 2. Безопасность прямых пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов
FIGURE 2. Safety of direct oral anticoagulants in elderly patients

очевидной только для больших экстракраниальных кровотечений, включая большие желудочно-кишечные, но не для внутричерепных геморагий, риск которых на терапии обеими дозами дабигатрана этексилата был ниже, чем на терапии варфарином независимо от возраста.

В исследование ROCKET AF рандомизировано 14 264 пациента с ФП, из них 44% были в возрасте 75 лет и старше [21]. Риск больших кровотечений на терапии ривароксабаном был сопоставим с риском кровотечений на терапии варфарином независимо от возраста (ОР 0,96; 95% ДИ 0,78–1,19 в возрасте моложе 75 лет, ОР 1,11; 95% ДИ 0,92–1,34 в возрасте ≥ 75 лет).

Среди 18 201 пациента в исследовании ARISTOTLE 30% были моложе 65 лет, 39% – в возрасте 65–75 лет и 31% ≥ 75 лет, в т.ч. 13% ≥ 80 лет [22]. Самому старшему пациенту было 100 лет. С использованием модели Кокса проведен анализ влияния возраста на первичную конечную точку безопасности – риск больших кровотечений в течение среднего периода наблюдения 1,8 года [22]. Апиксабан статистически значимо снижал риск больших кровотечений по сравнению с варфарином независимо от возраста: у пациентов моложе 65 лет ОР 0,78; 95% ДИ 0,55–1,11, у пациентов 65–75 лет ОР 0,71; 95% ДИ 0,65–0,77, у пациентов старше 75 лет ОР 0,64; 95% ДИ 0,52–0,79. У пациентов пожилого и старческого возраста абсолютные преимущества апиксабана в сравнении с варфарином были выше, чем у пациентов моложе 65 лет. Редуцированную дозу апиксабана 2,5 мг 2 раза в день в исследовании получали пациенты при наличии у них двух или трех из следующих параметров: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг и креатинин сыворотки крови ≥ 133 мкмоль/л. Среди 831 пациента, получавших редуцированную дозу апиксабана, 790 были в возрасте ≥ 75 лет. Риск кровотечений у пациентов старческого возраста на терапии апиксабаном был ниже, чем на терапии варфарином, независимо от принимаемой ими дозы препарата (ОР 0,55; 95% ДИ 0,31–0,94 для дозы

2,5 мг, ОР 0,66; 95% ДИ 0,53–0,83 для дозы 5 мг). В исследовании ARISTOTLE апиксабан продемонстрировал высокую безопасность у пациентов старших возрастных групп. Превосходство апиксабана над варфарином сохранялось даже у пациентов ≥ 80 лет.

Сердце и почки тесно связаны между собой. Хроническая болезнь почек (ХБП) увеличивает риск развития ФП, и наоборот: ФП способствует прогрессированию ХБП [23]. Наличие ХБП у пациента, страдающего ФП, увеличивает риск тромбоэмболических осложнений, в то же время у пациентов с выраженным нарушением функции почек наблюдается существенное увеличение риска кровотечений. Согласно данным Т. Potpara et al., частота встречаемости той или иной степени нарушения функции почек у пациентов, страдающих ФП, достигает 50% [23]. Наши данные полностью согласуются с данными зарубежных коллег. У 48,2% пациентов, наблюдающихся по поводу ФП в городском антиаритмическом центре при Покровской больнице Санкт-Петербурга, зарегистрирована ХБП 3-й и более тяжелой стадии [24]. В ключевые РКИ, в которых сравнивали ПОАК с варфарином у пациентов с ФП, не включались пациенты с тяжелым нарушением функции почек. В исследованиях RE-LY и ROCKET AF участвовали пациенты, имеющие клиренс креатинина не ниже 30 мл/мин [10, 11]. Критерием включения пациентов в исследование ARISTOTLE был клиренс креатинина не ниже 25 мл/мин [12]. Таким образом, мы обладаем достоверной информацией о той или иной степени безопасности ПОАК в сравнении с варфарином лишь у пациентов с умеренным нарушением функции почек.

