

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ ПО АКТУАЛЬНЫМ ВОПРОСАМ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ВВЕДЕНИЕ

Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) – группа лекарственных средств (ЛС) с доказано высокой эффективностью в снижении частоты тромбоэмболических осложнений и смертности, за счет уменьшения образования тромбина и активации тромбоцитов. Механизм их действия обеспечивает более устойчивый и направленный антикоагулянтный эффект, по сравнению с антагонистами витамина К (АВК) и не требует лабораторного мониторинга показателей коагуляции, в частности международного нормализованного отношения (МНО).

В течение последних десятилетий возможности антикоагулянтной терапии (АКТ) прогрессивно расширяются, предоставляя большее количество возможностей для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. При этом, в ряде случаев отсрочка с назначением ПОАК может привести к тяжелым осложнениям, в том числе летальному исходу и инвалидизации. Рациональное применение ЛС данного класса требует четкого понимания механизмов действия, показаний к назначению, абсолютных противопоказаний к использованию и возможных нежелательных явлений (НЯ). Более того, имеются некоторые особенности применения АКТ в различных популяциях больных, в том числе в виде проведения дополнительного обследования до инициации и во время лечения.

С учетом вышесказанного, «Евразийской Ассоциацией Терапевтов» была разработана специальная форма и проведен открытый онлайн-опрос врачей по актуальным вопросам применения и безопасности ПОАК в условиях реальной клинической практики.

Ссылка на проведенный онлайн-опрос:

<https://forms.yandex.ru/u/6660386d5d2a065aa1e5a4ff/>

Целью проведенного открытого онлайн-опроса являлось изучение личного мнения врачей относительно эффективности и безопасности ПОАК, а также особенностей опыта применения и сложностей при проведении АКТ в условиях реальной клинической практики.

27.06.2024 года состоялся совет экспертов, с участием лидеров мнений в области терапии, в ходе которого проводилось обсуждение полученных данных, в результате чего было разработано практическое заключение, в виде **«советов клиницисту»**, которые могут быть полезны в повседневной работе практикующего врача.

АНАЛИЗ ОПРОШЕННОЙ КОГОРТЫ ВРАЧЕЙ

- ✓ В открытом онлайн-опросе приняло участие более 500 врачей из 12 стран (приложение 1).
- ✓ Участники опроса из Российской Федерации представляли более 50 субъектов (приложение 2).
- ✓ Среди специалистов, прошедших онлайн-опрос, преобладали терапевты, кардиологи и врачи общей практики (суммарно – 81%). Всего было зарегистрировано 22 медицинские специальности (приложение 3).

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Важной целью проведенного опроса являлось определение актуальности и необходимости обсуждения темы АКТ, в связи с чем один из первых вопросов звучал как: «Назначаете ли вы в своей клинической практике ПОАК?».

Результаты продемонстрировали высокую частоту назначения ПОАК (рисунок 1), что может свидетельствовать о большом количестве пациентов, нуждающихся в данном лечении, а также широком применении АКТ опрошенными врачами. Таким образом, обсуждение вопросов эффективности и безопасности ПОАК в условиях реальной клинической практики представляется крайне актуальной задачей.



Рисунок 1. Частота назначения пероральных антикоагулянтов в клинической практике опрошенных специалистов.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

На следующем этапе было определено, какие показания к АКТ наиболее актуальны для опрошенных специалистов (рисунок 2). Абсолютное большинство респондентов отмечало такую патологию, как фибрилляция предсердий (ФП). Интересным является тот факт, что согласно полученным результатам, ишемическая болезнь сердца с синусовым ритмом, заболевание периферических артерий, в частности мультифокальный атеросклероз, а также профилактика тромбозов после оперативных вмешательств на коленных и тазобедренных суставах, являются состояниями, при которых в реальной клинической практике АКТ назначается реже всего. Вышесказанное несомненно должно учитываться при планировании образовательных мероприятий для практикующих врачей, с целью актуализации данных показаний.

По каким показаниям Вы назначаете пероральные антикоагулянты в своей клинической практике?

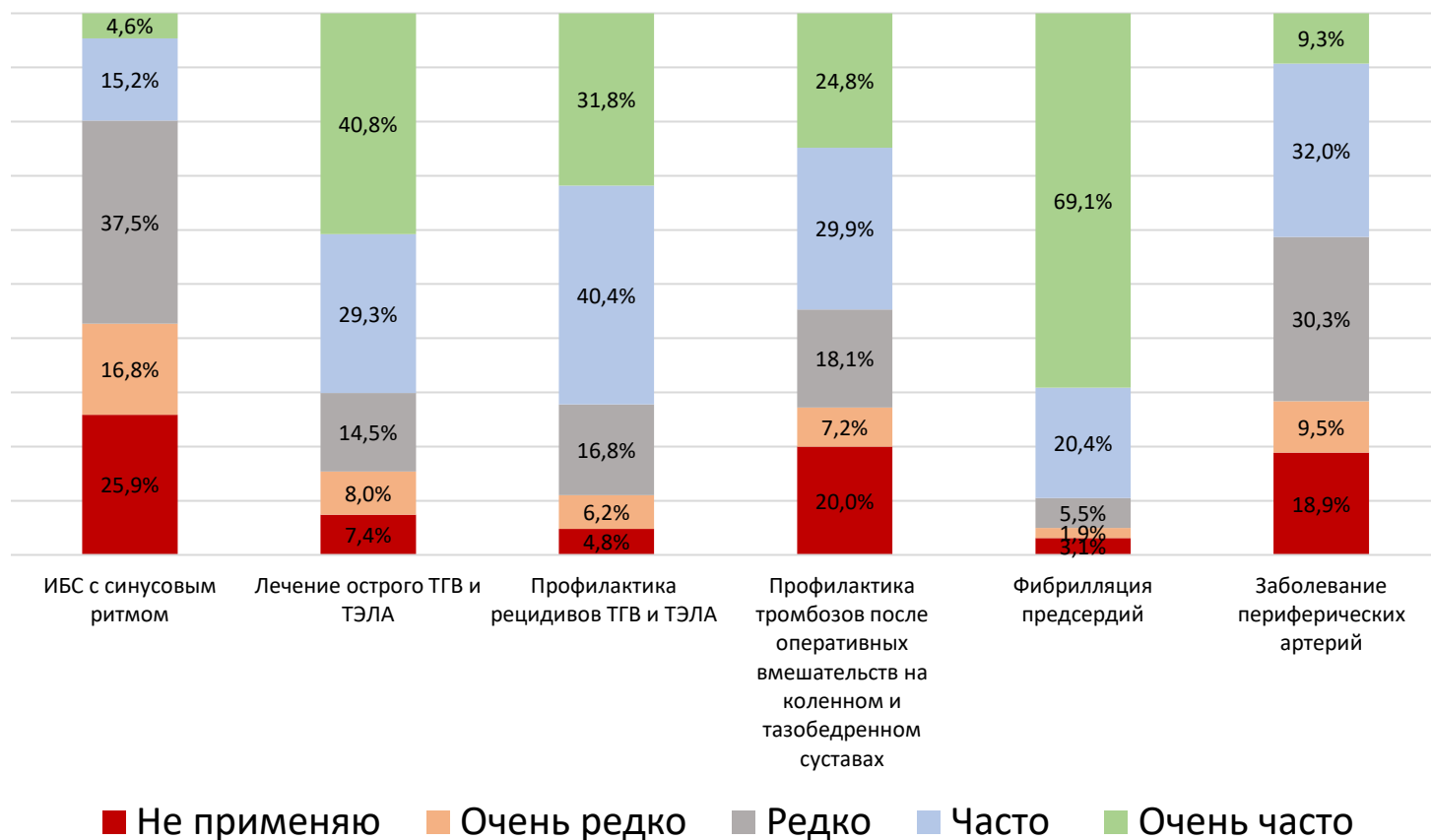


Рисунок 2. Частота применения пероральных антикоагулянтов по различным показаниям в клинической практике опрошенных специалистов.

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ТГВ - тромбоз глубоких вен; ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии.

Указывалась приблизительная частота назначения при выбранной(-ых) патологии(-ях): **очень редко** = не использую/почти не использую в лечении данной патологии;

редко = назначаю в 25% случаев;

часто = более 50% случаев данной патологии;

очень часто = почти всегда назначаю при данной патологии.

Таким образом, было определено, что рациональное и безопасное применение АКТ в когорте больных ФП является наиболее актуальной тематикой для опрошенных специалистов практического здравоохранения

ЛС из класса ПОАК нашли широкое применение в клинической практике, а их профиль эффективности и безопасности сопоставим и даже превосходит АВК по ряду показателей [1]. Так, по данным крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) **ривароксабан, аписабан, дабигатрана этексилат и эдоксабан** продемонстрировали высокую степень эффективности в профилактике инсульта и системных эмболий (СЭ) у пациентов с ФП [2-4]. Согласно метаанализу [5], включающему вышеуказанные работы, лечение данными препаратами ассоциировалось со снижением риска инсульта/СЭ на 19% и геморрагического инсульта на 51%.

При этом применение ривароксабана, апиксабана и дабигатрана этексилата, эдоксабана было связано со снижением смертности от всех причин. Более того, по сравнению с варфарином, прием ПОАК сопровождался незначимым уменьшением риска массивных кровотечений на 14% и значимым снижением вероятности внутримозговых кровотечений на 52%. Однако, было установлено, что терапия ПОАК приводила к увеличению риска желудочной и кишечных кровотечений (ЖКК) на 25% [5]. Представленные данные должны быть учтены при планировании и контроле АКТ.

Результаты клинических исследований и метаанализов безусловно играют первостепенную роль для выбора тактики ведения пациентов, в то же время многие практикующие врачи при принятии клинических решений ориентируются, в том числе, на личный опыт и мнение коллег. Поэтому, одной из целей проведенного опроса было изучение личного мнения клиницистов, непосредственно применяющих АКТ в своей повседневной работе. Исходя из полученных данных, можно утверждать о высокой оценке эффективности АКТ среди опрошенной когорты практикующих врачей (рисунок 3).

