

Попова Л. В., Кондратьева Т. Б., Аксенова М. Б., Хлевчук Т. В., Каневская М. З.
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ (ПО МАТЕРИАЛАМ ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ РИТМА СЕРДЦА, 2018 г.)

Ключевые слова: прямые пероральные антикоагулянты, антагонисты витамина К, фибрилляция предсердий, кардиоверсия.

Ссылка для цитирования: Попова Л. В., Кондратьева Т. Б., Аксенова М. Б., Хлевчук Т. В., Каневская М. З.

Рекомендации по применению прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий
(по материалам Европейской Ассоциации по изучению ритма сердца, 2018 год). Кардиология. 2019;59(5):68–79.

РЕЗЮМЕ

Прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) все более широко применяются в клинической практике. Остается много нерешенных вопросов о том, как оптимально использовать ППОАК в конкретной клинической ситуации. Европейская ассоциация по изучению ритма сердца в апреле 2018 г. представила обновленные рекомендации по применению ППОАК у пациентов с фибрилляцией предсердий. Группа авторов рассмотрели ряд конкретных клинических вариантов, для которых были сформулированы практические советы на основе имеющихся доказательств, полученных в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ); определены показания к применению ППОАК; практическая старт-программа и последующая схема ведения пациентов, принимающих ППОАК; рассматриваются фармакокинетика и лекарственное взаимодействие ППОАК; возможность применения их у пациентов с хронической почечной недостаточностью или прогрессирующим заболеванием печени и многие другие вопросы.

Popova L. V., Kondratieva T. B., Aksenova M. B., Khlevchuk T. V., Kanevskaya M. Z.
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

RECOMMENDATIONS ON THE USE OF NON-VITAMIN K ANTAGONIST ORAL ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION (BASED ON 2018 EUROPEAN HEART RHYTHM ASSOCIATION PRACTICAL GUIDE)

Keywords: non-vitamin K antagonist oral anticoagulants;
direct oral anticoagulants; vitamin K antagonists, atrial fibrillation; cardioversion.

For citation: Popova L. V., Kondratieva T. B., Aksenova M. B., Khlevchuk T. V., Kanevskaya M. Z.

Recommendations on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation
(Based on 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide). Kardiologiia. 2019;59(5):68–79.

SUMMARY

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) – direct oral anticoagulants – are getting the ever-broadening use in clinical practice. However, many problems related to optimal use of NOACs in specific clinical situations remain unresolved. European Heart Rhythm Association in April 2018 issued the renovated recommendations on the use of NOACs in patients with atrial fibrillation. The authors of recommendations presented some specific clinical variants for which they formulated practical advices based on the evidence obtained in randomized clinical trials. They also outlined the indications for use of NOACs, formulated practical start-program and scheme of subsequent follow-up management of patients taking NOACs. Recommendations contain information on pharmacokinetics of NOACs and their interactions with other drugs, consideration of feasibility of NOACs use in patients with chronic renal insufficiency or advanced liver disease. Many other practical problems are covered as well.

Information about the corresponding author:

Popova Lyudmila V. – PhD. E-mail: mila_foka@mail.ru

Прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) все более широко применяются в клинической практике. Они относятся к ингибиторам фактора Ха (апиксабан, эдоксабан, ривароксабан) и ингибитору фактора IIa – дабигатрану. ППОАК в сравнении с антагонистами витамина К (АВК) обладают лучшим соотношением эффективности и безопасности, не требуют лабораторного контроля свертывания крови при их использовании, имеют меньшее количество пищевых и лекарственных взаимодействий. Однако остается много нерешенных вопросов о том, как оптимально использовать ППОАК в конкретной клинической ситуации. Европейская ассоциация по изучению ритма сердца (European Heart Rhythm Association, EHRA) в апреле 2018 г. представила обновленные рекомендации по применению ППОАК у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Группа авторов рассмотрели ряд конкретных клинических сценариев, для которых были сформулированы практические советы на основе доказательств, полученных в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ); определены показания к применению ППОАК и практическая старт-программа и последующая схема ведения пациентов, принимающих ППОАК; рассматриваются фармакокинетика и лекарственное взаимодействие ППОАК, а также возможность применения ППОАК у пациентов с хронической почечной недостаточностью или прогрессирующим заболеванием печени и многие другие вопросы [1]. В данной статье мы коснемся того нового, что появилось в сравнении с предыдущими рекомендациями 2013, 2015 гг. [2, 3].

Показания к применению ППОАК

Решение о назначении пероральных антикоагулянтов основывается на оценке наличия у пациента риска развития тромбоземболии (по шкале CHA₂DS₂-VASc) и кро-

вотечения (по шкале HAS-BLED) [2, 3]. Выбор наиболее эффективного и безопасного ППОАК и определение дозы препарата, которая может быть различной в зависимости от клинической ситуации, учитывая критерии снижения дозы, может стать сложной задачей. Одним из факторов, определяющих такой выбор, является причина ФП (табл. 1). Большинству пациентов можно назначать ППОАК, и в рекомендациях подчеркивается приоритет ППОАК перед АВК у пациентов с ФП. Исключение составляют лица с умеренным или тяжелым митральным стенозом (обычно ревматического происхождения) и механическими протезами клапанов сердца; у этих лиц по-прежнему возможно применение только АВК [1–3]. Пациенты с биологическими протезами клапанов сердца не нуждаются в длительном (более 3 мес) приеме АВК, поэтому использование ППОАК для профилактики системной эмболии считается возможным вариантом терапии. Исключение составляют лица с ФП и биопротезами, у которых замена клапанов была вызвана ревматическим митральным стенозом, и АВК для них остаются предпочтительным вариантом лечения [1]. ППОАК теперь также могут использоваться и при ФП, вызванной гипертрофической кардиомиопатией (см. табл. 1) [1].

При выборе пероральных антикоагулянтов помимо причины развития ФП необходимо учитывать множество других факторов: наличие у пациента сопутствующей патологии, функцию почек и печени, лекарственные взаимодействия, доступность препаратов, фармакодинамику ППОАК.