В исследовании RE-LY у пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин риск большого кровотечения был в 2 раза выше по сравнению с пациентами с клиренсом > 80 мл/мин как в группах дабигатрана этексилата, так и в группе варфарина [21]. В то же время риск больших кровотечений на терапии

дабигатрана этексилатом в дозе 150 мг был сопоставим с риском на терапии варфарином независимо от уровня клиренса креатинина [25]. В подгруппе пациентов с клиренсом креатинина ≥ 80 мл/мин ОР 0,84; 95% ДИ 0,62–1,13, в подгруппе пациентов с клиренсом креатинина 50–79 мл/мин ОР 0,91; 95% ДИ 0,75–1,11, в подгруппе пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин ОР 1,01; 95% ДИ 0,79–1,30. Дабигатрана этексилат в дозе 110 мг превосходил варфарин по безопасности у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 50 мл/мин: ОР больших кровотечений 0,61; 95% ДИ 0,44–0,84 при клиренсе креатинина ≥ 80 мл/мин, ОР 0,76; 95% ДИ 0,62–0,94 при клиренсе креатинина 50–79 мл/мин. У пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин преимущества дабигатрана этексилата в дозе 110 мг перед варфарином утрачивались (ОР больших кровотечений 0,99; 95% ДИ 0,77–1,28) (рис. 3).

В исследовании ROCKET AF пациенты, имеющие клиренс креатинина 50 мл/мин и выше, принимали дозу ривароксабана 20 мг один раз в день, при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин доза ривароксабана снижалась до 15 мг [11, 26]. По сравнению с пациентами с клиренсом креатинина ≥ 50 мл/мин пациенты с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин были старше (средний возраст 73 и 79 лет соответственно) и имели более высокую частоту событий, как инсультов и системных эмболий, так и больших кровотечений, как в группе ривароксабана, так и в группе варфарина [26]. Риск больших кровотечений на терапии ривароксабаном статистически значимо не отличался от риска на терапии варфарином независимо от величины клиренса креатинина (ОР 0,95; 95% ДИ 0,72–1,26 в подгруппе пациентов с клиренсом креатинина 49–30 мл/мин, доза ривароксабана 15 мг, ОР 1,07; 95% ДИ 0,91–1,26 в подгруппе пациентов с клиренсом креатинина ≥ 50 мл/мин, доза ривароксабана 20 мг).

При проведении анализа эффективности и безопасности апиксабана в зависимости от функции почек в исследовании ARISTOTLE

РИСУНОК 3. Риск больших кровотечений у пациентов с клиренсом креатинина ниже 50 мл/мин в регистрационных исследованиях прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий
FIGURE 3. Risk of major bleeding in patients with creatinine clearance below 50 mL/min in registration studies of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

базовая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивалась тремя способами: с использованием уравнений Кокрофта – Голта, формулы СКД-EPI, а также по уравнению, учитывающему уровень цистатина С [27]. Согласно исходным данным, у 7 518 пациентов (42%) расчетная СКФ (рСКФ) была > 80 мл/мин, у 7 587 пациентов (42%) – между 51 и 80 мл/мин и у 3 017 (15%) ≤ 50 мл/мин. Частота сердечно-сосудистых событий и кровотечений была выше при нарушении функции почек (рСКФ ≤ 80 мл/мин). Апиксабан превосходил варфарин по предотвращению инсультов или системных эмболий и снижению риска смерти от всех причин независимо от функции почек. Эти результаты были однотипными, независимо от методов оценки СКФ. Апиксабан ассоциировался с меньшим количеством больших кровотечений во всех диапазонах рСКФ. Снижение относительно риска большого кровотечения в сравнении с варфарином у пациентов с рСКФ ≤ 50 мл/мин при использовании формулы Кокрофта – Голта составило 50% (ОР 0,50; 95% ДИ 0,38–0,66),

