

Беленков Ю. Н., Попова Л. В., Ильгисонис И. С.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И МАЛЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ В УСЛОВИЯХ ТЕРАПИИ ПРЯМЫМИ ПЕРОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

Рекомендованной тактикой профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий (ФП) является использование пероральных антикоагулянтов (ПОАК). Препаратами выбора для предотвращения инсульта у подавляющего большинства пациентов с ФП, за исключением некоторых клапанных пороков, служат прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК). Вне зависимости от класса препарата все антикоагулянты, даже при использовании правильной дозы, увеличивают риск развития кровотечений. Однако наличие малых кровотечений не служит абсолютным показанием к отмене ППОАК. В обзоре представлена тактика ведения пациентов при малых кровотечениях на фоне приема ППОАК.

Ключевые слова Прямые пероральные антикоагулянты; фибрилляция предсердий; малые кровотечения; ривароксабан; апиксабан; дабигатран

Для цитирования Belenkov Yu.N., Popova L.V., Ilgisonis I.S. Management of patients with atrial fibrillation and minor bleeding during therapy with direct oral anti-coagulants. *Kardiologiia*. 2021;61(12):72–81. [Russian: Беленков Ю.Н. Попова Л.В., Ильгисонис И.С. Тактика ведения пациентов с фибрилляцией предсердий и малыми кровотечениями в условиях терапии прямыми пероральными антикоагулянтами. *Кардиология*. 2021;61(12):72–81]

Автор для переписки Попова Людмила Викторовна. E-mail: mila_foka@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) считается одним из самых распространенных нарушений ритма сердца в мире, одним из самых значимых факторов риска (ФР) развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО)/инсульта. Число таких пациентов постоянно увеличивается. В США в 2010 г. зарегистрировано около 5,2 млн случаев ФП с ожидаемым приростом к 2030 г. до 12,1 млн [1]. В Европейском союзе в 2010 г. среди взрослого населения старше 55 лет ФП диагностирована у 8,8 млн (95% доверительный интервал – ДИ 6,5–12,3), по прогнозам в 2060 г. – 17,9 млн (95% ДИ 13,6–23,7) [2]. По данным национальных статистических баз данных в Российской Федерации (РФ), расчетная распространенность ФП составляет 2536 на 100 тыс. населения. Число российских граждан, страдающих ФП, за 8 лет (2010–2017 гг.) увеличилось на 44% [3].

Общая смертность при ФП увеличивается в 1,5–4 раза, что в основном связано с развитием ТЭО и дисфункцией желудочков сердца [4]. Так, риск развития инсульта у пациентов с ФП, которые не получают противотромботическую терапию, возрастает в 3–5 раз [5]. Расчетный риск развития инсульта у пациента с ФП в РФ составляет 4,2% в год, а летальность в связи с ФП – 12,3 на 100 тыс. населения в год [3]. Следует учитывать, что ФП может протекать бессимптомно, поэтому риск развития ТЭО при данном нарушении ритма может быть существенно недооценен [6]. Результаты европейского регистра GLORIA-AF показали, что перенесенный инсульт у лиц с бессимптомным течением данного нарушения ритма встречался бо-

лее чем в 2 раза (14,7% против 6,0%) чаще, чем у пациентов, имеющих клинические проявления [7, 8].

В настоящее время единственным путем предотвращения ТЭО, в первую очередь инсульта, при ФП является антикоагулянтная терапия, которая приводит к повышению выживаемости [9–11]. Однако в повседневной практике она используется в недостаточном объеме [12], и ФП остается причиной 20–30% ишемических инсультов у лиц всех возрастов [13, 14] и 36% инсультов у пациентов старше 80 лет [15]. Ретроспективный анализ программы WTG-Stroke (n=94 474, острый ишемический инсульт на фоне известной ФП, 1622 стационара, 2012–2015 гг.) продемонстрировал, что у 83,6% пациентов не проводилась должная антикоагулянтная терапия, из них 39,9% больных получали только антитромботическое лечение, а 30,3% не назначались противотромботические препараты [16]. По данным других исследований, 30–50% пациентов с ФП, имеющих показания к назначению пероральных антикоагулянтов (ПОАК), их не получают [17, 18].

В соответствии с Рекомендациями различных международных сообществ, неантагонисты витамина К, или прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК), являются предпочтительным выбором для предотвращения ТЭО/инсульта у большинства пациентов с ФП [9–11]. Антагонисты витамина К остаются препаратами выбора при наличии механических протезов клапанов сердца, митральном стенозе тяжелой или средней степени тяжести ревматического происхождения, тяжелом нарушении

функции почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м²) [9–11].

Для профилактики ТЭО при ФП доступны 3 представителя ППОАК (ривароксабан, апиксабан, дабигатран) в разных дозировках, имеющие различные клинические показания, разные критерии снижения дозы. ППОАК все более широко назначаются пациентам с ФП, что связано с лучшим соотношением эффективности и безопасности, предсказуемым антикоагулянтным эффектом, отсутствием необходимости лабораторного мониторинга гемокоагуляции, удобством применения по сравнению с варфарином [19]. Достоинства ППОАК способствовали более широкому общему использованию ПОАК при лечении ФП (с 52,4 до 60,7%) [20]. В условиях пандемии COVID-19 ППОАК продемонстрировали дополнительное преимущество: отсутствие необходимости частого посещения пациентом клиники для лабораторного мониторинга [21], что снижает как индивидуальный риск заражения вирусом, так и нагрузку на систему здравоохранения [21].