Наблюдение за пациентами, принимающими ППОАК

Правильная организация этого процесса является залогом успеха лечения и предотвращения развития

Таблица 1. Показания к применению ППОАК

Показания	Возможность применения
Механический протез клапана	Противопоказано
Средней степени тяжести или тяжелый митральный стеноз (обычно ревматического происхождения)	Противопоказано
Легкой или средней степени тяжести заболевания клапана (легкой или средней степени аортальный стеноз или наличие регургитации на аортальном клапане, дегенеративная митральная регургитация)	Возможно (включались в рандомизированные исследования по ППОАК)
Тяжелый аортальный стеноз	Данные ограничены
Биопротезы (через 3 мес после имплантации)	Противопоказаны при ревматической этиологии порока. Возможно при дегенеративной митральной регургитации, биопротезах в аортальной позиции
Реконструкция митрального клапана (через 3 мес после имплантации)	Возможно (в клинические исследования было включено небольшое число пациентов)
Чрескожная транслюминальная аортальная вальвулопластика или эндоваскулярная имплантация аортального клапана	Данные ограничены. Необходим прием двухкомпонентной или монотерапии антиагрегантами*
Гипертрофическая кардиомиопатия	Возможно (имеется небольшое количество данных)

* – добавление к такой терапии пероральных антикоагулянтов увеличивает риск кровотечения; ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты.

кровотечений. В рекомендациях EHRA представлен план обследования пациента, принимающего ППОАК (табл. 2) [1]. Помимо оценки приверженности пациента, сопутствующей терапии, рисков тромбозов и кровотечений выполняются определенные анализы, включая коагулограмму (см. табл. 2) [1]. Такие показатели, как возраст и масса тела пациентов, функция почек могут изменяться в течение времени и нуждаются в регулярном контроле.

Мониторинг при терапии ППОАК в повседневной практике не рекомендуется. Отсутствуют доказательства того, что измерение концентрации лекарственного средства и корректировка дозы на основе параметров коагулограммы уменьшают риск кровотечений или тромбэмболических осложнений.

Определение концентрации препаратов группы ППОАК в плазме крови может быть использовано только в определенных ситуациях: жизнеугрожающее кровотечение, выполнение неотложной операции, передозировка ППОАК [1]. Но это доступно только в высокоспециализированных лабораториях. Показатели коагулограммы, в частности, нормальное активированное частичное тромбопластиновое время в случае приема дабигатрана и нормальное протромбиновое время в случае приема ривароксабана (и в меньшей степени эдоксабана) позволяют исключать высокие уровни в плазме соответствующих лекарственных препаратов. Однако нормальные

показатели коагулограммы не исключают высокий уровень ППОАК в плазме, который наблюдаются при приеме в терапевтических дозах. Тем не менее показатели коагулограммы позволяют исключить или подтвердить другие причины кровотечения и могут помочь предотвратить развитие кровотечения или понять его причину [1].

Как и ранее, в данных рекомендациях подчеркивается, что обучение пациентов является наиважнейшим условием терапии [1].

Взаимодействие ППОАК с лекарственными препаратами

Первоначально считалось, что ППОАК практически не обладают лекарственным взаимодействием, но оказалось, что это не так, и в новом руководстве EARN (2018) список препаратов, влияющих на эффективность ППОАК, представлен на нескольких страницах. Следует избегать сочетанного применения ППОАК и сильных индукторов гликопротеина Р (Р-гр) или СYP3A4 (таких, как фермицидин, карбамазепин, фенитоин, рифампицин и др.), или сильных ингибиторов СYP3A4 (кетоконазол, ритонавир), так как они влияют на концентрацию ППОАК в плазме [1]. Многие препараты, используемые для лечения пациентов с ФП, представляют собой ингибиторы Р-гр (например, верапамил, дронедазон, амиодарон, хинидин), что следует учитывать при их сочетанном

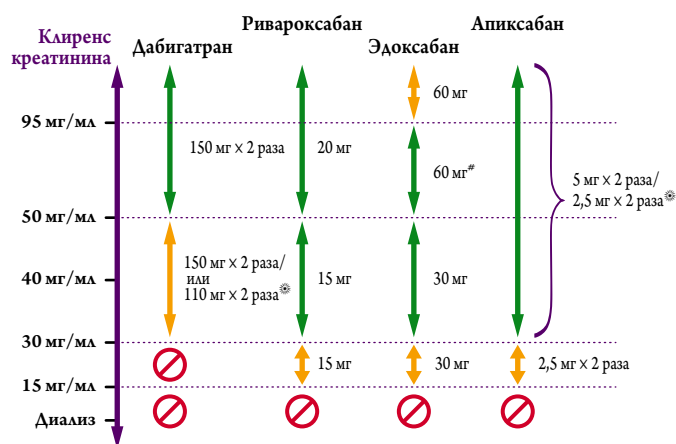
Таблица 2. План ведения пациента, принимающего ППОАК

Процедуры	Интервал	Комментарий
1. Оценка приверженности	Каждое посещение	• Попросить пациента принести карточку приема ППОАК и полный список применяемых лекарственных препаратов, отметить и оценить приверженность. • Напомнить о важности строгого графика приема препарата. • Сообщить о средствах помощи (приложения для смартфонов и т. д.)
2. Оценка риска тромбэмболии	Каждое посещение	• Наличие инсульта, ТИА, поражения периферических артерий. • Оценка легочной циркуляции
3. Оценка риска кровотечения	Каждый визит	• Риск кровотечения: возможны ли профилактические меры? • Есть ли необходимость пересмотра показаний к применению ПОАК, дозы или времени приема?
4. Оценка побочных эффектов	Каждое посещение	Тщательно оценивать связь с приемом ППОАК, принять решение о продолжении или временном прекращении приема или изменить режим и тип ПОАК
5. Сопутствующая терапия	Каждое посещение	Оценка возможности лекарственного взаимодействия, даже при временном использовании
6. Лабораторные анализы (гемоглобин, показатели функции почек и печени)	Ежегодно	Всем пациентам, кроме тех, которые указаны ниже
	Через 6 мес	Возраст старше 75 лет (особенно при приеме дабигатрана) или ослабленные пациенты
	Индивидуально	При СКФ ниже 60 мл/мин: интервал определяется по формуле*
	При необходимости	Если имеется конкурентное заболевание, которое может повлиять на функцию почек или печени
7. Оценка и минимизация модифицируемых факторов риска кровотечения	Каждое посещение	Например: неконтролируемая гипертензия (систолическая >160 мм рт. ст.), предрасположенность к кровотечению (например, сопутствующий прием АСК, НПВП), лабильное МНО (при приеме АВК, чрезмерное употребление алкоголя)
8. Оценка оптимального дозирования ППОАК	Каждое посещение	Выбранная доза правильная или нет

ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ПОАК – пероральные антикоагулянты; АСК – ацетилсалициловая кислота; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; МНО – международное нормализованное отношение; АВК – антагонисты витамина К.

* – СКФ: 10 мл/мин = месяцы, через которые следует осуществлять визиты. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Рисунок 1. Использование ППОАК у пациентов со сниженной функцией почек [1].



* – 110 мг 2 раза в сутки у пациентов с высоким риском кровотечения; * – другие критерии для снижения дозы эдоксабана: масса тела 60 кг или менее, сопутствующий прием ингибиторов P-gp; * – если имеется 2 фактора и более: возраст старше 80 лет, масса тела менее 69 кг, креатинин = 133 мкмоль/л или более. Здесь и на рис. 2–4: ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты.

применении с ППОАК [1]. Следует отметить, что только одно РКИ (ENGAGE AF) рекомендовало использовать терапию с определением критерия снижения дозы (снижение дозы эдоксабана) у пациентов, получавших верапамил, хинидин, дронедазон [4].

Сопутствующие схемы использования ингибиторов протонного насоса и H₂-блокаторов приводят к небольшому снижению биодоступности дабигатрана, но без влияния на его клиническую эффективность [5].

ППОАК и хроническая болезнь почек

Еще раз необходимо напомнить, что у пациентов, принимающих ППОАК, необходимо тщательно контролировать функцию почек (см. табл. 2). Это проводится с целью своевременного выявления изменений функции почек и выбора безопасной дозы ППОАК. Для подсчета

скорости клубочковой фильтрации (СКФ) пациента имеются всевозможные формулы. В большинстве исследований применялась формула Кокрофта–Голта [1].

Прямые пероральные антикоагулянты частично аккумулируются почками. В наибольшей степени это характерно для дабигатрана, поэтому доза ППОАК должна корректироваться в зависимости от СКФ, а при СКФ менее 30 мл/мин дабигатран применять противопоказано. Все остальные ППОАК (ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) противопоказаны при СКФ менее 15 мл/мин (рис. 1) [1–3].

Эффективность и безопасность ППОАК у пациентов с конечной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе, неясны и требуют дальнейших исследований. В настоящее время в США (но не в Европе) Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) одобрило применение апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки у находящихся в стабильном состоянии больных с хронической болезнью почек, получающих лечение гемодиализом [1]. Решение о выборе ППОАК в такой клинической ситуации остается строго индивидуальным и требует междисциплинарного подхода, учитывающего международные рекомендации и пожелания пациентов [6].

Данных об использовании ППОАК у лиц с ФП после трансплантации почек нет. Если таким пациентам необходимы ППОАК, режим дозирования следует выбирать в соответствии с функцией почек. Необходимо соблюдать осторожность в отношении возможных взаимодействий между лекарственными средствами (ППОАК и иммуносупрессивная терапия) [1].

ППОАК и заболевания печени

Использование ППОАК у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени и коагулопатией (табл. 3) является сложной задачей и создает трудности при выборе подходящей дозы ППОАК [7]. В рекомендациях EHRA (2018) определены противопоказания

Таблица 3. Классификация Чайлда–Пью и использование ППОАК при печеночной недостаточности

Параметр	1 балл	2 балла	3 балла	
Энцефалопатия	Нет	1–2-й степени	3–4-й степени	
Билирубин, мкмоль/л	Менее 34	34–51	Более 50	
Альбумин, г/л	Более 35	28–35	Менее 28	
МНО	Менее 1,7	1,71–2,3	Более 2,3	
Асцит	Нет	Мягкий, легко поддается лечению	Напряженный (резистентный к диуретикам)	
Категории	Дабигатран	Апиксабан	Эдоксабан	Ривароксабан
A (5–6 баллов)	Доза не снижается	Доза не снижается	Доза не снижается	Доза не снижается
B (7–9 баллов)	Использовать с осторожностью	Использовать с осторожностью	Использовать с осторожностью	Не использовать
C (10–15 баллов)	Не использовать	Не использовать	Не использовать	Не использовать

ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты; МНО – международное нормализованное отношение.

Зеленый цвет – возможное применение, желтый цвет – использовать с осторожностью, красный цвет – назначение противопоказано.

для применения ППОАК, что определяется согласно классификации Чайлда–Пью (см. табл. 3) [1]. Все четыре ППОАК противопоказаны лицам с болезнями печени, связанными с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения – класс С (см. табл. 3) [1]. Ривароксабан также не должен быть использован при циррозе печени класса В [1, 8]. Дабигатран, апиксабан и эдоксабан могут применяться у таких пациентов с осторожностью (см. табл. 3) [1, 9]. Гепатотоксичность не была отмечена ни в одном из исследований у всех четырех ППОАК [10].

ППОАК и тактика лечения кровотечений

Исследования III фазы, посвященные ППОАК, показали, что данные препараты вызывают меньше внутричерепных и опасных для жизни кровотечений, чем варфарин [1]. В случае, если кровотечение развилось, то исход его более благоприятен, чем при приеме АВК [1]. Несмотря на это, по мере того как будет увеличиваться число пациентов, получающих ППОАК, абсолютное количество кровотечений, связанных с приемом этих лекарственных средств, будет расти.

