

Кропачева Е. С., Землянская О. А., Панченко Е. П.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК – ПРЕДИКТОР РЕЦИДИВА КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ВОЗОБНОВИВШИХ АНТИКОАГУЛЯНТНУЮ ТЕРАПИЮ (ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РЕГАТА-2)

Цель	Больным с фибрилляцией предсердий (ФП) высокого риска развития тромбоэмболических осложнений, перенесшим кровотечение, необходимо стремиться возобновить антикоагулянтную терапию. Существующие традиционные шкалы оценки риска развития геморрагических осложнений обладают не очень высокой специфичностью в отношении риска рецидива кровотечений, что делает актуальным поиск клинических и лабораторных предикторов для верификации больных, которым требуется персонализированный регламент наблюдения. Цель исследования – оценка частоты и предикторов рецидива больших и клинически значимых кровотечений у больных с ФП после возобновления антикоагулянтной терапии, а также вклада смены антикоагулянта в безопасность лечения.
Материал и методы	На основании наблюдения в течение 5 лет за 95 больными с ФП, перенесшими большие и клинически значимые кровотечения, оценены частота и клинические факторы, определяющие рецидив геморрагических осложнений.
Результаты	По данным 5-летнего наблюдения, частота рецидива больших/клинически значимых кровотечений составила 16,9/100 пациенто-лет. Смена перорального антикоагулянта достоверно снижала риск рецидива у больных, перенесших клинически значимое кровотечение, и не влияла на риск рецидива больших кровотечений. Предиктором рецидива больших/клинически значимых кровотечений на фоне возобновления терапии оказалась хроническая болезнь почек со снижением клиренса креатинина менее 60 мл/мин, повышавшая риск рецидива в 2,27 раза (95% доверительный интервал 1,1253–4,6163; $p=0,0221$).
Заключение	Развитие серьезного кровотечения у больного из группы высокого риска развития тромботических осложнений всегда требует переоценки факторов риска, адекватности выбора и дозировки антикоагулянта. Основопологающей является разработка единого протокола ведения больных с ФП, получающих антикоагулянты и имеющих высокий риск кровотечений, что позволит снизить риск неблагоприятных исходов.
Ключевые слова	Рецидив кровотечений; смена перорального антикоагулянта; фибрилляция предсердий; хроническая болезнь почек
Для цитирования	Kropacheva E.S., Zemlyanskaya O.A., Panchenko E.P. Chronic Kidney Disease is a Predictor of Recurrent Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation After Resuming Anticoagulant Therapy (based on REGistry of Long-term Antithrombotic Therapy (REGATA-2). Kardiologiia. 2023;63(10):55–62. [Russian: Кропачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П. Хроническая болезнь почек – предиктор рецидива кровотечений у больных с фибрилляцией предсердий, возобновивших антикоагулянтную терапию (по данным РЕГИСТРА длительной Антитромботической Терапии РЕГАТА-2). Кардиология. 2023;63(10):55–62].
Автор для переписки	Кропачева Екатерина Станиславовна. E-mail: KateKrab@list.ru

Введение

Назначение пероральных антикоагулянтов (АК) больным с фибрилляцией предсердий (ФП) сделало возможным значительное снижение частоты развития тромбоэмболических осложнений, но создает клиническую дилемму, когда врачу в своей повседневной практике приходится сталкиваться с развитием кровотечений чаще, чем с инсультом [1–4]. Тем не менее определено,

что смерть этих больных обусловлена не рецидивом фатального кровотечения, а развитием инсульта в случае отказа от АК [5–7]. Именно поэтому больному из группы высокого риска развития тромботического осложнения, перенесшему кровотечение, показано возобновление антикоагулянтной терапии (АКТ) с максимальной возможной коррекцией факторов риска (ФР) [1, 2, 8]. В настоящее время нет единой шкалы стратификации риска

у больных после перенесенного кровотечения, поскольку традиционные шкалы оценки риска (HAS-BLED, ATRIA, HEMORRAGE, ABC) обладают не очень высокой специфичностью в отношении риска рецидива геморрагических осложнений [5, 9]. Определение клинических и лабораторных факторов, ассоциированных с рецидивом кровотечений, которые легли бы в основу стратификации риска у больных при возобновлении АКТ, представляет собой актуальную задачу.

Цель

Оценка частоты и предикторов рецидива больших и клинически значимых кровотечений у больных с ФП после возобновления АКТ, а также вклад смены АК в безопасность лечения.