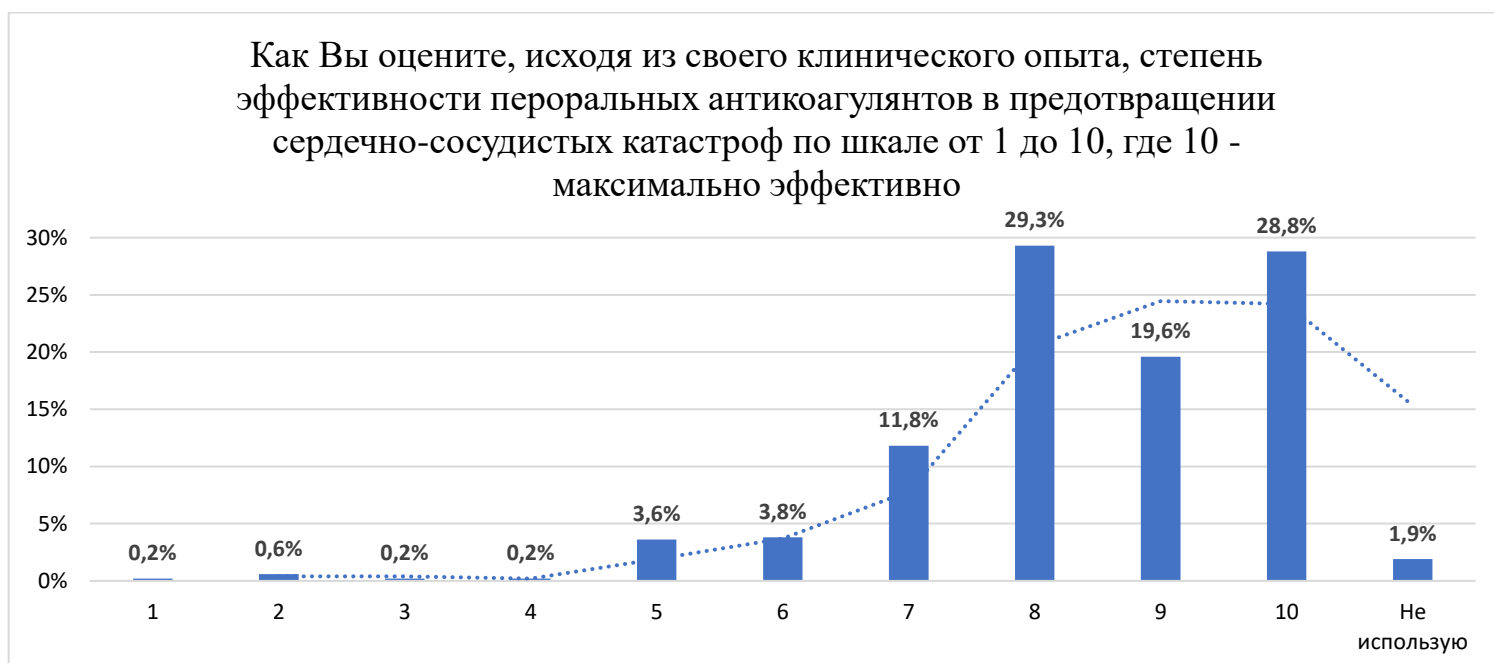


Рисунок 3. Оценка степени эффективности пероральных антикоагулянтов, исходя из личного клинического опыта опрошенных врачей.

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Немаловажным аспектом является рациональное и всеобъемлющее определение показаний и противопоказаний к проведению АКТ. Одним из этапов проведенного онлайн-опроса был анализ ключевых клинических параметров, на которые опираются практикующие врачи при назначении ПОАК. Согласно полученным результатам (рисунок 4), наиболее активно применяемые инструменты – это шкалы [CHA₂DS₂-VASc](#) и [HAS-BLED](#). Наряду с этим, такие факторы как возраст, риск кровотечений и ишемических событий, а также коморбидный фон пациента являются теми критериями, которые чаще всего учитываются при инициации и коррекции АКТ. Также опрошенные клиницисты считают важным оценивать предпочтения и возможности пациента, что, несомненно, может приводить к улучшению комплаентности и результатов лечения.

На какие характеристики пациента с ФП вы ориентируетесь в первую очередь при назначении/коррекции антикоагулянтной терапии?

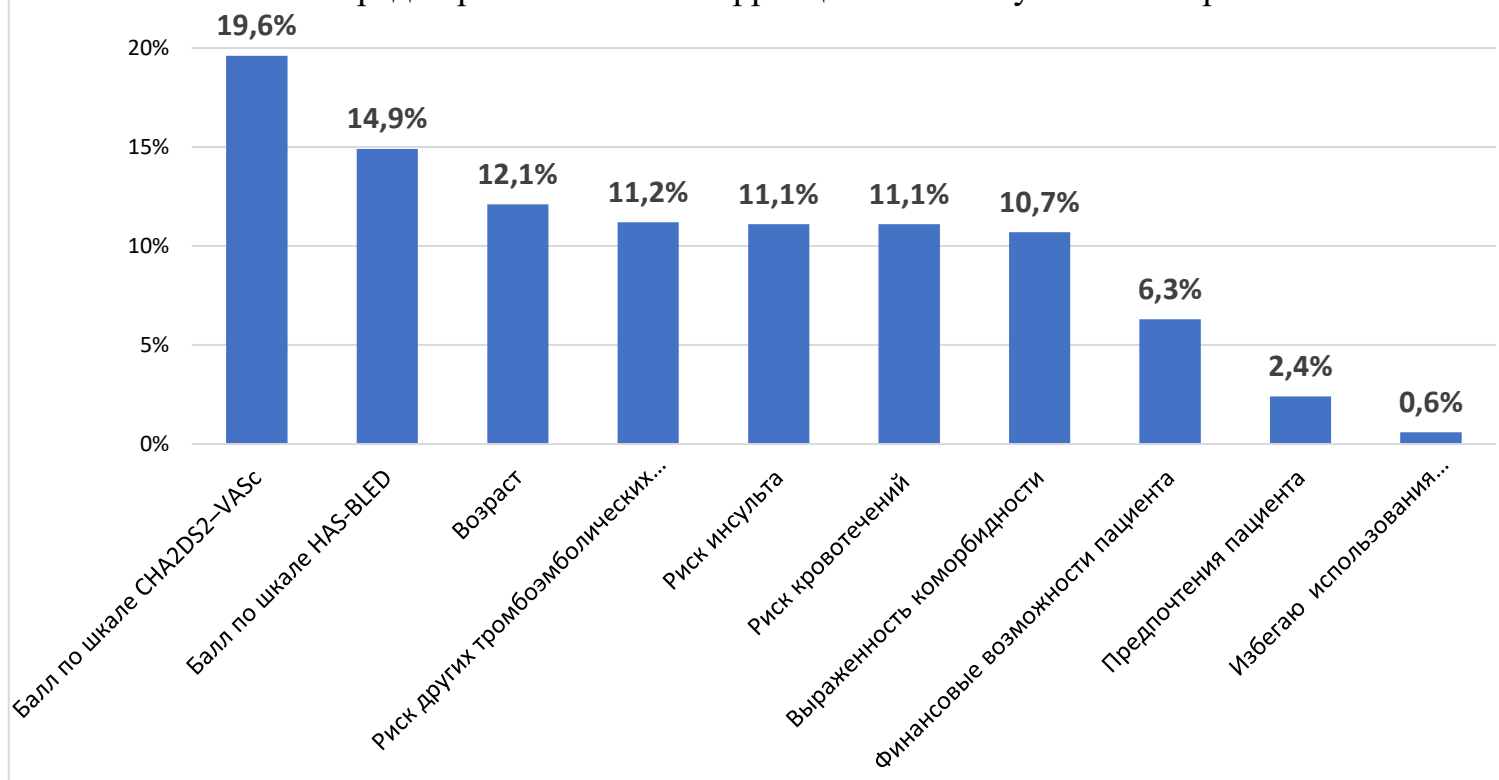


Рисунок 4. Ключевые параметры, оценка которых необходима при назначении/коррекции антикоагулянтной терапии, по мнению опрошенных практикующих врачей.

Совет клиницистам

В соответствии с текстом клинических рекомендаций российского кардиологического общества (РКО) [6] и других зарубежных научных сообществ [7-10], при рассмотрении вопроса об инициации АКТ пациенту с ФП, должно учитываться следующее:

- риск тромбэмболических осложнений с использованием шкалы [CHA₂DS₂-VASc](#);
- наличие немодифицируемых и модифицируемых факторов риска кровотечений;
- риск кровотечений с использованием шкалы [HAS-BLED](#);
- выбор ПОАК должен проводиться персонализировано, исходя из клинических характеристик, наличия факторов риска кровотечений и выраженности коморбидности пациента;
- при подборе ЛС важно учитывать ожидания, возможности и предпочтения больного.

Важно отметить, что несмотря на важность данного параметра, высокий риск кровотечений не является абсолютным противопоказанием к назначению АКТ. В таком случае рекомендовано проведение углубленного обследования пациента для поиска и устранения его потенциальных источников, а также модификации факторов риска [6,7].

Пациентам с неклапанной ФП, которые ранее не получали терапию, в качестве препаратов первой линии рекомендованы ПОАК ривароксабан, апиксабан или дабигатрана этексилат (при отсутствии абсолютных противопоказаний) [6,7].

Для профилактики инсульта, при отсутствии абсолютных противопоказаний, рекомендовано применение полных доз ПОАК (ривароксабан 20 мг в сутки, апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки, дабигатрана этексилат по 150 мг 2 раза в сутки) [6,7].

При наличии митрального стеноза умеренной или тяжелой степени, либо механического искусственного клапана сердца, рекомендовано применение АВК [6,7].

При лечении пациентов с неклапанной ФП в случае недостаточно эффективного и стабильного достижения целевых значений МНО на фоне терапии варфарином рекомендована замена на альтернативные препараты: ривароксабан, апиксабан или дабигатрана этексилат [6,7].

Непосредственно перед инициацией АКТ рекомендовано скрининговое обследование пациента для исключения патологии печени и почек, а также определения потенциальных источников кровотечений [6,7].

Обязательный объем обследования [6,7]:

- клинический анализ крови - гемоглобин, количество эритроцитов и тромбоцитов;
- биохимический анализ крови – печеночные трансаминазы (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза), общий белок, общий билирубин, креатинин;
- коагулограмма – определение МНО;
- клинический анализ мочи – исключение эритроцитурии, альбуминурии.

Абсолютно всем пациентам с ФП рекомендовано определение уровня креатинина в сыворотке крови, а также клиренса креатинина (КК), с целью выявления сопутствующей патологии почек [1-3,6-15]. КК предпочтительно рассчитывать по [формуле Кокрофта-Голта \(Cockcroft-Golt\)](#), в связи с использованием данной методики в крупных исследованиях, оценивавших эффективность и безопасность ПОАК [16-18]. Функциональные способности почек необходимо учитывать при изначальном выборе режима лечения и коррекции дозы ЛС в ходе динамического наблюдения. Снижение дозировки ривароксабана и апиксабана рекомендуется при лечении пациентов с тяжелой стадией хронической болезни почек (ХБП), в зависимости от степени нарушения их фильтрационной функции [6-10].

Таблица 1. Режимы дозирования пероральных антикоагулянтов в зависимости от функционального состояния почек [6-8].

		Ривароксабан	Апиксабан	Дабигатрана этексилат
Клиренс креатинина	>95 мл/мин	20 мг в сутки	2,5-5 мг 2 раза в сутки	150 мг 2 раза в сутки
	50-94 мл/мин	20 мг в сутки	2,5-5 мг 2 раза в сутки	150 мг 2 раза в сутки
	30-49 мл/мин	15 мг в сутки	2,5-5 мг 2 раза в сутки	110-150 мг 2 раза в сутки
	15-29 мл/мин	15 мг в сутки (с осторожностью)	2,5 мг 2 раза в сутки (с осторожностью)	Не применять
	<15 мл/мин (Гемодиализ)	Не применять	Не применять	Не применять

Дополнительное обследование пациента с ФП при наличии определенных клинических проявлений и/или факторов риска и/или данных анамнеза [6-10]:

- эзофагогастродуоденоскопия - эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), варикозно-расширенные вены пищевода и иная патология;
- видеокOLONоскопия - эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, варикозно-расширенные вены прямой кишки (геморрой) и иная патология;

- компьютерная томография/магнитно-резонансная томография головного мозга и интракраниальных артерий – кровоизлияния, сосудистые мальформации и иная патология;
- инструментальное исследование мочевыводящей системы – мочекаменная болезнь, воспалительные заболевания почек и иная патология;
- ультразвуковая доплерография сосудов – аневризма аорты и ее ветвей, а также иная патология;
- инструментальное исследование органов малого таза у женщин – миома матки и иная патология;
- осмотр гинеколога – диагностика дисфункциональных кровотечений и опухолевых образований;
- расширенный онкоскрининг.