Стратегии лечения кровотечения у пациентов, получающих ППОАК, подробно обсуждались в предыдущих руководствах (2013 и 2015 гг.) и основаны на точном анализе клинической ситуации [1–3]:

- Тип кровотечения: минимальное; большое, но не угрожающее жизни; угрожающее жизни.
- Пациент и его лечение: точное время последнего приема ППОАК, соблюдение предписанного дозирования, были ли травмы или другие факторы, влияющие на гемостаз, сопутствующая терапия.

В зависимости от клинического варианта при кровотечении возможны следующие стратегии, в которых появляются антидоты (табл. 4) [1]:

- Выжидательная тактика – ожидание снижения активности антикоагулянта, т. е. спонтанное удаление лекарственного средства. Этому способствует стимуляция диуреза.
- Применение антидотов: для дабигатрана специфическим антидотом является идаруцизумаб (праксбайнд) – моноклональное антитело, которое связывает дабигатран [11]; для ингибиторов фактора Ха – андексанет альфа, рекомбинантный аналог фактора Ха [12].
- Неспецифическая поддержка гемостаза с использованием концентратов факторов свертывания (концентратов протромбинового комплекса). Использование свежзамороженной плазмы не считается правильной тактикой лечения из-за высокой концентрации в плазме ППОАК, который будет ингибировать недавно введенные факторы свертывания. Поэтому для подавления активности ППОАК необходимо будет введение плазмы в больших объемах [13].

Таблица 4. Лечение кровотечений, возникающих на фоне приема ППОАК.

Кровотечение	Прямые ингибиторы (дабигатран)	Ингибиторы Ха фактора
Не угрожающее жизни	Спросите о последнем приеме препарата и режиме дозирования Местные гемостатические меры Введение жидкости и адекватный диурез Переливание эритроцитарной массы, если это необходимо Переливание тромбоцитарной массы (при тромбоцитопении $<60 \times 10^9 / \text{л}$ или тромбоцитопатии) Свежзамороженная плазма (не является обязательным компонентом лечения) Возможно; транексамовая кислота Десмопрессин (при коагулопатии или тромбоцитопатии)	
	Оцените сроки нормализации уровней ППОАК в плазме: • Нормальная функция почек: через 12–24 ч • СКФ 50–80 мл/мин – через 24–36 ч • СКФ 30–50 мл/мин – через 36–48 ч • СКФ <30 мл/мин: больше 48 ч • Поддержание диуреза • Идаруцизумаб	Нормализация через 12–24 ч
Угрожающее жизни	Все перечисленное выше, идаруцизумаб 5 г внутривенно (2 последовательные инфузии по 2,5 г длительностью не более 10 мин)	Все перечисленное выше • Андексанет – сначала болюсное введение, далее инфузия в течение 2 ч: – ривароксабан (последний прием >7 ч назад) или апиксабан – 400 мг болюсно, далее инфузия 480 мг (4 мг/мин) – ривароксабан (последний прием <7 ч или время неизвестно) или эдоксабан: 800 мг болюсно, инфузия 960 мг (8 мг/мин)
	• Концентрат протромбинового комплекса 50 ед/кг (с дополнительным введением 25 ед/кг, если это необходимо) • Активированный концентрат протромбинового комплекса (50 ед/кг; максимально 200 ед/кг/сут)	

ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Гемодиализ может быть использован при лечении кровотечений, вызванных дабигатраном, в случаях, если применение идаруцизумаба невозможно из-за тяжелой почечной недостаточности [14]. В то же время диализ не может быть использован в случаях, когда причиной кровотечения послужил любой препарат группы ингибиторов фактора Ха, что связано с высокой степенью связывания данных лекарственных средств с белками плазмы [15].

В большинстве случаев при незначительных кровотечениях прием антикоагулянтов может быть возобновлен после пропуска одной дозы [1]. Во всех других случаях, особенно при опасных для жизни кровотечениях, требуется тщательная переоценка рисков и преимуществ антикоагулянтов. В большинстве случаев кровотечения бывают вторичными (например, кровотечение после травмы) или имеют обратимые причины. В таких случаях прием ППОАК может быть возобновлен после устранения причины кровотечения [1].

При желудочно-кишечном кровотечении возобновить прием ППОАК необходимо как можно раньше – через 5–7 дней.

В случае невозможности определить и ликвидировать причину опасного для жизни желудочно-кишечного кровотечения авторами предлагается установка окклюдера в левое предсердие (ЛП), которая служит альтернативой длительного приема ППОАК, хотя доказательства преимуществ такого лечения, полученных из рандомизированных клинических исследований, пока нет [1].

ППОАК и оперативные / инвазивные вмешательства

Около 25% пациентов, которые принимают ППОАК, требуют временного прекращения их приема из-за запланированного оперативного вмешательства [16]. Предоперационная отмена ППОАК и возобновление приема при плановом хирургическом вмешательстве зависят

от риска кровотечения, характерного для данного инвазивного вмешательства, и особенностей пациента – возраст, анамнез кровотечений, сопутствующая терапия, функция почек (табл. 5) [1]. Использование тактики «мост» с применением гепаринов не рекомендуется у пациентов, получающих ППОАК, поскольку снижение степени гипокоагуляции предсказуемо [17]. Восстановить прием ППОАК после оперативного пособия возможно при условии полного гемостаза, обычно это можно сделать через 6–8 ч после окончания вмешательства (рис. 2) [1].

Многие инвазивные процедуры, например, стоматологические вмешательства, такие, как удаление 1–3 зубов, вскрытие абсцесса, установка имплантата, а также хирургическое вмешательство по поводу катаракты, глаукомы, вскрытие абсцесса, выполнение эндоскопии без биопсии и т. п., имеют относительно низкий риск кровотечения и не требуют прекращения применения антикоагулянтов (табл. 6) [1].