при использовании уравнения CKD-EPI – 52% (ОР 0,48; 95% ДИ 0,37–0,64), при использовании формулы с учетом уровня цистатина С – 35% (ОР 0,65; 95% ДИ 0,47–0,91). И эта закономерность сохранялась даже у пациентов старших возрастных групп. В исследовании ARISTOTLE большинство пациентов ≥ 75 лет (89%) имели нарушение функции почек. Преимущества апиксабана по сравнению с варфарином сохранялись во всем диапазоне расчетной скорости клубочковой фильтрации и возрастных групп [22]. Примечательно, что риск больших кровотечений на терапии апиксабаном оставался ниже, чем на терапии варфарином, у пациентов крайне уязвимых популяций: возраст ≥ 75 лет в сочетании с клиренсом креатинина 31–50 мл/мин (ОР 0, 53; 95% ДИ 0,37–0,76) и даже при клиренсе креатинина < 30 мл/мин (ОР 0, 35; 95% ДИ 0,14–0,86). Надо отметить, что пациентов с низким клиренсом креатинина (< 30 мл/мин) в возрасте ≥ 75 лет в исследовании было не так уж и мало – 221 человек.

В исследовании ARISTOTLE было показано превосходство апиксабана над варфарином в отношении профилактики инсульта, кровотечений и снижения смертности, причем это превосходство распространяется на все возрастные подгруппы и все подгруппы с нарушением функции почек. В сочетании с отсутствием необходимости в мониторинге параметров коагуляции и небольшим количеством лекарственных взаимодействий апиксабан представляется привлекательной альтернативой варфарину для пожилых пациентов с ФП, а также для пациентов с нарушением функции почек.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Прямых РКИ, сравнивающих эффективность ПОАК друг с другом, не проводилось. Тем не менее сетевые метаанализы данных

РКИ показали, что ПОАК в целом имеют схожую эффективность, но разные профили безопасности [28, 29]. В наблюдательных исследованиях реальной клинической практики предприняты попытки сравнения ПОАК не только с варфарином, но и между собой [30, 31]. Наиболее крупные исследования по оценке эффективности и безопасности ПОАК в реальной клинической практике проведены в США с использованием единых источников данных, что обеспечивает некоторые доказательства сравнительной эффективности и безопасности ПОАК между собой, но с ограниченной возможностью обобщения и отсутствием всесторонней оценки исходов в различных подгруппах пациентов с неклапанной ФП.

В ретроспективном обсервационном исследовании ARISTOPHANES (Anticoagulants for Reduction in Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients) проведен анализ баз данных национальных программ медицинского страхования США Medicare и Medicaid Services Medicare, а также четырех баз данных коммерческих заявлений пациентов с неклапанной ФП, принимавших незадолго до включения в анализ (меньше 12 мес.) апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан или варфарин [30]. Анализ данных проводился с 1 января 2013 г. по 30 сентября 2015 г. Для оценки риска инсульта, системных эмболий и больших кровотечений в сопоставленных когортах после корректировки исходных данных методом псевдорандомизации использовались модели Кокса. Эффективность и безопасность ПОАК сравнивалась с варфарином, кроме того, предпринято сравнение ПОАК между собой. Всего в 6 когорт были включены 434 046 пациентов. В трех когортах сравнения ПОАК с варфарином анализировались данные 263 035 пациентов: 100 977 в когорте «апиксабан – варфарин», 36 990 в когорте «дабигатран – варфарин», 125 068 в когорте «ривароксабан – варфарин». Пациенты в когорты

сравнения ПОАК между собой распределены следующим образом: 37 314 в когорте «апиксабан – дабигатран», 107 236 в когорте «апиксабан – ривароксабан» и 37 693 – «дабигатран – ривароксабан». Все три ПОАК статистически значимо снижали риск инсульта и системных эмболий в сравнении с варфарином: апиксабан на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,58–0,70), дабигатрана этексилат на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,71–0,95) и ривароксабан на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,73–0,85). При оценке риска больших кровотечений статистически значимое снижение риска было получено в сравнении с варфарином только у апиксабана на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,56–0,63) и дабигатрана этексилата на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,65–0,78). При сравнении ПОАК между собой терапия апиксабаном ассоциировалась с более низкой частотой инсульта, системных эмболий и больших кровотечений по сравнению с дабигатрана этексилатом (снижение риска инсульта и системных эмболий на 28%, ОР 0,72; 95% ДИ 0,60–0,85; снижение риска больших кровотечений на 22%, ОР 0,78; 95% ДИ 0,70–0,87) и ривароксабаном (снижение риска инсульта и системных эмболий на 20%, ОР 0,80; 95% ДИ 0,73–0,89; снижение риска больших кровотечений на 45%, ОР 0,55; 95% ДИ 0,53–0,59).