К немногим абсолютным противопоказаниям к назначению ПОАК относятся [6,7]:

- активное кровотечение;
- некоторые сопутствующие заболевания (например, тяжелая тромбоцитопения или анемия, заболевания печени с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения и т. д.);
- недавнее кровотечение с высоким риском рецидива (например, внутричерепное кровоизлияние).

Для обеспечения максимальной эффективности и безопасности лечения, всем пациентам, получающим ПОАК необходим регулярный контроль показателей клинического и биохимического анализов крови. Это является чрезвычайно важным для своевременного выявления скрытых кровотечений, а также субклинического поражения печени и почек [6-10].

Таблица 2. Рекомендуемая частота лабораторного контроля у пациентов, длительно получающих терапию пероральными антикоагулянтами [6-10].

<i>Объем обследования: клинический анализ крови, уровень печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза), общего белка, общего билирубина, креатинина (с определением его клиренса), клинический анализ мочи.</i>	
1 раз в год	У всех пациентов, кроме перечисленных ниже
1 раз в 6 месяцев	≥75 лет, особенно больные со старческой астенией
1 раз в N месяцев	$N = \text{клиренс креатинина} / 10$ (применимо, если клиренс креатинина <60 мл/мин)
По потребности	Дополнительное обследование, если какое-либо патологическое состояние могло оказать влияние на функцию печени или почек

Таким образом, как минимум 1 раз в год (или чаще) следует проводить оценку адекватности и безопасности назначенного лечения, учитывающую вероятное проявление противопоказаний, необходимость коррекции дозы и прочее [6-10].

ПОДХОДЫ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ

Данные наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что пациенты пожилого возраста, а также лица с когнитивными нарушениями/деменцией, терминальной стадией ХБП и нарушением функции печени имеют повышенные риски ишемического инсульта, что требует их рациональной, в том числе и медикаментозной, профилактики [7,18,19].

Известно, что АКТ имеет определенные особенности, преимущества и сложности применения в некоторых группах пациентов. Целью очередного вопроса, на который было предложено

ответить практикующим врачам, был анализ наиболее сложных для курации категорий больных ФП. Наряду с пациентами, имеющими высокий риск кровотечений, большой процент опрошенных отметил группы с когнитивными нарушениями/деменцией, полиморбидностью, старческой астенией и пожилого возраста (рисунок 5).

Для каких групп пациентов с фибрилляцией предсердий выбор антикоагулянтной терапии вызывает наибольшие затруднения?

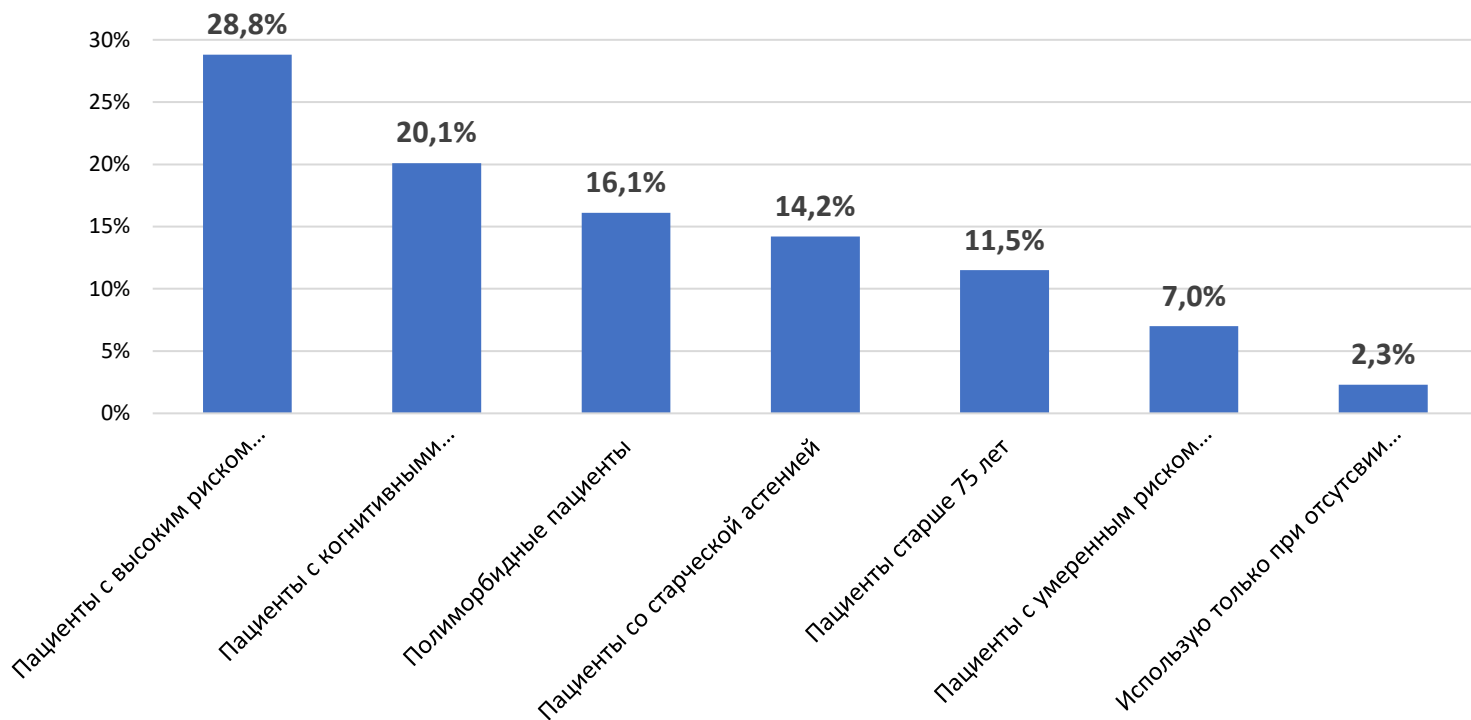


Рисунок 5. Наиболее сложные группы больных фибрилляцией предсердий для выбора антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике.

Группа 1. Пациенты с высоким риском кровотечений

Как было указано ранее, применение шкалы [HAS-BLED](#), является одним из ключевых действий при рациональном подборе АКТ. Известно, что оценка риска кровотечений, основанная исключительно на анализе отдельных факторов риска, является худшей стратегией, по сравнению с применением специализированных шкал, в которых, как правило, учитывается взаимодействие между ними [7,20-22]. Так, в систематическом обзоре, включающем 38 исследований, было показано, что именно показатель [HAS-BLED](#) был наиболее предпочтительным для прогнозирования риска кровотечений [23].

Учитывая возможные сложности в курации больных с высоким риском кровотечений и тромботических событий, в ходе проведенного опроса практикующим врачам было предложено выбрать предпочтительную лечебную тактику для данной когорты пациентов. Наиболее популярными вариантом являлась коррекция модифицируемых факторов риска, далее следовали выбор ПОАК в сниженной дозе и только за этим выбор препарата в полной дозе. При этом, почти 10% опрошенных рассматривали лечение антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел и т.д.) вместо антикоагулянтов. Наименее предпочтительным являлось динамическое наблюдение без назначения антитромботической терапии (рисунок 6).

Какова Ваша тактика в отношении профилактики сердечно-сосудистых катастроф при выявлении высокого риска кровотечений у пациента с впервые выявленной фибрилляцией предсердий?

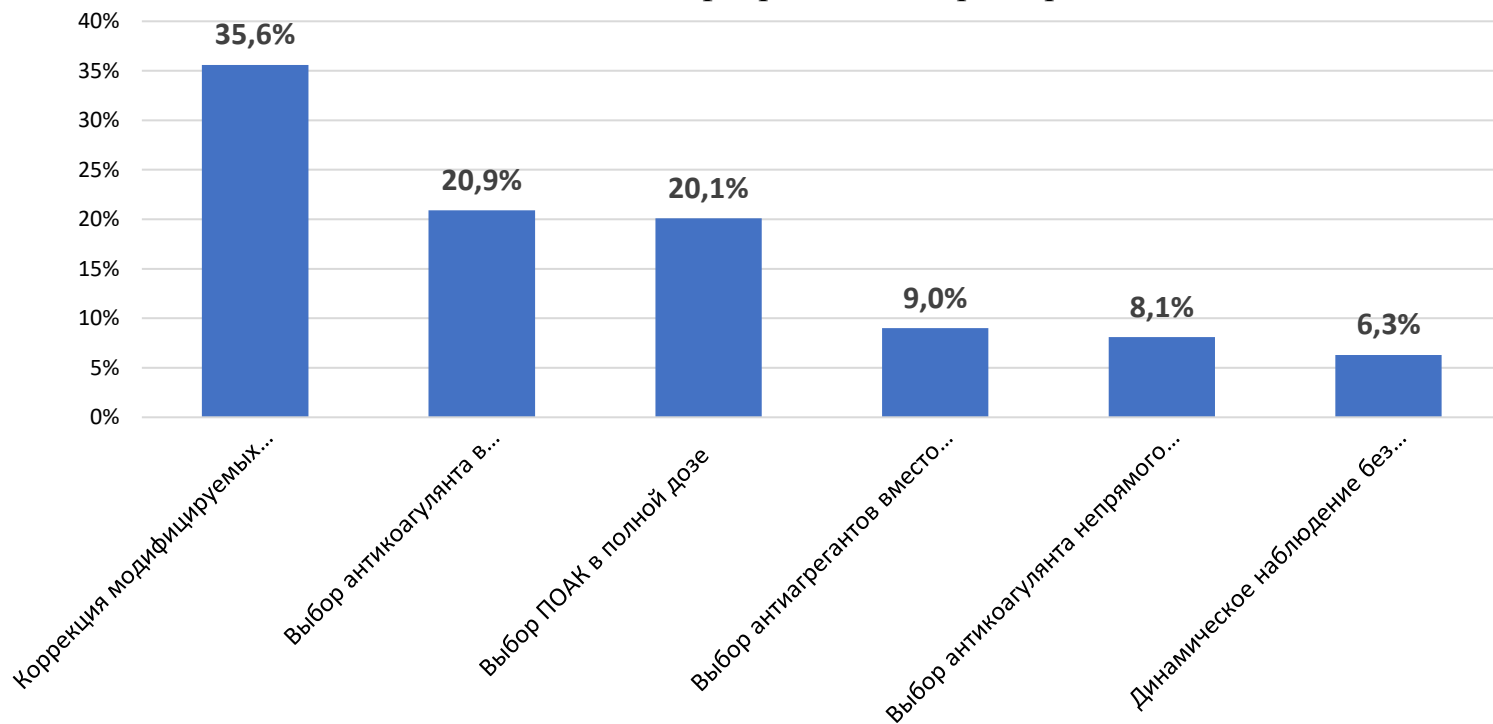


Рисунок 6. Предпочтительная тактика среди опрошенных врачей, в отношении профилактики сердечно-сосудистых катастроф при выявлении высокого риска кровотечений у пациента с впервые выявленной фибрилляцией предсердий.