Ведение пациентов, требующих срочного хирургического вмешательства, будет зависеть от сложности и срочности операции (рис. 3) [18]. В любом случае прием ППОАК следует немедленно прекратить. При проведении неотложных хирургических вмешательств следует иметь в доступности идаруцизумаб (если пациент принимал дабигатран), особенно при процедурах, связанных с умеренным или высоким геморрагическим риском [11]. Если антидоты недоступны, возможно использовать концентраты протромбинового комплекса, несмотря на отсутствие доказательств их эффективности и безопасности [11]. Срочные операции (потенциально опасные для жизни состояния, фиксация переломов и др.) следует отложить, если это возможно, по крайней мере на 12 ч, а в идеале – на 24 ч после приема последней дозы ППОАК. Кроме того, необходимо оценить показатели коагулограммы для определения необходимости применения концентратов протромбинового комплекса [19].

Таблица 5. Сроки последнего приема ППОАК перед началом инвазивного вмешательства

СКФ, мл/мин	Дабигатран		Апиксабан, ривароксабан, эдоксабан	
	Не имеет значения риск кровотечения и /или возможность адекватного местного гемостаза, учитывается время после последнего приема ППОАК (через 12 или 24 ч)			
	низкий риск*	высокий риск*	низкий риск*	высокий риск*
≥80	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
50–79	≥36 ч	≥72 ч	≥24 ч	≥48 ч
30–49	≥48 ч	≥96 ч	≥24 ч	≥48 ч
15–29	Нет показаний	Нет показаний	≥36 ч	≥48 ч
<15	Нет официальных показаний			

Система «мост» с использованием гепаринов не требуется

Продолжить прием полной дозы ППОАК через 24 ч и более после вмешательства при низком риске кровотечений и 48–72 ч после вмешательства при высоком риске.

* – низкий риск: низкая частота кровотечения и/или незначительные медицинские вмешательства для остановки кровотечения; высокий риск: высокая частота кровотечения и/или медицинские вмешательства для остановки кровотечения.

ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Рисунок 2. Периоперационное применение ППОАК.

		День -4	День -3	День -2	День -1			День операции	День+1	День+2
Низкий риск	Даби					Не шунтирование	★	Рестарт через 6 ч и более		
	Апик									
	Эдо/Рива ¹									
	Эдо/Рива ²									
Средний риск	Даби					Не шунтирование	★	Рестарт через 6 ч и более		
	Апик									
	Эдо/Рива ¹									
	Эдо/Рива ²									
Высокий риск	Даби			Не шунтирование (Гепарин/НМГ) Измерение уровня ППОАК в плазме (в отдельных случаях)		Не шунтирование	★	Возможна послеоперационная тромбопрофилактика согласно клиническим рекомендациям.	Рестарт через 6 ч и более	
	Апик									
	Эдо/Рива ¹									
	Эдо/Рива ²									

* – операция; Даби – дабигатран; Апик – апиксабан; Рива – ривароксабан; Эдо – эдоксабан.

¹ – прием ППОАК утром; ² – прием ППОАК вечером.

Рисунок 3. Прием ППОАК в случаях экстренного хирургического вмешательства.



Таблица 6. ФП и злокачественные новообразования.

Междисциплинарная командная работа
Оценить индивидуальный профиль риска для пациентов • Факторы риска, связанные с ФП (CHA₂DS₂-VASc, риск кровотечения) • Факторы риска, связанные с раком (тип, метастазы в печени, коагулопатия, функция почек, печени) • Факторы риска, связанные с лечением (тромбоцитопения, хирургия, облучение, центральный катетер)
Выберите антикоагулянт. • Стандартная терапия: АВК/НМГ • ППОАК: имеющиеся данные скудны, но обнадеживают. • Учитывайте предпочтение пациента
Защита пациента • Защита желудка (блокаторы протонного насоса или H₂-рецепторов) • Остерегайтесь взаимодействия лекарственных средств • Прерывание дозы/прерывание лечения (если тромбоциты <50 тыс., почечная дисфункция, кровотечение)
ФП – фибрилляция предсердий, АВК – антагонисты К, НМГ – низкомолекулярные гепарины.

Катетерная абляция ЛП представляет собой вмешательство с риском кровотечения [20], тем не менее в последних международных консенсусах и рекомендациях предлагается выполнять абляцию ЛП без отмены АВК (международное нормализованное отношение – МНО 2–2,5) [20], поскольку такая стратегия связана с меньшим риском тромбоэмболии и кровотечения [21]. Исследования RE-CIRCUIT 289, VENTURE AF продемонстрировали, что дабигатран и ривароксабан также не следует отменять при выполнении данного вмешательства [22].

Выбор тактики – назначить ли последнюю дозу ППОАК незадолго до процедуры или прекратить прием на короткий период (последняя доза ППОАК за день до процедуры) зависит от ряда факторов, включая функцию почек пациента, риск тромбоэмболии, определенный по шкале CHA₂DS₂-VASc, опыт врача и др. [20, 21]. Разумно принимать последнюю дозу ППОАК за 12 ч до вмешательства [1], особенно если приверженность пациента в течение недели до операции неизвестна, а наличие тромба в ЛП исключено до абляции. Аналогичный подход обоснован, если последняя доза ППОАК принята за ≥36 ч до вмешательства, так как у пациента не было адекватной гипокоагуляции в течение длительного периода времени [1]. Прием ППОАК может быть возобновлен через 3–5 ч после достижения адекватного гемостаза и при исключении вероятности пункции перикарда [23].

ППОАК и ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Сочетание ФП и ишемической болезни сердца (ИБС), особенно при остром коронарном синдроме (ОКС), является сложной клинической ситуацией, требующей назначения и антикоагулянтной, и антитромбоцитарной терапии. Комбинация противотромботических средств (двух- или трехкомпонентная противотромботическая терапия) неизбежно приводит к значительному увеличению риска кровотечения, поэтому решение вопроса о ее применении должно основываться на тщательной оценке рисков в каждой клинической ситуации, а период

использования такой комбинации должен быть как можно короче [24, 25]. Современные представления о такой терапии заключаются в том, что двухкомпонентная антиагрегантная терапия (ДАТТ) необходима для предотвращения тромбоза стента, но недостаточна для профилактики инсульта при ФП. Напротив, ППОАК необходимы для профилактики инсульта, но не подходят для предотвращения ишемии миокарда [26]. Первоначальная комбинация антиагрегантов и ППОАК, а также последующее длительное лечение АСК или ингибитором P2Y₁₂, должны быть индивидуализированными и быть основаны на оценке риска ишемии и кровотечения [1].