Еще в одном ретроспективном когортном исследовании программы Medicare проанализированы данные 448 944 пациентов 65 лет и старше, которым впервые был назначен антикоагулянт по показанию «профилактика инсульта и системных эмболий при неклапанной форме ФП» [31]. Варфарин получали 183 318 пациентов, стандартные дозы дабигатрана этексилата (150 мг дважды в день) – 86 198 пациентов, ривароксабана (20 мг один раз в день) – 106 389 пациентов, апиксабана (5 мг два раза в день) – 73 039 в период с октября 2010 г. по сентябрь 2015 г. По сравнению с варфарином каждый ПОАК статистически значимо снижал риск тромбоемболического инсульта (снижение

риска при первичном анализе на 20–29%, $p = 0,002$ для дабигатрана этексилата, $p < 0,001$ для ривароксабана и апиксабана), внутричерепного кровоизлияния (снижение риска на 35–62%; $p < 0,001$ для всех ПОАК) и смерти от всех причин (снижение на 19–34%, $p < 0,001$ для всех ПОАК) (рис. 4). Если говорить о риске больших экстракраниальных кровотечений, то не все ПОАК имели преимущество перед варфарином. Статистически значимое на 49% снижение риска больших экстракраниальных геморрагий получено только для апиксабана (ОР 0,51; 95% ДИ 0,45–0,58). 82% экстракраниальных геморрагий были представлены большими желудочно-кишечными кровотечениями, и вновь только у апиксабана получено статистически значимое снижение риска больших желудочно-кишечных кровотечений на 48% в сравнении с варфарином (ОР 0,52; 95% ДИ 0,45–0,60). В этом исследовании апиксабан статистически значимо снижал риск больших экстракраниальных и желудочно-кишечных геморрагий не только в сравнении с варфарином, но и в сравнении с двумя другими ПОАК. Безусловно, будучи обсервационным, исследование имеет ряд ограничений, описанных в первоисточнике.

Опубликованные данные реальной клинической практики подтверждают результаты рандомизированного клинического исследования ARISTOTLE и метаанализов РКИ об оптимальном соотношении пользы и риска у апиксабана у широкого круга пациентов.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Высокая эффективность и достаточно хорошая безопасность ПОАК, предсказуемая фармакокинетика, стандартные режимы дозирования, минимум лекарственных взаимодействий, удобство приема, отсутствие необходимости рутинного контроля каких-либо параметров

РИСУНОК 4. Эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов в сравнении с варфарином в ретроспективном когортном исследовании реальной клинической практики у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий с использованием базы данных US Medicare
FIGURE 4. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in a retrospective cohort study of real-world clinical practice in patients with non-valvular atrial fibrillation using the US Medicare database

коагуляции позволили изменить отношение к профилактике инсульта и системных эмболий при ФП не только практикующих врачей, но и пациентов. Согласно данным неинтервенционного проспективного исследования, выполненного на базе городского антиаритмического центра при СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», в конце 2019 г. в стационаре получали антикоагулянтную терапию 93,8% пациентов из 100%, которым был показан постоянный прием антикоагулянта для профилактики инсульта и системных эмболий

по поводу ФП [32]. При этом 83,9% пациентов принимали ПОАК и только 9,9% варфарин. В течение года ведение пациентов осуществлялось согласно программе ABC (Atrial fibrillation Better Care) [1, 17]. Состояние пациентов, приверженность к терапии контролировались по телефону ежемесячно. Через год 85,4% пациентов оставались на антикоагулянтной терапии (78,1% принимали ПОАК и 7,3% варфарин). Основным поводом отказа от приема варфарина были неудобство или невозможность контроля МНО. Основным поводом отказа