Тем не менее до сих пор не все пациенты, нуждающиеся в антикоагулянтной терапии, получают ее. Одна из причин – потенциальная возможность развития геморрагических осложнений. Порой даже малые кровотечения вызывают у пациента и медицинского работника беспокойство и страх перед развитием более тяжелых осложнений, что может служить ошибочной причиной отказа от лечения ППОАК или прекращения их приема, особенно у лиц пожилого и старческого возраста [22]. Следует отметить, что одним из достоинств ППОАК является бóльшая, чем у варфарина, безопасность. Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) III фазы показали, что ППОАК вызывают меньшее число внутричерепных и не опасных для жизни кровотечений, чем варфарин, даже несмотря на отсутствие в этих исследованиях специфических реверсивных агентов [21]. По данным международного реестра GARFIELD-AF, частота малых кровотечений на фоне приема ППОАК составила 2,29 на 100 пациенто-лет (период наблюдения 1 год) [23], при этом риск любого кровотечения при применении ППОАК был ниже, чем при использовании антагониста витамина К (АВК) (отношение рисков 0,85; 95% ДИ 0,73–0,98). Если у пациента, принимающего ППОАК, произошло кровотечение (особенно не внутричерепное), оно отличается более благоприятным прогнозом, чем таковое при лечении АВК [24–27]. Кроме того, при использовании ППОАК в большинстве случаев развиваются кровотечения, не отвечающие критериям «большого» [28].

Следует помнить, что у пациентов с ФП риск развития ишемических осложнений в большинстве случаев превышает риск кровотечений, особенно в пожилом возрасте [29]. Тем не менее чрезмерные и необоснованные опасения пациента и врача по поводу риска кровотечений вы-

ше осознания риска развития ТЭО, а необоснованное прерывание терапии ППОАК повышает риск развития инсульта в 3 раза [29]. Таким образом, боязнь кровотечения не должна препятствовать назначению ППОАК пациентам, которым показана данная терапия в отсутствие абсолютных противопоказаний.

Стратегии терапии кровотечений у пациентов, получавших ППОАК (рис. 1), основываются, в первую очередь, на точном анализе клинической ситуации. Оценка тяжести кровотечения имеет решающее значение для принятия решения о тактике ведения пациента. Такая оценка осуществляется при помощи шкал TIMI, ISTH, GUSTO [8, 21]. Эксперты Американской коллегии кардиологов определяют тяжелое, «большое» кровотечение в случае, если имеется хотя бы 1 из следующих критериев [30]: кровотечение критической локализации: внутричерепное и в другие отделы центральной нервной системы (внутриглазные, спинномозговые), дыхательные пути (заднее носовое кровотечение, гемоторакс), внутрибрюшное и забрюшинное пространство, перикард, внутримышечные, внутрисуставные; гемодинамически значимые кровотечения; внутрипросветное желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) не считается кровотечением критической локализации, но может привести к нарушениям системной гемодинамики; кровотечение со снижением уровня гемоглобина на ≥ 20 г/л или требующее введения ≥ 2 доз эритроцитарной взвеси.

Все остальные кровотечения, которые не отвечают перечисленным критериям, считаются «малыми».

Для тщательной оценки клинической ситуации необходимо собрать подробный анамнез и провести физическое обследование пациента, оценить стабильность гемодинамики, определить время начала и источник кровотечения и продолжается ли оно, уточнить причины возникновения, выяснить время последнего приема препарата, вероятность передозировки, наличие модифицируемых ФР кровотечения (табл. 1) и определить меры профилактики рецидивов [8, 21, 30]. Необходимо учитывать особенности пациента (возраст, функция почек и т. д.); факторы, влияющие на концентрацию ППОАК в плазме крови (функция печени, лекарственные взаимодействия) и на интенсивность гемокоагуляции (одновременный прием антиагрегантных агентов) [21]. Кроме того, важно определить необходимость отмены ППОАК и сроки возобновления антикоагулянтной терапии (рис. 1, адаптировано по [21]), провести оценку ФР кровотечения и развития ТЭО [9, 21].

При малых кровотечениях ППОАК не отменяются, допустимо пропустить прием максимум одной дозы препарата [21]. При этом важно объяснить пациенту значение приверженности к терапии и необоснованность отказа от приема ППОАК даже в случае рецидива малых

Рисунок 1. Тактика лечения при возникновении кровотечения на фоне терапии ППОАК (Практическое руководство Европейской ассоциации ритма сердца по использованию ППОАК у пациентов с ФП, 2021)



ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты; КК – клиренс креатинина; ФП – фибрилляция предсердий.

Таблица 1. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений, основанные на шкалах оценки риска развития геморрагических осложнений у пациентов, принимающих антикоагулянты (HAS-BLED, HEMORR2HAGES, ATRIA, ORBIT, ABC) [9]

