

ВЫБОР ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ С УЧЕТОМ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТА

Ефимова О. И.^{1,2}, Павлова Т. В.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В. Д. Середавина», Самара, Россия

Контактная информация:

Ефимова Оксана Игоревна,
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Россия,
443099.

ГБУЗ Самарская областная клиническая
больница им. В. Д. Середавина.
Ул. Ташкентская, д. 159, Самара, Россия,
443095.

E-mail: kcycha@rambler.ru

*Статья поступила в редакцию 13.11.2018
и принята к печати 03.12.2018.*

Резюме

Данная обзорная статья посвящена сравнению различных режимов антикоагулянтной терапии с учетом профиля риска и индивидуальных особенностей пациентов с фибрилляцией предсердий. В работе анализируется эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов в разных клинических ситуациях. Оцениваются модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечения, основанные на шкалах оценки риска геморрагических осложнений у пациентов, принимающих антикоагулянты. Приводится доказательная база по назначению антикоагулянтной терапии при наличии единственного эпизода фибрилляции предсердий. Рассматриваются режимы и сроки инициации антикоагулянтной терапии после кардиоэмболического инсульта или транзиторной ишемической атаки. Кроме того, уделяется большое внимание проблеме раннего назначения антикоагулянтов после перенесенного внутричерепного кровоизлияния. Для пациентов с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения или нарушением функции почек проводится оценка оптимальной стратегии снижения тромبوэмболических осложнений. Отдельно рассматриваются подходы к назначению антикоагулянтной терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, в том числе после проведения коронарного стентирования.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, оральные антикоагулянты, инсульт, тромبوэмболические осложнения, факторы риска, геморрагические осложнения.

Для цитирования: Ефимова О.И., Павлова Т.В. Выбор прямых оральных антикоагулянтов с учетом индивидуальных особенностей пациента. Трансляционная медицина. 2018;5(6): 10–22.

CHOICE OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS BASED ON THE INDIVIDUAL APPROACH

Efimova O. I.^{1,2}, Pavlova T. V.¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

²State Budgetary Health Care Institution “Samara Regional Clinical Hospital named after V. D. Seredavina”, Samara, Russia

Corresponding author:

Efimova Oksana. I.
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chapayevskaya Str., 89, Samara, Russian Federation, 443099,
State Budgetary Health Care Institution “Samara Regional Clinical Hospital named after VD Seredavina”, Tashkentskaya str., 159, Samara, Russian Federation, 443095.
E-mail: keycha@rambler.ru

Received 13 November 2018; accepted 03 December 2018.

Abstract

This review article deals with the comparison of different modes of anticoagulant therapy, taking into account the risk profile and the individual characteristics of patients with atrial fibrillation. This paper analyzes the efficacy and safety of direct oral anticoagulants in different clinical situations. Modifiable and unmodifiable bleeding risk factors are evaluated based on the hemorrhagic complication risk assessment scales for patients taking anticoagulants. The evidence base for anticoagulant therapy in the presence of a single episode of atrial fibrillation is represented. Regimens and terms of initiation of anticoagulant therapy after a cardioembolic stroke or transient ischemic attack are considered. In addition, great attention is paid to the problem of early prescription of anticoagulants after intracranial hemorrhage. For patients at high risk of gastrointestinal bleeding or impaired renal function, an optimal strategy for reducing thromboembolic complications is evaluated. Anticoagulant therapy is also evaluated in patients with stable coronary heart disease, including after coronary stenting.

Key words: atrial fibrillation, oral anticoagulants, stroke, thromboembolic complications, risk factors, hemorrhagic complications.

For citation: Efimova OI, Pavlova TV. Choice of direct oral anticoagulants based on the individual approach. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2018;5(6): 10–22. (In Russ.)

Список сокращений:

АВК — антагонисты витамина К; АСК — ацетилсалициловая кислота; БЖКК — большие желудочно-кишечные кровотечения; ДИ — доверительный интервал; ИБС — ишемическая болезнь сердца; КлКр — клиренс креатинина; КЭИ — кардиоэмболический инсульт; МНО — международное нормализованное отношение; ОАК — оральные антикоагулянты; ОКС — острый коронарный синдром; ОНМК — острое

нарушение мозгового кровообращения; ОР — относительный риск; ОШ — отношение шансов; ПОАК — прямые оральные антикоагулянты; РКИ — рандомизированные клинические исследования; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ТЭО — тромбоемболические осложнения; ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale.

Смертность от инсульта в России представляет собой серьезную проблему, так как данная патология занимает 2-е место по частоте общей летальности при сердечно-сосудистых заболеваниях. Ежегодное количество смертельных исходов у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) в Российской Федерации достигает 175 случаев на 100 тысяч населения. В структуре общей смертности в России доля церебральных инсультов составляет 21,4 % [1]. ОНМК различной этиологии являются также и лидирующей причиной инвалидизации населения. Согласно данным Российского национального регистра инсульта, 31 % пациентов, перенесших ОНМК, нуждаются в посторонней помощи для ухода за собой, в то время как 20 % вообще не могут самостоятельно передвигаться [2].

В соответствии с классификацией TOAST (Trial of Org in Acute Stroke Treatment), выделяют пять патогенетических подтипов ишемического инсульта: кардиоэмболический (КЭИ), атеротромботический, лакунарный, инсульт другой установленной этиологии и инсульт неустановленной этиологии [3]. Кардиоэмболический патогенетический подтип ишемического инсульта диагностируется при окклюзии церебральных артерий вследствие эмболии тромбами, сформированными в камерах сердца [4]. Среди основных причин тромбообразования при КЭИ выделяют следующие: инфаркт миокарда (15 %), аневризма левого желудочка (10 %), ревматическое поражение клапанов сердца (10 %), искусственные клапаны сердца (10 %) и другие (10 %). Однако наиболее часто тромбоэмболические осложнения (ТЭО) наблюдаются при фибрилляции предсердий (ФП) — в 45 % случаев [5].