от приема ПОАК была стоимость препарата. Частота больших кровотечений в группе ПОАК составила 2,1% в год, частота небольших, т.н. досаждающих, кровотечений равнялась 5,2% в год. Небольшие досаждающие кровотечения не являются основанием для отмены антикоагулянта. Основная задача врача при развитии небольших кровотечений у пациента с ФП на терапии ПОАК по возможности, сохраняя прием ПОАК, выявить и устранить причину кровотечений. Пациента следует направить на обследование для выявления и устранения причины досаждающего кровотечения согласно Алгоритму оценки и модификации факторов риска небольших кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию ПОАК, Евразийской ассоциации терапевтов 2019 г. [33]. Прежде всего проводится оценка адекватности контроля артериального давления при повторяющихся носовых кровотечениях. В случае целевых цифр артериального давления пациенту назначается консультация ЛОР-врача. Кроме того, необходимо выявить и, по возможности, минимизировать клинически значимые лекарственные взаимодействия. Рекомендуется оценить количество употребляемого пациентом алкоголя и, если значение превышает 8 единиц алкоголя в неделю, с пациентом надо провести разъяснительную работу о необходимости соблюдения здорового образа жизни. Обязательна проверка адекватности назначенного лечения и соблюдения кратности приема препарата. Прием пациентом более высокой, чем полагается, дозы антикоагулянта зарегистрирован в 1% случаев. При проведении исследования выявлена проблема назначения неадекватно низких доз ПОАК не только на амбулаторном этапе, но и в стационаре. Так, в стационаре на этапе включения пациентов в исследование 6,6% пациентов получали сниженную дозу ПОАК, в то время как им была показана полноценная доза. Через 6 мес. 26,8% пациентов получали сниженную дозу ПОАК.

При назначении сниженной дозы ПОАК лечащие врачи стационара и поликлинического звена руководствовались исключительно возрастом пациентов (старше 80 лет), не анализируя другие критерии, влияющие на выбор дозы препарата (возраст старше 80 лет является основанием для снижения дозы до 110 мг два раза в день только при назначении дабигатрана этексилата). Возраст 80 лет и старше не является основанием для снижения дозы ривароксабана. Снижение дозы до 15 мг/сут требуется при нарушении функции почек и клиренсе креатинина 49–15 мл/мин. Сниженная доза апиксабана, 2,5 мг 2 раза в день, назначается только в случае наличия у пациента клиренса креатинина 29–15 мл/мин, при клиренсе креатинина 30 мл/мин и выше снижение дозы требуется в случае наличия у пациента трех или как минимум двух из следующих критериев: возраст 80 лет и старше, вес ≤ 60 кг, креатинин в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) [1, 2, 13].

В рекомендациях 2021 г. Европейской ассоциации сердечного ритма по использованию ПОАК у пациентов, страдающих ФП, подчеркивается, что снижение дозы ПОАК в первую очередь рекомендуется в соответствии с опубликованными и утвержденными критериями снижения дозы, только такой подход обеспечивает оптимальную пользу проводимой терапии [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приход ПОАК в клиническую практику оптимизировал профилактику инсульта и системных эмболий у пациентов, страдающих ФП. Интракраниальные геморрагии, являющиеся наиболее тяжелым видом кровотечений, на терапии ПОАК встречаются реже, чем на терапии антагонистами витамина К. Все ПОАК имеют сопоставимый профиль эффективности, однако профиль безопасности у них разный, прежде всего это касается риска больших экстракраниальных геморрагий. Для минимизации риска кровотечений

на терапии ПОАК необходим индивидуальный подход к выбору ПОАК для каждого конкретного пациента после оценки риска кровотечений и коррекции имеющихся факторов риска. Динамическое наблюдение за пациентом после назначения ему антикоагулянта с оптимальным соотношением пользы и риска

обеспечивает максимальную безопасность терапии.