Сочетанное назначение ППОАК (ривароксабан 15 мг, дабигатран 110/150 мг 2 раза в сутки) и ингибиторов P2Y₁₂ (главным образом клопидогрела) с точки зрения риска кровотечения является более безопасной терапией, чем трехкомпонентная (АВК, клопидогрел и низкие дозы АСК) [1]. Еще одной безопасной комбинацией является сочетание ривароксабана в меньшей дозе (2,5 мг 2 раза в сутки) в сочетании с АСК и клопидогрелом [1].

Короткие схемы ДАТТ (т.е. 1 мес после планового стентирования или 6 мес после ОКС) с применением современного стента с лекарственным покрытием являются безопасными и эффективными у пациентов из группы высокого риска кровотечения и/или находящихся в пожилом возрасте [1, 24–26].

Применение двухкомпонентной противотромботической терапии (дабигатран 110 мг, ривароксабан 15 мг, 10 мг при почечной недостаточности + антиагрегант) представляется хорошей альтернативой для пациентов с высоким риском кровотечения при условии, что данные ППОАК были назначены с учетом возраста и других факторов (СКФ, лекарственные взаимодействия и др.) [1].

Прием АВК не следует прекращать как во время планового, так и экстренного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), но лечение ППОАК нужно временно приостановить при плановом ЧКВ и при ОКС без подъема сегмента ST [1]. Временное прекращение действия

ППОАК позволяет безопасно начать антитромбоцитарную терапию [1]. Терапия ППОАК продолжается у пациентов с ОКС, леченных консервативно.

Двойная противотромботическая терапия (антиагрегант + ППОАК) должна продолжаться в течение 12 мес после ОКС и/или стентирования, далее препарат, влияющий на функцию тромбоцитов, отменяется [24–26].

У небольшого числа пациентов с ОКС и ФП, низким риском развития инсульта (CHA₂DS₂-VASc 0–1 у мужчин или 1–2 у женщин) и повышенным риском кровотечения должна проводиться только ДАТТ [1, 27].

Европейская ассоциация по изучению ритма сердца (2018) и Европейское общество кардиологов (2017) выступают за использование клопидогрела (не прасугрела или тикагрелора) с ППОАК сразу после ЧКВ и проведения стентирования стентами с лекарственным покрытием последнего поколения у больных с высоким риском кровотечения, а не трехкомпонентной терапии [24, 25]. Для минимизации риска кровотечения при назначении трехкомпонентной терапии применять не более 100 мг АСК в день, использовать, если возможно, самую низкую дозу ППОАК, одобренных для ФП (ривароксабан 15 мг

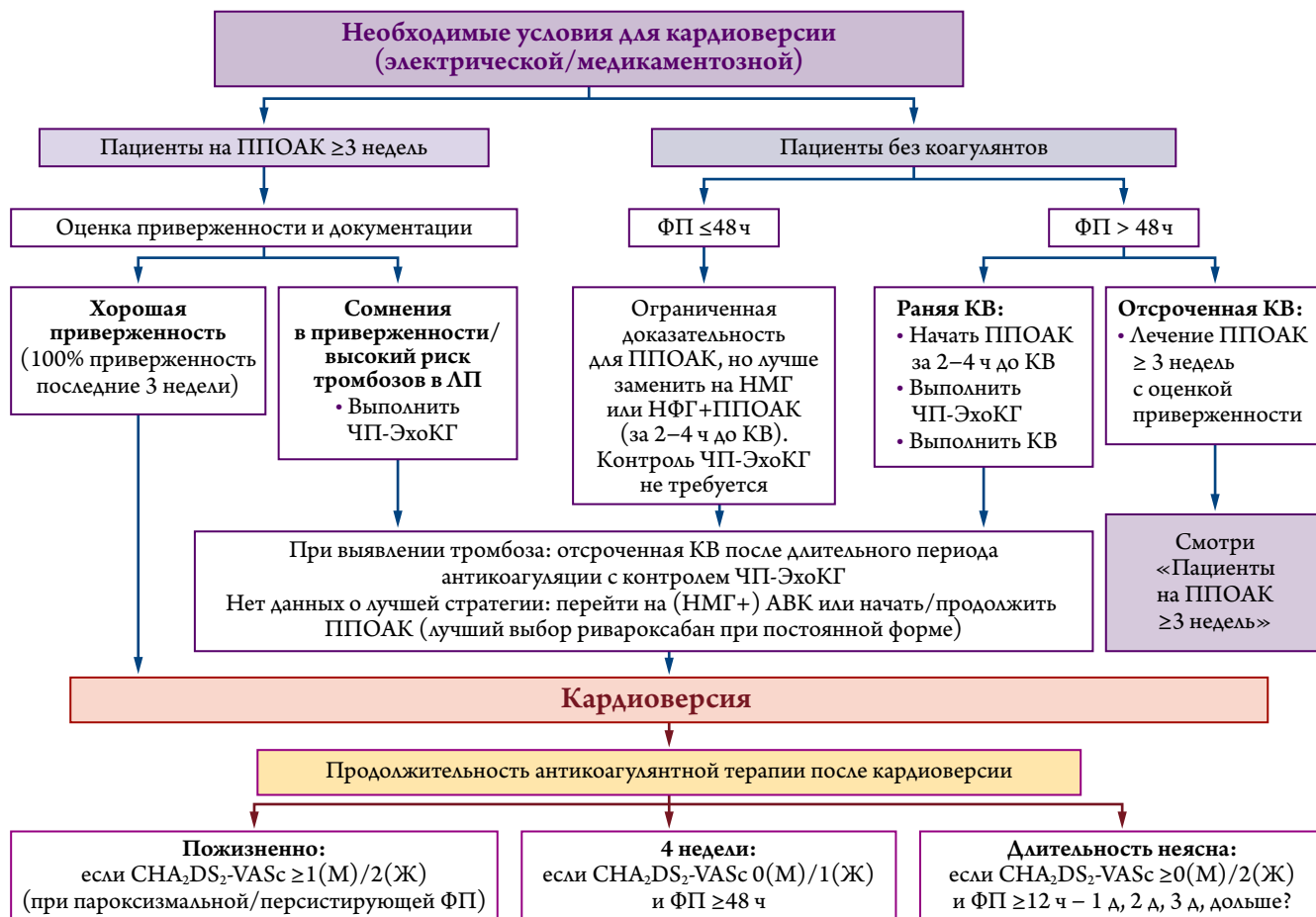
в день, апиксабан 2,5 мг 2 раза в день), назначать ингибиторы протонного насоса [24, 25].