Стоит еще раз обозначить, что абсолютно всем пациентам перед назначением АКТ необходимо оценивать риск кровотечений, а также определять немодифицируемые и модифицируемые факторы риска (приложение 4) [6,7].

При этом высокий показатель риска кровотечения не должен являться причиной отказа от назначения ПОАК. Вместе с тем, данная оценка необходима для формирования группы пациентов, которые нуждаются в более тщательном наблюдении [24,25]. Наряду с этим, определение риска кровотечений предоставляет собой ключевую информацию для рационального ведения больных, получающих АКТ, за счет концентрации внимания врача на модифицируемых факторах, которые необходимо корректировать, контролировать и переоценивать при каждом визите. За пациентами из группы высокого риска, у которых зарегистрировано наличие немодифицируемых факторов следует наблюдать более пристально, чаще приглашая на консультации в лечебное учреждение [24,25].

Показатель риска кровотечений является динамичным, в то время как контроль его колебаний, особенно в первые 3 месяца АКТ, является более сильным предиктором массивных кровотечений, по сравнению с его однократной исходной стандартной оценкой. По данным Chao T.F. и соавт. [24], вероятность возникновения данного осложнения была значимо выше среди пациентов, у которых в ходе курации изменялся профиль риска. В исследовании mAFA-II мониторинг шкалы [HAS-BLED](#) был ассоциирован с меньшим количеством массивных кровотечений, смягчением модифицируемых факторов риска и более частым применением ПОАК, в то время как менее интенсивный контроль был связан с нарастанием количества

геморрагических событий и снижением количества пациентов, получающих АКТ на 25% в течение 1 года [26].

Зачастую при выборе терапии пациентам с ФП и высоким риском кровотечений практикующие врачи стремятся выбрать наиболее безопасный ПОАК. Однако, прямых сравнительных исследований между различными ЛС данного класса не проводилось. Нерациональным подходом является сопоставление результатов РКИ с различным дизайном. Так, например, в исследовании ривароксабана ROCKET AF [1,27] 62% пациентов изначально имели высокий риск кровотечений по шкале [HAS-BLED](#) (больше 3 баллов), в результате большие ЖКК регистрировались у 3,2% пациентов. При этом в исследовании апиксабана ARISTOTLE [3,28] только 23% включенных пациентов характеризовались высоким геморрагическим риском, в то время как конечный риск ЖКК составил лишь 1,4%. Однако, если проанализировать результаты исследования ривароксабана XANTUS [29], где средний балл по [HAS-BLED](#) был такой же, как в ARISTOTLE, то частота ЖКК составит 0,7% в год против 0,8% в год в исследовании апиксабана.

Еще одной проблемой реальной клинической практики является нерациональное и неоправданное снижение дозы антикоагулянтов [30], что приводит к увеличению вероятности инсульта, СЭ, госпитализаций и смерти. Терапию ПОАК следует оптимизировать на основании профиля эффективности и безопасности каждого из ЛС в различных подгруппах пациентов.

Более того, по данным проведенного опроса, каждый десятый клиницист отмечал возможность отказа от АКТ в пользу применения антиагрегантов. Однако, согласно тексту клинических рекомендаций по ведению больных с ФП, ни ацетилсалициловая кислота, ни клопидогрел не рекомендованы для профилактики инсульта и СЭ [6,7]. В то же время необходимо избегать регулярного совместного применения антиагрегантов или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов, длительно получающих ПОАК.

Совет клиницистам

В первую очередь риск кровотечений определяется данными анамнеза пациента и степенью выраженности коморбидности, а не применяемым ЛС. Следовательно, первоочередной задачей становится поиск и коррекция модифицируемых факторов риска.

Назначение ПОАК пациентам с неклапанной ФП и высоким риском кровотечений является предпочтительной терапевтической тактикой, по сравнению с лечением варфарином.

Выбор ПОАК в сниженной дозе при высоком риске кровотечений в некоторых клинических ситуациях может быть обоснован (например, снижение КК, проведенное чрескожное вмешательство с установкой стента и т.д., а также комбинация нескольких факторов), но в отсутствие подобных оснований у большинства больных – нет.

Не следует ориентироваться на отдельные параметры, например исключительно на возраст пациента или балл по шкале [HAS-BLED](#).

Замена антикоагулянтов на антиагреганты с целью снижения рисков кровотечений у пациентов с ФП противоречит международным клиническим рекомендациям и не должна применяться в клинической практике.

Динамическое наблюдение без назначения АКТ, при наличии показаний к инициации лечения, также не является предпочтительной тактикой, по причине высокого риска тромбоземболических осложнений.

В случае абсолютных противопоказаний к АКТ у пациента с ФП следует рассмотреть возможность проведения хирургической окклюзии ушка левого предсердия.

Группа 2. Пациенты 75 лет и старше

Распространенность ФП прогрессивно увеличивается с возрастом, в то время как он является независимым фактором риска неблагоприятных исходов при данной патологии [31-34]. Лечение пациентов старшей возрастной группы является непростой задачей, по причине увеличения количества и тяжести сопутствующих заболеваний, а также полипрагмазии, что может приводить к росту количества противопоказаний и межлекарственных взаимодействий. Данные исследования ВАФТА (Бирмингемское исследование по лечению ФП у пожилых пациентов со средним возрастом участников — 81,5±4,2 года) [35] и результаты анализа базы данных Medicare [36] подтверждают значимую пользу от проведения АКТ в группе лиц старшего возраста. У пожилых пациентов регистрируется более высокий риск развития инсульта, в связи с чем положительный эффект лечения становится более значимым [5,31,33,35-38]. Таким образом, в данной группе пациентов рекомендован комплексный подход к лечению ФП и индивидуальный подбор дозы препаратов с оценкой сопутствующей патологии [6,7].

В исследовании ривароксабана ROCKET AF [1], была включена значительная доля пациентов 75 лет и старше (44%) с медианой возраста 73 года (что сопоставимо со средним возрастом пациента с ФП в Российской клинической практике - 72 года [40,41]). Согласно результатам субанализа ROCKET AF, профили эффективности и безопасности ривароксабана не зависели от возраста больных ФП [42]. В другом исследовании ривароксабана SAFIR AC, куда включались пациенты старше 80 лет, было продемонстрировано, что риск кровотечений при приеме препарата был ниже на 47%, по сравнению с АВК [39].

Совет клиницистам

В группе пациентов старше 75 лет рекомендован комплексный подход к терапии ФП, в особенности индивидуальный подбор дозы препаратов с оценкой выраженности сопутствующей патологии.

С учетом результатов исследований ROCKET AF и SAFIR AC у пациентов данной группы применение в качестве АКТ препарата ривароксабан является предпочтительным выбором в российской клинической практике.

Группа 3. Пациенты со старческой астенией

Старческая астения и повышенный риск падений [43-45] не перекрывают преимуществ АКТ, учитывая небольшую абсолютную вероятность кровотечения, что подтверждают данные крупных регистров, рандомизированных и наблюдательных исследований, а также метаанализов [5,35,36,46-56]. При этом антиагреганты не являются ни более эффективными, ни более безопасными, чем любой из антикоагулянтов [55]. В то же время, было показано, что ПОАК имеют лучший профиль эффективности и безопасности, по сравнению с варфарином [35,42,53-55,57-66], а их прием в сниженной дозе сопровождается нарастанием количества неблагоприятных исходов ФП [38,67-69].

Совет клиницистам

ПОАК имеют лучший профиль эффективности и безопасности, по сравнению с варфарином. Недопустимо необоснованное уменьшение дозы ЛС, так как это может привести к снижению эффективности АКТ в предотвращении неблагоприятных исходов ФП.

Группа 4. Пациенты с когнитивными нарушениями

Старческая деменция и когнитивные нарушения ассоциированы с низкой частотой применения АКТ и более высокой смертностью. На поздних этапах развития деменции пациенты становятся зависимыми от лиц, осуществляющих уход, и именно возможность его правильной организации определяет продолжительность и качество их жизни [70]. Кроме того, было показано, что ФП является непосредственным фактором риска развития деменции. В результате кросс-секционного исследования ARIC-NCS легкие или тяжелые когнитивные нарушения наблюдались почти у 40% пациентов с ФП [71]. Связь заболевания с когнитивными нарушениями и деменцией у пациентов без клинически манифестного инсульта в анамнезе может быть частично обусловлена бессимптомными инфарктами головного мозга [72], а также различными гемодинамическими нарушениями [73].

Пациенты данной группы требуют особого внимания в отношении приверженности и безопасности АКТ. У лиц с деменцией необходимо оценивать способности понимать и принимать решения, относительно лекарственного лечения, с четким разъяснением рисков развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений [74].

Совет клиницистам

Важное значение имеет соблюдение режима приема препаратов, в связи с чем их двукратный прием в сутки является одним из факторов, негативно влияющим на комплаентность. В этой связи могут быть удобными однократный прием в сутки, таблетница на неделю, электронные и бумажные напоминания, а также календарная упаковка [74,75]. Стоит отметить, что из всех представленных на российском рынке ПОАК только ривароксабан имеет однократный режим дозирования и календарную упаковку, что может способствовать повышению приверженности к терапии.

У пациентов с деменцией возможно рассматривать возможность измельчения лекарственных форм и перемешивания их с водой и жидким питанием, что может принести пользу в лечении больных, испытывающих затруднения при глотании пищи. Наконец, необходимо активно обучать как пациента, так и ухаживающих лиц, правилам приема препаратов и действиям, которые необходимо предпринимать при пропуске или передозировке ЛС.

Группа 5. Полиморбидные пациенты

ХБП является одной из самых частых сопутствующих патологий при ФП [76,77]. По данным регистра ORBIT AF, у 30% пациентов с ФП регистрировалась ХБП III-V стадий [77]. В результате анализа отечественного регистра РЕКВАЗА, было показано, что примерно половина пациентов с ФП имела сопутствующую патологию почек [40]. По сравнению с больными, изолированно страдающими ФП или ХБП, у пациентов с их сочетанием отмечается повышение вероятности инсульта и смертности из-за повышения вероятности развития как тромбоэмболических осложнений, так и кровотечений [78]. При этом выбор антикоагулянта – сложная задача, в связи с нарастающим риском осложнений, а также нарушением элиминации препарата и его влиянием на состояние почек. В настоящее время сведения о безопасности и эффективности использования АКТ у пациентов со сниженной клубочковой фильтрацией ограничены, в то время как данные для группы больных терминальной стадией ХБП практически отсутствуют.