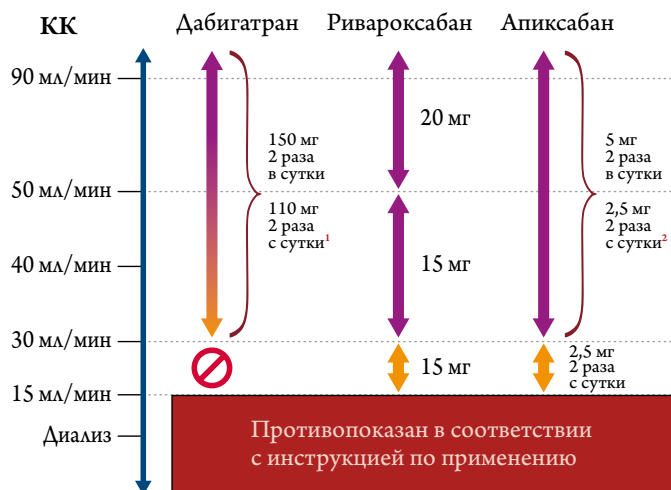
Немодифицируемые	Потенциально модифицируемые	Модифицируемые	Биомаркеры
- Возраст >65 лет - Большое кровотечение в анамнезе - Тяжелое нарушение функции почек - Тяжелое нарушение функции печени - Онкологическое заболевание - Генетические факторы (полиморфизм CYP 2C9) - Инсульт в анамнезе - СД 1-го или 2-го типа - Когнитивные нарушения/деменция	«Хрупкость» ± высокий риск падений^a - Анемия - Снижение количества тромбоцитов - Нарушение функции почек (КК <60 мл/мин) - Контроль антикоагуляции на терапии АВК^b	- Артериальная гипертония/ повышенное САД - Сопутствующий прием антиагрегантов/НПВП - Злоупотребление алкоголем - Отсутствие приверженности к ППОАК - Опасные профессии/ увлечения - Терапия «моста» с гепарином - Лабильное МНО (целевой диапазон должен быть 2,0–3,0, целевое значение TTR –>70%)^c - Ошибка при назначении ППОАК/ выборе дозы^d	- GDF-15 - Цистатин С/СКФ по СКД-EPI - Высокочувствительный тропонин - Фактор Виллебранда (и другие факторы коагуляции)

^a – приспособления для ходьбы, выбор обуви, устранение опасных мест дома, неврологическое обследование, где применимо; ^b – более частый контроль международного нормализованного отношения (МНО), специальные антикоагулянтные клиники, обучение пациентов; ^c – у пациентов на терапии АВК; ^d – адаптация дозы в зависимости от возраста, массы тела и уровня в крови креатинина у пациента. СД – сахарный диабет; КК – клиренс креатинина; АВК – антагонисты витамина К; САД – систолическое артериальное давление; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты; МНО – международное нормализованное отношение; TTR – время в терапевтическом диапазоне МНО; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

кровотечений [31]. Иногда такие геморрагии могут обусловить необходимость междисциплинарного подхода и дополнительного лечения: антисекреторная терапия (малые желудочные кровотечения), антибиотики (инфекция мочевыводящих путей), местные антифибринолитики (носовые, десневые кровотечения), антигипертензивная коррекция (носовые кровотечения в рамках нестабильности артериального давления – АД) [8, 21].

Использование корректной дозы ППОАК – важный фактор сохранения эффективности и безопасности лечения. Согласно рекомендациям международных организаций, Минздрава РФ при ФП для максимальной защиты от инсульта назначается полная доза ППОАК (апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки, дабигатран по 150 мг 2 раза в сутки, ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки) при сохранной функции почек [9, 31].

Рисунок 2. Дозы ППОАК в зависимости от функции почек (Практическое руководство Европейской ассоциации ритма сердца по использованию ППОАК у пациентов с ФП, 2021)



¹ – 110 мг 2 раза в сутки при высоком риске кровотечения.

² – 2,5 мг 2 раза в сутки только при соблюдении не менее 2 из 3 критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин ≥ 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л).

Оранжевые стрелки – осторожное использование препарата; КК – клиренс креатинина; Р-Gr – Р-гликопротеин; ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ФП – фибрилляция предсердий.

Оценка функции почек (клиренс креатинина – КК) имеет крайне важное значение для определения дозы препарата, так как все ППОАК выводятся почками (рис. 2, адаптировано по [21]). Анализ клинических случаев свидетельствует, что большинство геморрагий, возникших во время лечения ППОАК, ассоциировано с неадекватным дозированием препарата, наличием нарушения функции почек, пожилым возрастом или низкой массой тела пациента [32]. В ряде случаев назначаются неоправданно низкие дозы ППОАК, что мотивировано опасностью развития кровотечения. Однако доказано, что неоправданное снижение дозы связано с более высоким риском развития ТЭО, госпитализации и смерти, и не приводит к значительному снижению количества больших кровотечений [33]. Необоснованное снижение дозы апиксабана в клинической практике почти в 5 раз увеличивало риск развития инсульта [33].

Выбор корректной дозировки ППОАК – один из самых важных аспектов для минимизации риска кровотечений. В определенных клинических ситуациях доза ППОАК должна быть снижена [31]: дабигатрана до 110 мг 2 раза в сутки, у пациентов в возрасте ≥ 80 лет, с сопутствующей терапией верапамилом и повышенном риске развития геморрагических осложнений (особенно ЖКК) или у пациентов с КК < 50 мл/мин, сопутствующим приемом амиодарона или хинидина при повышенном риске кровотечений; апиксабана до 2,5 мг

2 раза в сутки в случае наличия у пациента 2 из следующих критериев или более:

- возраста ≥ 80 лет, массы тела ≤ 60 кг;
- уровня креатинина крови ≥ 133 мкмоль/л или при КК 15–29 мл/мин;
- ривароксабана до 15 мг при КК 30–49 мл/мин.

Следует отметить простоту схемы снижения дозы ривароксабана. КК – это единственный критерий для применения сниженной дозы препарата. При КК 15–29 мл/мин препарат следует применять с осторожностью.