Продолжительность лечения от момента выписки до 1 года после ОКС/чрескожного коронарного вмешательства должна быть строго индивидуальна на основе оценки риска развития ишемии миокарда (шкала GRACE), кардиоэмболического инсульта или инфаркта (шкала CHA₂DS₂-VASc) и кровотечения [24–26]. Переход на монотерапию ППОАК на более ранней стадии (через 6 мес) является альтернативой для лиц с низким риском рецидива ишемии и высоким риском кровотечения [1].

ППОАК и кардиоверсия

Тактика противотромботической терапии во время проведения кардиоверсии остается прежней [2, 3]. Всем пациентам с ФП продолжительностью ≥48 ч (или неизвестной давности) необходимо принимать ППОАК, по крайней мере, в течение 3 нед до кардиоверсии. В качестве альтернативы терапии антикоагулянтами возможно выполнить чреспищеводную эхокардиографию (ЧП-ЭхоКГ) для исключения наличия тромбов в ушке ЛП [2, 3]. После кардиоверсии прием ППОАК является

Рисунок 4. Показания к кардиоверсии и терапия ППОАК



КВ – кардиоверсия; ЛП – левое предсердие; ФП – фибрилляция предсердий; НМГ – нефракционированный гепарин; ЧП-ЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография.

обязательным в течение еще 4 нед, независимо от оценок по CHA₂DS₂-VASc [2, 3]. Для такой клинической ситуации предложена новая тактика ведения, которая заключается в приеме одной дозы ППОАК, как минимум за 4 ч до кардиоверсии или нагрузочной дозы апиксабана (10 мг за ≥ 2 ч) при условии, что при ЧП-ЭхоКГ было исключено наличие тромба в ушке ЛП [1].

При продолжительности ФП менее 48 ч возможны следующие варианты: кардиоверсия у пациента, который находится на постоянном приеме ППОАК, и кардиоверсия у пациента с впервые диагностированной ФП, т. е. еще не принимающего ППОАК (рис. 4). Новым считается то, что кардиоверсия без ЧП-ЭхоКГ представляется разумной и безопасной стратегией при регулярном и непрерывном применении не только АВК, но и ППОАК, в случае, если адекватная терапия продолжалась минимум 3 нед до данной процедуры [1, 26]. Если врач сомневается в приверженности к терапии ППОАК, то перед кардиоверсией необходимо выполнить ЧП-ЭхоКГ.

В новом руководстве также указано, что возможно использование разовой дозы ППОАК за 2–4 ч до проведения кардиоверсии у пациентов с ФП продолжительностью менее 48 ч, не принимающих ППОАК [1]. При этом разрешено не проводить ЧП-ЭхоКГ [1].

У пациентов с высоким риском развития инсульта (риск по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 баллов) или при сомнениях в отношении сроков возникновения ФП возможны обе стратегии: с проведением ЧП-ЭхоКГ до кардиоверсии или без нее в случае приема ППОАК не менее 3 нед до данной процедуры [1].

Продолжительность антикоагулянтной терапии после кардиоверсии зависит от оценки риска по шкале CHA₂DS₂-VASc. Мужчины и женщины с риском по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 баллов и ≥ 3 баллов соответственно нуждаются в длительной терапии ППОАК, не зависящей от «успеха» кардиоверсии [24].

Пациенты, у которых при ЧП-ЭхоКГ выявлен тромб в ушке ЛП, не должны подвергаться кардиоверсии. Ранее стандартная терапия данной патологии заключалась в применении АВК (или гепарина) с тщательным наблюдением и мониторингом МНО до лизиса тромба [2, 3]. Новое руководство позволяет использовать ППОАК при тромбах в ушке ЛП (лучшие результаты имеются для ривароксабана и апиксабана), особенно у пациентов, которые плохо переносят АВК, или у которых невозможен адекватный контроль МНО.

ППОАК и пожилой возраст

Предупреждение инсульта у пациентов старшего возраста является важным фактором, поскольку у них риск развития инсульта резко возрастает [27]. Однако ППОАК по-прежнему недостаточно активно назначаются в старших

возрастных группах. Тем не менее возраст старше 75 лет не является противопоказанием к назначению ППОАК [1]. Для этой категории пациентов при выборе ППОАК необходимо учитывать определенные коморбидные состояния (особенно функцию почек) [1].

Дряхлость («хрупкость») и *падения* – состояния, которые характерны для пожилых людей и должны обязательно учитываться при решении вопроса о назначении ППОАК, но такая особенность пожилых людей не должна рассматриваться как противопоказание к назначению ППОАК [1]. Пациенты, подверженные падениям, должны пройти всестороннее обследование для выявления причин и возможной коррекции этой проблемы (программы упражнений, и т. д.) [28].

Деменция – распространенное состояние в старших возрастных группах. Значительное снижение интеллекта не может быть признано противопоказанием к антикоагулянтной терапии. Однократный прием таблеток, использование боксов с еженедельной маркировкой, напоминание на упаковках помогут в обеспечении должной приверженности у таких лиц [1].

ППОАК и масса тела пациента

Ожирение влияет на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных веществ. Ведение пациентов с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м² (масса тела > 120 кг) рекомендовано Международным обществом по тромбозу и гемостазу (ISTH) [29]. Данным пациентам не следует назначать ППОАК, можно использовать только АВК. При ИМТ 25–39,9 кг/м² возможно применение дабигатрана, апиксабана и эдоксабана [1].