При умеренной стадии ХБП (КК 30–49 мл/мин) безопасность и эффективность ПОАК, по сравнению с варфарином, соответствует таковой у пациентов без ХБП [79-82]. Данные наблюдательных исследований предполагают возможное снижение риска кровотечений у лиц,

страдающих терминальной стадией ХБП, получающих ПОАК, в сравнении с АВК [83,84], при этом не обнаружено доказательств снижения частоты ЭС [85,86]. В то же время, РКИ [86], включившее пожилых пациентов с ФП и ХБП С4 или устойчивым снижением КК до 15-29 мл/мин продемонстрировало, что применение ривароксабана ассоциировалось с более низкой частотой развития клинически значимых кровотечений по ISTH, в сравнении с терапией варфарином -на 38%, при сопоставимом профиле эффективности.

Пациенты с нарушением функции печени могут подвергаться более высокому риску кровотечений при приеме АВК и, возможно, в меньшей степени при приеме ПОАК [87]. Ведение больных ФП с заболеваниями печени является сложной задачей из-за увеличенной вероятности развития не только геморрагических осложнений (связанных со снижением ее синтетической функции, тромбоцитопенией и варикозно-расширенными венами ЖКТ), но и ишемических событий [88,89]. Обсервационные исследования не подтвердили опасений по поводу назначения АКТ при патологии печени [87]. Так, в наблюдении, включавшем больных ФП и фиброзом печени, не наблюдалось увеличения количества кровотечений при приеме ПОАК, по сравнению с АВК [90]. Таким образом, у пациентов с тяжелым поражением печени (цирроз) снижение вероятности возникновения ишемического инсульта может перевешивать риск кровотечений [90,91].

Таблица 3. Режимы дозирования пероральных антикоагулянтов у пациентов, страдающих циррозом печени [6,7].

		Ривароксабан	Апиксабан	Дабигатрана этексилат
Класс по Чайлд-Пью	A	Снижение дозы не требуется	Снижение дозы не требуется	Снижение дозы не требуется
	B	Не применять	Применять с осторожностью	Применять с осторожностью
	C	Не применять	Не применять	Не применять

Совет клиницистам

Полиморбидные пациенты требуют особого подхода при назначении и проведении АКТ. Важно помнить, что у пациентов с ФП, получающих АКТ, нарушения функции печени повышают риск геморрагических осложнений, в то время как патология почек – вероятность как тромботических событий, так и кровотечений. Однако основные постулаты остаются прежними: больные ФП нуждаются в профилактике системных тромбоэмболий, в особенности инсульта, для чего необходимо назначать и применять АКТ, предпочтительно с использованием ПОАК, в рационально подобранной максимально безопасной дозе.

СЛОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Для уточнения возможных сложностей, с которыми сталкиваются клиницист и пациент при проведении АКТ, был разработан и опубликован следующий вопрос (рисунок 7). Наряду с экономическими аспектами, наиболее часто были отмечены межлекарственные взаимодействия и НЯ терапии.

Что вызывает наибольшие сложности применения пероральных антикоагулянтов в Вашей клинической практике?

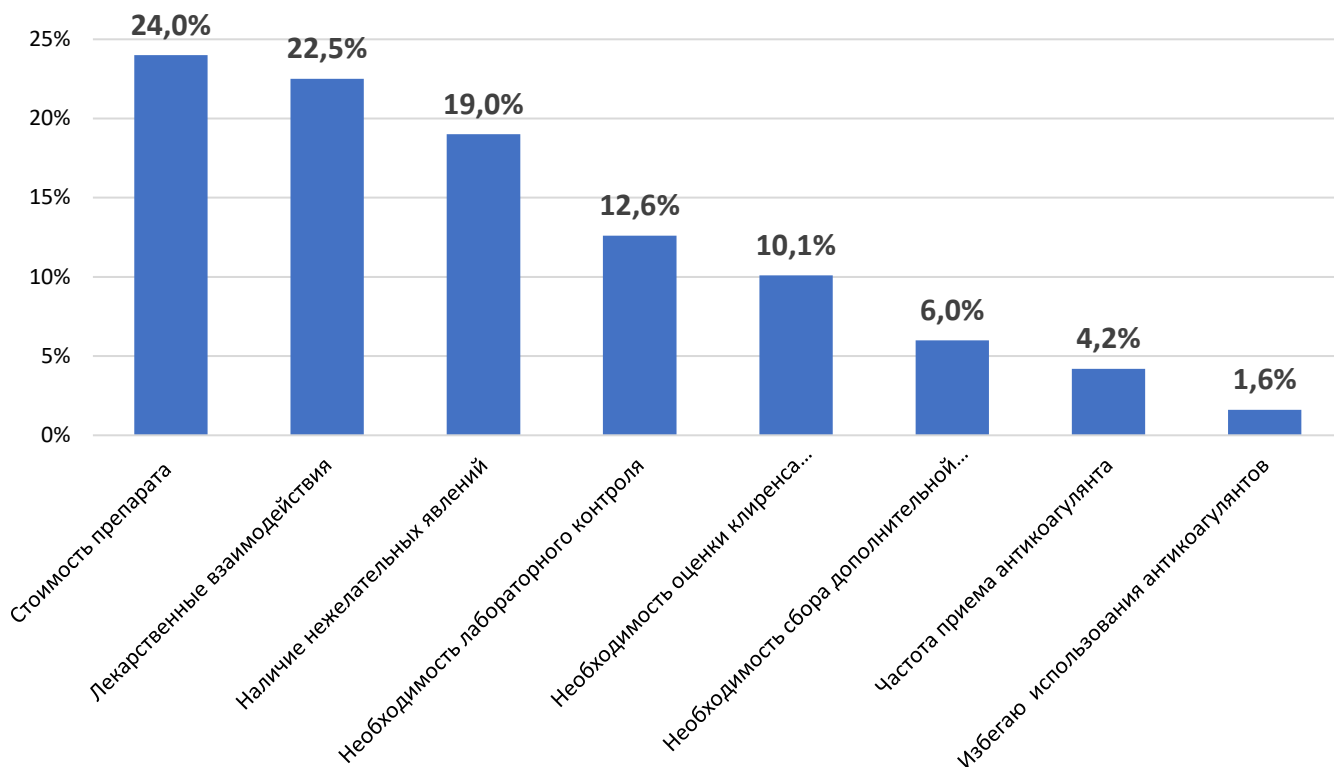


Рисунок 7. Факторы, которые вызывают наибольшие сложности при применении пероральных антикоагулянтов в клинической практике опрошенных врачей.

Одним из ключевых факторов, касающихся проблемы стоимости препаратов, является правильно выстроенная коммуникация врача с пациентом, направленная на обсуждение важности и необходимости АКТ, ее роли в улучшении качества и продолжительности жизни пациента с ФП, а также снижении риска СЭ и инвалидизации. Для этого могут быть полезны такие инструменты, как различные информационные раздаточные материалы, например, «Памятки для пациентов». Кроме того, стоит рассматривать возможность назначения ПОАК по какой-либо из программ «Льготного лекарственного обеспечения», которые существуют в Российской Федерации.

Совет клиницистам

ПОАК не имеют межлекарственных взаимодействий с большинством ЛС для лечения сердечно-сосудистой патологии, в отличие от АВК. Однако, при приеме таких фармакологических средств, как карбамазепин и кетоконазол, прием варфарина более предпочтителен, чем назначение ривароксабана, дабигатрана этексилата и апиксабана (приложение 5) [6].

При определении потенциального межлекарственного взаимодействия следует по возможности скорректировать сопутствующую терапию, не отменяя АКТ. Решение о замене/отмене/снижении дозы сопутствующего препарата должно приниматься при согласовании тактики с соответствующим специалистом [92].

Примерно каждый пятый опрошенный врач отметил, что в его работе наличие НЯ при приеме ПОАК вызывает сложности при их назначении и дальнейшем проведении лечения. Целью следующего вопроса было уточнение тех лекарственных реакций, которые чаще всего регистрировали опрошенные специалисты в своей клинической практике. Среди предложенных вариантов, «досаждающие» кровотечения являлись самой актуальной проблемой (рисунок 8).

Сталкивались ли Вы с нежелательными явлениями при использовании пероральных антикоагулянтов?

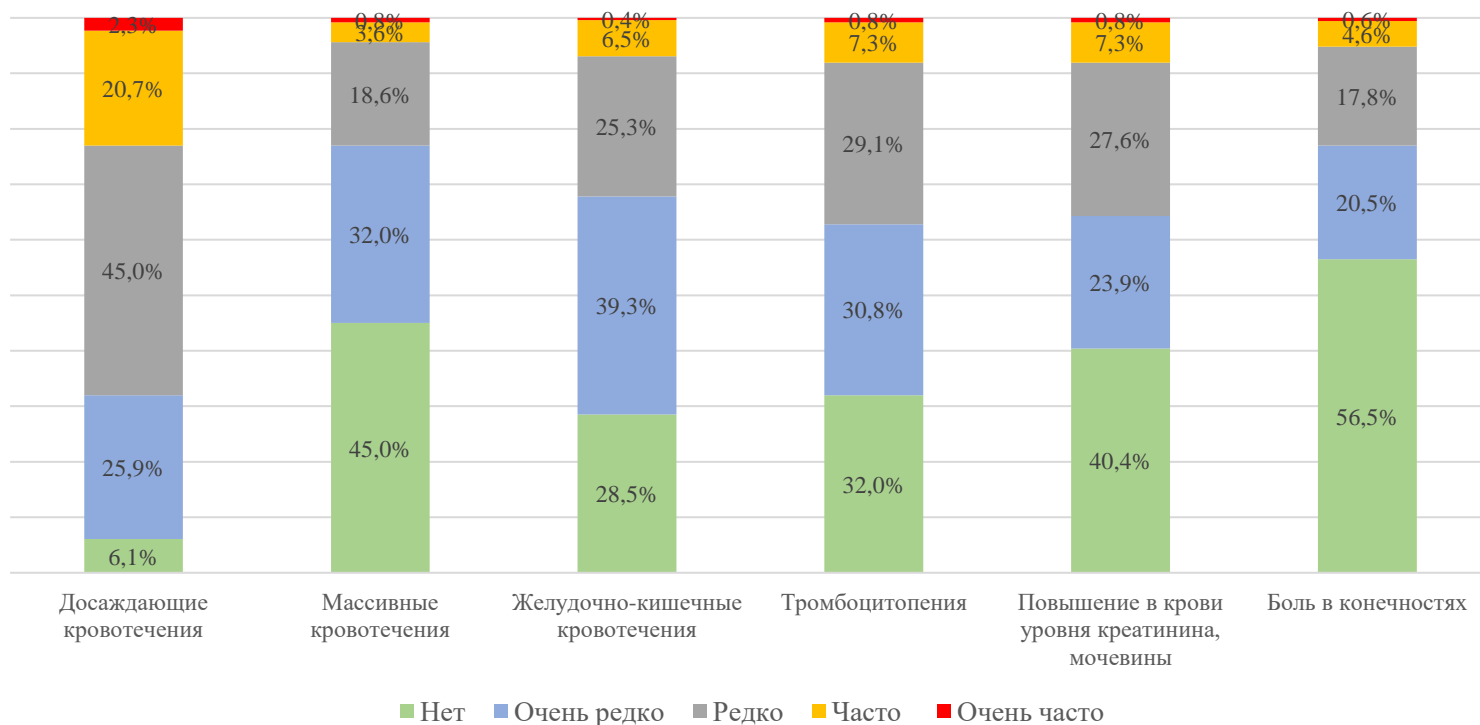


Рисунок 8. Частота встречаемости нежелательных явлений на фоне терапии пероральными антикоагулянтами в клинической практике опрошенных специалистов.