Необходимо помнить, что наличие и стадия хронической болезни почек (ХБП) должны быть определены при стабильном состоянии пациента на основании уровня КК [21]. Для выбора дозы ППОАК КК должен определяться по формуле Кокрофта–Голта [21]. При развитии острой почечной недостаточности или прогрессировании ХБП доза ППОАК должна быть пересмотрена [21]. В течение всего периода лечения данными антикоагулянтами необходимо тщательно контролировать функцию почек с целью своевременного выявления ее изменений и коррекции дозы ППОАК: исходно нормальная функции почек – не реже 1 раза в год, исходно СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² – более частая оценка, кратность которой необходимо рассчитать (исходный уровень СКФ необходимо разделить на 10) [21]. У пациентов с дополнительными ФР нарушения функции почек (пожилой возраст, «хрупкость», наличие множественной патологии и т.д.) подобная проверка должна оцениваться даже чаще (особенно при терапии дабигатраном); при остром заболевании (инфекции, острая сердечная недостаточность и т.д.), способствующем снижению СКФ, проводится внеплановый контроль [21].

Среди пациентов с ФП и ХБП отмечены более высокие заболеваемость и смертность, обусловленные повышением риска развития как ТЭО, так и тяжелых кровотечений, что затрудняет стратификацию рисков и лечение [34]. По данным российского регистра РЕКВАЗА, 47% пациентов с ФП имеют сопутствующие заболевания почек [35].

Благоприятный профиль безопасности ривароксабана даже у пожилых пациентов с ФП и нарушением функции почек продемонстрирован в заранее запланированном подгрупповом анализе РКИ ROCKET-AF [36], а также в РКИ у пациентов с ФП и ХБП IV стадии, около 50% которых имели анемию – еще один ФР кровотечений [37].

ФП и ХБП – взаимно потенцирующие процессы: ФП способствует развитию и прогрессированию ХБП, и наоборот, распространенность и частота развития ФП возрастают при снижении функции почек [38]. Поэтому сохранение их нормальной работы – такой же компонент комплексной защиты пациента от развития ряда осложнений, в том числе кровотечения, как и снижение риска развития инсульта, благоприятный профиль безопас-

ности, снижение риска развития коронарных осложнений, высокая приверженность к терапии. Важно отметить, что применение ППОАК может способствовать лучшей сохранности функции почек у пациентов с ФП (по сравнению с варфарином) и, возможно, даже ее улучшению. Согласно Х. Yao и соавт. [39], среди ингибиторов фактора Ха по сравнению с варфарином только ривароксабан значительно снижал риск ухудшения функции почек. При этом апиксабан не продемонстрировал влияния на почечные исходы [39]. Результаты этого исследования включены в рекомендации Американской коллегии кардиологов по ведению пациентов с ФП [10]. Более того, в проспективном рандомизированном открытом исследовании на фоне терапии ривароксабаном у пациентов с ФП и ХБП IV стадии отмечалось даже улучшение по сравнению с варфарином функции почек в виде прироста СКФ [37].

Заболевания печени с нарушением ее функциональной активности могут влиять на метаболизм лекарств, в том числе ППОАК [40], в связи с чем данные препараты противопоказаны при тяжелых изменениях (стадия С по Чайлд–Пью) [21]. В ранние РКИ всех четырех ППОАК не были включены лица с заболеваниями печени [21], хотя последние исследования показали, что у пациентов с ФП и сопутствующими заболеваниями печени при лечении ППОАК наблюдалась подобная частота развития инсульта, системной эмболии, большого или ЖКК, но более низкая смертность по сравнению с варфарином [41].

Наличие нескольких заболеваний у пациента с ФП влияет на риск кровотечения. Исследование методом случай–контроль (1986 пациентов, принимавших ППОАК) продемонстрировало связь сопутствующих заболеваний (легкая почечная недостаточность, дисфункция печени или сахарный диабет) с повышением риска кровотечений – риск возрастал примерно в 2,5 раза [42]. Это необходимо учитывать при лечении таких пациентов.

Одним из прогностически значимых ФР кровотечения является возраст (см. табл. 1) [21]. Пожилой пациент, как правило, страдает несколькими сопутствующими заболеваниями, принимает множество препаратов, имеет сниженную СКФ и поэтому более уязвим в отношении геморрагических осложнений [43]. Именно таким лицам требуется более пристальное внимание медицинских работников в связи с необходимостью комплексной защиты их жизни и здоровья [9].

Согласно результатам РКИ и опыту клинической практики, прием ривароксабана обеспечивает более безопасную и более эффективную по сравнению с варфарином защиту от инсульта пациентов с ФП, в том числе старческого возраста (РКИ ROCKET-AF, n=14 264, средний возраст 73 года) [44]. При этом отмечается достоверное сни-