Материал и методы

Данное исследование представляет собой фрагмент одноцентрового проспективного регистра РЕГАТА-2 (РЕГистр длительной Антитромботической Терапии (NCT043447187), проводимого на базе НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова МЗ РФ. Протокол регистра одобрен локальным этическим комитетом. Набор пациентов с ФП, имеющих критерии включения, осуществлялся в период с 1998 по 2017 г. Критерием включения было показание к АКТ: наличие хотя бы одного ФР по шкале CHADS2 (у больных, включенных в период с 1998 по 2011 г.) и оценка ≥ 1 балла по шкале CHA2DS2-VASc (в период включения больных с 2012 г.). Всего в регистр в настоящее время включены 640 больных ФП высокого тромбоэмболического риска, получающих пероральные АК (антагонист витамина К или один из прямых оральных антикоагулянтов – ПОАК). Подробно когорта больных была описана нами ранее [10, 11]. В соответствии с поставленной целью в настоящий фрагмент исследования были включены 95 пациентов, у которых был возобновлен прием пероральных АК после перенесенного большого или клинически значимого кровотечения, оцененного в соответствии с критериями регистра GARFIELD-AF [12]. В течение дальнейших 5 лет наблюдения фиксировалось развитие большого или клинически значимого кровотечения также в соответствии с критериями исследования GARFIELD-AF.

Исходная клиническая характеристика больных, у которых был возобновлен прием АК после первого эпизода большого (n=44) и клинически значимого кровотечения (n=51), представлена в табл. 1.

Согласно представленным данным, больные, у которых прием АК был возобновлен после большого (n=44) или клинически значимого (n=51) кровотечения, относились к категории высокого риска развития тромбо-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий, у которых был возобновлен прием пероральных антикоагулянтов после первого эпизода большого/клинически значимого кровотечения (n=95)

Показатель	Значение
Возраст, годы	70 [63,5; 74,5]
Мужчины, n (%)	51 (53,7)
Локализация первого большого или клинически значимого кровотечения, n (%)	
• желудочно-кишечное	31 (32,6)
• внутричерепное	2 (2,1)
• гематурия	18 (18,9)
• носовое	24 (25,3)
• иная	20 (21,1)
Оценка по шкале CHA2DS2-VASc, баллы	4 [3; 5]
Оценка по шкале HAS-BLED, баллы	3 [3; 4]
Ишемический инсульт/системная эмболия/ТИА в анамнезе, n (%)	25 (26,3)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	34 (35,8)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	46 (48,4)
Артериальная гипертензия, n (%)	55 (58,4)
Сахарный диабет, n (%)	33 (34,7)
Хроническая болезнь почек ≥ 3 а стадии, n (%)	21 (22,1)
Принимаемый антикоагулянт на момент кровотечения	
варфарин, n (%)	78 (82,1)
ПОАК (апиксабан, дабигатран или ривароксабан), n (%)	17 (17,9)
Монотерапия антикоагулянтом в момент развития кровотечения, n (%)	64 (67,4)
Сочетание антикоагулянта с одним или двумя антиагрегантами в момент развития кровотечения, n (%)	31 (32,6)

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25%; 75%], если не указано иное. ТИА – транзиторная ишемическая атака; ПОАК – прямой оральные антикоагулянт.

эмболических осложнений – медиана оценок по шкале CHA2DS2-VASc составила 4 балла. На момент кровотечения варфарин принимали 82,1% пациентов, и каждое третье кровотечение произошло на фоне сочетания АК с одним/двумя антиагрегантами.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета программы Statistica 10.0 и MedCalc 10.0. Частота неблагоприятных событий представлена в процентах и в виде числа событий на 100/пациенто-лет. Непараметрические количественные признаки приведены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25%; 75%]. Кривые выживаемости построены с помощью метода Каплана–Мейера. Для оценки достоверности межгрупповых различий использованы критерии хи-квадрат и Манна–Уитни. Для определения прогностической значимости показателей использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Статистически значимыми признавали значения при $p < 0,05$.

Результаты

Частота рецидива кровотечений после возобновления антикоагулянтной терапии в течение 5 лет наблюдения

По данным 5-летнего наблюдения, геморрагические осложнения повторились у 34 из 95 больных, что составило 16,9/100 пациенто-лет. Частота развития ишемического инсульта (ИИ) у этих же больных составила 3,3/100 пациенто-лет.

За исключением 2 больных, у которых после развития клинически значимого кровотечения вторым событием после возобновления терапии стали большие кровотечения, у всех остальных тяжесть первого и повторного события была одинаковой. Фатальным было одно большое повторное желудочно-кишечное кровотечение.

