

Применение прямых пероральных антикоагулянтов в особых группах пациентов: возможности и ограничения

С.Р. Гиляревский¹, М.В. Голшмид¹, Н.Г. Бенделиани², И.М. Кузьмина³

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия;

³ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
sgilarevsky@rambler.ru

Аннотация

Статья посвящена проблемам применения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) в подгруппах пациентов, имеющих определенные характеристики. Приводятся современные данные о эффектах приема ПОАК у таких пациентов при проведении антикоагулянтной терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений как у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), так и венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО). Отмечается недостаточная изученность эффектов ПОАК в таких популяциях пациентов, т.е. у лиц очень пожилого возраста, имеющих нарушение функции почек, а также у пациентов с ожирением, что обусловлено включением небольшого числа пациентов с такими характеристиками в крупные рандомизированные клинические исследования. В статье отдельно рассматриваются как фармакологические особенности применения ПОАК у пациентов с указанными характеристиками, так и возможное изменение клинической эффективности и безопасности их использования в клинической практике. Приводятся данные о трех доступных в Российской Федерации ПОАК, т.е. апиксабана, ривароксабана и дабигатрана. Представленные в статье данные анализа клинических исследований позволяют предположить в целом о приемлемости использования ПОАК у пациентов с выраженным ожирением для лечения и профилактики развития ВТЭО, а также о преимуществах приема апиксабана по сравнению с другими ПОАК у пациентов с ФП и сопутствующим ожирением. Рассматриваются проблемы использования ПОАК у пациентов с нарушением функции почек. Указывается на ограниченность доказательной информации о пациентах с выраженным снижением функции почек. Приводимые данные об эффектах приема ПОАК у лиц очень пожилого возраста указывают на преимущества приема апиксабана в такой популяции пациентов с ФП, в первую очередь по показателям безопасности.

Ключевые слова: прямые пероральные антикоагулянты, особые группы пациентов, апиксабан, ривароксабан, дабигатран, ожирение, нарушение функции почек, пожилой возраст.

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Бенделиани Н.Г., Кузьмина И.М. Применение прямых пероральных антикоагулянтов в особых группах пациентов: возможности и ограничения. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 33.

DOI: 10.47407/kr2022.3.3.0012091p

The use of direct oral anticoagulants in subgroups of patients with specific characteristics

Sergey R. Gilyarevsky¹, Maria V. Golshmid¹, Nana G. Bendeliani², Irina M. Kuzmina³

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

² Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia;

³ Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

sgilarevsky@rambler.ru

Abstract

The paper is focused on the issues of using direct oral anticoagulants (DOACs) in the subgroups of patients with specific characteristics. The current data on the effects of DOACs in such patients during anticoagulant therapy aimed at prevention of thromboembolic complications in both patients with atrial fibrillation (AF) and venous thromboembolic complications (VTECs) are provided. Insufficient knowledge of the DOAC effects in such populations of patients, i.e. in very old people, people with kidney disease and obese patients, that results from the small number of patients with similar characteristics included in the large-scale randomized clinical trials, is noted. The paper discusses the pharmacological features of using DOACs in patients with the listed above characteristics and possible changes in clinical efficacy and safety of DOACs used in clinical practice separately. The data on three DOACs available in Russia, apixaban, rivaroxaban and dabigatran, are provided. The data of the clinical trial analysis provided in the paper make it possible to generally assume the appropriateness of using DOACs for treatment and prevention of VTECs in patients with pronounced obesity, as well as the advantages of apixaban over other DOACs in patients with AF and concomitant obesity. The issues of using DOACs in patients with kidney disease are considered. The scarcity of evidence-based information about patients with pronounced kidney dysfunction is noted. The provided data on the effects of DOACs in very old people show the advantages of taking apixaban in this population of patients with AF, based primarily on safety indicators.

Keywords: direct oral anticoagulants, special patient groups, apixaban, rivaroxaban, dabigatran, obesity, kidney dysfunction, old age.

For citation: Gilyarevsky S.R., Golshmid M.V., Bendeliani N.G., Kuzmina I.M. The use of direct oral anticoagulants in subgroups of patients with specific characteristics. Clinical review for general practice. 2022; 3. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.0012091p

Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) заняли важное место в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО), заменив во многих

случаях применение варфарина. Несмотря на большую и надежную базу данных, на основании которой ПОАК были внедрены и продолжают внедряться в клиническую практику лечения широкого круга пациентов, в

Фармакокинетические характеристики ПОАК и применимые дозы <i>Pharmacokinetic characteristics of DOACs and the prescribed dosage</i>				
Препарат	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан
Механизм действия	Прямой ингибитор тромбина	Ингибитор фактора Ха	Ингибитор фактора Ха	Ингибитор фактора Ха
Биодоступность, %	3–7	Доза 10 мг и более: 88	50	62
		Доза менее 10 мг: 66%, ↑ на 39% при приеме с пищей		
Связывание с белками, %	3–7	92–95	87	55
Объем распределения, л	50–70	50	21	107
Клиренс, л/ч	Зависит от функции почек	6,6–10	3,3	22
Период полувыведения, ч	12–17	5–9	12	10–14
Метаболизм	Катализируемый эстеразой гидролиз	Преимущественно за счет СУРЗА4 и субстрат Р-гп	Преимущественно за счет СУРЗА4 и субстрат Р-гп	Минимальный метаболизм в печени и субстрат Р-гп
Экскреция почками, %	80	66 (в том числе 36 в неизменном виде)	27	35
Дозирование	При лечении ВТЭО: 150 мг 2 раза в сутки (после не менее 5 дней парентерального введения антикоагулянтов)	При лечении ВТЭО: 15 мг 2 раза в сутки 3 нед, затем 20 мг 1 раз в сутки	При лечении ВТЭО: 10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки	При лечении ВТЭО: не требуется, 60 мг/сут (после не менее 5 дней парентерального введения антикоагулянтов)
	При ФП: 110 или 150 мг 2 раза в сутки	При ФП: 5 мг 2 раза в сутки 20 мг/сут	При ФП: 5 мг 2 раза в сутки	При ФП: 60 мг/сут
	Профилактика ВТЭО в ортопедии: 110 мг через 1–4 ч после операции, затем 220 мг/сут в течение 28–35 дней (тазобедренный)	Профилактика ВТЭО в ортопедии: 10 мг 1 раз в сутки 12 дней (коленный) или 35 дней (тазобедренный)	Профилактика ВТЭО в ортопедии: 2,5 мг 2 раза в сутки 12 дней (коленный) или 35 дней (тазобедренный)	
Коррекция доз	При лечении ВТЭО: не требуется	При лечении ВТЭО: не требуется	При лечении ВТЭО: не требуется	При лечении ВТЭО: ↓ до 30 мг/сут при КлКр 15–50 мл/мин
	При ФП: у лиц 80 лет и старше или при приеме верапамила 110 мг 2 раза в сутки	При ФП: ↓ до 15 мг/сут при КлКр 15–50 мл/мин	При ФП: ↓ до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии хотя бы 2 из 3 факторов: уровень Кр более 221 мкмоль/л, возраст 80 лет и старше, МТ 60 кг и менее	
	Профилактика ВТЭО в ортопедии: не требуется	Принимать с пищей	Профилактика ВТЭО в ортопедии: не требуется	При ФП: ↓ до 30 мг/сут при КлКр 15–50 мл/мин Избегать при КлКр более 95 мл/мин
Примечание. Р-гп – Р-гликопротеин, Кр – креатинин.				