жение риска особо опасных кровотечений (из жизненно важных органов, внутричерепных, летальных кровотечений) [44]. Следует учесть, что популяция пациентов РКИ ROCKET-AF имела наиболее высокий риск развития инсульта и кровотечений среди РКИ, посвященных изучению ППОАК: средняя оценка по шкале CHADS₂ 3,5 балла [44], а в РКИ ARISTOTLE (апиксабан) [45] и РКИ RE-LY (дабигатран) – 2,1 балла [46]; средняя оценка по шкале HAS-BLED – 3,0 балла в РКИ ROCKET-AF [47] и 2,0 балла в РКИ ARISTOTLE [48]. В РКИ RE-LY для дабигатрана балльная оценка по шкале HAS-BLED не указана [46]. Доля лиц старших возрастных групп в РКИ ROCKET-AF была наибольшей среди исследований ППОАК: ≥75 лет – 44% [49], в РКИ ARISTOTLE (апиксабан) – 40% [50], в РКИ RE-LY (дабигатран) – 31% [51]. Исследование реальной практики SAFIR-AC было посвящено изучению показателей безопасности применения ривароксабана по сравнению с АВК у пациентов старше 80 лет с ФП – популяции, традиционно мало представленной в РКИ. К настоящему времени это единственное завершившееся исследование реальной практики с проспективным дизайном в гериатрической популяции с ФП (n=1903, средний возраст 86 лет) [52]. При использовании ривароксабана по сравнению с АВК риск большого кровотечения был ниже на 47%, а риск летального кровотечения – на 58% [52]. При этом 2/3 случаев фатальных кровотечений были обусловлены внутримозговыми кровоизлияниями, частота которых была ниже на 62% в группе ривароксабана по сравнению с группой АВК [52]. Все различия были статистически значимыми. Таким образом, следует признать, что изученность профиля безопасности ривароксабана у пациентов с ФП старческого возраста является наибольшей среди ППОАК. Кроме того, в серии мета-анализов крупных РКИ терапия ривароксабаном ассоциировалась со значительным снижением риска развития инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома у широкого спектра пациентов [53–55], что увеличивает эффективность применения ривароксабана в клинической практике [55].

Для более эффективного и безопасного лечения ППОАК пожилых пациентов необходимо учитывать другие дополнительные факторы, такие как когнитивные нарушения, уровень медицинской грамотности, комплаентность, риск падения, низкая масса тела, обезвоживание и даже необходимость наличия лиц, осуществляющих уход, и отношения пациента с врачом [56].

С целью минимизации риска кровотечений при лечении ПОАК, в том числе ППОАК, необходимо выявить и по возможности устранить все модифицируемые ФР его развития [21] (табл. 1).

Неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) относится к модифицируемым ФР развития кровотечения (см. табл. 1) [9], поэтому одним из условий, позволяющим

Рисунок 3. Алгоритм Евразийской ассоциации терапевтов (2020) по оценке адекватности контроля артериального давления у пациентов с малыми кровотечениями на терапии ППОАК



ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты;
АД – артериальное давление.

снизить данный риск, является адекватное лечение АГ, т. е. АД пациента должно находиться в целевом диапазоне более 90% времени [8]. Евразийская ассоциация терапевтов (ЕАТ) предложила алгоритм оценки адекватности контроля АД у пациентов с малыми кровотечениями на фоне терапии ППОАК [8] (рис. 3, адаптировано по [8]). Для эффективного лечения АГ должна использоваться комбинированная терапия, которая основана на принципе рациональной комбинации антигипертензивных препаратов (АГП) [57, 58]. Согласно клиническим рекомендациям, лечение АГ следует начинать со следующих сочетаний АГП: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) + диуретик; блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) + диуретик; ингибитор АПФ + антагонист кальция (АК); БРА + АК, дигидропиридиновый АК + бета-адреноблокатор (ББ), АК + диуретик, ББ + диуретик [57, 58]. Другие комбинации АГП также возможны при наличии индивидуальных показаний. Если такая терапия оказалась недостаточно эффективной, переходят к следующему шагу лечения АГ, который заключается в использовании более высоких доз препаратов в комбинации или переходе на трехкомпонентную схему лечения [57, 58]. Такое лечение должно обеспечить достижение целевого АД в течение 3 мес [57, 58].

Причиной развития гематом у лиц, особенно пожилого возраста, принимающих ППОАК, могут явиться падения, о которых пациент часто не сообщает врачу [21].

Распространенность всех и случайных падений достоверно увеличивается с возрастом [21]. Ежегодное число несчастных падений и падений по любой причине у людей старше 75 лет может достигать 25% [59]. Иногда падения ошибочно считаются противопоказанием к назначению ППОАК, что обосновывается риском развития внутримозгового кровоизлияния (ВЧК) [60]. Аналитическая модель продемонстрировала, что пациенту необходимо упасть 295 раз, чтобы риск ВЧК перевесил пользу от АВК [61]. Учитывая более низкий риск ВЧК при приеме ППОАК по сравнению с АВК, можно предположить, что число падений, необходимое для превышения риска ВЧК над пользой применения ППОАК [21], будет еще выше. Риск падения можно оценить при помощи специализированных шкал (табл. 2, адаптировано по [21]).

Следующим важным фактором, определяющим риск развития кровотечения, является сопутствующая терапия. Комбинированное использование лекарственных препаратов, влияющих на систему свертывания крови, функцию тромбоцитов, повышает риск кровотечения [21, 30]. Сочетанное применение ППОАК и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может привести к 11-кратному увеличению риска госпитализации в связи с развитием ЖКК по сравнению с популяционными показателями [62]. Если позволяет клиническая ситуация, следует избегать подобных комбинаций

Таблица 2. Оценка риска падений (Практическое руководство Европейской ассоциации ритма сердца по использованию пероральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К, у пациентов с фибрилляцией предсердий, 2021)

А. Высокий риск падений

Наличие одного или нескольких факторов

- наличие падений в анамнезе
- слабость нижних конечностей
- нарушение равновесия
- когнитивные нарушения
- ортостатическая гипотензия
- употребление психотропных препаратов
- тяжелый артрит
- головокружение

В. Оценка вероятности падений

(1 балл за каждое «да»)

Предыдущие падения	Да/Нет
Число лекарств >4	Да/Нет
Прием психотропных препаратов	Да/Нет
Низкая острота зрения	Да/Нет
Снижение чувствительности	Да/Нет
Тест неполного тандемного стояния 10 с	Да/Нет
Тест попеременного шага 10 с	Да/Нет
Тест «сесть–встать» 12 с	Да/Нет
Подсчет, баллы	0–1 2–3 4–5 6+
Вероятность падения в год, %	7 13 27 49

или предпринять дополнительные меры для снижения риска кровотечения (например, назначение ингибиторов протонного насоса).