Медиана числа дней до рецидива геморрагических осложнений после возобновления терапии состави-

Рисунок 1. Доля больных, переживших период наблюдения без рецидива всех осложнений (геморрагических осложнений и ишемического инсульта (А) и отдельно больших и клинически значимых кровотечений (Б), (кривые Каплана–Мейера)

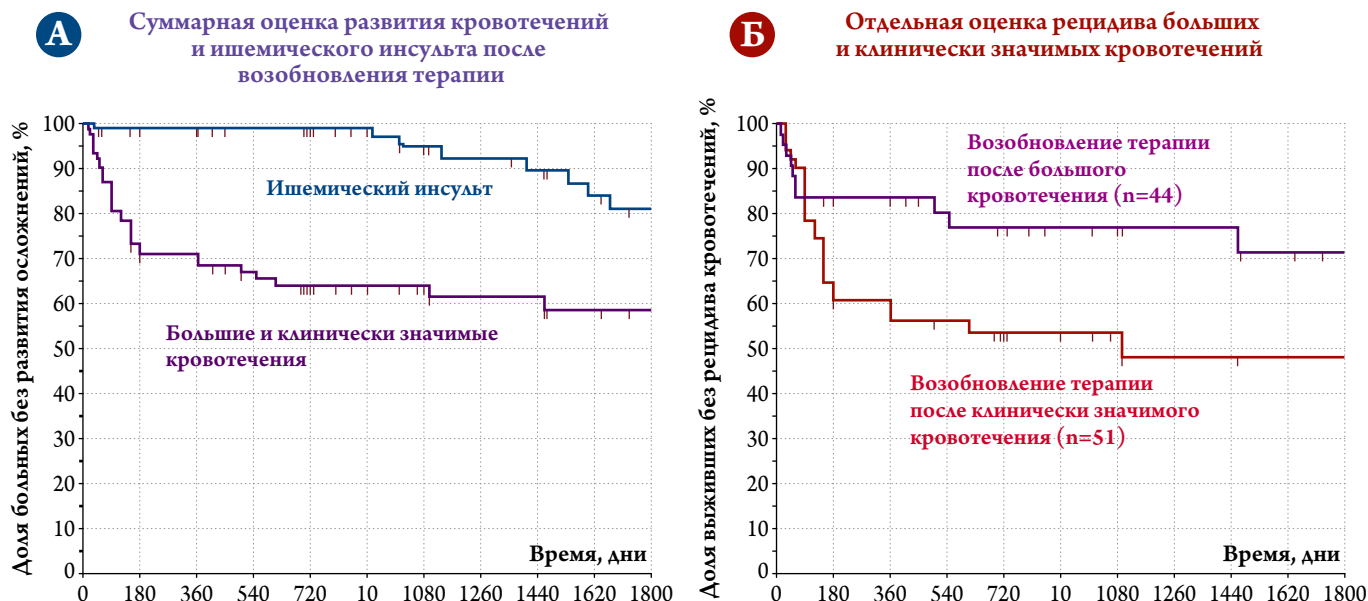
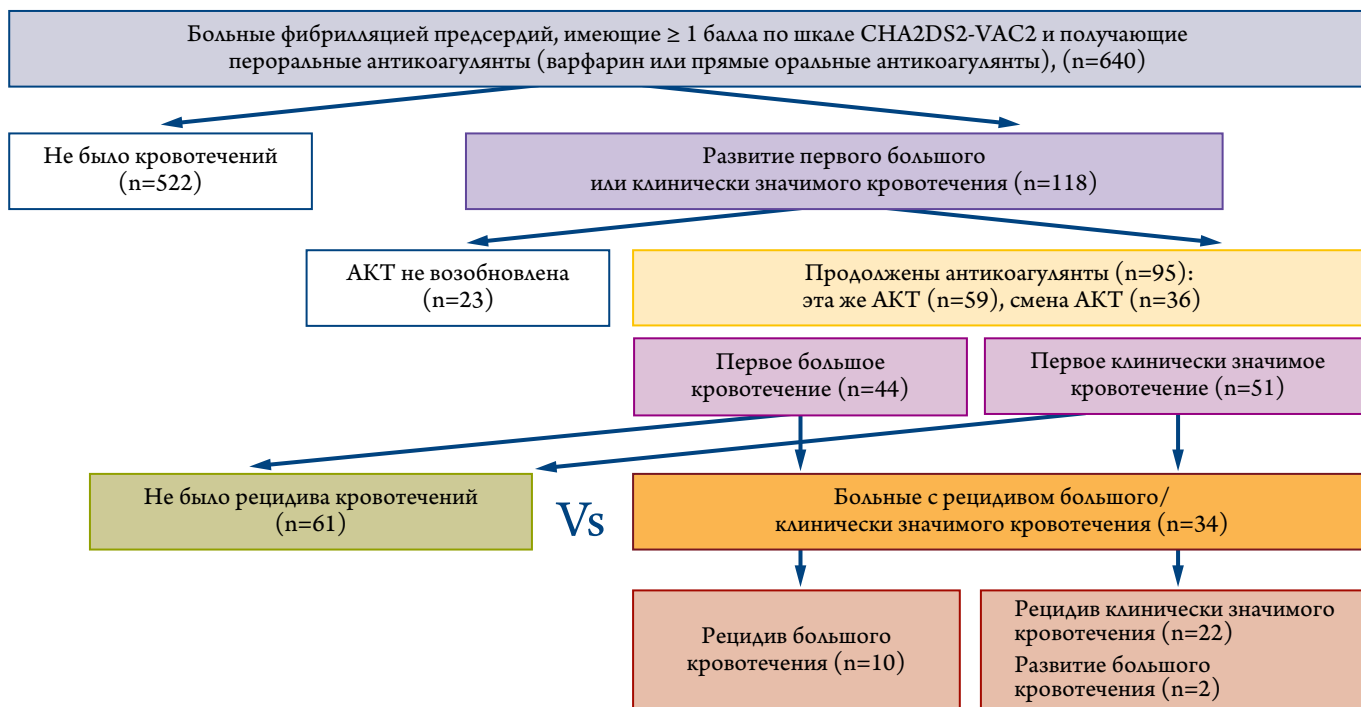