Поступила / Received 25.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2021

Принята в печать / Accepted 14.06.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.И. и др. *Фибрилляция и трепетание предсердий: клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. 185 с. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf.
- Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(10):e56–e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>.
- Панченко Е.П., Аксета Г., Либис Р.А., Миллер О.Н., Новикова Т.Н., Нагибович О.А. Характеристика факторов риска и назначаемой анти тромботической терапии у пациентов с недавно возникшей неклапанной фибрилляцией предсердий в Российской Федерации (по результатам международного регистра GARFIELD-AF). *Кардиология.* 2017;57(4):38–44. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29076296>.
- Беленков Ю.Н., Шакарьянц Г.А., Хабарова Н.В., Ан Г.В. Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий. *Кардиология.* 2018;58(10):44–52. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.10.10177>.
- Marini C., De Santis F., Sacco S., Russo T., Olivieri L., Totaro R., Carolei A. Contribution of Atrial Fibrillation to Incidence and Outcome of Ischemic Stroke: Results from a Population-Based Study. *Stroke.* 2005;36(6):1115–1119. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a>.
- Руда М.М., Карпов Ю.А. Прямые оральные антикоагулянты при неклапанной фибрилляции предсердий: реальная клиническая практика. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2020;(3):3–16. <https://doi.org/10.24412/2076-4189-2020-12279>.
- Benjamin E.J., Chen P.S., Bild D.E., Mascette A.M., Albert C.M., Alonso A. et al. Prevention of Atrial Fibrillation: Report from a National Heart, lung, and Blood Institute Workshop. *Circulation.* 2009;119(4):606–618. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.825380>.
- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-Analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857–867. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA0905561>.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883–891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1009638>.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1107039>.
- Steffel J., Collins R., Antz M., Cornu P., Desteghe L., Haeusler K.G. et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021:euab065. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>.

14. January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125–e151. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665>.
15. Andrade J.G., Verma A., Mitchell L.B., Parkash R., Leblanc K., Atzema C. et al. 2018 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2018;34(11):1371–1392. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.08.026>.
16. Chiang C.E., Okumura K., Zhang S., Chao T.F., Siu C.W., Wei Lim T. et al. 2017 Consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Arrhythm*. 2017;33(4):345–367. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2017.05.004>.
17. Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Аспекты антикоагулянтной терапии у больных фибрилляцией предсердий в свете обновленных рекомендаций Европейского общества кардиологов 2020 года: место дабигатрана. *Атеротромбоз*. 2020;(2):17–26. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-2-17-26>.
18. Renda G., di Nicola M., De Caterina R. Net Clinical Benefit of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants versus Warfarin in Phase III Atrial Fibrillation Trials. *Am J Med*. 2015;128(9):1007.e2–1014.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.03.034>.
19. Guo W.Q., Chen X.H., Tian X.Y., Li L. Differences in Gastrointestinal Safety Profiles among Novel Oral Anticoagulants: Evidence from a Network Meta-Analysis. *Clin Epidemiol*. 2019;11:911–921. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S219335>.
20. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., Ezekowitz M., Healey J.S., Oldgren J. et al. Risk of Bleeding with 2 Doses of Dabigatran Compared with Warfarin in Older and Younger Patients with Atrial Fibrillation. An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363–2372. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747>.
21. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M., Piccini J.P., Lokhnygina Y., Patel M.R. et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared with Warfarin among Elderly Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130(2):138–146. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008>.
22. Halvorsen S., Atar D., Yang H., De Caterina R., Erol C., Garcia D. et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warfarin According to Age for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Observations from the ARISTOTLE Trial. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1864–1872. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu046>.
23. Potpara T.S., Ferro C.J., Lip G.Y. H. Use of Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(5):337–351. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2018.19>.
24. Новикова Т.Н., Ашуров А.Б., Киселева М.В., Плотнокова М.О., Подопригора Е.А., Сайганов С.А., Хагуш А.Л. Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий в клинической практике: эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии. *Кардиология*. 2020;60(4):54–61. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n1023>.
25. Hijazi Z., Hohnloser S.H., Oldgren J., Andersson U., Connolly S.J., Eikelboom J.W. et al. Efficacy and Safety of Dabigatran Compared with Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients with Atrial Fibrillation: A RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) Trial Analysis. *Circulation*. 2014;129(9):961–970. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628>.
26. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D., Becker R.C., Halperin J.L., Nessel C.C. et al. Prevention of Stroke and Systemic Embolism with Rivaroxaban Compared with Warfarin in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation and Moderate Renal Impairment. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2387–2394. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs342>.
27. Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L., Alexander J.H., Amerena J., Hanna M. et al. Efficacy of Apixaban When Compared with Warfarin in Relation to Renal Function in Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the ARISTOTLE Trial. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2821–2830. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs274>.
28. Cameron C., Coyle D., Richter T., Kelly S., Gauthier K., Steiner S. et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis Comparing Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation. *BMJ Open*. 2014;4(6):e004301. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004301>.