рандомизированные клинические исследования (РКИ) III фазы включали лишь небольшое число пациентов с такими особыми характеристиками, как ожирение, очень пожилой возраст или выраженное снижение функции почек, или полностью отказывались от их включения. В то же время доля таких пациентов в клинической практике может быть достаточно большой и нельзя исключить, что использование ПОАК у них может иметь особенности.

Каждый из ПОАК (дабигатран, апиксабан, ривароксабан и эдоксабан) имеет уникальные фармакокинетиче-

ские (ФК) характеристики, которые могут изменяться при использовании препарата у пациентов с ожирением, хронической болезнью почек (ХБП) или у пациентов очень пожилого возраста (см. таблицу). Следовательно, изменение ФК-показателей у пациентов с такими характеристиками может приводить к увеличению риска развития кровотечений или потере эффективности антикоагулянтной терапии. Например, вариабельность выделения ПОАК почками при ХБП может обуславливать повышение концентрации препарата в крови и увеличение риска развития кровотечения [1].

Поскольку данные о ФК-показателях ПОАК в основном получены у здоровых добровольцев, остается некоторая неопределенность по поводу влияния некоторых характеристик пациентов (с чрезмерными патологическими отклонениями массы тела – МТ, нарушением функции почек или очень пожилого возраста) на абсорбцию, распределение, метаболизм и экскрецию из организма. Кроме того, трудности уточнения тактики применения ПОАК при указанных характеристиках обусловлены отсутствием наблюдения за показателями свертывания крови и концентрацией препаратов в крови в условиях клинической практики, а также отсутствием доказательной базы, опираясь на которую можно было бы определенно изменить тактику приема ПОАК, основываясь на лабораторных показателях свертывания крови.

Тем не менее, несмотря на такие ограничения доказательной информации, в ходе выполнения нескольких клинических исследований пытались уточнить обоснованность применения ПОАК в таких особых группах пациентов и пользу от использования.

Данные о пациентах с особыми характеристиками, которые были получены в ходе выполнения РКИ

Как отмечалось ранее, в РКИ III фазы редко включали пациентов с ожирением или ХБП, а также пациентов очень пожилого возраста. Какую же долю участников в таких исследованиях ПОАК составляли пациенты с указанными характеристиками?

В РКИ ROCKET-AF по оценке эффективности приема ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с ФП неклапанной природы индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м², возраст старше 80 лет и клиренс креатинина (КлКр) менее 50 мл/мин отмечались у 13, 25 и 21% пациентов соответственно [2]. В исследовании EINSTEIN-DVT по оценке эффективности приема ривароксабана по сравнению со стандартной терапией для лечения пациентов с тромбозом глубоких вен доля участников с МТ более 100 кг, в возрасте старше 75 лет или с КлКр менее 50 мл/мин составляла 14, 12,5 и 7% соответственно [3]. Пациентов с КлКр менее 30 мл/мин не включали в оба исследования.

В РКИ ARISTOTLE по оценке эффективности приема апиксабана по сравнению с варфарином при неклапанной ФП пациенты с МТ более 100 кг составляли менее 25%, а участники в возрасте 75 лет или старше или с КлКр менее 50 мл/мин составляли 30 и 16,5% соответственно [4]. В исследовании AMPLIFY, которое было выполнено для сравнения эффектов применения апиксабана и стандартной тактики лечения у пациентов с ВТЭ, у 19% пациентов МТ превышала 100 кг, возраст менее 25% участников достигал 75 лет или более и только у 6,5% пациентов КлКр был менее 50 мл/мин [5]. В оба исследования апиксабана не включали пациентов с концентрацией креатинина в крови более 221 мкмоль/л или КлКр менее 25 мл/мин.

В РКИ RE-LY по сравнительной оценке эффективно-

сти приема дабигатрана и варфарина доля пациентов с МТ более 100 кг, ИМТ 35 кг/м² и более, КлКр менее 50 мл/мин или в возрасте 80 лет и старше – 17, 10, 19 и 16,7% соответственно [6, 7]. В исследовании RE-MEDY по оценке эффективности применения дабигатрана по сравнению с варфарином для лечения пациентов с ВТЭ доля пациентов с МТ более 100 кг, в возрасте старше 75 лет и КлКр менее 50 мл/мин составляла 21, 9 и 3,7% соответственно [8]. В оба такие исследования не включали пациентов с КлКр менее 30 мл/мин.

Наконец, в исследовании ENGAGE AF-TIMI по оценке эффективности приема эдоксабана при неклапанной ФП пациенты с МТ более 75 лет и старше и пациенты с КлКр менее 50 мл/мин составляли 40 и 19% соответственно [9]. Примерно у 5% пациентов, включенных в исследование ENGAGE AF-TIMI, была низкая масса тела – 55 кг или менее, и примерно у 5% участников МТ достигала 120 кг или более [10]. В исследовании Nokusai VTE по оценке эффективности применения эдоксабана по сравнению с варфарином доля пациентов с МТ более 100 кг, в возрасте старше 75 лет и КлКр менее 50 мл/мин составляла 15, 14 и 6,5% соответственно [11]. В данное исследование также не включали пациентов с КлКр менее 30 мл/мин.