Рисунок 2. Дизайн исследования



АКТ – антикоагулянтная терапия.

ла 91 [52; 172,5] день, а при отдельной оценке рецидива большого и клинически значимого кровотечения – 64 [37,5; 523,5] дня и 127 [90; 151] дней соответственно.

С помощью построения кривых Каплана–Мейера показано, что, по данным 5-летнего наблюдения, доля больных без рецидива кровотечений составила 0,59, а доля больных без развития ИИ – 0,81 (рис. 1, А). При этом доля больных без рецидива большого кровотечения за 5 лет составила 0,72, а доля больных без рецидива клинически значимого кровотечения – 0,49 (рис. 1, Б).

Влияние смены перорального антикоагулянта на риск рецидива кровотечения

После первого геморрагического осложнения у 59 (62,1%) из 95 пациентов был продолжен прием того же АК, смена препарата осуществлена у 36 (37,9%) пациентов: замена вар-

фарина на ПОАК (n=32), замена одного ПОАК на другой (n=2) и у 2 больных, у которых развитие большого кровотечения было связано со сменой варфарина на ПОАК, после кровотечения был возобновлен прием варфарина (рис. 2).

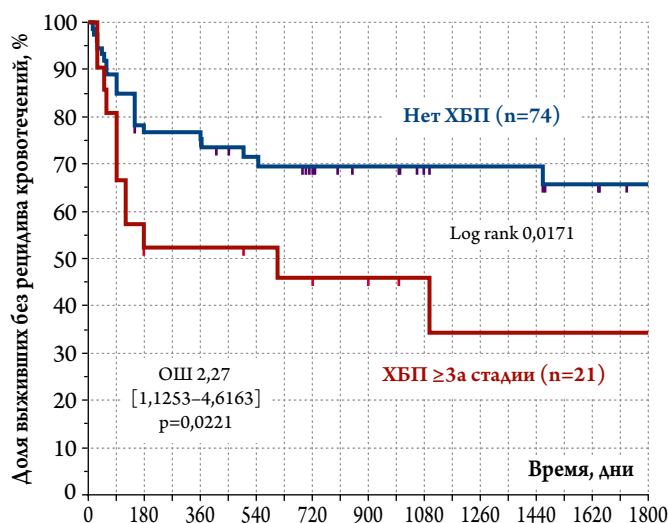
С помощью построения кривых Каплана–Мейера показано, что смена перорального АК не оказывала достоверного влияния на частоту рецидива кровотечений (рис. 3, А). Однако отдельная оценка показала, что смена АК достоверно снижала риск рецидива клинически значимого кровотечения: доля больных, переживших период 5-летнего наблюдения без рецидива, была достоверно больше среди больных, у которых была осуществлена смена препарата (0,71 против 0,33, $p=0,0317$). При отдельной оценке безопасности возобновления терапии после больших геморрагических осложнений смена АК не снижала риск рецидива кровотечения (рис. 3, Б, В).

Определение клинических факторов, ассоциированных с развитием рецидива кровотечений после возобновления антикоагулянтной терапии

Сравнение показателей 34 больных с рецидивом геморрагических осложнений с группой из 61 больного, переживших период наблюдения без рецидива, показало отсутствие связи повторного кровотечения с полом, возрастом и расчетным риском развития тромбозов и геморрагических осложнений (табл. 2).

У больных с рецидивом кровотечений частота развития хронической болезни почек (ХБП) ≥ 3 а стадии была в 2 раза выше, чем у пациентов, переживших период наблюдения без рецидива геморрагических осложнений.

Рисунок 4. Доля больных, переживших период наблюдения без рецидива больших кровотечений, в зависимости от наличия ХБП на момент кровотечения (кривые Каплана–Мейера)



ОШ – отношение шансов; ХБП – хроническая болезнь почек.