Современные ППОАК характеризуются значительно меньшим количеством взаимодействий с другими лекарственными средствами по сравнению с АВК, но такие фармакокинетические особенности все-таки выявлены, что необходимо учитывать при их назначении [21]. Наиболее значимые отмечены при одновременном использовании ППОАК с сильными ингибиторами/индукторами Р-gp и/или CYP3A4, так как последние могут повлиять на уровень ППОАК в плазме крови [21]. Применять подобную комбинацию следует с большой осторожностью или избегать в зависимости от указаний в инструкциях по применению, если это позволит клиническая ситуация. В практическом руководстве Европейской ассоциации ритма сердца по использованию ППОАК у пациентов с ФП (2021) большой раздел посвящен этому вопросу [21].

Соблюдение приверженности является определяющим условием обеспечения оптимального профиля эффективности и безопасности терапии любыми лекарственными препаратами, в том числе ППОАК; следовательно, важным компонентом комплексной защиты пациента от неблагоприятных исходов у пациентов с ФП. Риск смерти от всех причин выше у пациентов, которым назначались ППОАК в нерекомендованных дозах (относительный риск (ОР) 1,24; 95% ДИ 1,04–1,48), и у лиц, принимающих препарат в недостаточной дозе (ОР 1,25; 95% ДИ 1,04–1,50), по сравнению с пациентами, получавшими рекомендованные дозы [63]. Пожилые лица с ФП склонны забывать и пропускать их прием [64]. Возможные последствия низкой приверженности к противотромботической терапии заставляют врачей тщательно подходить к выбору антикоагулянтов и с позиции соблюдения режима их приема. Использование ППОАК позволяет увеличить приверженность пациента к лечению [65]. Применение лекарственного средства 1 раз в сутки может сделать лечение более удобным. Таким преимуществом обладает только ривароксабан – однократный прием в сутки, календарная упаковка, что может упростить соблюдение режима приема и сохранить необходимую приверженность к терапии. В проспективном наблюдательном исследовании по применению ППОАК в клинической практике лечение ривароксабаном позволило статистически значимо уменьшить вероятность случаев несоблюдения назначенной схемы лечения на 28,8% по сравнению с дабигатраном ($p < 0,01$) и на 23,9% по сравнению с апиксабаном ($p < 0,01$) у пожилых пациентов с ФП [66].

Большое значение при лечении ППОАК имеет «обучение» пациента [21]. Пациенты должны быть осведомлены о признаках и симптомах кровотечений, проинструктированы о необходимости оповестить о них ле-

чащего врача [21]. Важно информировать пациентов при каждом посещении врача о том, как правильно принимать назначенный препарат (1 раз в день или 2 раза в день, ривароксабан следует принимать во время приема пищи и др.), напомнить о важности строгого соблюдения предписанной дозировки, как справиться с ошибкой дозирования и что необходимо не забыть взять с собой лекарство в поездки [21]. Для снижения рисков важно взаимодействие не только врача и пациента, но и лица, осуществляющего уход. Прекращение или временное прерывание лечения ППОАК без консультации с врачом может привести к увеличению риска развития ТЭО и, как следствие этого, развитию инсульта, который может служить причиной тяжелой инвалидности и даже смерти [21].

Заключение

Геморрагические осложнения возникают при применении любых противотромботических средств, в том числе прямых пероральных антикоагулянтов. Однако малые кровотечения не должны быть основанием для отмены или изменения антикоагулянтной терапии, так как польза от приема пероральных антикоагулянтов превышает возможный риск кровотечения. Многие из этих нежелательных реакций можно предотвратить с помощью надлежащего наблюдения за пациентом. Задача врача: сохраняя терапию прямыми пероральными антикоагулянтами, выявить и устранить все возможные факторы риска кровотечений.

Важно помнить, что пожилой пациент с фибрилляцией предсердий и высоким риском кровотечений нуждается в решении ряда проблем, каждая из которых может разрушить жизнь. Отличительными особенностями ривароксана (Ксарелто®) является его способность комплексно защитить пациента: не только уменьшать риск развития инсульта по сравнению с варфарином при меньшей вероятности развития жизнеугрожающих геморрагических осложнений, но и снижать риск развития коронарных осложнений, а также сохранять функцию почек, в том числе у пожилого человека. Кроме того, однократный режим дозирования ривароксана помогает соблюдать пациентам высокую приверженность к лечению – ключевому условию обеспечения профиля эффективности и безопасности терапии.

Все авторы одобрили окончательную версию рукописи и соглашаются нести ответственность за точность и целостность рукописи.