29. López-López J.A., Sterne J.A. C., Thom H.H.Z., Higgins J.P.T., Hingorani A.D., Okoli G.N. et al. Oral Anticoagulants for Prevention of Stroke in Atrial Fibrillation: Systematic Review, Network Meta-Analysis, and Cost Effectiveness Analysis. *BMJ*. 2017;359:j5058. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5058>.
30. Graham D.J., Baro E., Zhang R., Liao J., Wernecke M., Reichman E. et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2019;132(5):596–604. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.023>.
31. Lip G.Y. H., Keshishian A., Li X., Hamilton M., Masseria C., Gupta K. et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2018;49(12):2933–2944. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.020232>.
32. Новикова Т.Н., Ашулов А.Б., Подопригора Е.А., Хагуш А.Л. Влияние не витамин К зависимых прямых пероральных антикоагулянтов на парадигму профилактики инсульта при фибрилляции предсердий в реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S1):11–12. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-s1>.
33. Арутюнов Г.П., Фомин И.В., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Аляви А.Л., Вышлов Е.В. и др. Алгоритм оценки и модификации факторов риска небольших кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию ПОАК: резолюция Евразийской ассоциации терапевтов. М.: Евразийская ассоциация терапевтов; 2019. 28 с. Режим доступа: <https://euat.ru/upload/recommendation/1566466669.pdf>.

REFERENCES

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
2. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., Golitsin S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.I. et al. *Atrial Fibrillation and Flutter: Clinical Guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 185 p. (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf.
3. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>.
4. Panchenko E.P., Accetta G., Libis P.A., Miller O.N., Novikova T.N., Nagibovich O.A. Risk Factors and Prescribed Antithrombotic Therapy in Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation in Russian Population: Data from the GARFIELD-AF Registry. *Kardiologiia = Cardiology*. 2017;57(4):38–44. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29076296>.
5. Belenkov Yu.N., Shakaryants G.A., Khabarova N.V., An G.V. Anticoagulant Therapy in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Kardiologiia = Cardiology*. 2018;58(10):45–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.10.10177>.
6. Marini C., De Santis F., Sacco S., Russo T., Olivieri L., Totaro R., Carolei A. Contribution of Atrial Fibrillation to Incidence and Outcome of Ischemic Stroke: Results from a Population-Based Study. *Stroke*. 2005;36(6):1115–1119. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a>.
7. Ruda M.M., Karpov Yu.A. Direct Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation: Real Clinical Practice. *Atmosfera. Novosti kardiologii = Atmosfera. Cardiology news*. 2020;(3):3–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2076-4189-2020-12279>.
8. Benjamin E.J., Chen P.S., Bild D.E., Mascette A.M., Albert C.M., Alonso A. et al. Prevention of Atrial Fibrillation: Report from a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. *Circulation*. 2009;119(4):606–618. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.825380>.
9. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-Analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857–867. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>.
10. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus Warfarin