Рисунок 3. Доля больных, переживших период наблюдения без развития рецидива всех геморрагических осложнений (А), клинически значимых (Б) и больших (В) кровотечений в зависимости от того, произошла или нет смена антикоагулянта (кривые Каплана–Мейера)

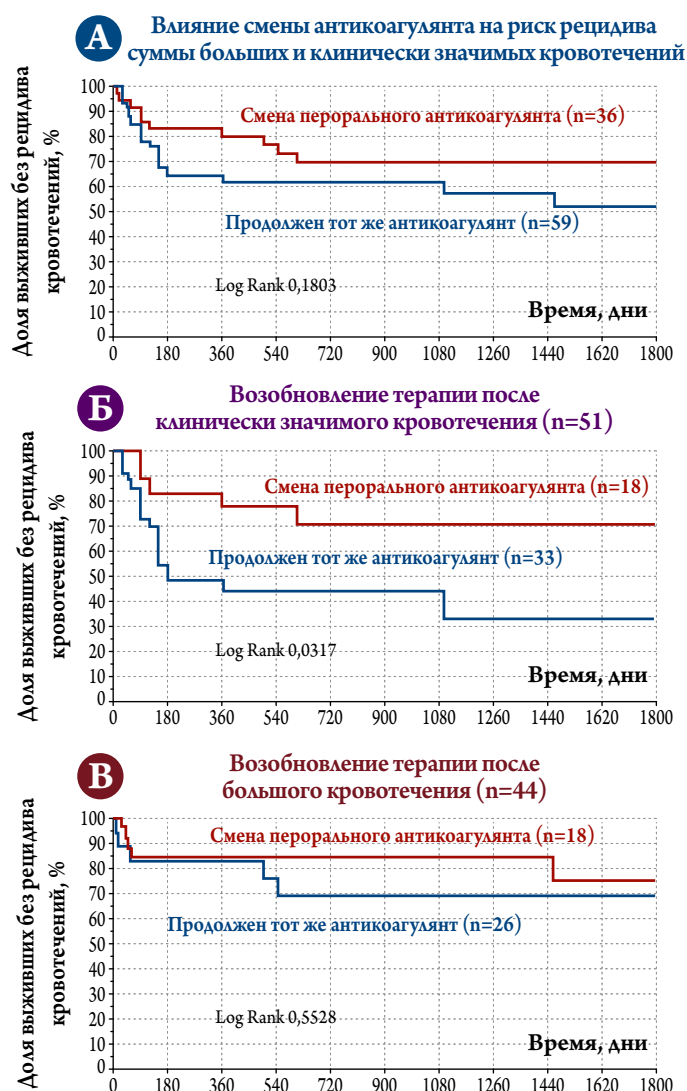


Таблица 2. Клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий в зависимости от развития рецидива кровотечений

Показатель	Больные, у которых отмечался рецидив большого или клинически значимого кровотечения (n=34)	Больные, пережившие период наблюдения без рецидива кровотечений (n=61)	p
Мужчины, n (%)	16 (47,1)	35 (57,4)	0,3933
Возраст, годы	70 [63,5; 73]	69 [64; 75]	0,8450
Оценка по шкале CHA2S2-VASc, баллы	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0,8423
Балл по шкале HAS-BLED	3 [2; 4]	3 [2; 4]	0,7142
Ишемический инсульт/ТИА/ системная эмболия в анамнезе, n (%)	9 (26,5)	16 (25)	0,8110
ХСН, n (%)	14 (41,2)	20 (32,8)	0,6558
ИБС, n (%)	13 (38,2)	33 (51,6)	0,1370
Артериальная гипертензия, n (%)	26 (76,5)	52 (85,2)	0,4025
Сахарный диабет, n (%)	12 (35,3)	21 (34,4)	1,0000
Хроническая болезнь почек ≥ 3 а стадии, n (%)	12 (35,3)	9 (14,8)	0,0371
Снижение когнитивных функций/деменция, n (%)	14 (41,2)	13 (21,3)	0,0571
Использование НПВП, n (%)	6 (17,6)	4 (6,6)	0,1595
Регулярное употребление алкоголя, n (%)	5 (14,7)	13 (21,3)	0,5867
Сохраняющаяся потребность в сочетании антикоагулянта и одного антиагреганта, n (%)	7 (20,6)	9 (14,8)	0,5694

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25%; 75%], если не указано иное. ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Оценка влияния ХБП на риск рецидива геморрагических осложнений у больных, продолживших принимать антикоагулянтную терапию

Построение кривых Каплана–Мейера (рис. 4, А) продемонстрировало, что доля больных, переживших период наблюдения без рецидива кровотечений, была достоверно ниже среди больных ХБП ≥ 3 а стадии (0,37 против 0,65, критерий log-rank = 0,0171).

На основании построения модели пропорциональных рисков Кокса выявлено, что единственным предиктором рецидива больших/клинически значимых кровотечений после возобновления АКТ оказалась ХБП ≥ 3 а, повышающая риск рецидива в 2,27 раза (95% доверительный интервал – ДИ 1,1253–4,6163; p=0,0221).