После выполнения указанных крупных РКИ по оценке эффективности ПОАК в ходе выполнения менее крупных исследований были получены данные, дополняющие информацию о влиянии указанных характеристик пациентов на эффективность и безопасность применения ПОАК в определенных клинических ситуациях.

Далее будут рассмотрены наиболее информативные из таких исследований.

Применение ПОАК при ожирении

Вскоре после того, как ПОАК были впервые одобрены к применению, стали высказывать опасения по поводу эффективности и безопасности их использования у пациентов с ожирением или патологическим ожирением (ИМТ 40 кг/м² и более), так как имелись лишь ограниченные данные об эффективности и безопасности приема ПОАК у таких пациентов. Мнение экспертов о нецелесообразности использования ПОАК у пациентов с ожирением было отражено в рекомендациях Международного общества специалистов по тромбозам и гемостазу [12]. В соответствии с документом, следовало избегать применение ПОАК у пациентов с ИМТ более 40 кг/м² или МТ более 120 кг в связи с ограниченными на тот момент клиническими данными об эффектах применения ПОАК в таких случаях, а также на основании результатов ФК- и фармакодинамических исследований, которые позволяли предположить о снижении максимальной концентрации ПОАК в крови и уменьшении периода их полувыведения при увеличении МТ, что могло приводить к использованию недостаточно высоких доз ПОАК при патологическом ожирении. В тех же случаях, когда врач все-таки решал применять ПОАК у таких пациентов, рекомендовалось оценивать

максимальную и минимальную концентрацию препарата в крови (либо косвенно на основании таких показателей, как активность антифактора Ха – для апиксабана, ривароксабана и эдоксабана; экариновое время или тромбиновое время в разведенной плазме с калибровкой – для дабигатрана; либо непосредственно путем определения уровня в крови любого из ПОАК с помощью масс-спектрометрии). Если результаты таких анализов указывали на приемлемый уровень препарата в крови, прием ПОАК представлялся допустимым. Однако, если уровень препарата был ниже приемлемого уровня, эксперты предлагали переход на применение антагониста витамина К (АВК), а не подбор дозы ПОАК [12].

Теоретически такое мнение экспертов могло быть оправданным, так как при ожирении меняются ФК-показатели. Учитывая увеличение количества жира и большие размеры тела, применение ПОАК при ожирении приводит к изменению объема распределения препарата и его клиренса [13]. Так, увеличение размера почек при ожирении может приводить к увеличению клиренса ПОАК, а увеличение жировой ткани обуславливает увеличение объема распределения. Сочетанное изменение таких показателей может уменьшать уровень ПОАК в крови и приводить к снижению эффективности терапии [13]. Такие изменения ФК-показателей определяют необходимость выполнения клинических исследований по оценке эффективности и безопасности применения ПОАК у пациентов с выраженным ожирением. Проблема неопределенности информации об эффективности применения ПОАК в такой ситуации становится особенно актуальной, так как ожирение само по себе повышает риск развития как ФП, так и ВТЭ. Напомним, что в ходе выполнения исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), ожирение было вторым по частоте фактором риска развития ФП, обуславливая 17,9% случаев аритмии [14].

Применение ПОАК у пациентов с ожирением при развитии венозных тромбоэмболических осложнений

Как указывалось ранее, эффекты применения ПОАК не изучались достаточно подробно у пациентов с МТ более 100 кг или ИМТ более 40 кг/м², а данные об их использовании в таких случаях были получены в ходе выполнения нескольких когортных исследований. Результаты двух ретроспективных исследований [15, 16] в целом не выявили различий по частоте развития повторных ВТЭО или кровотечений при применении ПОАК по сравнению с приемом варфарина. В одно из таких одноцентровых исследований были включены 795 пациентов с ИМТ 40 кг/м² или более, у которых развилось ВТЭО или была ФП [15]. Апиксабан, ривароксабан и варфарин были назначены 150, 326 и 319 пациентам соответственно. В подгруппе пациентов с ВТЭО (n=366) частота развития повторных ВТЭО была сходной при приеме апиксабана, ривароксабана и варфарина и составляла 2,1, 2,0 и 1,2% соответственно (p=0,74 для сравнения между группами). Частота развития тяже-