- in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
11. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
 12. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
 13. Steffel J., Collins R., Antz M., Cornu P., Desteghe L., Haessler K.G. et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;euab065. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>.
 14. January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125–e151. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665>.
 15. Andrade J.G., Verma A., Mitchell L.B., Parkash R., Leblanc K., Atzema C. et al. 2018 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2018;34(11):1371–1392. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.08.026>.
 16. Chiang C.E., Okumura K., Zhang S., Chao T.F., Siu C.W., Wei Lim T. et al. 2017 Consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Arrhythm*. 2017;33(4):345–367. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2017.05.004>.
 17. Kropacheva E.S., Panchenko E.P. Aspects of Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation in the Light of the Updated Guidelines of the European Society of Cardiology 2020: the Place of Dabigatran. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):17–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-2-17-26>.
 18. Renda G., di Nicola M., De Caterina R. Net Clinical Benefit of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants versus Warfarin in Phase III Atrial Fibrillation Trials. *Am J Med*. 2015;128(9):1007.e2–1014.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.03.034>.
 19. Guo W.Q., Chen X.H., Tian X.Y., Li L. Differences in Gastrointestinal Safety Profiles among Novel Oral Anticoagulants: Evidence from a Network Meta-Analysis. *Clin Epidemiol*. 2019;11:911–921. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S219335>.
 20. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., Ezekowitz M., Healey J.S., Oldgren J. et al. Risk of Bleeding with 2 Doses of Dabigatran Compared with Warfarin in Older and Younger Patients with Atrial Fibrillation. An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363–2372. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747>.
 21. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M., Piccini J.P., Lokhnygina Y., Patel M.R. et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared with Warfarin among Elderly Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130(2):138–146. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008>.
 22. Halvorsen S., Atar D., Yang H., De Caterina R., Erol C., Garcia D. et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warfarin According to Age for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Observations from the ARISTOTLE Trial. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1864–1872. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu046>.
 23. Potpara T.S., Ferro C.J., Lip G.Y.H. Use of Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(5):337–351. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2018.19>.
 24. Novikova T.N., Ashurov A.B., Kiseleva M.V., Plotnikova M.O., Podoprigrora E.A., Sayganov S.A., Khagush A.L. Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation in Real Clinical Practice, Emphasis on Efficacy and Safety of Anticoagulant Therapy. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020;60(4):54–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n1023>.
 25. Hijazi Z., Hohnloser S.H., Oldgren J., Andersson U., Connolly S.J., Eikelboom J.W. et al. Efficacy and Safety of Dabigatran Compared with Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients with Atrial Fibrillation: A RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) Trial Analysis. *Circulation*. 2014;129(9):961–970. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628>.

26. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D., Becker R.C., Halperin J.L., Nessel C.C. et al. Prevention of Stroke and Systemic Embolism with Rivaroxaban Compared with Warfarin in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation and Moderate Renal Impairment. *Eur Heart J.* 2011;32(19):2387–2394. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr342>.
27. Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L., Alexander J.H., Amerena J., Hanna M. et al. Efficacy of Apixaban When Compared with Warfarin in Relation to Renal Function in Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the ARISTOTLE Trial. *Eur Heart J.* 2012;33(22):2821–2830. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs274>.
28. Cameron C., Coyle D., Richter T., Kelly S., Gauthier K., Steiner S. et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis Comparing Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation. *BMJ Open.* 2014;4(6):e004301. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004301>.
29. López-López J.A., Sterne J.A. C., Thom H.H. Z., Higgins J.P. T., Hingorani A.D., Okoli G.N. et al. Oral Anticoagulants for Prevention of Stroke in Atrial Fibrillation: Systematic Review, Network Meta-Analysis, and Cost Effectiveness Analysis. *BMJ.* 2017;359:j5058. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5058>.
30. Graham D.J., Baro E., Zhang R., Liao J., Wernecke M., Reichman E. et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2019;132(5):596–604. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.023>.
31. Lip G.Y. H., Keshishian A., Li X., Hamilton M., Masseria C., Gupta K. et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke.* 2018;49(12):2933–2944. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.020232>.
32. Novikova T.N., Ashurov A.B., Podoprigrora E.A., Khagush A.L. The Effect of Non-Vitamin K Dependent Direct Oral Anticoagulants on the Paradigm of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in Real Clinical Practice. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(S1):11–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-s1>.
33. Arutyunov G.P., Fomin I.V., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Alyavi A.L., Vyshlov E.V. et al. *Algorithm for Assessing and Modifying Risk Factors for Minor Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation: Resolution of the Eurasian Association of Physicians.* Moscow: Eurasian Association of Physicians; 2019. 28 p. (In Russ.) Available at: <https://euat.ru/upload/recommendation/1566466669.pdf>.

Информация об авторе:

Новикова Татьяна Николаевна, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии имени М.С. Кушаковского, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; novikova-tn@mail.ru

Information about the author:

Tatiana N. Novikova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Cardiology named after M.S. Kushakovskiy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; novikova-tn@mail.ru