Примечание: под «досаждающими» кровотечениями подразумевались: подкожные гематомы, носовые кровотечения, кровотечения из десен, небольшие желудочно-кишечные кровотечения, гематурия, относящаяся к небольшим кровотечениям

Указывалась приблизительная частота наблюдения нежелательных явлений:

очень редко = менее 10% случаев использования;

редко = встречается в 11–25% случаев использования;

часто = 26–75% случаев использования;

очень часто = более 75% случаев использования.

При развившемся кровотечении на фоне проведения АКТ в первую очередь необходимо оценить его выраженность (приложение 6), с целью определения дальнейшей тактики относительно продолжения приема ПОАК [6,92].

К «досаждающим» кровотечениям можно отнести [6,92]:

- носовое кровотечение;
- кровотечение из десен;
- мелкие гематомы;

- небольшие ЖКК;
- гематурия.

Небольшие кровотечения, вызывающие у пациента дискомфорт и страх развития более серьезных осложнений, являются одной из основных причин прекращения приема ПОАК [93]. Однако, они чаще всего не представляют серьезной угрозы здоровью и не влияют на долгосрочный прогноз [94]. В исследовании O'Brien и соавт. [94] показали, что частота «досаждающих» (носовых, геморроидальных, подкожных гематом) кровотечений при приеме антикоагулянтов составляла 20%, при этом более чем в 96% случаев терапию удалось продолжить. Более того, наличие данного осложнения не влияло на вероятность возникновения массивного кровотечения в течение следующих 6 месяцев (отношение рисков=1,04; 95% доверительный интервал 0,68–1,60). Таким образом, можно утверждать, что небольшие кровотечения относятся к группе неприятных, но не угрожающих жизни НЯ, не требующих прекращения АКТ.

Совет клиницистам

Механизм действия ПОАК не предполагает прямого повреждающего действия на сосудистую стенку, слизистые оболочки и другие ткани организма, поэтому их прием может вызвать кровотечение в случае наличия предрасполагающих факторов. Непосредственными причинами могут являться модифицируемые и потенциально модифицируемые факторы риска (приложение 4) [6,7]. Основная задача лечащего врача – определить и постараться их устранить, не прерывая АКТ. При «досаждающих» кровотечениях может быть достаточно отложить или пропустить прием одной дозы ПОАК до его купирования, а в случаях развития более крупных геморрагических осложнений – использовать локальные методы их остановки, а затем возобновить ПОАК после ликвидации причины и достижения гемодинамической стабильности пациента. Решение о точном сроке возобновления АКТ после развития данного НЯ должно быть основано на соотношении «польза-риск» [6,7,92].

Замена ПОАК в случае развития кровотечений не показана, так как данное НЯ является общим для всех представителей данного класса препаратов. Важную роль в эффективности и безопасности АКТ имеет правильно выстроенная коммуникация с пациентом и разъяснение ему необходимости продолжения терапии с предоставлением информации о потенциальных рисках, которые могут быть связаны с ее отменой [6,7,92].

В 2019 году Совет экспертов «Евразийской Ассоциации Терапевтов» разработал [алгоритм для профилактики и снижения риска кровотечений у пациентов с ФП, получающих ПОАК](#) (рисунок 9) [92].



Рисунок 9. [Алгоритм](#) оценки и модификации факторов риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию пероральными антикоагулянтами. Совет экспертов Евразийской Ассоциации Терапевтов, 2019 г. [92]

ЖКК — хорошо известное осложнение на фоне приема ПОАК [95,96]. Однако, как показали результаты опроса в реальной клинической практике, большинство врачей, если и встречаются с ЖКК, то редко или очень редко. Важно отметить, что согласно данным литературы, источник кровотечения при дообследовании удается выявить более чем в 50% случаев [97]. Инфекция *H. Pylori* и бесконтрольный прием НПВП могут являться причиной эрозивно-язвенного поражения ЖКТ, что, в свою очередь, увеличивает риск развития кровотечений [92].

Совет клиницистам

В случае наличия оснований предполагать, что у пациента есть высокий риск ЖКК следует провести дообследование, направленное на выявление факторов риска кровотечений и предпринять меры по их модификации.

При состоявшемся и рецидивирующем ЖКК важно выявить его источник и предпринять меры по его устранению, а также провести обязательный комплекс обследования, включающий в себя исключение анемии, эзофагогастроуденоскопию с целью верификации *H.pylori*, исключения язвенной болезни желудка/двенадцатиперстной кишки. Значимым элементом диагностического поиска является выполнение видеоколоноскопии, поскольку у пациентов, получающих ПОАК, увеличивается риск кровотечений даже на ранней стадии онкологического процесса в кишечнике [92].

После устранения осложнения рекомендуется возобновить прием ЛС, поскольку эта стратегия связана со снижением риска СЭ и неблагоприятного исхода [98,99].

Тромбоцитопения может быть следствием АКТ и приводить к повышению риска кровотечений [6,7]. Как уже было сказано ранее, перед инициацией и во время проведения лечения следует контролировать уровни гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов [6,7]. Принятие решения о применении ПОАК у пациентов с количеством тромбоцитов <100/мкл требует мультидисциплинарного подхода с участием гематолога, учитывая риски тромботических осложнений и кровотечений, а также устранения модифицируемых факторов.

Заключительной целью проведенного онлайн-опроса являлось изучение опыта практикующих врачей, относительно частоты НЯ при проведении АКТ. Исходя из результата, можно утверждать о высокой степени доверия и безопасности данного вида лекарственного лечения среди опрошенной когорты практикующих врачей (рисунок 10).

Как Вы оцените, исходя из своего клинического опыта, степень безопасности пероральных антикоагулянтов по шкале от 1 до 10, где 10 - максимально безопасно

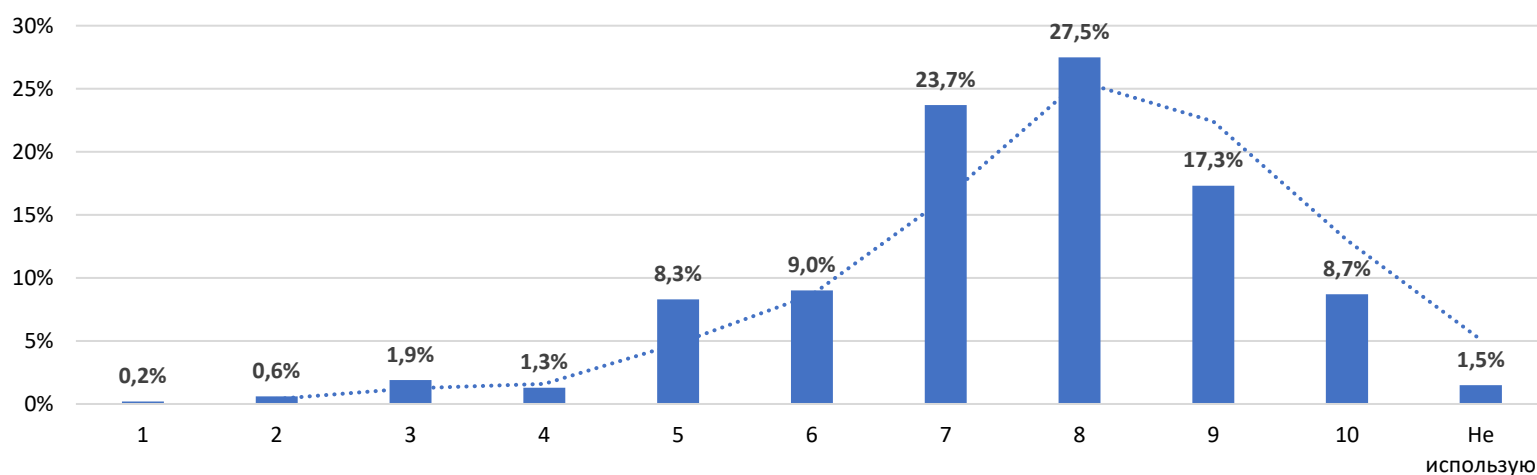


Рисунок 10. Оценка степени безопасности пероральных антикоагулянтов, исходя из клинического опыта опрошенных врачей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного открытого онлайн-опроса было определено, что рациональное и безопасное применение АКТ в когорте больных ФП является наиболее актуальной тематикой для специалистов практического здравоохранения. ПОАК, как терапевтическое средство активно используется в клинической практике. Врачи, прошедшие онлайн опрос высоко оценивают профиль эффективности и безопасности данного класса ЛС, при этом отмечая некоторые сложности в назначении и коррекции АКТ.

В данном документе собраны предложенные экспертами практические «советы клиницисту», которые могут быть полезны для практикующих врачей, применяющих в своей клинической практике ПОАК в качестве АКТ, в частности у пациентов, страдающих ФП.