Низкая масса тела пациента может усилить действие ППОАК и соответственно увеличивает риск кровотечения [29]. Антикоагулянтная терапия у подобных лиц требует особой осторожности. При массе тела менее 60 кг (ИМТ < 18 кг/м²) ППОАК могут применяться в более низких дозах (апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки, если возраст > 80 лет и/или креатинин $> 97,2$ мкмоль/л, эдоксабан) [1].

Пациенты с дефицитом массы тела (< 50 кг) не включались в крупные исследования. Таким образом, данные об эффективности и безопасности ППОАК у лиц, которым были снижены дозы в зависимости от массы тела (апиксабан и эдоксабан), ограничены [1].

Использование всех ППОАК требует осторожности у женщин детородного возраста, так как прием этих препаратов может вызвать маточное кровотечение (9–14% в этой популяции) [1]. Тем не менее репродуктивный возраст женщины не является противопоказанием к назначению ППОАК [1]. Все случаи кровотечения на фоне ППОАК требуют обязательного гинекологического обследования, оценки возможности применения

гормональной терапии или хирургического лечения [1]. Кроме того, до момента приема оральных антикоагулянтов необходимо исключить беременность и принимать все меры для ее предотвращения на весь период лечения.

Прием противотромботических препаратов сопровождается повышенным риском для пациентов, страдающих эпилепсией, из-за возможности получить травму во время приступа. Учитывая это, а также то, что взаимодействия между ППОАК и противосудорожными препаратами не до конца изучены, прием данных препаратов больным с эпилепсией не может быть разрешен.

ППОАК и пациенты с онкологическими заболеваниями

У онкологических пациентов, у которых развиваются ФП, АВК или НМГ традиционно предпочтительнее, чем ППОАК, что основано на большем клиническом

опыте и возможности более тщательного мониторинга и доступности антидотов [1].

Терапия ППОАК у таких лиц возможна, но она требует специального междисциплинарного подхода (табл. 6) [1, 30]. В случаях предстоящей лучевой или химиотерапии необходимо оценить временное снижение дозы или прекращение терапии ППОАК [1].

Мы надеемся, что с помощью этого руководства будет улучшена повседневная практика применения ППОАК. Конечно, не на все вопросы пока получены четкие ответы, есть еще темы для изучения, но с каждым годом мы получаем новую информацию, целью которой служит улучшение помощи нашим пациентам и результатов их лечения.

Поддерживается «Проектом повышения конкурентноспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Destege L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
2. Heiddbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2013;15(5):625–51. DOI: 10.1093/europace/eut083
3. Heiddbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467–507. DOI: 10.1093/europace/euv309
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(22):2093–104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
5. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Direct Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran in Healthy Elderly Subjects: Clinical Pharmacokinetics. 2008;47(1):47–59. DOI: 10.2165/00003088-200847010-00005
6. Reinecke H, Engelbertz C, Schäbitz W-R. Preventing Stroke in Patients With Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: Benefit and Risks of Old and New Oral Anticoagulants. *Stroke*. 2013;44(10):2935–41. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001701
7. Efir LM, Mishkin DS, Berlowitz DR, Ash AS, Hylek EM, Ozonoff A et al. Stratifying the Risks of Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2014;7(3):461–7. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000817
8. Kubitz D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor: Rivaroxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics in hepatic impairment. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;76(1):89–98. DOI: 10.1111/bcp.12054
9. Hum J, Shatzel JJ, Jou JH, Deloughery TG. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis. *European Journal of Haematology*. 2017;98(4):393–7. DOI: 10.1111/ejh.12844
10. Caldeira D, Barra M, Santos AT, de Abreu D, Pinto FJ, Ferreira JJ et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2014;100(7):550–6. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305288
11. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(5):431–41. DOI: 10.1056/NEJMoa1707278
12. Ansell JE, Bakhrin SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K et al. Use of PER977 to Reverse the Anticoagulant Effect of Edoxaban. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(22):2141–2. DOI: 10.1056/NEJMc1411800
13. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(24):3042–67. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1085
14. Getta B, Muller N, Motum P, Hsu D, Zebeljan D, Rosenfeld D. Intermittent haemodialysis and continuous veno-venous dialysis are effective in mitigating major bleeding due to dabigatran. *British Journal of Haematology*. 2015;169(4):603–4. DOI: 10.1111/bjh.13236
15. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, Wang J, Chang M, Zhang D et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;56(5):628–36. DOI: 10.1002/jcph.628
16. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S et al. Periprocedural Bleeding and Thromboembolic Events With Dabigatran Compared With Warfarin: Results From the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Randomized Trial. *Circulation*. 2012;126(3):343–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.090464
17. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *European Heart Journal*. 2014;35(28):1888–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy557
18. National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death. Classification of Intervention. [Интернет] Available at: <https://www.ncepod.org.uk/classification.html>
19. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet J-P, Faraoni D, Fontana P et al. Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing

- ing elective surgeries and invasive procedures: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) – September 2015. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2017;36(1):73–6. DOI: 10.1016/j.accpm.2016.09.002
20. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2017;50(1):1–55. DOI: 10.1007/s10840-017-0277-z
 21. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R et al. Periprocedural Stroke and Bleeding Complications in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation With Different Anticoagulation Management: Results From the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) Randomized Trial. *Circulation*. 2014;129(25):2638–44. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006426
 22. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2015;36(28):1805–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv177
 23. Sticherling C, Marin F, Birnie D, Boriani G, Calkins H, Dan G-A et al. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *EP Europace*. 2015;17(8):1197–214. DOI: 10.1093/europace/euv190
 24. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2018;39(3):213–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419
 25. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
 26. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
 27. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–8. PMID: 1866765
 28. Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA, Hamid JS, Cogo E, Striffler L et al. Comparisons of Interventions for Preventing Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017;318(17):1687. DOI: 10.1001/jama.2017.15006
 29. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(6):1308–13. DOI: 10.1111/jth.13323
 30. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211

Поступила 17.10.18 (Received 17.10.18)