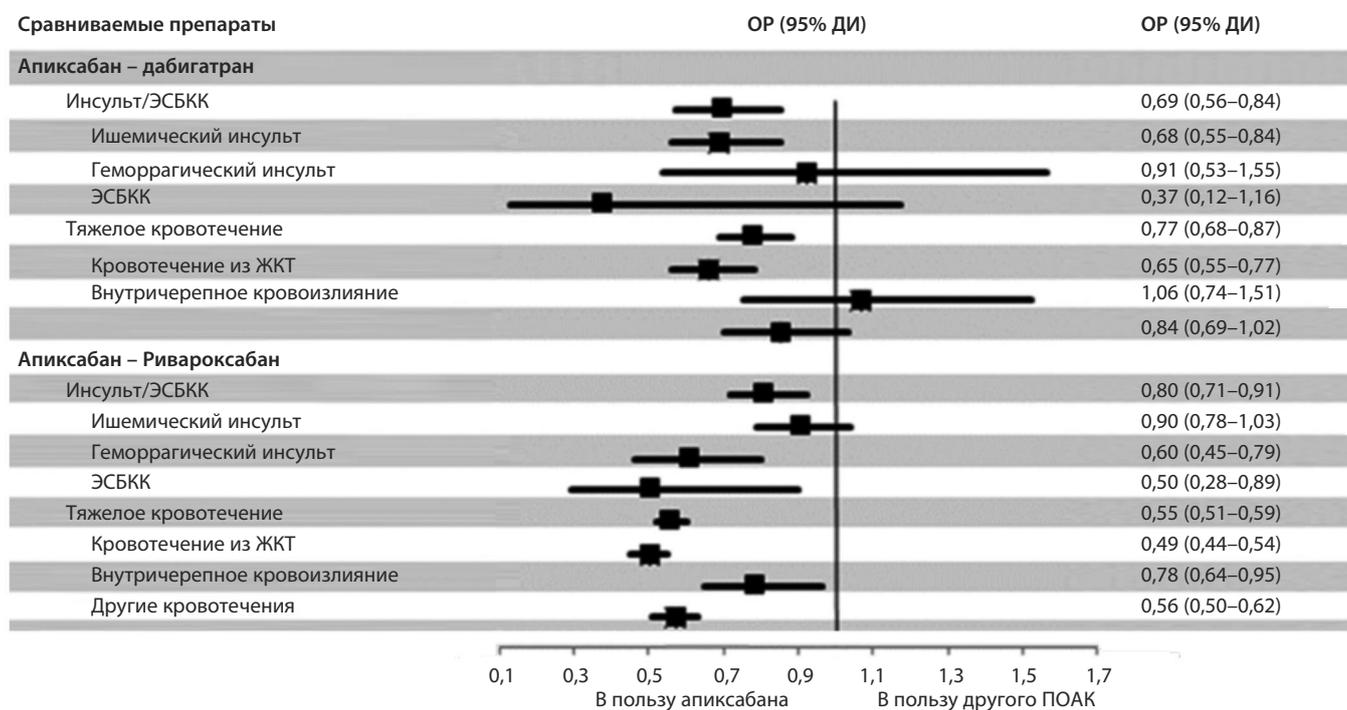
лых кровотечений также статистически значимо не различалась между группой апиксабана, ривароксабана и варфарина и достигала 2,1, 1,3 и 2,4% соответственно (p=0,77 для сравнения между группами). В другое ретроспективное когортное исследование были включены 1840 пациентов с МТ в диапазоне от 100 до 300 кг, госпитализированных в 40 лечебных учреждений с основным диагнозом ВТЭО [16]. Апиксабан, дабигатран или ривароксабан был назначен 632 пациентам, а варфарин – 1208 пациентам. Продолжительность наблюдения достигала 12 мес. Анализ выполняли с помощью метода «propensity score matching» (формирование групп с учетом шкалы для оценки предпочтительного назначения определенного препарата) с целью формирования групп, сходных по основным характеристикам. Результаты анализа свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группами приема ПОАК и группой варфарина по частоте развития повторных ВТЭО, которая в течение 12 мес достигала 6,5 и 6,4% соответственно (p=0,93). Не было отмечено различий между группами как по частоте развития тромбоза глубоких вен, так и эмболии легочной артерии и по частоте развития кровотечений, которая составляла 1,7 и 1,2% соответственно (p=0,31). Таким образом, полученные в ходе достаточно крупных обсервационных исследований результаты позволяют предположить, что применение ПОАК у пациентов с ВТЭО представляется приемлемой тактикой даже при выраженном ожирении с ИМТ 40 кг/м² и более.

Применение ПОАК у пациентов с ФП при ожирении

Для оценки влияния ожирения на эффективность применения ПОАК у пациентов с ФП в условиях клинической практики было выполнено несколько ретроспективных когортных исследований. В ходе выполнения одного небольшого ретроспективного обсервационного исследования [17], в которое были включены 128 пациентов с ФП или трепетанием предсердий и ИМТ более 40 кг/м² или МТ более 120 кг, которым назначали ПОАК или варфарин. Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группой ПОАК и группой варфарина как по частоте развития инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения (1,75 и 2,07% в год соответственно; относительный риск 0,84 при 95% доверительном интервале – ДИ 0,23–3,14; p=0,80), так и по частоте развития кровотечений (2,18 и 4,97 в год соответственно; относительный риск 0,44 при 95% ДИ 0,15–1,25; p=0,11). Впрочем, трактовать результаты такого исследования следует с осторожностью в связи с небольшой выборкой и тем, что в группе варфарина исходно была погранично более высокая оценка по шкале HAS-BLED.

Более надежная информация об эффектах применения ПОАК и варфарина была получена в ходе выполнения самого крупного ретроспективного обсервационного исследования ARISTOPHANES (Anticoagulants for

Сравнение частоты развития инсульта или ЭСБКК между различными ПОАК в исследовании ARISTOPHANES: показатели заболеваемости и ОР инсульта или ЭСБКК и тяжелых кровотечений с использованием метода «propensity score matching». (адаптировано из [18]).
 Comparison of the stroke and SE rates between various DOACs in the ARISTOPHANES trial: the incidence and relative risk for stroke or SE and severe hemorrhage estimated by propensity score matching. (adapted from [18])



Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.
 Note. SE – systemic embolism; GIT – gastrointestinal tract; CI – confidence interval.

Reduction In Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients) [18], в которое были включены данные о 434 046 пациентах. Для анализа данные о пациентах были сформированы в 6 когорт, подобранных по основным демографическим и клиническим характеристикам. В когорту для сравнения эффектов апиксабана и варфарина, для сравнения дабигатрана и варфарина, для сравнения ривароксабана и варфарина, а также для сравнения апиксабана и дабигатрана, апиксабана и ривароксабана и дабигатрана и ривароксабана были включены 100 977, 36 990, 125 068, 37 314, 107 236, 37 693 пациентов соответственно. Прием апиксабана по сравнению с варфарином сопровождался наибольшим снижением риска развития инсульта или эмболий в сосуды большого круга кровообращения – ЭСБКК (отношение риска – ОР 0,64 при 95% ДИ 0,58–0,70), а также наибольшим снижением риска развития тяжелых кровотечений (ОР 0,60 при 95% ДИ 0,56–0,63); см. рисунок. Напротив, применение ривароксабана по сравнению с приемом варфарина сопровождался небольшим, но статистически значимым увеличением риска кровотечений (ОР 1,06 при 95% ДИ 1,02–1,10); см. рисунок.