Публикация подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР». 10.2021 PP-XAR-RU-0828-1

Статья поступила 10.10.2021

- Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of Current and Future Incidence and Prevalence of Atrial Fibrillation in the U.S. Adult Population. *The American Journal of Cardiology*. 2013;112(8):1142–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.05.063
- Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *European Heart Journal*. 2013;34(35):2746–51. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd280
- Kolbin A.S., Mosikyan A.A., Tatarsky B.A. Socioeconomic Burden of Atrial Fibrillations in Russia: Seven-Year Trends (2010–2017). *Journal of Arrhythmology*. 2018;92:42–8. [Russian: Колбин А.С., Мосикян А.А., Татарский Б.А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010–2017 годы). *Вестник аритмологии*. 2018;92:42–8]. DOI: 10.25760/VA-2018-92-42-48
- Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, Bell A, Cairns JA, Cheung CC et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;36(12):1847–948. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.09.001
- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254–743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950
- Strickberger SA, Ip J, Saksena S, Curry K, Bahnson TD, Ziegler PD. Relationship between atrial tachyarrhythmias and symptoms. *Heart Rhythm*. 2005;2(2):125–31. DOI: 10.1016/j.hrthm.2004.10.042
- Christow S, Seidl K, Diener H-C, Huisman Mv, Lip G, Rauch-Kroenert U et al. 1669 Increased rate of previous stroke in asymptomatic/minimally symptomatic versus symptomatic patients with newly detected atrial fibrillation in western Europe - results from the GLORIA-AF registry. *EP Europace*. 2017;19(Suppl 3):iii355–6. DOI: 10.1093/ehjci/eux159.005
- Arutyunov G.P., Fomin I.V., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Alyavi A.L., Vyshlov E.V. et al. Eurasian Association of Physicians. Algorithm for Assessing and Modifying Risk Factors for Minor Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation. Av. at: <https://euat.ru/upload/recommendation/1566466669.pdf>. 2019. [Russian: Арутюнов Г.П., Фомин В. В., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Аляви А.Л., Вышлов Е.В. и др. Резолюция Евразийской Ассоциации терапевтов. Алгоритм оценки и модификации факторов риска небольших кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию ППОАК. 2019. Доступно на: <https://euat.ru/upload/recommendation/1566466669.pdf>]
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of 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. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC 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):e125–51. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665
- 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. *Journal of Arrhythmia*. 2017;33(4):345–67. DOI: 10.1016/j.joa.2017.05.004
- Gamra H, Murin J, Chiang C-E, Naditch-Brulé L, Brette S, Steg PG et al. Use of antithrombotics in atrial fibrillation in Africa, Europe, Asia and South America: insights from the International RealiseAF Survey. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2014;107(2):77–87. DOI: 10.1016/j.acvd.2014.01.001
- Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ et al. Detection of Atrial Fibrillation After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2014;45(2):S20–6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003433
- Alamneh EA, Chalmers L, Bereznicki LR. Suboptimal Use of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Has the Introduction of Direct Oral Anticoagulants Improved Prescribing Practices? *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2016;16(3):183–200. DOI: 10.1007/s40256-016-0161-8
- Reiffel JA. Atrial Fibrillation and Stroke: Epidemiology. *The American Journal of Medicine*. 2014;127(4):e15–6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.06.002
- Xian Y, O'Brien EC, Liang L, Xu H, Schwamm LH, Fonarow GC et al. Association of Preceding Antithrombotic Treatment With Acute Ischemic Stroke Severity and In-Hospital Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2017;317(10):1057–67. DOI: 10.1001/jama.2017.1371
- Arts DL, Visscher S, Opstelten W, Korevaar JC, Abu-Hanna A, van Weert HCPM. Frequency and Risk Factors for Under- and Over-Treatment in Stroke Prevention for Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation in General Practice. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e67806. DOI: 10.1371/journal.pone.0067806
- Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Under-use of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *The American Journal of Medicine*. 2010;123(7):638–645.e4. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.11.025
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014;383(9921):955–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- Marzec LN, Wang J, Shah ND, Chan PS, Ting HH, Gosch KL et al. Influence of Direct Oral Anticoagulants on Rates of Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(20):2475–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.540
- Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haessler KG et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*. 2021;23(10):1612–76. DOI: 10.1093/europace/eaab065
- Rosenman MB, Baker L, Jing Y, Makenbaeva D, Meissner B, Simon TA et al. Why is warfarin underused for stroke prevention in atrial fibrillation? A detailed review of electronic medical records. *Current Medical Research and Opinion*. 2012;28(9):1407–14. DOI: 10.1185/03007995.2012.708653
- Bassand J-P, Virdone S, Badoz M, Verheugt FWA, Camm AJ, Cools F et al. Bleeding and related mortality with NOACs and VKAs in newly diagnosed atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF registry. *Blood Advances*. 2021;5(4):1081–91. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003560
- Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM et al. Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin: the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): predictors, characteristics, and clinical outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(20):2141–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.549
- Piccini JP, Garg J, Patel MR, Lokhnygina Y, Goodman SG, Becker RC et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *European Heart Journal*. 2014;35(28):1873–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu083
- Majeed A, Hwang H-G, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L et al. Management and Outcomes of Ma-