Обсуждение

В повседневной врачебной практике больные с ФП и предшествующим кровотечением представляют достаточно большую клиническую группу. Долгое время вопрос о целесообразности возобновления АКТ оставался предметом дискуссии. Однако с 2016 г. согласованный документ рабочей группы Европейского общества кардиологов указывает на клиническую пользу возобновления приема АК после большого кровотечения в случае, если риск тромбоза превышает риск кровотечений, или эти риски равны [8].

Несомненно, врачи опасаются рецидива кровотечений, частота которых, по нашим данным, состави-

ла 16,9/100 пациенто-лет. Однако во главу угла поставлена именно профилактика инсульта. Проведенный нами ранее анализ наблюдения в течение 1 года за больными, пережившими большое кровотечение [13], показал, что среди не возобновивших прием АК 15,8% пациентов перенесли ИИ, тогда как среди возобновивших частота развития ИИ составила 2,2%. Анализ настоящего фрагмента исследования показал, что частота развития ИИ в течение 5 лет наблюдения у больных, возобновивших прием АК, составила 3,3/100 пациенто-лет. Эти данные согласуются с результатами работы А.А. Соколовой и соавт. [14], также продемонстрировавшей низкую частоту развития тромботических осложнений у больных, возобновивших прием АКТ.

В нашем исследовании только клинически значимые кровотечения уменьшались после смены АК, большие кровотечения были сопоставимы у больных, продолживших применять тот же препарат и сменивших АК. Несмотря на небольшое число собственных наблюдений, данный результат отражает современную позицию экспертного сообщества, выраженную в том, что основными задачами врача являются обеспечение максимальной коррекции модифицируемых ФР и тщательный контроль за больными с высоким риском рецидива.

Все «традиционные» шкалы оценки риска содержат «анамнез крупного кровотечения» в качестве параметра оценки, и поэтому их диагностическая ценность в отношении риска повторного кровотечения априори не может быть высокой [1, 2, 15–19].

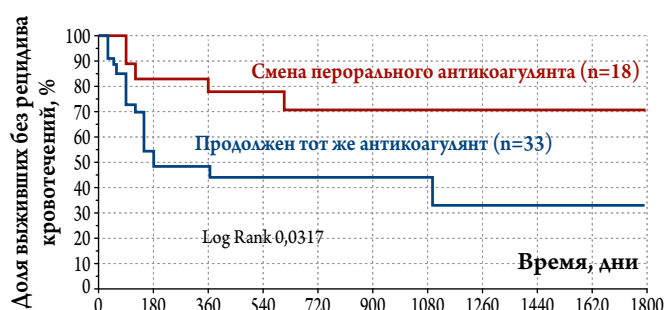
Центральная иллюстрация

Больные фибрилляцией предсердий высокого тромбоэмболического риска ($n=95$), продолжившие прием антикоагулянтов после первого эпизода большого/клинически значимого кровотечения: принимали ту же антикоагулянтную терапию ($n=59$) или сменили антикоагулянт ($n=36$)

Пятилетнее наблюдение

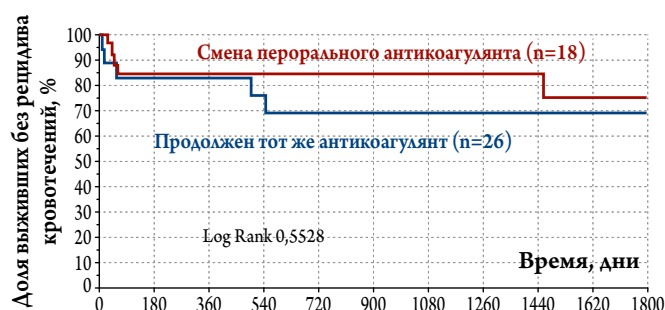
Частота рецидива больших/клинически значимых кровотечений = 16,9/100 пациенто-лет

Возобновление терапии после клинически значимого кровотечения ($n=51$)



Медиана возобновления терапии после кровотечения 127 дней

Возобновление терапии после большого кровотечения ($n=44$)



Медиана возобновления терапии после кровотечения 64 дня

Хроническая болезнь почек $\geq 3a$ – предиктор рецидива больших/клинически значимых кровотечений после возобновления антикоагулянтной терапии
ОШ 2,27 [95% ДИ 1,1253–4,6163]; $p=0,0221$

Среди немодифицируемых ФР развития кровотечений наибольшим вкладом обладают пожилой возраст и ХБП [1, 2, 15–19]. В нашем исследовании возраст не проявил связь с риском повторных кровотечений, что, вероятно, связано с небольшим объемом выборки.

Единственным предиктором повторных кровотечений, в том числе у больных, которым была проведена смена АК, в нашем исследовании оказалась ХБП. Патология почек распространена у больных с ФП. Известно, что ХБП повышает риск развития тромбоэмболических, геморрагических осложнений и смерти [19, 20]. Недавний мета-анализ, включавший около 78 тыс. пациентов с ХБП, показал лучший профиль эффективности и безопасности ПОАК по сравнению с антагонистами витамина К [21]. Тем не менее на практике выбор ПОАК не может становиться единственным гарантом безопасности. В крупном японском регистре SAKURA показано, что клиренс креатинина <50 мл/мин повышал риск развития больших кровотечений в 1,83 раза, сохраняя

свою значимость при отдельной оценке и для варфарина, и для ПОАК [22]. Более того, функция почек представляет собой динамический показатель, что обуславливает необходимость ее регулярной переоценки у всех больных, получающих ПОАК, поскольку все эти препараты в той или иной степени выводятся почками.

Несомненно перспективным для стратификации риска у больных является изучение биомаркеров. Анализ в подгруппах исследований ARISTOTLE и RE-LY подтвердил значимость уже известных GDF-15 и высокочувствительного тропинина и выявил 7 новых биомаркеров, ассоциированных с риском крупных кровотечений [23]. Основными текущими ограничениями внедрения биомаркеров являются немногочисленность данных об их чувствительности и специфичности, дополнительные трудности в расчете и отсутствие доступности для их измерения в клинической практике. Тем не менее изучение их является перспективной задачей и в первую очередь потому, что клинические ФР развития кровотечений

и инсульта хорошо известны, взаимосвязаны между собой, и поэтому не могут помочь в дополнительной стратификации риска у больного, перенесшего кровотечение.

Таким образом, развитие серьезного кровотечения – это всегда необходимость переоценки выбора, дозы АК и ФР, связанных с пациентами. Практически важным решением является разработка на междисциплинарной основе единого доступного протокола ведения больных, получающих АКТ и имеющих высокий риск кровотечений, что позволит снизить риск неблагоприятных исходов.

Ограничения исследования

Основное ограничение – немногочисленность выборки больных одноцентрового проспективного регистра, за которыми осуществляется тщательное наблюдение.

Выводы

1. По данным 5-летнего наблюдения, частота рецидива больших/клинически значимых кровотечений составила 16,9/100 пациенто-лет.
2. В большинстве случаев тяжесть и локализация первого и повторного геморрагического осложнения совпада-

ли. Фатальным было одно большое повторное желудочно-кишечное кровотечение.

3. Медиана числа дней после возобновления антикоагулянтной терапии до рецидива большого кровотечения составила 64 [37,5; 523,5] дня, клинически значимых кровотечений – 127 [90;151] дней.
4. Смена антикоагулянта достоверно снижала риск рецидива клинически значимых кровотечений, но не влияла на риск рецидива больших кровотечений.
5. На основании построения модели пропорциональных рисков Кокса единственным предиктором рецидива больших/клинически значимых кровотечений после возобновления антикоагулянтной терапии оказалась хроническая болезнь почек ≥ 3 а стадии, повышавшая риск рецидива в 2,27 раза (95% ДИ 1,1253–4,6163; $p=0,0221$).

О финансировании статьи авторами не заявлено.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 09.10.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal. 2021;42(5):507. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa798
2. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.V. et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):190–260. [Russian: Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голыцын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):190-260]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594
3. 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
4. Staerk L, Fosbøl EL, Lip GYH, Lamberts M, Bonde AN, Torp-Pedersen C et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. European Heart Journal. 2017;38(12):907–15. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw496
5. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Monreal M, Witt D, Crowther M. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. Thrombosis and Haemostasis. 2015;114(10):819–25. DOI: 10.1160/TH15-01-0063
6. Tapaskar N, Ham SA, Micic D, Sengupta N. Restarting Warfarin vs Direct Oral Anticoagulants After Major Gastrointestinal Bleeding and Associated Outcomes in Atrial Fibrillation: A Cohort Study. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2022;20(2):381-389.e9. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.11.029
7. Little D, Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Witt DM, Monreal M, Crowther MA et al. Resumption of anticoagulant therapy after anticoagulant-related gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. Thrombosis Research. 2019;175:102–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.01.020
8. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, Sibbing D, ten Berg J, Grove EL et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. European Heart Journal. 2016;38(19):1455–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw454
9. Yao X, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Kent DM, Shah ND, Abraham NS et al. Comparison of the CHA2DS2-VASc, CHADS2, HAS-BLED, ORBIT, and ATRIA Risk Scores in Predicting Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants-Associated Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. The American Journal of Cardiology. 2017;120(9):1549–56. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.07.051
10. Kropacheva E.S., Zemlyanskaya O.A., Panchenko E.P., Dobrovolsky A.B., Krivosheeva E.N. Safety of long-term therapy with warfarin: hemorrhage frequency and clinical predictors (results of a prospective 15-year follow-up). Atherothrombosis. 2017;1:145–62. [Russian: Крощаева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Кривошеева Е.Н. Безопасность длительной терапии варфарином: частота кровотечений и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 15-летнего наблюдения). Атеротромбоз. 2017;1:145-62]. DOI: 10.21518/2307-1109-2017-1-145-162
11. Mironova (Staroverova) A.I., Panchenko E.P., Kropacheva E.S., Zemlyanskaya O.A. Resumption of anticoagulant therapy after major bleeding and recurrence of hemorrhagic complications in patients with atrial fibrillation with a high risk of stroke and thromboembolism (based on the results of 20 years of observation). Therapeutic Archive. 2020;92(9):15–23. [Russian: Миронова (Староверова) А.И., Панченко Е.П., Крощаева Е.С., Землянская О.А. Возобновление терапии антикоагулянтами после крупного кровотечения и рецидивы геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий с высоким риском инсульта и тромбоземболии (по результатам 20-летнего наблюдения). Терапевтический Архив. 2020;92(9):15-23]. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000655
12. Kakkar AK, Mueller I, Bassand J-P, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagu-

- lant Registry in the FIELD (GARFIELD). *American Heart Journal*. 2012;163(1):13-19.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.09.011
13. Kropacheva E.S., Zemlyanskaya O.A., Krivosheeva E.N., Panchenko E.P. Resumption of anticoagulant therapy and the risk of prognostic events in patients with atrial fibrillation after major bleeding (according to the Register of Long-term Antithrombotic therapy REGATTA-2). *Therapeutic Archive*. 2022;94(12):in print. [Russian: Кропачева Е.С., Землянская О.А., Кривошеева Е.Н., Панченко Е.П. Возобновление антикоагулянтной терапии и риск развития прогноз-определяющих событий у больных фибрилляцией предсердий, перенесших большое кровотечение (по данным РЕГистра длительной Антитромботической Терапии РЕГАТА-2) *Терапевтический Архив* 2022;94(12):в печати.]
14. Sokolova A.A., Zhilenko A.V., Tsarev I.L., Napalkov D.A., Sulimov V.A. Practical concerns of anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation: a university clinics registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;20(9):32-7. [Russian: Соколова А.А., Жиленко А.В., Царев И.Л., Напалков Д.А., Сулимов В.А. Практические аспекты применения антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии: данные регистра университетской клиники. *Российский кардиологический журнал*. 2015;20(9):32-7]. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-9-32-37
15. Lip GYH, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Larsen TB. The HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Scores in Atrial Fibrillation Patients Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *The American Journal of Medicine*. 2018;131(5):S74.e13-S74.e27. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.11.046
16. Komarov A.L., Shakhmatova O.O., Korobkova V.V., Novikova E.S., Guskova E.V., Yarovaya E.B. et al. Risk factors and outcomes of gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease: data from the observational registry of long-term antithrombotic therapy REGATTA-1. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):51-60. [Russian: Комаров А.Л., Шахматова О.О., Коробкова В.В., Новикова Е.С., Гуськова Е.В., Яровая Е.Б. и др. Факторы риска и исходы желудочно-кишечных кровотечений у больных стабильной ишемической болезнью сердца: данные наблюдательного регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):51-60]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4465
17. Brazhnik V.A., Minushkina L.O., Erlikh A.D., Kosmacheva E.D., Chichkova M.A., Khasanov N.R. et al. Using the ORACLE Risk Score to Assess Hemorrhagic Risk in Patients with Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(1):11-5. [Russian: Бражник В.А., Минушкина Л.О., Эрлих А.Д., Космачева Е.Д., Чичкова М.А., Хасанов Н.Р. и др. Использование шкалы ОРАКУЛ для оценки геморрагического риска у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(1):11-5]. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-01-01
18. Brazhnik V.A., Minushkina L.O., Guliev R.R., Averkova A.O., Rogozhina A.A., Koroleva O.S. et al. Bleeding risk factors in patients with acute coronary syndrome: data from observational studies ORACUL II. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(3):7-16. [Russian: Бражник В.А., Минушкина Л.О., Гулиев Р.Р., Аверкова А.О., Рогожина А.А., Королева О.С. и др. Факторы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования ОРАКУЛ II. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(3):7-16]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-3-7-16
19. 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/euab065
20. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *American Heart Journal*. 2010;159(6):1102-7. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.03.027
21. Chen H-Y, Ou S-H, Huang C-W, Lee P-T, Chou K-J, Lin P-C et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Patients with Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Drug Investigation*. 2021;41(4):341-51. DOI: 10.1007/s40261-021-01016-7
22. Yuzawa Y, Kusunuma K, Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, Tachibana E et al. Relationship between the Renal Function and Adverse Clinical Events in Patients with Atrial Fibrillation: A Japanese Multicenter Registry Substudy. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(1):167. DOI: 10.3390/jcm9010167
23. Siegbahn A, Lindbäck J, Hijazi Z, Åberg M, Alexander JH, Eikelboom JW et al. Multiplex protein screening of biomarkers associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021;19(11):2726-37. DOI: 10.1111/jth.15498