Представляет интерес и ответ на вопрос о том, сохранялись ли преимущества приема апиксабана у пациентов с ожирением в исследовании ARISTOPHANES. Для ответа на такой вопрос был выполнен дополнительный анализ данных о 88 461 участнике исследования ARISTOPHANES с ожирением [19]. Результаты анализа свидетельствовали о том, что прием апиксабана и ривароксабана сопровождался менее высоким риском развития инсульта и ЭСБКК по сравнению с применением варфарина на 37 и 16% соответственно (ОР для сравнения апиксабана и варфарина составило 0,63 при 95% ДИ 0,49–0,82, а для сравнения ривароксабана и варфарина – 0,84 при 95% ДИ 0,72–0,98). В то же время прием дабигатрана не отличался от применения варфарина по влиянию на риск развития инсульта или ЭСБКК. Прием апиксабана сопровождался наибольшим снижением на 46% риска развития тяжелых кровотечений по сравнению с приемом варфарина (ОР 0,54 при 95% ДИ 0,49–0,61). Применение дабигатрана по сравнению с приемом варфарина имело менее выраженные, но статистически значимые преимущества по риску развития тяжелых кровотечений (ОР 0,75 при 95% ДИ 0,63–0,91). В то же время прием ривароксабана не имел преимуществ перед приемом варфарина по риску развития тяжелых кровотечений. Таким образом, результаты анализа данных об участниках исследования ARISTOPHANES с ожирением в целом совпадают с преимуществами применения апиксабана, которые были отмечены в ходе выполнения основного анализа.

Следует также отметить результаты еще одного ретроспективного обсервационного исследования, в которое были включены 3458 пациентов, принимавших ПОАК до включения в базу данных среднезападной системы здравоохранения США [20]. Показаниями к приему ПОАК была ФП или ВТЭО у 70 и 30% пациентов соответственно. Участников стратифицировали в зависимости от ИМТ в группу с ИМТ менее 30 кг/м², от 30

до 40 кг/м² и более 40 кг/м². Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между указанными группами с разным ИМТ по частоте развития тромботических осложнений ($p=0,598$) или клинически явных кровотечений ($p=0,065$). В течение 3,5 года наблюдения наибольшая частота развития кровотечений была отмечена в группе с ИМТ менее 30 кг/м² и снижалась по мере увеличения ИМТ. В группе с ИМТ более 40 кг/м² была наименьшая частота развития кровотечений, и эта группа оказалась единственной, в которой риск тромботических осложнений оказался выше, чем риск развития кровотечений.

Таким образом, полученные на сегодняшний день данные позволяют предположить, что применение ПОАК может быть эффективной и безопасной альтернативой использованию варфарина при лечении пациентов с ВТЭО или ФП и сопутствующим ожирением. Более того, имеющаяся информация всего двух ПОАК – ривароксабана и апиксабана, с определенной долей вероятности указывает на то, что прием апиксабана может быть предпочтительным по сравнению с ривароксабаном в связи со снижением риска развития тяжелых кровотечений.

Применение ПОАК при ХБП

У пациентов с ХБП, которые принимают ПОАК, ФК-показатели отличаются от таковых у лиц в общей популяции. В таких случаях отмечается снижение клиренса и объема распределения вследствие снижения функции почек и уменьшения связывания с белками крови [21, 22]. Следовательно, экстраполировать результаты исследований ПОАК, которые были выполнены в популяции пациентов без ХБП на пациентов с ХБП неприемлемо в отсутствие данных, полученных в соответствующих ФК- и клинических исследованиях.

Актуальность проблемы обусловлена тем, что при ХБП увеличивается риск развития как тромбоемболий, так и кровотечений. Более того, примерно у 18% пациентов с ХБП имеется сопутствующая ФП [23], а при терминальной ХБП, при которой требуется выполнение гемодиализа, распространенность ФП достигает 12–25% [24, 25]. Оценка эффективности и безопасности применения ПОАК при ХБП становится особенно актуальной в связи с увеличением в целом в мире распространенности ХБП в популяции, она достигает более 10% [26].

Применение ПОАК при ХБП и ВТЭО

Имеется лишь ограниченное число небольших исследований, в которых оценивали эффективность и безопасность приема ПОАК для лечения ВТЭО у пациентов с ХБП. В ходе выполнения одного из таких исследований с помощью ретроспективного анализа медицинской документации оценивали эффективность приема апиксабана и варфарина при наличии любых показаний к использованию антикоагулянтов, включая ВТЭО, у 111 пациентов с ХБП 4 или 5-й стадии и отметили статистически значимое снижение риска развития кровотечений при применении апиксабана [27].

Результаты еще одного, более крупного, ретроспективного исследования, в которое были включены как пациенты с ВТЭО, так и ФП, выявили преимущество применения апиксабана по сравнению с варфарином у таких пациентов только при более длительной терапии в течение 6–12 мес [28].

В то же время в ходе выполнения двух небольших ретроспективных обсервационных исследований [29, 30], в которых только около 20% пациентов принимали антикоагулянты по поводу ВТЭО, не было отмечено статистически значимых различий между приемом апиксабана и варфарина как по показателям эффективности, так и по риску развития кровотечений.

Исследований по оценке эффективности применения ривароксабана при тяжелой ХБП мы не нашли. Обсуждать в данном контексте результаты одного проспективного обсервационного исследования REMOTEV [31], включавшего пациентов с ВТЭО, у которых применяли ПОАК, варфарин или парентеральные антикоагулянты, не представляется возможным, так как в него были включены менее 20% пациентов с ХБП при Кл/Кр в диапазоне от 30 до 60 мл/мин.

Очевидно, что следует с осторожностью трактовать результаты таких исследований с учетом возможных систематических ошибок, связанных с самим их обсервационным характером, а также с очень небольшой выборкой в каждом из них. Таким образом, по мнению экспертов [32], поскольку в РКИ III фазы не включали пациентов с Кл/Кр менее 30 или 25 мл/мин (в РКИ апиксабана), применять ПОАК следует с большой осторожностью до получения более определенной доказательной информации, полученной в РКИ.