- jor Bleeding During Treatment With Dabigatran or Warfarin. *Circulation*. 2013;128(21):2325–32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002332
27. Kawabori M, Niiya Y, Iwasaki M, Mabuchi S, Ozaki H, Matsubara K et al. Characteristics of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Patient Receiving Direct Oral Anticoagulants: Comparison with Warfarin. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018;27(5):1338–42. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.020
28. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124(6):955–62. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563577
29. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Net Clinical Benefit of Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: A Report From the Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study. *Circulation*. 2012;125(19):2298–307. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079
30. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(5):594–622. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.053
31. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recommendations: Atrial fibrillation and flutter in adults. (CR382). Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/382_1. 2020. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. (КР382). 2020. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/382_1]
32. Pfeilschifter W, Luger S, Brunkhorst R, Lindhoff-Last E, Foerch C. The Gap between Trial Data and Clinical Practice - An Analysis of Case Reports on Bleeding Complications Occurring under Dabigatran and Rivaroxaban Anticoagulation. *Cerebrovascular Diseases*. 2013;36(2):115–9. DOI: 10.1159/000352062
33. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(23):2779–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.600
34. Steffel J, Hindricks G. Apixaban in renal insufficiency: successful navigation between the Scylla and Charybdis. *European Heart Journal*. 2012;33(22):2766–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs267
35. Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., Vorobyev A.N., Zagrebelnyy A.V. et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of “atrial fibrillation” in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(4):366–77. [Russian: Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4):366–77]. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377
36. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European Heart Journal*. 2011;32(19):2387–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr342
37. Chashkina M.I., Andreev D.A., Kozlovskaya N.L., Salpagarova Z.K., Suvorov A.Yu., Suchkova S.A. et al. Safety performance of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Kardiologiya*. 2020;60(11):94–100. [Russian: Чашкина М.И., Андреев Д.А., Козловская Н.Л., Салпагарова З.К., Суворов А.Ю., Сучкова С.А. и др. Показатели безопасности ривароксана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. Кардиология. 2020;60(11):94–100]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1322
38. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, Benjamin EJ, de Boer IH, Deo R et al. eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(9):1386–98. DOI: 10.2215/CJN.01860217
39. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(21):2621–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087
40. Lauschke V, Ingelman-Sundberg M. The Importance of Patient-Specific Factors for Hepatic Drug Response and Toxicity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(10):1714. DOI: 10.3390/ijms17101714
41. Wang C, Wu VC, Kuo C, Chu P, Tseng H, Wen M et al. Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients With Impaired Liver Function: A Retrospective Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(15):e009263. DOI: 10.1161/JAHA.118.009263
42. Levi M, Hovingh GK, Cannegieter SC, Vermeulen M, Büller HR, Rosendaal FR. Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based. *Blood*. 2008;111(9):4471–6. DOI: 10.1182/blood-2007-11-123711
43. Erlikh A.D., Tkachenko K.G., Utyomov A.A. The use of oral anticoagulants in patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation in clinical practice (RECORD register). *Medical business*. 2017;1:51–6. [Russian: Эрлих А.Д., Ткаченко К.Г., Утьмов А.А. Особенности использования оральных антикоагулянтов у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (по данным регистра РЕКОРД). Лечебное дело. 2017;1:51–6]
44. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
45. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
46. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
47. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, Mahaffey KW, Piccini JP, Suh E-Y et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(21):2271–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.024
48. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit MC et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9855):1749–58. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60986-6
49. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR 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):138–46. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008
50. 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. *European Heart Journal*. 2014;35(28):1864–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu046

51. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation Clinical Perspective: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363–72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747
52. Hanon O, Vidal J-S, Pisica-Donose G, Orvoën G, David J-P, Chaussade E et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107(17):1376–82. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317923
53. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral anti-thrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592
54. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;78(4):707–17. DOI: 10.1111/bcp.12376
55. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, Biondi-Zoccai G, Lichstein E, Mukherjee D. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coronary Artery Disease*. 2013;24(8):628–35. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000031
56. Benedetti G, Neccia M, Agati L. Direct oral anticoagulants use in elderly patients with non valvular atrial fibrillation: state of evidence. *Minerva Cardioangiologica*. 2018;66(3):301–13. DOI: 10.23736/S0026-4725.17.04553-4
57. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149-218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
58. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018;36(10):1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
59. Bhangu J, King-Kallimanis BL, Donoghue OA, Carroll L, Kenney RA. Falls, non-accidental falls and syncope in community-dwelling adults aged 50 years and older: Implications for cardiovascular assessment. *PLOS ONE*. 2017;12(7):e0180997. DOI: 10.1371/journal.pone.0180997
60. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Translating the Results of Randomized Trials into Clinical Practice: The Challenge of Warfarin Candidacy Among Hospitalized Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2006;37(4):1075–80. DOI: 10.1161/01.STR.0000209239.71702.ce
61. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159(7):677–85. DOI: 10.1001/archinte.159.7.677
62. Tiedemann A, Lord SR, Sherrington C. The Development and Validation of a Brief Performance-Based Fall Risk Assessment Tool for Use in Primary Care. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2010;65(8):896–903. DOI: 10.1093/gerona/gdq067
63. Camm AJ, Cools F, Virdone S, Bassand J-P, Fitzmaurice DA, Arthur Fox KA et al. Mortality in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Nonrecommended Doses of Direct Oral Anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(12):1425–36. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.07.045
64. Kachkovskiy M.A., Krasnoslobodskaya O.V. Adherence to drug therapy in patients with atrial fibrillation. *RUDN journal of Medicine*. 2010;4:229–33. [Russian: Качковский М.А., Краснослободская О.В. Приверженность медикаментозной терапии больных с фибрилляцией предсердий. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2010;4:229-33]
65. Koziel M, Mazurek M, Teutsch C, Diener H-C, Dubner SJ, Halperin JL et al. Persistence with Anticoagulation for Atrial Fibrillation: Report from the GLORIA-AF Phase III 1-Year Follow-up. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(6):1969. DOI: 10.3390/jcm9061969
66. Turov A.N., Panfilov S.V., Tschiglinzeva O.V. The Efficacy, Safety and Adherence to Treatment when New Anticoagulants Taking in Over 75 Years Old Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):10–8. [Russian: Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В. Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(1):10-8]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-20-07