В основе механизма тромбообразования при ФП лежат факторы, составляющие триаду Вирхова — стаз крови, гиперкоагуляция и эндотелиальная дисфункция [6]. Именно их сочетание сопровождается формированием тромба в полости сердца с последующей его эмболизацией в артериальное русло. Снижения риска ТЭО у пациентов с ФП можно достичь при применении профилактической терапии оральными антикоагулянтами (ОАК) [7–15].

В настоящее время стратификация риска развития ишемического инсульта проводится по шкале CHA₂DS₂-VASc, которая включает следующие факторы: застойная сердечная недостаточность (1 балл), артериальная гипертензия (1 балл), возраст ≥ 75 лет (2 балла), диабет (1 балл), анамнез инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) (2 балла), сосудистые заболевания (1 балл), возраст 65–74 года (1 балл) и женский пол (1 балл) [16]. При наличии 1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc для жен-

щин и 0 баллов для мужчин риск ТЭО расценивается как низкий, при этом антитромботическая терапия не рекомендуется. В то же время у пациентов с ФП при наличии одного фактора риска развития инсульта следует рассмотреть антикоагулянтную терапию, а при наличии двух и более дополнительных факторов у мужчин и трех и более у женщин — рекомендовано назначить терапию ОАК, учитывая индивидуальные характеристики, а также предпочтения пациента [17, 18].

Тем не менее, несмотря на высокий риск ТЭО, в реальной клинической практике антикоагулянты назначаются недостаточно часто, в первую очередь вследствие боязни кровотечений. Ранее для оценки риска геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной терапии рекомендовали использовать шкалу HAS-BLED, которая включает следующие факторы: артериальная гипертензия, нарушение функции почек и печени, перенесенный инсульт, кровотечение в анамнезе или предрасположенность к его развитию, лабильное значение международного нормализованного отношения (МНО), возраст старше 65 лет, сопутствующий прием лекарств и алкоголя, — каждый из которых соответствует 1 баллу.

Несмотря на достаточную клиническую значимость шкалы HAS-BLED, не следует в выборе тактики антикоагулянтной терапии опираться только на нее. Шкала HAS-BLED в настоящее время используется в качестве дополнительного инструмента. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ФП (2016), целесообразным считается определение у каждого пациента модифицируемых и немодифицируемых факторов риска кровоточивости с целью последующего устранения тех, которые поддаются коррекции (табл. 1).

Снижение частоты возникновения КЭИ достигается путем применения антикоагулянтов — лекарственных препаратов, влияющих на активность тромбообразования. В течение последних лет практикующим врачам стало доступно несколько представителей данного лекарственного класса, различающихся по фармакокинетике, фармакодинамике и механизму действия.

Антагонисты витамина К (АВК)

Наиболее ранним (с середины XX века) препаратом, который использовался с целью проведения длительной профилактики тромботических осложнений, был непрямой оральным антикоагулянт — варфарин. Согласно данным мета-анализа [7], включавшего 29 исследований с участием 28 044 человек, терапия АВК при сравнении с плацебо снижала относительный риск (ОР) инсульта

Таблица 1. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечения, основанные на шкалах оценки риска геморрагических осложнений у пациентов, принимающих антикоагулянты

Модифицируемые факторы
Артериальная гипертензия (особенно при уровне систолического артериального давления > 160 мм. рт. ст.) ^{a, b, c}
Лабильное МНО или время нахождения данного показателя в терапевтическом диапазоне < 60 % ^a у пациентов, принимающих антагонисты витамина К.
Прием лекарственных препаратов, предрасполагающих к развитию кровотечения (антитромботические и нестероидные противовоспалительные препараты ^{a, d})
Чрезмерное употребление алкоголя (≥ 8 доз в неделю) ^{a, b}
Потенциально модифицируемые факторы
Анемия ^{b, c, d}
Нарушение функции почек ^{a, b, c, d}
Нарушение функции печени ^{a, b}
Снижение количества тромбоцитов или нарушение их функций ^b
Немодифицируемые факторы
Возраст ^e (> 65 лет) ^a (≥ 75 лет) ^{b, c, d}
Большое кровотечение в анамнезе ^{a, b, c, d}
Перенесенный инсульт ^{a, b}
Хронический диализ у пациентов с ХБП или трансплантация почки ^{a, c}
Цирроз печени ^a
Злокачественное новообразование ^b
Генетические факторы ^b
Биомаркеры риска кровотечений
Высокочувствительный тропонин ^e
Фактор роста/дифференциации-15 ^e
Креатинин сыворотки/оценка КлКр ^e

Примечания: а — адаптировано из шкалы HAS-BLED [19]; b — адаптировано из шкалы HEMORR₂HAGES [20]; c — адаптировано из шкалы ATRIA [21]; d — адаптировано из шкалы ORBIT [22]; e — адаптировано из шкалы ABC [23].

ABC — возраст, биомаркеры, анамнез; ATRIA — антикоагуляция и факторы риска при фибрилляции предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; КлКр — клиренс креатинина; HAS-BLED — артериальная гипертензия, нарушение функции почек и печени (по 1 баллу), инсульт, кровотечение в анамнезе или предрасположенность к его развитию, лабильное МНО, возраст (> 65 лет), сопутствующий прием лекарств и алкоголя (по 1 баллу); HEMORR₂HAGES — болезни почек или печени, злоупотребление алкоголем, злокачественное новообразование, пожилой возраст (> 75 лет), снижение количества тромбоцитов или нарушение их функции, риск повторного кровотечения (перенесенное кровотечение; 2 балла), артериальная гипертензия (неконтролируемая), анемия, генетические факторы (полиморфизм в гене CYP 2C9), повышенный риск падений (включающий психоневрологические заболевания) и инсульт; МНО — международное нормализованное отношение; ORBIT — Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation; TTR (Time in Therapeutic Range) — время нахождения в терапевтическом диапазоне; АВК — антагонисты витамина К.

на 64 % [95 % — доверительный интервал (ДИ): 49–74%], в то время как применение антиагрегантной терапии — только на 22 % [95 % — ДИ: 6–35 %]. Варфарин в подобранной дозе был более эффективен, чем терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК): снижение ОР составило 39 % [95 % — ДИ: 22–52 %] (12 исследований, 12 963 участника). При этом важно отметить, что абсолютное увеличение крупных экстракраниальных кровотечений было небольшим ($\leq 0,3$ % в год) в сравнении с антиагрегантной терапией.

Терапия АВК у пациентов с ФП предотвращает инсульт, системную эмболию, инфаркт миокарда и сосудистую смерть эффективнее, чем комбинация АСК и клопидогрела: ежегодный риск этих сердечно-сосудистых осложнений составляет 5,6 % для АСК и клопидогрела против 3,9 % для терапии АВК [19]. В то же время двойная антитромбоцитарная терапия увеличивает риск кровотечений в сравнении с монотерапией АСК (2,0 % против 1,3 %; $p < 0,001$) [20]. Риск развития геморрагических осложнений при сравнении комбинации АСК и клопидогрела с терапией варфарином сопоставим [20, 21, 22, 23]. Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2016), антиагрегантная терапия не может быть рекомендована для профилактики инсульта у пациентов с ФП [24].

Применение АВК имеет ряд ограничений, основными из которых являются: узкое терапевтическое окно, потенциальное взаимодействие со многими лекарственными средствами и пищевыми продуктами, медленное начало и окончание эффекта, необходимость частого лабораторного мониторинга уровня МНО и последующей коррекции дозы. Однако при нахождении МНО в терапевтическом диапазоне ≥ 70 % (TTR — Time in Therapeutic Range) АВК высоко эффективны для профилактики инсульта у пациентов с ФП.

В последние годы в клинической практике широко применяются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). К данной группе препаратов относятся прямой ингибитор тромбина (дабигатрана этексилат) и ингибиторы Ха фактора (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан). Преимуществами ПОАК перед варфарином являются предсказуемый антикоагулянтный эффект без необходимости регулярного лабораторного мониторинга, а также меньшая частота взаимодействия с лекарственными средствами.

Дабигатрана этексилат

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) RE-LY (Randomized Evaluation of Long-

Term Anticoagulation Therapy) [25, 26] дабигатрана этексилат (далее — дабигатран), назначаемый в дозе 150 мг два раза в сутки, статистически значимо снижал частоту инсульта и системной эмболии — на 35 % в сравнении с варфарином без значимых различий по числу больших кровотечений. Применение дабигатрана в дозе 110 мг два раза в сутки сопровождалось сопоставимой с варфарином частотой инсульта и системной эмболии, при этом количество больших кровотечений было снижено на 20 % ($p = 0,003$). Препарат в обеих дозах существенно уменьшал риск развития геморрагического инсульта: 0,12 % в год — в группе, принимающих дабигатран в дозе 110 мг, и 0,38 % в год — в группе пациентов, принимающих варфарин [ОР 0,31; 95 % — ДИ: 0,17–0,56; $p < 0,001$], а также 0,10 % в год — в группе пациентов, принимающих дабигатран в дозе 150 мг [ОР 0,26; 95 % — ДИ: 0,14–0,49; $p < 0,001$]. При использовании дабигатрана в дозе 150 мг дважды в сутки отмечалось снижение риска ишемического инсульта на 24 % [ОР 0,76; 95 % — ДИ: 0,60–0,98; $p = 0,03$] и сосудистой смертности на 12 % [ОР 0,85; 95 % — ДИ: 0,72–0,99; $p = 0,04$], в то время как риск желудочно-кишечных кровотечений был увеличен на 50 % [ОР 1,50; 95 % — ДИ: 1,19–1,89; $p < 0,001$]. На фоне приема обеих дозировок дабигатрана отмечалось незначимое увеличение количества случаев инфаркта миокарда [25, 26], которое не подтвердилось при повторной статистической обработке полученных данных [27].

Ривароксабан

В РКИ ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial fibrillation) [28] пациенты были рандомизированы на две группы в зависимости от вида ОАК: ривароксабан в дозе 20 мг один раз в день или АВК в подобранной дозе. При снижении клиренса креатинина (КлКр) менее 50 мл/мин, оцениваемого по формуле Кокрофта—Голта, доза ривароксабана была уменьшена до 15 мг один раз в день. По результатам исследования, препарат был сопоставим с варфарином по эффективности профилактики инсульта и системной эмболии (1,7 и 2,2 % в год соответственно; $p < 0,001$), а также по частоте развития большого кровотечения (3,6 и 3,4 % соответственно; $p = 0,58$). В группе пациентов, принимающих ривароксабан, в сравнении с варфарином отмечалось увеличение числа желудочно-кишечных кровотечений (3,2 и 2,2 % в год соответственно; $p < 0,001$), при этом в группе ривароксабана было достоверно снижено количество внутричерепных кровоизлияний [0,5 % против

0,7 % в год; отношение шансов (ОШ) 0,67; 95 % — ДИ: 0,47–0,93; $p = 0,02$].

Апиксабан

В РКИ ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [29] апиксабан в дозе 5 мг два раза в день способствовал уменьшению совокупной частоты развития кардиоэмболического и геморрагического инсульта, а также системной эмболии на 21 % в сравнении с варфарином [1,27 и 1,60 % соответственно, ОР 0,79; 95 % — ДИ: 0,66–0,95; $p = 0,001$]. Отдельная оценка ишемических и геморрагических исходов показала, что в группе апиксабана наблюдалось статистически значимое снижение частоты развития геморрагического инсульта в сравнении с группой варфарина [0,24 и 0,47 % соответственно, ОР 0,51; 95 % — ДИ: 0,35–0,75; $p < 0,001$], в то время как частота возникновения ишемического инсульта была сопоставима [0,97 и 1,05 % соответственно, ОР 0,92; 95 % — ДИ: 0,74–1,13; $p = 0,42$]. Уровень гастроудоденальных кровотечений был одинаков в сравниваемых группах лечения [30].

В настоящее время только апиксабан обладает доказанными терапевтическими преимуществами перед АСК у пациентов с ФП: по результатам РКИ AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment), препарат статистически значимо снижал риск развития инсульта или системной эмболии на 55 % в сравнении с АСК [1,6 и 3,7 % в год соответственно; ОР 0,45; 95 % — ДИ: 0,32–0,62; $p < 0,001$]. При этом отсутствовали различия по числу больших кровотечений в группах апиксабана и АСК (1,4 и 1,2 % соответственно) [21, 31].

Эдоксабан

В исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) проводилось сравнение эффективности и безопасности приема эдоксабана в дозах 60 или 30 мг один раз в сутки с варфарином в подобранной дозе [32]. По частоте развития инсульта или системных эмболий эдоксабан в дозе 60 мг один раз в день показал себя не хуже в сравнении с варфарином [ОР 0,79; 97,5 % — ДИ: 0,63–0,99; $p < 0,001$], однако преимущество его перед варфарином пока не доказано ($p = 0,02$). Риск развития геморрагического инсульта был выше на фоне приема варфарина (0,47 %) в сравнении с высокой дозой эдоксабана (0,26 %) [ОШ 0,87; 97,5 % — ДИ: 0,73–1,04; $p = 0,08$]

Пациенты с единственным эпизодом ФП

Диагноз ФП требует обязательного подтверждения путем регистрации аритмии на поверхностной электрокардиограмме в 12 отведениях. Во всех случаях перед началом терапии необходимо правильно интерпретировать данные электрокардиограммы с целью дифференциальной диагностики ФП и других суправентрикулярных аритмий. По результатам исследования ACTIVE [33], а также при проведении проспективного анализа в когорте пациентов с ФП, впоследствии перенесших острое нарушение мозгового кровообращения [34], риск инсульта был одинаков у больных с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формой данной аритмии. Тем не менее при дополнительном анализе объединенных наборов данных РКИ AVERROES и ACTIVE [35] сообщалось о более низком риске ТЭО у пациентов с пароксизмальной ФП в отличие от непароксизмальной [ОШ 1,91; 95 % — ДИ: 1,50–2,43; $p < 0,001$]. В то же время в исследовании ROCKET AF наблюдалось снижение летальных исходов среди пациентов с редкими пароксизмами аритмии по сравнению с персистирующей или постоянной формами ФП (3,52 и 4,78 случая на 100 пациенто-лет соответственно; $p = 0,006$) [36]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что риск ишемического инсульта и системной эмболии повышен у пациентов с бессимптомной формой ФП [ОШ 2,49; 95 % — ДИ: 1,28–4,85; $p = 0,007$], выявляемой при помощи электрокардиостимулятора или других имплантированных антиаритмических устройств [37, 38].

Таким образом, пациентам с впервые диагностированной ФП следует проводить антикоагулянтную терапию по тем же принципам, что и при рецидивирующем течении аритмии. В случае затруднения в принятии решения, например, у молодых пациентов с низким риском ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc (1 балл) или при наличии высокого риска кровотечений, следует отложить принятие решения о назначении ОАК до возникновения повторных эпизодов ФП. Однако такой пациент должен быть предупрежден об опасности повторных пароксизмов ФП и требует пристального наблюдения специалиста [39].

Начало антикоагулянтной терапии после ТИА или ишемического инсульта

В настоящее время отсутствуют проспективные исследования, оценивающие безопасность и эффективность раннего назначения ОАК, в том числе и ПОАК, после эпизода ТИА или ишемического инсульта у пациентов с ФП. Это связано с тем, что при проведении РКИ, посвященных изучению профиля терапевтического действия и безопасности ПОАК,

пациенты, перенесшие недавнее ОНМК (7–30 дней), как правило, исключались. [25, 28, 29, 32].

Действующие рекомендации, посвященные началу антикоагулянтной терапии в остром периоде инсульта, основаны на заключении экспертов Европейской ассоциации сердечного ритма и регламентируют назначение препаратов в соответствии с правилом 1-3-6-12 [40]. У пациентов с ТИА ОАК должны быть рекомендованы через 1 день после перенесенного острого события при условии исключения внутричерепного кровоизлияния с помощью методов нейровизуализации: компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии. С целью определения времени назначения ОАК у пациентов, перенесших инсульт, в настоящее время используется шкала National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

У пациентов с малым инсультом (NIHSS < 8) антикоагулянтная терапия может быть инициирована через 3 дня. Начало приема ОАК следует осуществить через 6 дней у больных с инсультами средней тяжести (NIHSS 8-15) и через 12–14 дней — у пациентов с тяжелыми инсультами (NIHSS > 15), однако в каждом случае перед назначением / возобновлением приема ОАК следует исключить геморрагическую трансформацию с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии в динамике — через 6 и 12–14 дней соответственно. Решение о назначении ОАК должна принимать команда специалистов, при этом необходимо учесть такие дополнительные характеристики больного, как размер инфаркта по данным нейровизуализации, наличие факторов риска развития кровотечения (пожилой возраст, неконтролируемая артериальная гипертензия, тяжелая болезнь мелких сосудов, необходимость тройной антитромботической терапии у пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом (ОКС) или коронарным стентированием).

Антикоагулянтная терапия после внутричерепного кровоизлияния

В настоящее время отсутствуют проспективные исследования, оценивающие риск и пользу назначения ОАК после внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) [41], а также оптимальные сроки возобновления данной терапии, отмененной вследствие развития ВЧК. Более того, анамнез геморрагического инсульта являлся критерием исключения при формировании когорты пациентов в исследованиях, сравнивавших ПОАК с АВК. Последняя версия клинических рекомендаций по лечению пациентов с ФП (2016) Европейского общества кардиологов говорит о том, что антикоагулянтную терапию

в данной популяции больных можно возобновить через 4–8 недель, если устранена причина кровотечения и скорректированы значимые факторы риска его развития. Подобная тактика способствует снижению числа повторных ишемических инсультов и уровня смертности [42, 43]. При возобновлении антикоагулянтной терапии целесообразно отдавать предпочтение четырем препаратам с низким риском ВЧК, а именно — ПОАК [8]. Принимать решение о назначении ОАК следует с участием мультидисциплинарной бригады с привлечением неврологов, кардиологов, нейрохирургов, нейрорадиологов. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с ФП, раннее назначение антикоагулянтов после перенесенного внутричерепного кровоизлияния возможно при наличии следующих факторов [24]:

- развитие кровотечения на фоне терапии АВК или передозировки ОАК;
- острая травма;
- молодой возраст;
- хорошо контролируемая артериальная гипертензия;
- кровоизлияние в базальные или подкорковые ядра;
- отсутствие или незначительное поражение белого вещества;
- хирургически удаленная субдуральная гематома;
- субдуральная локализация кровоизлияния (клипированная или эмболизированная аневризма);
- высокий расчетный риск развития КЭИ.

Отсрочить назначение ОАК следует при выявлении следующих факторов:

- пожилой возраст;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- анамнез кровотечения на адекватной дозе ПОАК или в отсутствие приема препарата;
- корковое кровоизлияние;
- тяжелое внутричерепное кровоизлияние;
- множественные микрокровоизлияния (количество более 10);
- наличие причины кровотечения, которая не может быть устранена в течение длительного срока;
- в раннем восстановительном периоде у пациентов, нуждающихся в приеме двойной антиагрегантной терапии после ЧКВ или имеющих хронические интоксикации (злоупотребление алкоголем).

Если же прием антикоагулянтов по объективным причинам абсолютно противопоказан, то в данном случае с целью снижения риска ТЭО следует рассмотреть окклюзию ушка левого предсердия [24].

Пациенты с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения

Некоторые из ПОАК, согласно результатам РКИ, увеличивают риск больших желудочно-кишечных кровотечений (БЖКК) в сравнении с варфарином в подобранной дозе у пациентов с ФП. Так, согласно результатам РКИ RE-LY, дабигатран в дозе 150 мг два раза в день был ассоциирован с более высоким риском развития БЖКК по сравнению с варфарином [ОР 1,50; 95 % — ДИ: 1,19–1,89; $p < 0,001$], в то время как доза 110 мг два раза в день была сопоставима по риску БЖКК с варфарином [ОР 1,10; 95 % — ДИ: 0,86–1,41; $p = 0,43$] [25]. Увеличение ОР БЖКК на фоне лечения дабигатраном отмечалось только у пациентов старше 75 лет, при этом источник кровотечения был локализован преимущественно в нижних отделах желудочно-кишечного тракта [44].

Большинство постмаркетинговых исследований дабигатрана свидетельствуют о схожем ОР БЖКК с тем, который наблюдался в РКИ RE-LY. Так, крупное американское исследование, сравнивающее эффективность различных дозировок дабигатрана (150 и 75 мг), продемонстрировало увеличение частоты БЖКК среди пациентов, переведенных с варфарина на дабигатран, по сравнению с теми, кто продолжал прием АВК [45]. Похожие результаты получены и при анализе менее крупных регистров Medicare и Medicaid, в которых также наблюдался более высокий риск БЖКК на фоне приема обеих доз дабигатрана в сравнении с варфарином [46]. На основании популяционных когортных исследований, выполненных среди американцев, установлено, что увеличение риска БЖКК при лечении дабигатраном по сравнению с варфарином обусловлено, возможно, включением в исследование в основном пациентов в возрасте старше 75 лет [47, 48]. Однако два обсервационных регистра, выполненных в Дании, не нашли подтверждения увеличения числа БЖКК на фоне приема дабигатрана в сравнении с варфарином в любых возрастных группах [49, 50]. В то же время исследование, выполненное в Гонконге, включавшее 5041 пациента, получавших дабигатран, продемонстрировало снижение риска развития желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема гастропротективной терапии с применением ингибиторов протонной помпы или блокаторов H₂ гистаминовых рецепторов [51].

Таким образом, данный аспект применения дабигатрана требует дальнейшего изучения с целью оптимизации использования данного ПОАК у пациентов с ФП.

Согласно результатам РКИ ROCKET AF, пациенты, получающие ривароксабан в дозе 20 мг один раз в день, имели более высокий риск БЖКК в сравнении с больными, принимавшими варфарин (3,2 и 2,2 % соответственно; $p < 0,001$) [28], однако частота развития жизнеугрожающих и фатальных желудочно-кишечных кровотечений была сопоставима в обеих группах [52]. Стоит отметить, что повышенный риск БЖКК при сравнении ривароксабана и варфарина наблюдался только в группе пациентов старше 75 лет [53]. Корреляция между возрастом и риском развития БЖКК также была подтверждена в ряде популяционных когортных исследований [47]. На фоне приема ривароксабана чаще отмечались кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, чем из нижних [54]. В то же время в двух проспективных исследованиях (J-ROCKET AF study, Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients) не было найдено значительных различий в плане относительного риска БЖКК между ривароксабаном и варфарином [55, 56].

Согласно данным РКИ ARISTOTLE, прием апиксабана был связан с меньшим количеством желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с варфарином, но это различие не достигло статистической значимости [ОР 0,89; 95 % — ДИ: 0,70–1,14] [30].

В исследовании ENGAGE AF было отмечено увеличение количества БЖКК при приеме высокой дозы эдоксабана (60 мг ежедневно) в сравнении с варфарином [ОР 1,23] при сопоставимом отношении рисков для желудочно-кишечных кровотечений из верхних и нижних отделов. С другой стороны, прием низкой дозы эдоксабана (30 мг ежедневно) сопровождается меньшим количеством БЖКК [ОР 0,67] [32].

Субанализы и постмаркетинговые данные в отношении частоты БЖКК на фоне назначения апиксабана и эдоксабана пока недоступны.

Пациенты с почечной недостаточностью

Хроническая болезнь почек (ХБП) является важным фактором риска развития как инсульта, так и кровотечения у пациентов с ФП, принимающих ПОАК [32, 57–61]. Каждый из ПОАК в некоторой степени выводится почками: дабигатран на 80 %, эдоксабан на 50 %, ривароксабан на 33 % и апиксабан на 27 %. Такие особенности метаболизма приводят к регистрации различных концентраций ПОАК в плазме по всему спектру КлКр. Оценка соотношения между концентрацией ПОАК в плазме и функцией почек была положена в основу созда-

Таблица 2. Коррекция дозы оральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К, при снижении клиренса креатинина [29]

Препарат	Критерий снижения дозы	Сниженная доза
Дабигатран	КлКр < 50 мл/мин	110 мг два раза в день
Ривароксабан	КлКр < 50 мл/мин	15 мг один раз в день
Апиксабан	два из трех критериев: возраст \geq 80 лет, вес \leq 60 кг, креатинин \geq 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л)	2,5 мг два раза в день
Эдоксабан	КлКр < 50 мл/мин	30 мг один раз в день

ния рекомендаций по снижению дозы каждого из ПОАК у пациентов с ХБП (табл. 2) [40]. При проведении анализа подгрупп РКИ, выделенных в соответствии со значением КлКр, все ПОАК по сравнению с варфарином оказались эффективнее и безопаснее у пациентов с КлКр 30–49 мл/мин [59–62].

Результаты РКИ ARISTOTLE свидетельствуют о более низкой частоте больших кровотечений у пациентов с умеренным нарушением функции почек на фоне приема апиксабана по сравнению с варфарином [61]. Так, при скорости клубочковой фильтрации \leq 50 мл/мин относительный риск составил 0,50 [95 % — ДИ: 0,38–0,66; $p = 0,005$] при подсчете по формуле Кокрофта—Голта. В противоположность этому, преимущество дабигатрана в дозе 110 мг перед варфарином по числу развития геморрагических осложнений теряется при снижении КлКр < 50 мл/мин, однако снижение риска инсульта по сравнению с варфарином сохраняется [60].

Соблюдение адекватного дозирования при приеме ПОАК является принципиальным условием успешного лечения пациентов с ХБП. При проведении РКИ дозы ривароксабана, апиксабана и эдоксабана снижались в соответствии с почечной функцией, в то время как пациенты в исследовании RE-LY были рандомизированы на группы приема дабигатрана в дозе 110 или 150 мг два раза в день без учета значения КлКр. Таким образом, у пациентов с ХБП на настоящий момент предпочтительным считается использование одного из ингибиторов Ха фактора вследствие меньшего почечного клиренса [63].

В доступной литературе отсутствуют клинические данные о результатах использования ПОАК у пациентов с КлКр менее 30 мл/мин, так как такие больные не включались в РКИ. Исключение составляют несколько пациентов с КлКр 25–30 мл/мин, принимавших апиксабан в РКИ ARISTOTLE. Тем не менее, за исключением дабигатрана, все ПОАК в сниженной дозе одобрены в Европе для использования у пациентов с КлКр 15–29 мл/мин.

Сложную категорию пациентов составляют больные на гемодиализе и с КлКр менее 15 мл/мин. Большинство исследований доказывают значительно меньшую частоту развития ТЭО у таких пациентов на фоне приема варфарина при одновременном увеличении риска кровотечения [63]. Следует отметить, что применение варфарина у пациентов с конечной стадией почечной недостаточности в некоторых случаях может приводить к кальцифилаксии — болезненному и часто смертельному заболеванию, вызванному кальцификацией и окклюзией кожных артерий и артериол [63].

Food and Drug Administration (FDA — управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) одобрило применение апиксабана в дозе 5 мг два раза в день для пациентов на гемодиализе, однако доказанных данных относительно безопасности этого препарата в этой клинической ситуации пока недостаточно.

В настоящее время отсутствуют сведения об использовании ПОАК у пациентов с ФП, перенесших трансплантацию почки. При этом если вопрос решается в пользу приема ПОАК, то режим его дозирования следует выбирать на основании оценки функции почек; также следует учитывать возможность лекарственного взаимодействия между ПОАК и иммуносупрессивной терапией [63].

Пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца

До 30 % пациентов, включенных в четыре крупных РКИ, сравнивающих ПОАК и варфарин, имели в анамнезе ишемическую болезнь сердца (ИБС) [25, 28, 29, 32]. Прием комбинированной антитромботической терапии (ОАК, аспирин и/или клопидогрел) у этих пациентов приводил к повышенному риску кровотечений, который существенно возрастал при одновременном использовании трех вышеперечисленных препаратов. Пациенты, сочетающие прием ОАК с двойной антиагрегантной терапией, включались только в исследование RE-

ЛУ (около 270 пациентов в каждой группе сравнения). Добавление ингибиторов тромбоцитов увеличивало долю больших кровотечений как в группе ПОАК, так и в группе варфарина. Тем не менее абсолютный риск кровотечения был ниже на фоне приема дабигатрана в дозе 110 мг два раза в сутки в сравнении как с терапией дабигатраном в дозе 150 мг два раза в сутки, так и варфарином (3,9; 4,4 и 4,8 % в год соответственно) [64].

Пациенты, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и стентирование

Пациентам с ФП может потребоваться выполнение ЧКВ со стентированием как при развитии ОКС, так и на фоне стабильного течения ИБС. Необходимость сочетания приема ОАК для профилактики инсульта и двойной антиагрегантной терапии с целью предотвращения тромбоза стента у таких пациентов должна рассматриваться с учетом повышенного риска кровотечения на фоне использования двойной или тройной антитромботической терапии. В настоящее время проведен ряд наблюдательных и рандомизированных исследований, оценивающих роль АВК в схеме комбинированной антитромботической терапии [65]. Во всех исследованиях III фазы, сравнивающих варфарин с ПОАК, допускался сопутствующий прием аспирина (≤ 100 мг/день) для пациентов, перенесших ЧКВ. Однако только в исследовании RELY было включено существенное число больных ($n = 6952$), принимающих сопутствующую терапию клопидогрелом как совместно с аспирином, так и в качестве монотерапии [64].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2016), пациентам после стентирования рекомендован короткий период тройной антитромботической терапии (ОАК, аспирин, клопидогрел) с последующим переходом на двойную терапию (ОАК и один антиагрегант). Продолжительность данных периодов зависит от риска кровотечения с учетом вероятности развития ОКС или тромбоза стента. В случае стабильного течения ИБС в течение года после проведенного ЧКВ далее может быть рекомендована монотерапия ОАК — контролируемый прием АВК при времени нахождения в терапевтическом диапазоне $> 70\%$ (МНО в диапазоне 2,0–3,0) либо назначение ПОАК. При условии применения ПОАК совместно с двойной антиагрегантной терапией, по мнению экспертов, следует рассмотреть возможность использования минимальной эффективной дозы ПОАК для профилактики ФП [24]. Комбинация аспирина, клопидогрела и низкой дозы риварок-

сабана (2,5 мг два раза в день) не рекомендована для терапии больных с ФП, поскольку эффективность и безопасность антикоагулянта в данной дозировке специально исследовались у пациентов с синусовым ритмом [66]. Учитывая отсутствие достаточной доказательной базы и более высокий риск серьезных кровотечений на фоне приема прасугрела или тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, следует избегать их использования в качестве компонента тройной терапии [67, 68]. Исключением может быть наличие явной необходимости в применении этих препаратов, например, в случае тромбоза стента, развившегося на фоне двойной терапии аспирином и клопидогрелом [24]. Однако эти данные требуют дальнейшего изучения.

В исследовании WOEST (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting) с участием 573 пациентов, исходно принимавших антикоагулянты главным образом по поводу ФП (70 %), оценивалась эффективность комбинированной терапии клопидогрелом (в дозе 75 мг один раз в день) и ОАК (без аспирина) после выполнения ЧКВ. Данный подход сравнивался с традиционной схемой тройной терапии (ОАК с клопидогрелом и аспирином) [69]. В первой группе пациентов кровотечений было статистически значимо меньше (19,4 и 44,4 % соответственно; ОШ 0,36; 95 % — ДИ: 0,26–0,50; $p < 0,0001$), при этом количество инфарктов миокарда, инсультов, случаев плановой реваскуляризации и тромбозов стента при различных схемах комбинированной антитромботической терапии не отличалось. Несмотря на то, что полученных данных недостаточно для оценки долгосрочного прогноза в плане ишемических событий, использование комбинации ОАК с клопидогрелом представляется перспективным и может стать альтернативой назначению тройной терапии у пациентов с ФП и ОКС и/или ЧКВ.

Таким образом, несмотря на то, что не все аспекты использования ПОАК полностью ясны, к настоящему времени накоплен достаточный опыт их использования как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в реальной практике. При этом специалистам необходимо ориентироваться на действующие рекомендации по применению данных препаратов и принимать решение о назначении ОАК на основании стратификации риска ТЭО. Безопасность использования ОАК базируется на оценке функции почек и индивидуальных характеристик каждого пациента, что позволяет проводить профилактику системных ТЭО у больных с ФП неклапанного генеза не только эффективно, но и безопасно.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/ References

- Alferova VV, Belkin AA, Voznyuk IA et al. Edited by Skvortsova V.I. Clinical guidelines for management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks. Moscow 2017, p 208. In Russian [Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. / В. В. Алферова, А. А. Белкин, И. А. Вознюк [и др.]; под ред. В. И. Скворцовой. М., 2017. С. 208].
- Collection of guidelines edited by Skvortsova. Reduction the rate of morbidity, disability and mortality associated with stroke in Russian Federation. Moscow: Litterra, 2008, p 192. In Russian [Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации: сб. метод. рек. / под ред. В. И. Скворцовой; Минздравсоцразвития РФ, ГОУ «РГМУ», НИИ инсульта. М.: Литтерра, 2008. 192 с: табл.].
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke.1993; 24(1):35–41.
- Kuznetsov AN, Vinogradov OI, Kucherenko SS. Ischemic stroke. Diagnosis, treatment and prevention: a pocket guide. Moscow: RAEN, 2012. p. 90. In Russian [Кузнецов А.Н., Виноградов О.И., Кучеренко С.С. Ишемический инсульт. Диагностика, лечение и профилактика: карманный справочник. Москва: РАЕН, 2012. с. 90].
- Hanna JP, Furlan AJ. Cardiac disease and embolic sources. In: Caplan LD, ed. Brain ischemia: Basic concepts and clinical relevance. Springer-Verlag, 1995: 299–315.
- Choudhury A, Lip GY. Atrial fibrillation and the hypercoagulable state: from basic science to clinical practice. Pathophysiol Haemost Thromb. 2003–2004; 33(5–6):282–289.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007; 146(12):857–867.
- 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.
- Lip GY, Laroche C, Ioachim PM et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). Eur Heart J. 2014; 35(47):3365–3376.
- Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). Europace. 2014; 16:6–14.
- Nabauer M, Gerth A, Limbourg T et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. Europace. 2009; 11(4):423–434.
- Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A et al. Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. Thromb Haemost. 2011; 105(6):1010–1023.
- Alonso-Coello P, Montori VM, Sola I et al. Values and preferences in oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation, physicians' and patients' perspectives: protocol for a two-phase study. BMC Health Serv Res. 2008; 8:221.
- Lip GY, Al-Khatib SM, Cosio FG et al. Contemporary management of atrial fibrillation: what can clinical registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches? J Am Heart Assoc. 2014; 3(4):e001179.
- Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB et al. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. J Thromb Haemost. 2015; 13(4): 495–504.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 2010; 137(2):263–272.
- Lip GY, Lane DA. Modern management of atrial fibrillation requires initial identification of “low-risk” patients using the CHA2DS2-VASc score, and not focusing on “high-risk” prediction. Circ J. 2014; 78(8):1843–1845.
- Lip GY, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. JAMA. 2015; 313(9):1950–1962.
- ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006; 367(9526):1903–1912.
- ACTIVE investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 360(20):2066–2078.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 364(9):806–817.
- 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.
- van Walraven C, Hart RG, Connolly S et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. Stroke. 2009; 40(4):1410–1416.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016; 37(38):2893–2962.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361(12):1139–1151.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med. 2010; 363(19):1875–1876.
- 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.
28. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(10):883–891.
29. 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.
30. 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.
31. Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O et al. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke*. 2012; 43(12):3291–3297.
32. 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.
33. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(22):2156–2161.
34. Friberg L, Hammar N, Pettersson H et al. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation (SCAF). *Eur Heart J*. 2007; 28(19):2346–2353.
35. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J*. 2015; 36(5):281–7a.
36. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J*. 2015; 36(5):288–296.
37. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012; 366(2):120–129.
38. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW et al. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation*. 2010; 121(17):1904–1911.
39. Hans-Christoph Diener, James Aisenberg, Jack Anse et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part1. *European Heart Journal*. 2017; 38(12):852–859.
40. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015; 17(10):1467–1507.
41. Paciaroni M, Agnelli G. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin-associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Thromb Haemost*. 2014; 111(1):14–18.
42. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015; 313(8):824–836.
43. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F et al. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2015; 132(6):517–525.
44. 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.
45. Vaughan Sarrazin MS, Jones M, Mazur A et al. Bleeding rates in Veterans Affairs patients with atrial fibrillation who switch from warfarin to dabigatran. *Am J Med*. 2014; 127(12):1179–1185.
46. Hernandez I, Baik SH, Pinera A et al. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(1):18–24.
47. Abraham NS, Singh S, Alexander GC et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ*. 2015; 350:h1857.
48. Chang HY, Zhou M, Tang W et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015; 350:h1585.
49. Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH et al. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2014; 127(7):650–656.e5.
50. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(22):2264–2273.
51. Chan EW, Lau WC, Leung WK et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology*. 2015; 149(3):586–95.e3.
52. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP et al. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(9):891–900.
53. 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). *Circulation*. 2014; 130(2):138–146.
54. Piccini JP, Garg J, Patel MR et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014; 35(28):1873–1880.
55. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation — the J-ROCKET AF study. *Circ J*. 2012; 76(9):2104–2111.
56. Laliberte F, Cloutier M, Nelson WW et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban

and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30(7):1317–1325.

57. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (rivaroxaban once-daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation.* 2013; 127(2):224–232.

58. Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012; 21(6):429–435.

59. 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.

60. 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.

61. 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. *Eur Heart J.* 2012; 33(22):2821–2830.

62. 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.

63. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018; 39(16):1330–1393.

64. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2013; 127(5):634–640.

65. Rubboli A, Faxon DP, Juhani Airaksinen KE et al. The optimal management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. The 10th Anniversary Overview. *Thromb Haemost.* 2014; 112(6):1080–1087.

66. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet.* 2009; 374(9683):29–38.

67. Sarafoff N, Martischinig A, Wealer J et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(20):2060–2066.

68. Jackson LR 2nd, Ju C, Zettler M et al. Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Receiving an Oral Anticoagulant and Dual Antiplatelet Therapy: A Comparison of Clopidogrel Versus Prasugrel From the TRANSLATE-ACS Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8(14):1880–1889.

69. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking

oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9872):1107–1115.

Сведения об авторах:

Ефимова Оксана Игоревна, соискатель кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; врач — терапевт-кардиолог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница имени В. Д. Середавина»;

Павлова Татьяна Валентиновна, д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Author information:

Efimova Oksana I., PhD student of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Institute of post-graduate education, FSBEI HE SamSMU MOH Russia; Physician of the neurological department for patients with acute disorders of cerebral circulation, State Budgetary Health Care Institution “Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavina”;

Pavlova Tatyana V., Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Institute of post-graduate education, FSBEI HE SamSMU MOH Russia.