Применение ПОАК при ХБП и ФП

Было выполнено достаточно большое число исследований по оценке эффектов применения ПОАК с целью профилактики инсульта и ЭСБКК у пациентов с ФП и ХБП. В связи с этим представляется более целесообразным обратиться к сетевому метаанализу таких исследований и данных, полученных в подгруппах пациентов с ФП и ХБП в ходе выполнения крупных РКИ по оценке эффектов ПОАК при ФП [33]. Целью анализа состояла в оценке относительной эффективности и безопасности применения ПОАК у пациентов с ФП и ХБП 3–5-й стадии. В анализ включали 8 РКИ и 46 обсервационных исследований. Полученные результаты свидетельствовали о преимуществах применения ПОАК по сравнению с приемом варфарина по влиянию на профилактику развития тромботических осложнений (ОР 0,86 при 95% ДИ 0,78–0,95) в отсутствие гетерогенности ($I^2=10,5\%$), а также по риску развития кровотечений (ОР 0,81 при 95% ДИ 0,66–0,99), но при существенной гетерогенности ($I^2=69,8\%$) у пациентов с ФП и скоростью клубочковой фильтрации в диапазоне от 15 до 60 мл/мин. По данным байесовского сетевого метаанализа, в который были включены 8 РКИ, отмечено преимущество приема подобранной дозы апиксабана и эдоксабана по 15 мг по сравнению с другими режимами

приема антикоагулянтов по влиянию на риск развития кровотечений. Однако применение апиксабана в подобранной с учетом соответствующих критериев дозе было более эффективно для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и скоростью клубочковой фильтрации в диапазоне от 20 до 50 мл/мин или от 30 до 50 мл/мл. По данным наблюдательных исследований, у пациентов, которые находились на хроническом гемодиализе, прием антикоагулянтов в целом сопровождался увеличением риска развития кровотечений на 28% (ОР 1,28 при 95% ДИ 1,03–1,60) в отсутствие статистически значимых преимуществ по сравнению с отсутствием антикоагулянтной терапии.

В европейских клинических рекомендациях по тактике лечения пациентов с ФП [34] при терминальной стадии ХБП, т.е. при КЛКр менее 15 мл/мин и проведении гемодиализа, рекомендуется применение варфарина. В любом случае нельзя не согласиться с мнением о том, что во всех случаях назначения антикоагулянтов пациентам с ХБП, независимо от применяемого препарата, следует тщательно наблюдать за клиническими проявлениями кровотечения и тромботических осложнений [32].

Применение ПОАК у пациентов очень пожилого возраста

Применение ПОАК при ВТЭО у пациентов очень пожилого возраста

Имеются лишь ограниченные данные о применении ПОАК при лечении пациентов очень пожилого возраста с ВТЭО. Результаты небольшого ретроспективного когортного исследования START2-Register (Survey on anticoagulated patients Register) позволяли предположить, что применение ПОАК сопровождается статистически значимо более высоким риском развития тромботических осложнений и кровотечений по сравнению с приемом варфарина, но имело статистически значимую связь со снижением смертности [35]. В исследование были включены 272 пациента 85 лет и старше (средний возраст 88,1±3,0 года; 65,4% женщины; средняя продолжительность наблюдения 19,1±16,8 мес). АВК и ПОАК принимали 58,7 и 41,3% пациентов соответственно. Несмотря на то, что частота развития кровотечений и тромботических осложнений была выше в группе ПОАК, в целом частота развития таких неблагоприятных исходов была небольшой и составляла менее 4%, но смертность была существенно выше в группе варфарина по сравнению с группой ПОАК (16 и 4% соответственно; нестандартизованное ОР для общей смертности 0,30 при 95% ДИ 0,1–0,9). Нельзя исключить, что такие выраженные различия по смертности были обусловлены систематической ошибкой, связанной с отбором пациентов, так как в группе варфарина были пациенты с более высоким риском развития осложнений. Такое предположение представляется правдоподобным в связи с тем, что почти 45% пациентов, применяющих ПОАК, принимали низкие дозы антикоагулянта.

Авторы недавно опубликованного обзора подчеркивают, что основная проблема использования ПОАК при лечении очень пожилых пациентов состоит в лекарственных взаимодействиях [36].

Применение ПОАК при ФП у пациентов очень пожилого возраста

Возраст относится к известным факторам риска развития ФП и инсульта. В течение последних двух десятилетий было выполнено несколько РКИ по оценке эффектов применения ПОАК у пациентов пожилого возраста. Однако имеется ограниченная информация о пациентах с ФП в возрасте 80 лет и старше. Так в крупных РКИ по оценке эффектов применения ПОАК по сравнению с приемом варфарина было довольно большое число пациентов в возрасте 75 лет и старше (в исследованиях RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE и ENGAGE TIMI 48 доля пациентов такого возраста составляла 40, 44, 31 и 40% соответственно). В то же время участников в возрасте 80 лет и старше было совсем мало и данные о доле таких пожилых участников были доступны для 3 РКИ – RE-LY, ROCKET, ARISTOTLE и ENGAGE TIMI 48 (доля составляла 16,7, 13,0, 13,4 и 17,0% соответственно), а информация о доле участников в возрасте 85 лет и старше была доступна только в исследованиях RE-LY и ENGAGE TIMI 48 и составляла лишь 4,0 и 4,3% соответственно [37]. Очевидно, что анализировать данные о самых пожилых пациентах, полученные в ходе выполнения РКИ, не представляется возможным и следует обратиться к результатам наблюдательных исследований. Данные об эффективности применения антикоагулянтов у пациентов с ФП в возрасте 80 лет и старше очень важны. В крупное многоцентровое наблюдательное исследование PREFER in AF (PREvention of thromboembolic events–European Registry in Atrial Fibrillation) были включены 6412 пациентов с ФП, из них 505 – в возрасте 85 лет и старше [38]. Полученные результаты свидетельствовали о том, что достигнутые за счет приема антикоагулянтов (в основном АВК) абсолютные преимущества существенно больше в подгруппе участников в возрасте 85 лет и старше: снижение риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов в возрасте 85 лет и старше и пациентов моложе 85 лет составляло 2,0 и 0,5% соответственно. У очень пожилых пациентов выше был риск развития тяжелых кровотечений, но такой риск был сходным у пациентов, принимавших антикоагулянты и антиагреганты или в отсутствие антитромботической терапии (такая частота составляла 4,0 и 4,2%; $p=0,77$).