ПРИЛОЖЕНИЯ

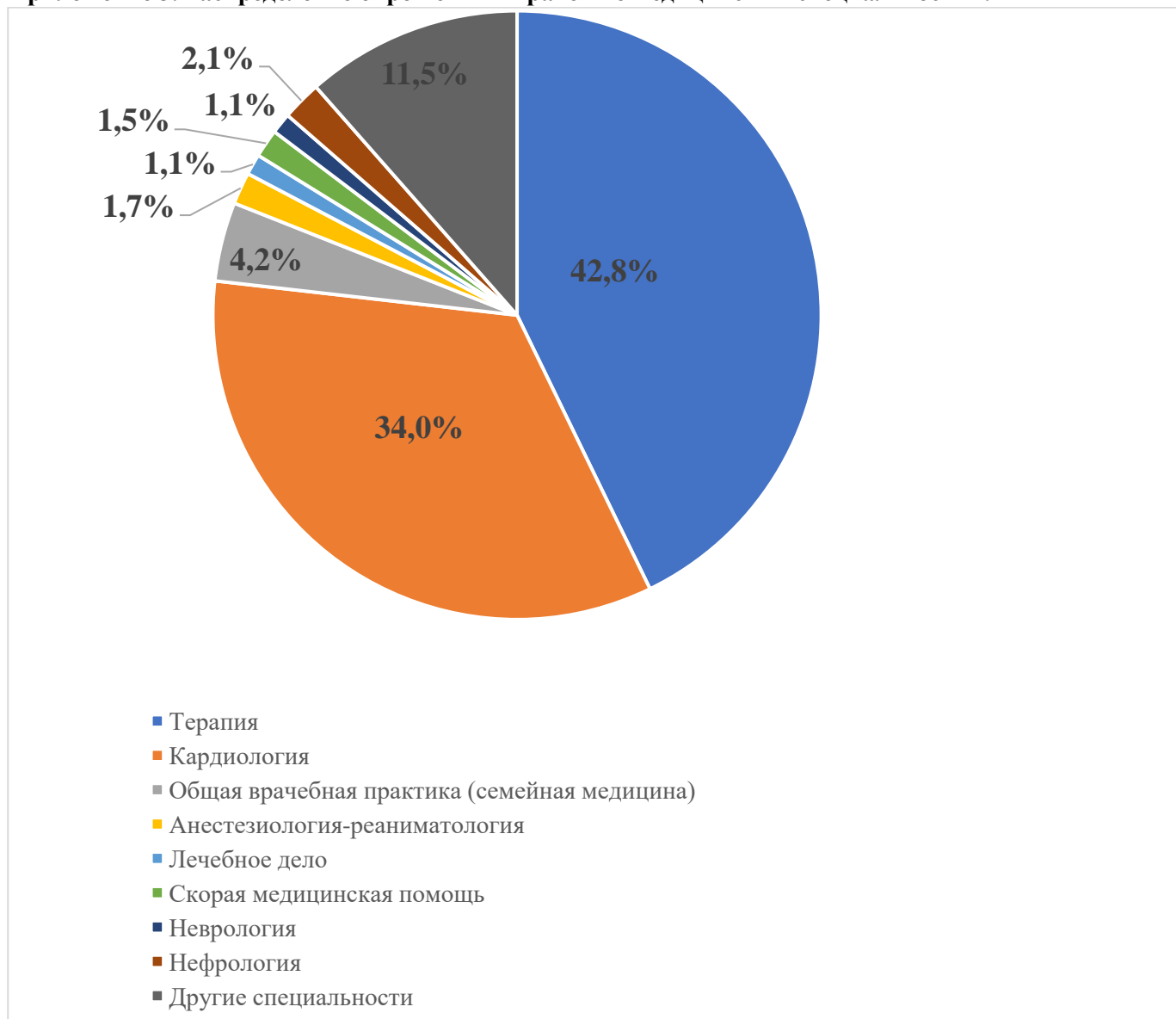
Приложение 1. География проведенного онлайн-опроса.

Регион	Количество респондентов
Российская Федерация	81,0%
Республика Казахстан	4,4%
Республика Беларусь	4,1 %
Республика Узбекистан	3,5%
Кыргызская Республика	3,1%
Республика Армения	2,1%
Мексика	0,6%
Республика Молдова	0,4%
Испания	0,2%
Азербайджанская Республика	0,2%
Республика Таджикистан	0,2%
Греция	0,2%

Приложение 2. Субъекты Российской Федерации с наибольшим количеством опрошенных врачей.

Субъект Российской Федерации	Количество респондентов
Москва	15,4%
Санкт-Петербург	5,1%
Новосибирская область	2,5%
Нижегородская область	1,7%
Свердловская область	1,7%
Красноярская область	1,7%
Саратовская область	1,7%
Самарская область	1,5%
Республика Башкортостан	1,3%
Краснодарский край	1,1%
Другие субъекты	66,3%

Приложение 3. Распределение опрошенных врачей по медицинским специальностям.



Приложение 4. Факторы риска кровотечения при приеме антикоагулянтной терапии [6,7].

Немодифицируемые	Частично модифицируемые	Модифицируемые	Биомаркеры
Возраст >65 лет	Старческая астения ± высокий риск падений	Артериальная гипертензия / систолическая гипертензия	Фактор роста и дифференцировки-15
Массивное кровотечение в анамнезе	Анемия	Прием антиагрегантов	Цистатин С
Терминальная стадия хронической болезни почек (гемодиализ или трансплантации почки)	Снижение количества или функции тромбоцитов	Прием нестероидных противовоспалительных препаратов	Клиренс креатинина / скорость клубочковой фильтрации
Тяжелая патология печени (цирроз)	Снижение функции почек с клиренсом креатинина <60 мл/мин	Чрезмерное употребление алкоголя	Фактор фон Виллебранда

Злокачественное новообразование	Нарушение функции печени	Занятия экстремальным спортом	Высокочувствительный тропонин Т
Генетические факторы (например, полиморфизм CYP2C9)		Лабильное международное нормализованное отношение	
Перенесенный инсульт, микрососудистое поражение и т. д.			
Сахарный диабет			
Когнитивные нарушения/деменция			
Инсульт в анамнезе			

Приложение 5. Примеры лекарственного взаимодействия антикоагулянтов [6].

Лекарственное средство	Терапия выбора
Карбамазепин	Варфарин
Верапамил	Дабигатрана этексилат в дозе 110 мг в сутки <i>с осторожностью при патологии почек</i>
Кетоконазол	Варфарин
Амиодарон	Ривароксабан, дабигатрана этексилат, апиксабан <i>с осторожностью при патологии почек</i>
Кларитромицин	Ривароксабан, дабигатрана этексилат, апиксабан <i>с осторожностью при патологии почек</i>
Фенобарбитал	Ривароксабан, дабигатрана этексилат <i>с осторожностью</i>
Дилтиазем	Ривароксабан, дабигатрана этексилат, апиксабан <i>с осторожностью при патологии почек</i>
Ранолазин	Ривароксабан, дабигатрана этексилат, апиксабан <i>с осторожностью при патологии почек</i>
Фелодипин	Ривароксабан, дабигатрана этексилат, апиксабан <i>с осторожностью при патологии почек</i>
Азитромицин	Ривароксабан, дабигатрана этексилат, апиксабан <i>с осторожностью при патологии почек</i>
Ритонавир	Варфарин

Приложение 6. Определение типа кровотечения [6].

Массивные кровотечения	Явное кровотечение, сопровождающееся хотя бы одним из пунктов: <ul style="list-style-type: none"> • снижение гемоглобина на >2 г/дл; • потребность в гемотранфузии >2 доз крови; • клинически значимая локализация (внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, тампонада сердца, внутрисуставное, внутримышечное с развитием синдрома сдавления или ретроперитонеальное); • фатальное.
Небольшие клинически значимые кровотечения	Явное кровотечение, не достигшее критериев выше, но потребовавшее медицинского вмешательства, изменения схемы лечения или сопровождавшееся болью, дискомфортом или изменением привычной активности пациента
Малые геморрагические осложнения	Все другие кровотечения, не соответствующие критериям выше

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-891. doi:10.1056/NEJMoa1009638
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [published correction appears in *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1877]. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151. doi:10.1056/NEJMoa0905561
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-992. doi:10.1056/NEJMoa1107039
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-2104. doi:10.1056/NEJMoa1310907
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, 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. *Lancet*. 2014;383(9921):955-962. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
6. Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю., Голицын С. П., Голухова Е.З., Горев М.В., Давтян К.В., Драпкина О. М., Кропачева Е. С., Кучинская Е. А., Лайович Л. Ю., Миронов Н. Ю., Мишина И. Е., Панченко Е. П., Ревешвили А. Ш. (Сопредседатель), Рзаев Ф. Г., Татарский Б. А., Уцумуева М. Д., Шахматова О. О., Шлевков Н.Б., Шпектор А.В., Андреев Д.А., Артюхина Е.А., Барбараш О. Л., Галявич А. С., Дупляков Д.В., Зенин С. А., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Новикова Н. А., Попов С. В., Филатов А.Г., Шляхто Е.В., Шубик Ю.В. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594
7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):507. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa798] [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):546-547. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa945] [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Oct 21;42(40):4194. doi: 10.1093/eurheartj/ehab648]. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
8. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e167. doi: 10.1161/CIR.0000000000001207] [published correction appears in *Circulation*. 2024 Feb 27;149(9):e936. doi: 10.1161/CIR.0000000000001218] [published correction appears in *Circulation*. 2024 Jun 11;149(24):e1413. doi: 10.1161/CIR.0000000000001263]. *Circulation*. 2024;149(1):e1-e156. doi:10.1161/CIR.0000000000001193
9. Chiang CE, Chao TF, Choi EK, et al. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Scientific Statement of JACC: Asia (Part 1). *JACC Asia*. 2022;2(4):395-411. Published 2022 Aug 16. doi:10.1016/j.jacasi.2022.05.005
10. Chiang CE, Chao TF, Choi EK, et al. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Scientific Statement of JACC: Asia (Part 2). *JACC Asia*. 2022;2(5):519-537. Published 2022 Aug 23. doi:10.1016/j.jacasi.2022.06.004
11. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. doi:10.1159/000180580
12. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurry MS, Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol*. 2013;29(7 Suppl):S71-S78. doi:10.1016/j.cjca.2013.04.005
13. Panchenko EP. Antithrombotic therapy in cardiology. Moscow: Remedium, 2019. 255 с. (In Russ.) Панченко Е. П. Антитромботическая терапия в кардиологии. Москва: Ремедиум, 2019. 255 с

14. Ecker V, Knoery C, Rushworth G, et al. A review of factors associated with maintenance of sinus rhythm after elective electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2018;41(6):862-870. doi:10.1002/clc.22931
15. Potpara TS, Stankovic GR, Beleslin BD, et al. A 12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: implications of arrhythmia progression on prognosis: the Belgrade Atrial Fibrillation study. *Chest.* 2012;141(2):339-347. doi:10.1378/chest.11-0340
16. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace.* 2016;18(10):1455-1490. doi:10.1093/europace/euw161
17. Nattel S, Guasch E, Savelieva I, et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J.* 2014;35(22):1448-1456. doi:10.1093/eurheartj/ehu028
18. Bo M, Li Puma F, Badinella Martini M, et al. Effects of oral anticoagulant therapy in older medical in-patients with atrial fibrillation: a prospective cohort observational study. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(3):491-497. doi:10.1007/s40520-016-0569-7
19. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(6):453-460. doi:10.1093/eurheartj/ehx579
20. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, et al. Major bleeding and intracranial hemorrhage risk prediction in patients with atrial fibrillation: Attention to modifiable bleeding risk factors or use of a bleeding risk stratification score? A nationwide cohort study. *Int J Cardiol.* 2018;254:157-161. doi:10.1016/j.ijcard.2017.11.025
21. Guo Y, Zhu H, Chen Y, Lip GYH. Comparing Bleeding Risk Assessment Focused on Modifiable Risk Factors Only Versus Validated Bleeding Risk Scores in Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2018;131(2):185-192. doi:10.1016/j.amjmed.2017.09.009
22. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Shantsila A, Roldán V, Lip GYH, Marín F. Assessing Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients: Comparing a Bleeding Risk Score Based Only on Modifiable Bleeding Risk Factors against the HAS-BLED Score. The AMADEUS Trial. *Thromb Haemost.* 2017;117(12):2261-2266. doi:10.1160/TH17-10-0710
23. Borre ED, Goode A, Raitz G, et al. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost.* 2018;118(12):2171-2187. doi:10.1055/s-0038-1675400
24. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, et al. Incident Risk Factors and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants: A Comparison of Baseline, Follow-up and Delta HAS-BLED Scores with an Approach Focused on Modifiable Bleeding Risk Factors. *Thromb Haemost.* 2018;118(4):768-777. doi:10.1055/s-0038-1636534
25. Lip GY, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost.* 2016;14(9):1711-1714. doi:10.1111/jth.13386
26. Guo Y, Lane DA, Chen Y, Lip GYH; mAF-App II Trial investigators. Regular Bleeding Risk Assessment Associated with Reduction in Bleeding Outcomes: The mAFA-II Randomized Trial. *Am J Med.* 2020;133(10):1195-1202.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2020.03.019
27. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(21):2271-2281. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.024
28. Hylek EM, Held C, Alexander JH, 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. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(20):2141-2147
29. Kirchhof P, Radaideh G, Kim YH, et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(2):141-153. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.058
30. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(24):2597-2604. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.966

31. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37(20):1582-1590. doi:10.1093/eurheartj/ehw054
32. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med.* 1995;155(5):469-473
33. Marinigh R, Lip GY, Fiotti N, Giansante C, Lane DA. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(11):827-837. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.02
34. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology.* 2007;69(6):546-554. doi:10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d
35. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9586):493-503. doi:10.1016/S0140-6736(07)61233-1
36. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2015;131(2):157-164. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061
37. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol.* 2016;203:660-666. doi:10.1016/j.ijcard.2015.10.220
38. Gage BF, Boechler M, Doggette AL, et al. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke.* 2000;31(4):822-827. doi:10.1161/01.str.31.4.822
39. Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, 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):1376-1382. doi:10.1136/heartjnl-2020-317923
40. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В., Переверзева К.Г., Правкина Е.А., Деев А.Д., Андреев Е.Ю., Ершова А.И., Мешков А.Н., Мясников Р.П., Сердюк С.С., Харлап М.С., Базаева Е.В., Козьминский А.Н., Мосейчук К.А., Кудряшов Е.Н. РЕГИСТР КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (РЕКВАЗА): ДИАГНОСТИКА, СОЧЕТАННАЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ, СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014;13(6):44-50. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-3-8>
41. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Захарова Н.А., Лукьянов М.М. НОВЫЕ ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ: МОЖНО ЛИ РЕЗУЛЬТАТЫ МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ С ЭТИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПЕРЕНОСИТЬ НА РОССИЙСКИХ БОЛЬНЫХ? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2015;14(5):48-52. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-48-52>
42. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, 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) [published correction appears in *Circulation.* 2018 Dec 18;138(25):e783. doi:10.1161/CIR.0000000000000637]. *Circulation.* 2014;130(2):138-146. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008
43. Annoni G, Mazzola P. Real-world characteristics of hospitalized frail elderly patients with atrial fibrillation: can we improve the current prescription of anticoagulants?. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(3):226-232. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.010
44. Deandrea S, Bravi F, Turati F, Lucenteforte E, La Vecchia C, Negri E. Risk factors for falls in older people in nursing homes and hospitals. A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;56(3):407-415. doi:10.1016/j.archger.2012.12.006

45. Phelan EA, Mahoney JE, Voit JC, Stevens JA. Assessment and management of fall risk in primary care settings. *Med Clin North Am*. 2015;99(2):281-293. doi:10.1016/j.mcna.2014.11.004
46. Lip GY, Clementy N, Pericart L, Banerjee A, Fauchier L. Stroke and major bleeding risk in elderly patients aged ≥ 75 years with atrial fibrillation: the Loire Valley atrial fibrillation project. *Stroke*. 2015;46(1):143-150. doi:10.1161/STROKEAHA.114.007199
47. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151(3):713-719. doi:10.1016/j.ahj.2005.04.017
48. Donzé J, Clair C, Hug B, et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med*. 2012;125(8):773-778. doi:10.1016/j.amjmed.2012.01.033
49. Garwood CL, Corbett TL. Use of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Ann Pharmacother*. 2008;42(4):523-532. doi:10.1345/aph.1K498
50. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;147(8):590-592. doi:10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00018
51. Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquio L. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: a single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009;7(3):159-166. doi:10.1016/j.amjopharm.2009.06.002
52. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing*. 2007;36(2):151-156. doi:10.1093/ageing/afl129
53. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, 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. *Lancet*. 2014;383(9921):955-962. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
54. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(5):857-864. doi:10.1111/jgs.12799
55. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2018;138(1):37-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031658
56. Siu CW, Tse HF. Net clinical benefit of warfarin therapy in elderly Chinese patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(2):300-306. doi:10.1161/CIRCEP.113.000858
57. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2015 Jun 16;131(24):e535. doi:10.1161/CIR.0000000000000219] [published correction appears in *Circulation*. 2016 Feb 23;133(8):e417. doi:10.1161/CIR.0000000000000386]. *Circulation*. 2015;131(4):e29-e322. doi:10.1161/CIR.0000000000000152
58. Alnsasra H, Haim M, Senderey AB, et al. Net clinical benefit of anticoagulant treatments in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation: Experience from the real world. *Heart Rhythm*. 2019;16(1):31-37. doi:10.1016/j.hrthm.2018.08.016
59. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363-2372. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747
60. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1864-1872. doi:10.1093/eurheartj/ehu046
61. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in relation to age. *Circ J*. 2014;78(6):1349-1356. doi:10.1253/circj.cj-13-1324
62. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5):e003432. Published 2016 May 20. doi:10.1161/JAHA.116.003432

63. Kim IS, Kim HJ, Kim TH, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants have better efficacy and equivalent safety compared to warfarin in elderly patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiol.* 2018;72(2):105-112. doi:10.1016/j.jjcc.2018.01.015
64. Ng KH, Shestakovska O, Connolly SJ, Eikelboom JW, Avezum A, Diaz R, Lanan F, Yusuf S, Hart RG. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age Ageing* 2016;45:77–83.
65. Ruiz Ortiz M, Muñiz J, Raña Míguez P, et al. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *Europace.* 2018;20(10):1577-1583. doi:10.1093/europace/eux316
66. Deitelzweig S, Keshishian A, Li X, et al. Comparisons between Oral Anticoagulants among Older Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients [published correction appears in *J Am Geriatr Soc.* 2020 Aug;68(8):E43-E49. doi: 10.1111/jgs.16647]. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(8):1662-1671. doi:10.1111/jgs.15956
67. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc.* 2018;7(4):e007633. Published 2018 Feb 16. doi:10.1161/JAHA.117.007633
68. Dillinger JG, Aleil B, Cheggour S, et al. Dosing issues with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for the treatment of non-valvular atrial fibrillation: Why we should not underdose our patients. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018;111(2):85-94. doi:10.1016/j.acvd.2017.04.008
69. Nieuwlaat R, Olsson SB, Lip GY, et al. Guideline-adherent antithrombotic treatment is associated with improved outcomes compared with undertreatment in high-risk patients with atrial fibrillation. *The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Am Heart J.* 2007;153(6):1006-1012. doi:10.1016/j.ahj.2007.03.008
70. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение болезни Альцгеймера. Российское общество психиатров, 2014г.
71. Alonso A, Knopman DS, Gottesman RF, et al. Correlates of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7):e006014. Published 2017 Jul 24. doi:10.1161/JAHA.117.006014
72. Kalantarian S, Ay H, Gollub RL, et al. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161(9):650-658. doi:10.7326/M14-0538
73. Деменко Т.Н., Чумакова Г.А., Чугунова Ю.В. Особенности когнитивной функции у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Анналы аритмологии.* 2015; 12(4): 215-224. DOI:10.15275/annaritmol.2015.4.3
74. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation [published correction appears in *Europace.* 2021 Oct 9;23(10):1676. doi: 10.1093/europace/euab157]. *Europace.* 2021;23(10):1612-1676. doi:10.1093/europace/euab065
75. Emren SV, Şenöz O, Bilgin M, et al. Drug Adherence in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Turkey: NOAC-TR. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(3):525-531. doi:10.1177/1076029617693940
76. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, 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. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(9):1386-1398. doi:10.2215/CJN.01860217
77. Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, et al. Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation.* 2013;128(7):721-728. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002927
78. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease [published correction appears in *N Engl J Med.* 2012 Dec 6;367(23):2262]. *N Engl J Med.* 2012;367(7):625-635. doi:10.1056/NEJMoa1105594

79. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation*. 2016;134(1):24-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361
80. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014;129(9):961-970. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628
81. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2387-2394. doi:10.1093/eurheartj/ehr342
82. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial [published correction appears in *Eur Heart J*. 2020 Jun 7;41(22):2069. doi: 10.1093/eurheartj/ehz749]. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2821-2830. doi:10.1093/eurheartj/ehs274
83. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis. *Am J Med*. 2019;132(9):1078-1083. doi:10.1016/j.amjmed.2019.04.013
84. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States [published correction appears in *Circulation*. 2018 Oct 9;138(15):e425. doi: 10.1161/CIR.0000000000000620]. *Circulation*. 2018;138(15):1519-1529. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418
85. Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, et al. Benefits and Harms of Oral Anticoagulant Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2019;171(3):181-189. doi:10.7326/M19-0087
86. Чашкина М.И., Андреев Д.А., Козловская Н.Л., Салпагарова З.К., Суворов А.Ю., Сучкова С.А., Быкова А.А., Сыркин А.Л. Показатели безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. *Кардиология*. 2020;60(11):94–100. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n1322>
87. Hoolwerf EW, Kraaijpoel N, Büller HR, van Es N. Direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis: A systematic review. *Thromb Res*. 2018;170:102-108. doi:10.1016/j.thromres.2018.08.011
88. Lai HC, Chien WC, Chung CH, et al. Atrial fibrillation, liver disease, antithrombotics and risk of cerebrovascular events: A population-based cohort study. *Int J Cardiol*. 2016;223:829-837. doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.297
89. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):173-180. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.024
90. Pastori D, Lip GYH, Farcomeni A, et al. Incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation and advanced liver fibrosis on treatment with vitamin K or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Int J Cardiol*. 2018;264:58-63. doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.097
91. Lee SR, Lee HJ, Choi EK, et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Liver Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3295-3308. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.052
92. Резолюция Евразийской Ассоциации Терапевтов. Алгоритм оценки и модификации факторов риска небольших кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию ПОАК. 2019 год. Ссылка для доступа: <https://euat.ru/upload/recommendation/1566466669.pdf>
93. O'Brien EC, Simon DN, Allen LA, et al. Reasons for warfarin discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2014;168(4):487-494. doi:10.1016/j.ahj.2014.07.002
94. O'Brien EC, Holmes DN, Thomas LE, et al. Prognostic Significance of Nuisance Bleeding in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;138(9):889-897. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031354

95. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;145(1):105-112.e15. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.041
96. Caldeira D, Barra M, Ferreira A, et al. Systematic review with meta-analysis: the risk of major gastrointestinal bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(11-12):1239-1249. doi:10.1111/apt.13412
97. Kolb JM, Flack KF, Chatterjee-Murphy P, et al. Locations and Mucosal Lesions Responsible for Major Gastrointestinal Bleeding in Patients on Warfarin or Dabigatran. *Dig Dis Sci*. 2018;63(7):1878-1889. doi:10.1007/s10620-018-5007-6
98. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Monreal M, Witt DM, Crowther M. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):819-825. doi:10.1160/TH15-01-0063
99. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy*. 2021;53(3):300-332. doi:10.1055/a-1369-5274