Позднее сохранение преимуществ приема антикоагулянтов у очень пожилых пациентов (85 лет и старше; 23% участников) с ФП было подтверждено результатами анализа индивидуальных данных об участниках 3 когортных исследований, выполненных в Швейцарии, Германии и Италии. В целом ПОАК и АВК применяли 62 и 38% пациентов. Было отмечено преимущество приема ПОАК по сравнению с АВК как у пациентов в возрасте 85 лет и старше (ОР 0,65 при 95% ДИ 0,52–

0,81, так и пациентов моложе 85 лет (ОР 0,79 при 95% ДИ 0,66–0,95) по влиянию на риск развития неблагоприятных исходов в отсутствие статистически значимого взаимодействия между разными возрастными группами [39].

Представляют интерес результаты исследования, выполненного в Испании, в него были включены 1750 пациентов с ФП в возрасте 90 лет и старше [40]. В группе пациентов, у которых применяли антикоагулянты, парентеральные антикоагулянты, АВК или ПОАК назначались в 30,5, 28,6 и 40,9% случаев соответственно. В ходе наблюдения в среднем в течение 23,6±6,6 мес прием ПОАК сопровождался менее высоким риском смерти и тромбоэмболических осложнений по сравнению с отсутствием антикоагулянтной терапии (ОР 0,75 при 95% ДИ 0,61–0,92), но прием АВК не оказывал такого эффекта (ОР 0,87 при 95% ДИ 0,72 до 1,05). Однако прием как ПОАК, так и АВК сопровождался увеличением относительного риска развития кровотечений на 43 и 94% соответственно.

В связи с этим следует напомнить результаты вторичного анализа данных об участниках исследования ARISTOTLE, которые свидетельствуют о том, что у пациентов в возрасте 75 лет и старше прием апиксабана по сравнению с приемом варфарина сопровождался снижением как риска развития инсульта, так и кровотечений [41]. Более того, в ходе выполнения метаанализа 6 когортных исследований, в целом включавших 446 042 пациентов с ФП, были получены данные о том, что прием апиксабана по сравнению с приемом варфарина сопровождается снижением риска развития тяжелых кровотечений, а также снижением риска кровотечений из желудочно-кишечного тракта как по сравнению с приемом ривароксабана, так и дабигатрана [42].

Следует отметить, что в ходе самого крупного обсервационного исследования ПОАК ARISTOPHANES [18], результаты которого подробно обсуждались ранее, доля пациентов в возрасте 80 лет и старше достигала 33,5%. По данным сравнения эффективности для снижения риска развития инсульта или ЭСБКК в подгруппе пациентов в возрасте 80 лет и старше прием

апиксабана статистически значимо более выражено снижал риск развития инсульта или ЭСБКК как по сравнению с дабигатраном (ОР 0,71 при 95% ДИ 0,53–0,97), так и по сравнению с ривароксабаном (ОР 0,71 при 95% ДИ 0,59–0,85). Преимущества в такой возрастной группе были отмечены и по риску развития тяжелых кровотечений (ОР для сравнения апиксабана и дабигатрана составило 0,68 при 95% ДИ 0,57–0,82 и для сравнения апиксабана и ривароксабана – 0,50 при 95% ДИ 0,45–0,55). Так что результаты анализа данных об участниках исследования ARISTOPHANES подтверждают преимущества приема апиксабана по сравнению с другими ПОАК у пациентов с ФП очень пожилого возраста по показателям как эффективности, так и безопасности.

Таким образом, у пациентов очень пожилого возраста, которые в целом имеют более высокий риск развития кровотечений, выбор апиксабана в качестве ПОАК представляется обоснованным. Неслучайно гериатры в критериях выбора ПОАК у пациентов пожилого возраста ОАС-FORTA рекомендуют в качестве ПОАК первого ряда использовать апиксабан (FORTA A) [43].

Заключение

Несмотря на ограниченную информацию об эффективности и безопасности применения ПОАК в особых группах пациентов (при наличии ожирения, очень пожилого возраста и нарушении функции почек), у которых необходимо применение антикоагулянтов, на сегодняшний день имеется достаточно доказательной информации, позволяющей предположить о возможности и преимуществах применения препаратов, относящихся к такому классу в указанных группах пациентов. Результаты анализа данных, полученных в ходе выполнения РКИ, а также в большом числе обсервационных исследований, делают обоснованным мнение о том, что среди всех ПОАК использование апиксабана обеспечивает наибольшую эффективность и безопасность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol* 2019; 42 (8): 774–82. DOI: 10.1002/clc.23196
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (10): 883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa11009638
3. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al.; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363 (26): 2499–510. DOI: 10.1056/NEJMoa11007903
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (11): 981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
5. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al.; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369 (9): 799–808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361 (12): 1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
7. Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart* 2017; 103 (13): 1015–23. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310358
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al.; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368 (8): 709–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1113697
9. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369 (22): 2093–104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
10. Boriani G, Ruff CT, Kuder JF et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation at the Extremes of Body Weight: An

- Analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Thromb Haemost* 2021; 121 (2): 140–9. DOI: 10.1055/s-0040-1716540
11. Büller HR, Décousus H, Grosso MA et al.; Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369 (15): 1406–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1306638
 12. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14 (6): 1308–13. DOI: 10.1111/jth.13323
 13. Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007; 47 (2): 218–26. DOI: 10.1177/0091270006296058
 14. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; 123 (14): 1501–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009035
 15. Kushnir M, Choi Y, Eisenberg R et al. Efficacy and safety of direct oral factor Xa inhibitors compared with warfarin in patients with morbid obesity: a single-centre, retrospective analysis of chart data. *Lancet Haematol* 2019; 6 (7): e359–e365. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30086-9
 16. Coons JC, Albert L, Bejjani A, Iasella CJ. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants versus Warfarin in Obese Patients with Acute Venous Thromboembolism. *Pharmacotherapy* 2020; 40 (3): 204–10. DOI: 10.1002/phar.2369
 17. Kido K, Ngorsuraches S. Comparing the Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants With Warfarin in the Morbidly Obese Population With Atrial Fibrillation. *Ann Pharmacother* 2019; 53 (2): 165–70. DOI: 10.1177/1060028018796604
 18. Lip GYH, Keshishian A, Li X et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke* 2018; 49 (12): 2933–44. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020232
 19. Deitelzweig S, Keshishian A, Kang A et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants among NVAF Patients with Obesity: Insights from the ARISTOPHANES Study. *J Clin Med* 2020; 9 (6): 1633. DOI: 10.3390/jcm9061633
 20. Netley J, Howard K, Wilson W. Effects of body mass index on the safety and effectiveness of direct oral anticoagulants: a retrospective review. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 48 (3): 359–65. DOI: 10.1007/s11239-019-01857-2
 21. Nolin TD. A Synopsis of Clinical Pharmacokinetic Alterations in Advanced CKD. *Semin Dial* 2015; 28 (4): 325–9. DOI: 10.1111/sdi.12374
 22. Padrini R. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants in patients with renal failure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2019; 44 (1): 1–12. DOI: 10.1007/s13318-018-0501-y
 23. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS et al.; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010; 159: 1102–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.03.027
 24. Wizemann V, Tong L, Satayathum S et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010; 77: 1098–106. DOI: 10.1038/ki.2009.477
 25. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C et al. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3816–22. DOI: 10.1093/ndt/gfs416
 26. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* 2022; 12 (1): 7–11. DOI: 10.1016/j.kisu.2021.11.003
 27. Herndon K, Guidry TJ, Wassell K, Elliott W. Characterizing the Safety Profile of Apixaban Versus Warfarin in Moderate to Severe Chronic Kidney Disease at a Veterans Affairs Hospital. *Ann Pharmacother* 2020; 54 (6): 554–60. DOI: 10.1177/1060028019897053
 28. Schafer JH, Casey AL, Dupre KA, Staubes BA. Safety and Efficacy of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease. *Ann Pharmacother* 2018; 52 (11): 1078–84. DOI: 10.1177/1060028018781853
 29. Sarratt SC, Nesbit R, Moye R. Safety Outcomes of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With End-Stage Renal Disease. *Ann Pharmacother* 2017; 51 (6): 445–50. DOI: 10.1177/1060028017694654
 30. Hanni C, Petrovitch E, Ali M et al. Outcomes associated with apixaban vs warfarin in patients with renal dysfunction. *Blood Adv* 2020; 4 (11): 2366–71. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000972
 31. Gaertner S, Cordeanu EM, Nouri S et al. Rivaroxaban versus standard anticoagulation for symptomatic venous thromboembolism (RE-MOTEV observational study): Analysis of 6-month outcomes. *Int J Cardiol* 2017; 226: 103–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.10.045
 32. White EM, Coons JC. Direct Oral Anticoagulant Use in Special Populations: Elderly, Obesity, and Renal Failure. *Curr Cardiol Rep* 2021; 23 (4): 27. DOI: 10.1007/s11886-021-01456-9. PMID: 33655373.
 33. Su X, Yan B, Wang L et al. Oral Anticoagulant Agents in Patients With Atrial Fibrillation and CKD: A Systematic Review and Pairwise Network Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2021; 78 (5): 678–89.e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.02.328
 34. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42 (5): 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
 35. Poli D, Antonucci E, Bertù L et al.; coordinator of START2 Register. Very elderly patients with venous thromboembolism on oral anticoagulation with VKAs or DOACs: Results from the prospective multicenter START2-Register Study. *Thromb Res* 2019; 183: 28–32. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.08.024
 36. Lafaie L, Célarié T, Monreal M et al. The impact of advanced age on anticoagulant therapy for acute venous thromboembolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2022; 18 (1): 27–37. DOI: 10.1080/17425255.2022.2045273
 37. Giugliano RP. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in older and frail patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl* 2022; 24 (Suppl. A): A1–A10. DOI: 10.1093/eurheartj/suab150
 38. Patti G, Lucerna M, Pecena L et al. Thromboembolic Risk, Bleeding Outcomes and Effect of Different Antithrombotic Strategies in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Sub-Analysis From the PREFER in AF (PREvention of Thromboembolic Events-European Registry in Atrial Fibrillation). *J Am Heart Assoc* 2017; 6 (7): e005657. DOI: 10.1161/JAHA.117.005657
 39. Polymeris AA, Macha K, Paciaroni M et al.; NOACISP-LONGTERM, Erlangen Registry, CROMIS-2, RAF, RAF-DOAC, SAMURAI-NVAF and Verona Registry Collaborators. Oral Anticoagulants in the Oldest Old with Recent Stroke and Atrial Fibrillation. *Ann Neurol* 2022; 91 (1): 78–88. DOI: 10.1002/ana.26267
 40. Raposeiras-Roubin S, Alonso Rodríguez D, Camacho Freire SJ et al. Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants in Nonagenarian Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Med Dir Assoc* 2020; 21 (3): 367–73.e1. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.08.033
 41. 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): 1864–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu046
 42. Lobraico-Fernandez J, Baksh S, Nemeč E. Elderly Bleeding Risk of Direct Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Drugs R D* 2019; 19 (3): 235–45. DOI: 10.1007/s40268-019-0275-y
 43. Pazan F, Collins R, Gil VM et al. A Structured Literature Review and International Consensus Validation of FORTA Labels of Oral Anticoagulants for Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older Patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs Aging* 2020; 37 (7): 539–48. DOI: 10.1007/s40266-020-00771-0

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гиляревский Сергей Руджерович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-8505-1848; RESEARCH ID: AAN-4179-2021
Sergey R. Gilyarevsky – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-8505-1848; RESEARCH ID: AAN-4179-2021

Голшмид Мария Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: golshmid@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9865-4998
Maria V. Golshmid – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: golshmid@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9865-4998

Бенделиани Нана Георгиевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отд-ния Института коронарной и сосудистой хирургии консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева». E-mail: n.bendo@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3102-1958

Nana G. Bendeliani – D. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. E-mail: n.bendo@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3102-1958

Кузьмина Ирина Михайловна – канд. мед. наук, зав. науч. отд-нием неотложной кардиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского». E-mail: kuzmina.sklif@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9458-7305

Irina M. Kuzmina – Cand. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. E-mail: kuzmina.sklif@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9458-7305

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: