



Оригинальная статья / Original article

Эффективность и безопасность ривароксабана у больных неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (по данным регистра REGATA-2)

Е.С. Кропачева✉, ORCID: 0000-0002-3092-8593, KateKrab@list.ru

Е.Н. Кривошеева, ORCID: 0000-0003-1146-9974, lena-4ka@yandex.ru

Е.П. Панченко, ORCID: 0000-0002-9158-2522, lizapanchenko@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а, стр. 1

Резюме

Введение. Несмотря на большую доказательную базу использования ривароксабана, представляют собой интерес когортные исследования как иллюстрация возможности антикоагулянтной терапии у больных высокого тромбоземболического и геморрагического риска и высокой степени коморбидности в рамках повседневной практики.

Цель. На основании проспективного наблюдения за больными фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты в рамках регистра REGATA, оценить эффективность и безопасность терапии ривароксабаном.

Материалы и методы. Данное исследование является фрагментом одноцентрового проспективного регистра REGATA (РЕГистр длительной Анти тромботической Терапии (NCT043447187)), проводимого на базе Национального медицинского исследовательского центра кардиологии. Настоящий фрагмент включает в себя проспективное наблюдение (медиана наблюдения – 1,5 года) за 152 больными высокого тромбоземболического риска (медиана по шкале CHA₂DS₂-VASc – 4 балла), получавшими терапию ривароксабаном. **Конечную точку эффективности** определяли как сумму сердечно-сосудистых осложнений, включавшую сердечно-сосудистую смерть, ишемический инсульт и острый коронарный синдром. **Конечную точку безопасности** определяли как сумму больших и клинически значимых геморрагических осложнений 2–5-го типов по классификации академического исследовательского консорциума по кровотечениям BARC.

Результаты. У больных фибрилляцией предсердий высокого тромбоземболического риска, получающих ривароксабан, частота сердечно-сосудистых осложнений (объединивши [сердечно-сосудистую смерть, ишемический инсульт и острый коронарный синдром]) составила 5,8/100 пациенто-лет. Независимыми предикторами развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений явилось использование сниженной дозы ривароксабана. Частота больших кровотечений составила 3,7/100 пациенто-лет, клинически значимых геморрагических осложнений – 19,4/100 пациенто-лет. Предикторами развития больших и клинически значимых геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий, принимавших ривароксабан, оказались хроническая болезнь почек со снижением клиренса креатинина менее 50 мл/мин и наличие большого или клинически значимого кровотечения в анамнезе.

Выводы. Основным мероприятием, повышающим безопасность лечения, является тщательная система наблюдения, позволяющая учесть не только исходные характеристики, но все изменения сердечно-сосудистого и соматического статусов пациента на протяжении лечения.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ривароксабан, сердечно-сосудистые осложнения, крупные кровотечения, клинически значимые кровотечения

Для цитирования: Кропачева Е.С., Кривошеева Е.Н., Панченко Е.П. Эффективность и безопасность ривароксабана у больных неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (по данным регистра REGATA-2). *Атеротромбоз*. 2021;11(1): 68–88. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-1-68-88>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: from research to real practice (based on REGistry of Long-term Antithrombotic Therapy-2 (REGATA))

Ekaterina S. Kropacheva✉, ORCID: 0000-0002-3092-8593, KateKrab@list.ru

Elena N. Krivosheeva, ORCID: 0000-0003-1146-9974, lena-4ka@yandex.ru

Elizaveta P. Panchenko, ORCID: 0000-0002-9158-2522, lizapanchenko@mail.ru

National Medical Research Center of Cardiology; 15a, Bldg. 1, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Introduction. Despite the large evidence base for the use of rivaroxaban, cohort studies are interesting because they show the possibility of anticoagulant therapy in patients with high thromboembolic and bleeding risk and a burden of comorbidity in practice.

Aim: to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban therapy in patients with atrial fibrillation in prospective REGATA registry.

Materials and methods. This study is a fragment of a single-center prospective REGATA registry (Registry of Long-term Antithrombotic Therapy (NCT043447187)), conducted on the basis of the National Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 152 patients with high thromboembolic risk (median CHA₂DS₂-VASc = 4) received rivaroxaban therapy (median follow-up 1.5 years). The efficacy endpoint was the sum of cardiovascular complications (including cardiovascular death, ischemic stroke, and acute coronary syndrome). The safety endpoint bleedings BARC types 2-5.

Results. The frequency of cardiovascular events (combining cardiovascular death, ischemic stroke and acute coronary syndrome) was 5.8/100 patient-years. The use of a "reduced" dose of rivaroxaban was an independent predictor of the development of fatal cardiovascular complications. The rate of major bleeding was 3.7/100 patient-years, and the rate of clinical relevant bleedings was 19.4 /100 patient-years. The predictors of major/ clinical relevant bleedings were chronic kidney disease with a decrease in creatinine clearance of less than 50 ml/min and the anamneses of major/ clinical relevant bleedings.

Conclusion. The main requirement for improving the safety of anticoagulants is follow up focused in the cardiovascular and somatic status of the patient during treatment.

Keywords: atrial fibrillation, rivaroxaban, cardiovascular events, major bleedings, clinical relevant bleedings

For citation: Kropacheva E.S., Krivosheeva E.N., Panchenko E.P. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: from research to real practice (based on REGISTRY of Long-term Antithrombotic Therapy-2 (REGATA)). *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;(1):68–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-1-68-88>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Назначение пероральных антикоагулянтов с целью первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта (ИИ) и системных эмболий является для больного фибрилляцией предсердий (ФП) определяющим в прогнозе жизни. В связи с лучшим профилем эффективности и безопасности, а также отсутствием необходимости лабораторного контроля препаратами выбора являются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), позволяющие обеспечить адекватную антикоагулянтную терапию (АКТ) в условиях рутинной практики [1, 2]. Как демонстрируют данные регистров GLORIA-AF, GARFIELD-AF и ORBIT-AF II, число больных ФП, которым назначают ПОАК, с каждым годом растет [3, 4]. Обеспечение максимальной эффективности при использовании ПОАК основывается на назначении полной дозы препарата и выборе сниженной дозы при наличии к тому показаний. Такой подход позволяет снизить частоту развития ишемического инсульта и системных эмболий до 1,0–2,0%, что продемонстрировано данными рандомизированных и крупных наблюдательных клинических исследований [5]. При этом обратной

стороной любой антикоагулянтной терапии является риск геморрагических осложнений. Все ПОАК по сравнению с варфарином снижают риск развития геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния, тем не менее риск развития крупных нецеребральных кровотечений составляет 2–4% в год [5–8]. Это говорит о том, что врачу, назначающему антикоагулянтную терапию, в своей повседневной практике приходится чаще сталкиваться с развитием кровотечений, чем с тромбоэмболическими осложнениями. При этом чрезвычайно важным является то, что риски инсульта и кровотечения у больного ФП взаимосвязаны, что обусловлено в первую очередь общностью факторов риска. Частое сочетание ФП и ишемической болезни сердца (ИБС) обуславливает потребность в многокомпонентной антитромботической терапии, что является дополнительным фактором риска геморрагических осложнений. Больные ФП, особенно старшего возраста, отличаются высокой степенью коморбидности: наиболее частыми значимыми соматическими патологиями являются хроническая болезнь почек и анемия, а с возрастом проявляются еще и признаки старческой

астении. Другая частая проблема – возникновение геморрагических осложнений, влияющих не только на жизнь и здоровье пациента, но и на приверженность лечению. Доказательная база использования ривароксабана получена в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и из данных крупных регистровых наблюдений [9–13], тем не менее когортные исследования представляют интерес как иллюстрация возможности антикоагулянтной терапии у больных высокого риска в рутинной клинической практике.

Цель нашего исследования – на основании проспективного наблюдения за больными фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты в рамках регистра РЕГАТА, оценить эффективность и безопасность терапии ривароксабаном.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование представляет собой фрагмент одноцентрового проспективного регистра РЕГАТА (РЕГистр длительной Антитромботической Терапии (NCT043447187)), проводимого на базе Национального медицинского исследовательского центра кардиологии. Протокол регистра был одобрен локальным этическим комитетом. Набор пациентов с фибрилляцией предсердий, имеющих показания к антикоагулянтной терапии, осуществлялся в период с 1998 по 2018 г. Критерием включения являлось наличие хотя бы одного из факторов риска тромбоэмболических осложнений у больного с фибрилляцией предсердий старше 18 лет, что было основанием для назначения перорального антикоагулянта (антагониста витамина К или одного из прямых оральных антикоагулянтов). Критерием исключения было наличие абсолютных противопоказаний к назначению антикоагулянтной терапии: активное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние в анамнезе, тромбоцитопения со снижением уровня тромбоцитов менее $90 \times 10^9/\text{л}$; известные

болезни печени (классы В-С по Чайлд – Пью) тяжелая степень нарушения функции почек со снижением клиренса креатинина $< 15 \text{ мл/мин}$.

Конечную точку эффективности определяли как сумму сердечно-сосудистых осложнений (ССО), включавшую сердечно-сосудистую смерть, ишемический инсульт, системные эмболии и острый коронарный синдром.

Конечную точку безопасности определяли как сумму больших и клинически значимых геморрагических осложнений (ГО) 2–5-го типов по классификации академического исследовательского консорциума по кровотечениям BARC [14].

ИСХОДНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

В настоящее время в одноцентровый проспективный регистр РЕГАТА включено 510 больных фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты. Настоящий фрагмент включает в себя результаты проспективного наблюдения за 152 больными, получавшими терапию ривароксабаном. Пациенты наблюдались не менее года, медиана наблюдения составила 1,5 года [1; 3].

Больные характеризовались высоким риском тромбоэмболических осложнений: медиана по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ составила 4 балла [3; 6]. Практически у всех больных имелась артериальная гипертензия, подавляющее большинство (82,2%) имели ИБС, у каждого третьего был инфаркт миокарда в анамнезе. Среди больных с ИБС половине сразу была назначена многокомпонентная терапия в связи с выполнением планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). У половины больных имелись симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН), у 18,4% – со снижением фракции выброса левого желудочка. У каждого пятого больного имелась хроническая болезнь почек (ХБП) ≥ 3 а стадии. Особенностью нашего регистра является большой опыт ведения больных, получающих

варфарин, и в данном фрагменте исследования у 20% больных имелся опыт приема варфарина перед назначением ривароксабана, в т. ч. у 4,6% смена антикоагулянта произошла в связи с развитием крупных / клинически значимых кровотечений. Медиана по шкале HAS-BLED составила 3 балла (табл. 1).

СТАТИСТИКА

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета программ Statistica 10.0 и MedCalc 10.0.

Частота неблагоприятных событий рассчитана на 100 пациенто-лет. Непараметрические количественные признаки приведены в виде медианы

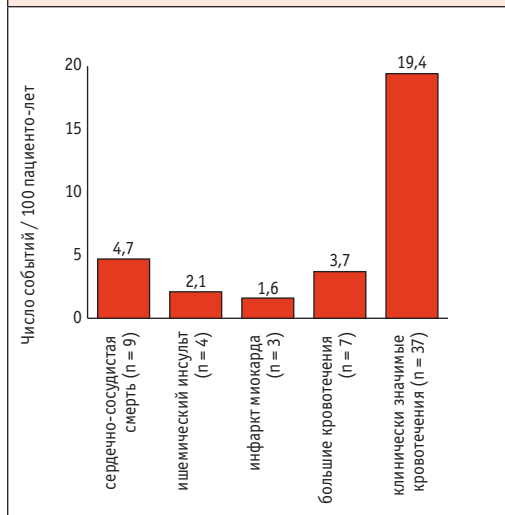
ТАБЛИЦА 1. Исходная клиническая характеристика больных фибрилляцией предсердий, получающих ривароксабан в рамках регистра REGATA (n = 152)
TABLE 1. Initial clinical characteristics of atrial fibrillation patients receiving rivaroxaban within the REGATA registry (n = 152)

Показатель	Значение
Возраст, медиана [25%; 75%], лет	71 [65; 77]
Мужчины, n (%)	106 (69,7)
Ишемический инсульт / системная эмболия / ТИА в анамнезе, n (%)	30 (19,7)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%): из них ХСН со снижением ФВ ЛЖ, n (%)	87 (57,2) 28 (18,4)
Ишемическая болезнь сердца, n (%): инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	125 (82,2) 52 (34,2)
Артериальная гипертония, n (%)	147 (96,7)
Сахарный диабет, n (%)	45 (29,6)
Балл по шкале CHA2DS2-VASc, медиана [ИКР 25%; 75%]	4 [3; 6]
Балл по шкале HAS-BLED, медиана [ИКР 25%; 75%]	3 [2; 4]
Периферический атеросклероз*	68 (44,7)
Хроническая болезнь почек ≥ 3а стадии, n (%) в т. ч. снижение клиренса креатинина < 50 мл/мин	32 (21,1) 14 (9,2)
Большое / клинически значимые кровотечения в анамнезе, n (%)	31 (20,4)
Опыт терапии варфарином, n (%)	31 (20,4)
Замена варфарина на ривароксабан в связи с развитием большого / клинически значимого кровотечения, n (%)	7 (4,6)
Монотерапия ривароксабаном на всем протяжении наблюдения, n (%)	34 (22,4)
Сочетание ривароксабана с одним или двумя антикоагулянтами на любом этапе наблюдения, n (%): назначение сразу многокомпонентной терапии, n (%), возникновение показаний к многокомпонентной терапии у больного, длительно получающего монотерапию ривароксабаном, n (%)	118 (77,6) 75 (49,3%) 43 (36,6)
Прием полной дозы ривароксабана 20 мг в сутки, n (%)	80 (53)
Прием сниженной дозы ривароксабана 15 мг на любом этапе наблюдения, n (%)	72 (47)
Причина выбора сниженной дозы ривароксабана: сочетание ривароксабана с одним/двумя антиагрегантами после проведенного ЧКВ, n (%), снижение клиренса креатинина < 50 мл/мин, n (%), возобновление терапии ривароксабаном после большого / клинически значимого кровотечения, n (%)	51 (33,5) 14 (9,2%) 5 (3,3)

Примечание. * – степень атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий ≥ 50%; перемежающаяся хромота, подтвержденная данными дуплексного сканирования (стенозирование артерий нижних конечностей ≥ 50%) или подмышечно-плечевой индекс < 0,9, процедура реваскуляризации в любом периферическом сосудистом бассейне. ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

РИСУНОК 1. Частота сердечно-сосудистых и геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий, получавших ривароксабан

FIGURE 1. Frequency of cardiovascular and hemorrhagic complications in atrial fibrillation patients receiving rivaroxaban



и интерквартильного размаха. Для оценки достоверности межгрупповых различий использованы критерий χ^2 Пирсона, t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна – Уитни. Построение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Каплана – Мейера, для их сравнения использовали логарифмический ранговый критерий. Для выявления признаков, определяющих конечные точки многофакторной модели, использовали модели множественной регрессии, и для них приводили отношение шансов (ОШ) и их 95%-е доверительные интервалы (ДИ). Статистически значимыми признавали значения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Частота и структура сердечно-сосудистых осложнений у больных фибрилляцией предсердий, получающих ривароксабан

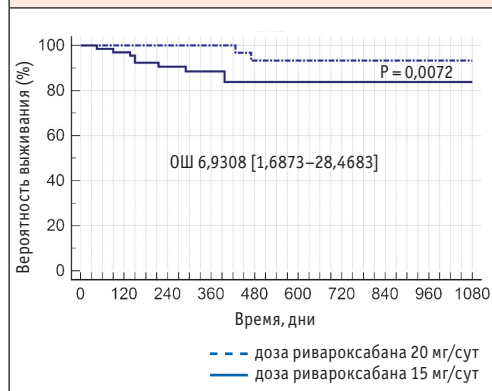
За время наблюдения сердечно-сосудистые осложнения, объединившие сердечно-

сосудистую смерть, ишемический инсульт и острый коронарный синдром, были зарегистрированы у 11 больных (частота событий – 5,8/100 пациенто-лет): 4 ишемических инсульта (все события были фатальными), 3 инфаркта миокарда (один фатальный), 2 пациента умерли от прогрессирования хронической сердечной недостаточности, в 2 случаях была зарегистрирована внезапная сердечная смерть. За время наблюдения умерло 9 пациентов. Частота событий, составивших конечную точку эффективности, представлена на рис. 1.

По данным однофакторного анализа выявить демографические, клинические и лабораторные факторы, связанные с развитием суммы всех изученных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, не удалось, что вероятнее всего связано с широким распространением традиционных клинико-лабораторных факторов риска (табл. 2).

Однако при отдельной оценке сердечно-сосудистой смерти, в структуру которой вошло

РИСУНОК 2. Доля больных, умерших от сердечно-сосудистых причин, в группах, принимавших полную и сниженную дозы ривароксабана (кривые Каплана – Мейера)
FIGURE 2. Proportion of patients who died of cardiovascular causes in the groups receiving full and reduced doses of rivaroxaban (Kaplan-Meier curves)



Примечание. ОШ – отношение шансов.

ТАБЛИЦА 2. Сравнительная характеристика больных в зависимости от наличия сердечно-сосудистых осложнений в период наблюдения (n = 152)
TABLE 2. Comparative characteristics of patients according to the presence of cardiovascular complications during the follow-up period (n = 152)

Показатель	Больные, перенесшие ССО за период наблюдения, (n = 11)	Больные без развития ССО за период наблюдения (n = 141)	p
Мужчины, n (%)	8 (72,7)	98 (69,5)	1,0000
Возраст, медиана [25%; 75%], лет	73 [70,5; 81]	70,5 [64; 77]	0,3234
Возраст ≥ 65 лет, n (%)	10 (90,9)	105 (74,5)	0,2966
Балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, медиана [25%; 75%]	4 [3,5; 6]	4 [3; 6]	1,0000
ИИ / СЭ / ТИА в анамнезе, n (%)	1 (9,1)	29 (20,6)	0,6934
ХСН, n (%)	8 (72,7)	79 (56,0)	0,3540
ХСН со ФВ ≤ 40%, n (%)	2 (18,2)	14 (9,9)	0,3257
ИБС, n (%)	10 (90,9)	115 (81,6)	1,0000
ОКС в анамнезе	4 (36,4)	48 (34,0)	1,0000
ЧКВ в течение последнего месяца n (%)	10 (90,9)	103 (73,0)	0,4843
Артериальная гипертония, n (%)	10 (90,9)	137 (97,2)	1,0000
Сахарный диабет, n (%)	2 (18,2)	43 (30,5)	0,5082
Периферический атеросклероз	5 (45,5)	63 (44,7)	1,0000
ХБП ≥ 3а стадии, n (%)	2 (18,2)	30 (21,3)	1,0000
КлКр < 50 мл/мин, n (%)	2 (18,2)	12 (8,5)	0,2677
КлКр, медиана [ИКР 25%;75%], мл/мин	70,9 [58,9; 87,5]	85,2 [66,5; 103,4]	0,3671
Опыт терапии варфарином, n (%)	3 (27,3)	28 (19,9)	0,6964
Назначение сниженной дозы ривароксбана, n (%)	8 (72,7)	62 (44)	0,1131
Сочетание ривароксбана с одним/двумя антиагрегантами на любом этапе наблюдения, n (%)	10 (90,9)	108 (76,6)	0,4772

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИИ – ишемический инсульт, КлКр – клиренс креатинина, ОКС – острый коронарный синдром, СЭ – системные эмболии, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

4 фатальных ишемических инсульта, 1 инфаркт миокарда и по 2 случая смерти от прогрессирования ХСН и внезапной сердечной смерти, было выявлено, что по данным множественной регрессии независимым предиктором является использование сниженной дозы ривароксбана ($t = 1,981$, $p = 0,0494$).

Сравнение кривых выживаемости Каплана – Мейера (рис. 2) показало, что назначение

сниженной дозы ривароксбана достоверно повышало риск сердечно-сосудистой смерти в 6,9 раз (0,85 против 0,97, $\logrank\ test = 0,0072$).

2. Частота и структура геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий, получающих ривароксбан.

За время наблюдения было зарегистрировано 44 геморрагических осложнения (7 больших и 37 клинически значимых

кровотечений), что составило 3,7/100 пациенто-лет и 19,4/100 пациенто-лет соответственно (рис. 1). Фатальных и кровотечений, связанных с операциями коронарного шунтирования, зарегистрировано не было.

Структура больших и клинически значимых кровотечений представлена на рис. 3. Обращает

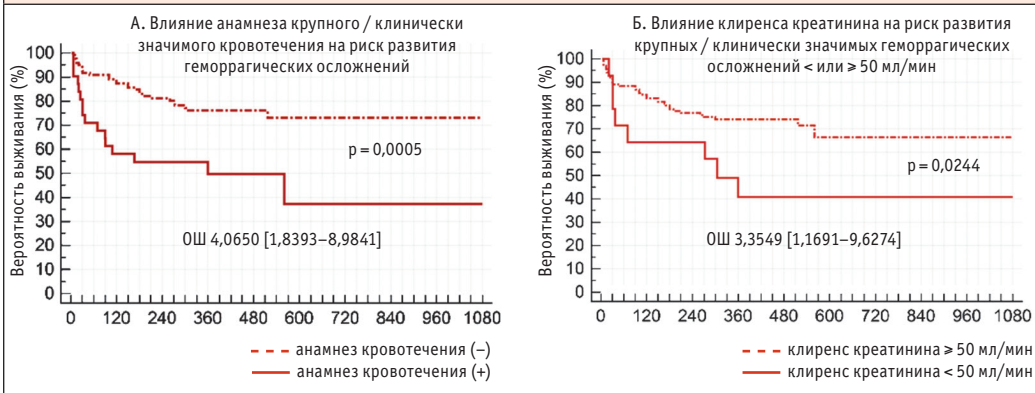
на себя внимание, что наиболее частой локализацией больших кровотечений являлся желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). А среди клинически значимых кровотечений двумя самыми частыми были гематурия и носовые кровотечения.

Факторы, определяющие риск инсульта как при отдельной оценке, так и при

РИСУНОК 3. Структура больших и клинически значимых кровотечений больных фибрилляцией предсердий, получающих терапию ривароксбаном
FIGURE 3. Structure of major and clinically significant bleedings in atrial fibrillation patients receiving rivaroxaban therapy



РИСУНОК 4. Доля больных без развития больших / клинически значимых кровотечений за период наблюдения в зависимости от анамнеза кровотечений (А) и клиренса креатинина < или ≥ 50 мл/мин (Б) (кривые Каплана – Мейера)
FIGURE 4. Proportion of patients without developing major/clinically significant bleedings during the follow-up period according to bleeding history (A) and creatinine clearance < or ≥ 50 mL/min (B) (Kaplan-Meier curves)



Примечание. ОШ – отношение шансов.

ТАБЛИЦА 3. Сравнительная характеристика больных в зависимости от развития больших / клинически значимых кровотечений в период наблюдения (n = 152)
TABLE 3. Comparative characteristics of patients according to the development of major/clinically significant bleedings during the follow-up period (n = 152)

Показатель	Больные, перенесшие крупные / клинически значимые кровотечения за период наблюдения (n = 44)	Больные без развития крупных / клинически значимых кровотечений за период наблюдения (n = 97)	p
Мужчины, n (%)	31 (70,5)	75 (69,4)	1,0000
Возраст, медиана [25%; 75%], лет	70 [66,8; 77,5]	72 [64; 77]	0,8987
Возраст ≥ 65 лет, n (%)	37 (84,1)	78 (72,2)	0,7471
Балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, медиана [25%; 75%]	4 [3,75; 6]	4 [3; 5]	
Балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 6, n (%)	16 (36,4)	26 (24,1)	0,1612
Балл по шкале HAS-BLED, медиана [25%; 75%]	3 [3; 4]	3 [2; 3]	0,0038
Балл по шкале HAS-BLED ≥ 3, n (%)	36 (81,8)	70 (72,2)	0,0509
Балл по шкале HAS-BLED ≥ 4, n (%)	17 (38,6)	22 (22,7)	0,0247
Анамнез большого / клинически значимого кровотечения, n (%)	16 (36,4)	15 (13,9)	0,0033
ИИ / СЭ / ТИА в анамнезе, n (%)	11(25)	19 (17,6)	0,3688
ХСН, n (%)	27 (61,4)	79 (56,0)	0,4889
ХСН со сниженной ФВ ЛЖ ≤ 40, n (%)	9 (20,5)	7 (6,5)	0,0178
ИБС, n (%)	38 (86,4)	87 (80,6)	0,4870
Сахарный диабет, n (%)	10 (90,9)	137 (97,2)	0,0768
Периферический атеросклероз, n (%)	16 (36,4)	52 (48,1)	0,2109
ХБП ≥ 3а стадии, n (%)	14 (31,8)	18 (16,7)	0,0485
КлКр < 50 мл/мин, n (%)	8 (18,2)	6 (5,6)	0,0263
КлКр, мл/мин, медиана [25%; 75%]	72,8 [54,5; 103,1]	87,0 [70,6; 103,6]	0,1186
Опыт терапии варфарином, n (%)	9 (20,5)	22 (20,4)	1,0000
Назначение сниженной дозы ривароксбана, n (%)	23 (52,3)	47 (43,5)	0,3717
Сочетание ривароксбана с одним/двумя антиагрегантами на любом этапе наблюдения, n (%)	37 (84,1)	81 (75)	0,2851

Примечание. ИИ – ишемический инсульт, КлКр – клиренс креатинина, СЭ – системные эмболии, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

суммировании в баллах по шкале CHA₂DS₂-VASc, не показали связи с развитием больших / клинически значимых кровотечений. При оценке риска по шкале HAS-BLED обращало на себя внимание, что при сопоставимой медиане значений среди больных, перенесших ГО, было

достоверно больше больных, имевших 4 и более баллов.

Клиническими факторами, связанными с развитием больших / клинически значимых кровотечений, по данным однофакторного анализа, оказались ХСН со снижением фракции

выброса левого желудочка ниже 40%, хроническая болезнь почек \geq 3а стадии и анамнез большого / клинически значимого кровотечения (табл. 3).

С целью поиска предикторов развития больших / клинически значимых кровотечений на протяжении терапии ривароксабаном была проведена процедура логистической регрессии, показавшая, что независимыми предикторами развития геморрагических осложнений являются ХБП со снижением уровня клиренса креатинина < 50 мл/мин ($t = 1,989$, $p = 0,0486$) и анамнез больших / клинически значимых кровотечений ($t = 2,829$, $p = 0,0053$).

Построенные кривые выживаемости Каплана – Мейера, отражающие развитие больших / клинически значимых кровотечений, показали, что анамнез кровотечения и снижение клиренса креатинина < 50 мл/мин повышали риск развития геморрагических осложнений на фоне терапии ривароксабаном в 4,1 раза (0,73 против 0,37, $\logrank\ test = 0,0005$) и в 3,4 раза (0,66 против 0,41 $\logrank\ test = 0,0244$) соответственно (рис. 4А и 4Б).

ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с современными представлениями, нашедшими отражение в обновленных рекомендациях ЕОК [1], фибрилляция предсердий представляет собой непрерывно прогрессирующее заболевание, тромбоемболический и геморрагический риски которого увеличиваются на протяжении жизни больного.

С момента опубликования результатов РКИ, послуживших основой доказательной базы эффективности и безопасности использования ПОАК, прошло почти десять лет, тем не менее продолжают публиковаться результаты регистров, посвященных их использованию в рутинной практике. Значимость подобных исследований в первую очередь обусловлена тем, что многие больные рутинной практики лишены жестких критериев отбора в РКИ и представляют

собой категорию больных, имеющих не только факторы риска тромботических событий, но и множество факторов риска кровотечений и высокую степень коморбидности.

В наше исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности терапии ривароксабаном, были включены больные ФП из рутинной клинической практики, имеющие высокий риск тромбоемболических осложнений: медиана по шкале CHA_2DS_2-Vasc составила 4 балла; следует подчеркнуть, что каждый четвертый имел 6 и более баллов по шкале CHA_2DS_2-Vasc . Частота суммы неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, включавшей сердечно-сосудистую смерть, ишемический инсульт и острый коронарный синдром, в нашем исследовании составила 5,8/100 пациенто-лет. Известно, что пациенты ФП российской популяции, будучи моложе пациентов, включенных в европейские исследования, идентичны им по тяжести заболевания. Так, по сравнению с больными, получавшими ривароксабан в рамках Дрезденского регистра [15] и обсервационного исследования XANTUS [12], у включенных в наш регистр пациентов чаще выявлялись ИБС и ХСН, чаще была потребность в многокомпонентной анти тромботической терапии (МАТ).

Частота ишемического инсульта среди наших пациентов составила 2,1/100 пациенто-лет, что оказалось несколько больше, чем в других исследованиях [15, 16], но близко к другим опубликованным регистрам [10, 17, 18], пациенты которых были схожи с нашим регистром по тяжести тромбоемболического риска и степени коморбидности. Среди наших пациентов сопутствующую ИБС имели более 80%, каждый третий переносил в прошлом инфаркт миокарда и большинство больных на каком-либо этапе наблюдения получали сопутствующую терапию антиагрегантами.

Нам не удалось выявить клинических предикторов развития всех неблагоприятных

сердечно-сосудистых событий, что вероятнее всего связано с общим отягощенным фоном пациентов и делает актуальным поиск новых биомаркеров как потенциальных параметров для персонификации рисков у конкретного больного. Подобный подход, включающий в систему стратификации помимо клинических факторов различные биомаркеры (Д-димер, фактор роста и дифференцировки –15, мозговой натрийуретический пептид и т.п.), в настоящее время является объектом активного изучения [19–24].

При отдельном анализе фатальных сердечно-сосудистых осложнений в нашем исследовании их предиктором оказалось использование сниженной дозы ривароксана. Мнение о том, что выбор сниженной дозы повышает безопасность лечения является неоправданным, что наглядно демонстрируют данные исследований и регистров [10, 25–28]. Необоснованное снижение дозы не только не повышает безопасность лечения, но и способствует повышению риска тромбозомболических осложнений. Единственным облигатным критерием назначения сниженной дозы ривароксана является величина клиренса креатинина ≤ 50 мл/мин, что было прописано в исследовании ROCKET AF [9], заложившем основу доказательной базы использования ривароксана. Анализ данных литературы свидетельствует, что основной причиной выбора сниженной дозы является «хрупкость» пациента [25–28]. Несомненно, чрезвычайно важно обращать внимание на явления старческой астении, однако основным мероприятием, направленным на повышение безопасности терапии у таких больных, является тщательный патронаж с более частым лабораторным контролем, в первую очередь клиренса креатинина (КлКр) и клинического анализа крови для исключения анемии. Пациентам старше 75 лет показан контроль КлКр не реже 1 раза в 6 мес., а для больных, имеющих исходное снижение КлКр < 60 мл/мин, разумно

пользоваться формулой, где кратность измерений соответствует значению «величина КлКр разделить на 10»: так, если КлКр у больного 40 мл/мин, то кратность анализов у него составляет 1 раз в 4 мес. [29]. При этом важно предусмотреть дополнительное проведение анализов в случае возникновения какого-либо интеркуррентного заболевания, которое могло бы повлиять на почечную функцию (например, снижение веса, нарушение пищеварения, изменение сопутствующей терапии).

Вторым аспектом, предусматривающим изучение вопроса о снижении дозы ривароксана, является назначение многокомпонентной антитромботической терапии (МАТ) у больных, подвергнутых ЧКВ. Проблема эта крайне актуальна: известно, что более 30% больных фибрилляцией предсердий имеют сопутствующую ИБС, а 20–25% пациентов с ФП нуждаются в проведении ЧКВ [30–32]. На протяжении нашего проспективного наблюдения две трети больных получали МАТ, включающую сочетание ривароксана с одним или двумя антиагрегантами.

За последние годы произошли изменения в позиции экспертов в отношении оптимальной дозы ПОАК в составе МАТ. До 2019 г. эксперты рекомендовали при сочетании с антиагрегантами назначать ПОАК в уменьшенных дозах [33–35]. В основу такого решения поставлена безопасность при комбинированной терапии. Однако адекватность защиты от инсульта в такой ситуации до сих пор является предметом дискуссии. Исследование ROCKET AF [9] не дает ответа об отдельной эффективности 20 и 15 мг ривароксана, учитывая, что в рамках предоставления результатов обе дозы ривароксана были проанализированы вместе. Исследование PIONEER AF-PCI [36] в первую очередь продемонстрировало безопасность сочетания ривароксана 15 мг в сочетании с ингибитором P2Y₁₂-рецепторов по сравнению с варфарином в составе тройной антитромботической терапии. Показатели эффективности

(сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокард и ишемический инсульт) на фоне терапии ривароксабаном и варфарином в этом исследовании оказались близкими (6,5 и 6,0%, $p > 0,05$), однако данное исследование не обладало достаточными статистической мощностью и сроком наблюдения для выявления различий в отношении ишемических событий. Кроме того, следует напомнить, что инсульт и транзиторная ишемическая атака в анамнезе были критериями исключения. Тем не менее результаты исследования PIONEER AF-PCI послужили основой экспертного решения о дозе ривароксабана в составе многокомпонентной терапии, что нашло свое отражение в рекомендациях [33]. В рекомендациях Европейского общества ритма сердца (EHRA) от 2018 г. указана целесообразность назначения полной дозы ПОАК у больных ФП после ЧКВ [29], а в рекомендациях ЕОК по ФП [1], опубликованных в 2020 г., написано о том, что рассматривать назначение ривароксабана в сниженной дозе следует у пациентов с высоким риском кровотечения ($HAS-BLED \geq 3$) на протяжении сопутствующей многокомпонентной терапии для снижения риска кровотечения (класс рекомендаций IIaB).

В дискуссии о дозе ривароксабана в составе МАТ важно понимать, что основой снижения риска кровотечений на фоне комбинированной антитромботической терапии в первую очередь является не доза антикоагулянта, а минимизация ее длительности. Ранее европейские эксперты считали, что минимальная длительность тройной антитромботической терапии у большинства больных при приемлемом риске кровотечений должна составлять 1 мес., а назначение сразу двойной антитромботической терапии ограничивалось лишь больными с крайне высоким риском кровотечения [33–35, 37]. С 2019 г. европейские эксперты пересмотрели свою позицию: в рекомендациях по хроническим коронарным синдромам стало возможным ограничение срока тройной

антитромботической терапии до 1 нед. в случае неосложненного ЧКВ при низком риске тромбоза стента [38], а в обновленные рекомендации ЕОК по ФП [1] от 2020 г. с классом доказанности IA для всех пациентов, перенесших неосложненное ЧКВ, рекомендуются раннее прекращение (≤ 1 нед.) приема аспирина и продолжение двойной терапии (сочетание перорального антикоагулянта с ингибитором P2Y₁₂-рецепторов), если риск тромбоза стента низок или если опасения по поводу риска кровотечения преобладают над опасениями по поводу риска тромбоза стента. Настоящий фрагмент исследования не предусматривал отдельного сравнения двух доз ривароксабана в составе МАТ. Тем не менее наше предыдущее исследование, посвященное годовому наблюдению за больными ФП после плановых ЧКВ, убедительно продемонстрировало увеличение риска тромботических событий при приеме сниженных доз ПОАК при сопоставимой частоте кровотечений при приеме полной и уменьшенной доз [39].

Наше исследование, так же как и данные крупных регистров, показывает, что в реальной клинической практике кровотечения встречаются чаще тромбозов. В нашей работе частота ишемического инсульта составила 2,1/100 пациенто-лет, а частота больших кровотечений – 3,7/100 пациенто-лет. Наши данные близки к полученным в Дрезденском регистре [10] и несколько ниже, чем в исследованиях XAPASS [19, 40] и XANTUS [12]. Пациенты, включенные в наш регистр, имеющие по шкале CHA_2DS_2-VASc медиану 4 балла и по шкале $HAS-BLED$ 3 балла, представляют собой больных высокого риска и иллюстрируют постулат о том, что риск кровотечений прямо пропорционален тромбоземблическому риску. Именно поэтому в настоящее время эксперты призывают использовать шкалу $HAS-BLED$ не для отказа от антикоагулянтов, а для коррекции модифицируемых факторов риска кровотечений и более тщательного контроля за пациентами с их высоким

риском. Важно подчеркнуть, что в рутинной клинической практике не менее 40% больных ФП можно отнести к категории высокого геморрагического риска, что наглядно демонстрирует и наше исследование.

В нашем исследовании предикторами развития больших и клинически значимых кровотечений явились ХБП со снижением клиренса креатинина < 50 мл/мин и анамнез больших / клинически значимых кровотечений, повышающие риск развития неблагоприятных событий в 3,3 и 4 раза соответственно.

Патология почек распространена у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и в большинстве случаев обусловлена их вторичным изменениями из-за длительно существующих артериальной гипертонии и сахарного диабета [41–45]. Так, проанализировав ранее когорту больных ФП, длительно получавших варфарин, нами было выявлено, что в структуре ХБП половину составляла диабетическая нефропатия, четверть приходилась на поражение почек на фоне артериальной гипертонии, а такие заболевания почек, как пиелонефрит, нефрит, поликистоз, в структуре всей патологии занимали менее 10% [46].

Среди пациентов, включенных в регистр РЕГАТА, каждый пятый имел снижение КлКр менее 60 мл/мин, при этом пациентов с тяжелой ХБП в нашем регистре немного. Снижение функции почек является фактором риска кровотечений и входит во все валидизированные шкалы [47–52]. Важно понимать, что функция почек определяется суммой классических факторов риска тромботических осложнений, что требуется учитывать при выборе ПОАК и его дозы, а также определяет регламент наблюдения и лабораторного контроля. Нами много раз подчеркивалась значимость лабораторного контроля функции почек у всех больных, получающих пероральные антикоагулянты, что реализуемо в условиях рутинной клинической практики.

Известно, что анамнез крупного кровотечения повышает риск повторения неблагоприятного события [47–49]. По-прежнему развитие кровотечений является основной причиной отказа от антикоагулянтов [15]. Тем не менее для больного ФП высокого риска тромбоэмболических осложнений этот факт не должен быть облигатным критерием отказа от антикоагулянтной терапии [1, 2]. Еще в 2016 г. в согласованном документе, выпущенном рабочей группой по тромбозам ЕОК, указано на клиническую пользу возобновления антикоагулянтов после большого кровотечения в случае, когда риск тромбоза превышает риск кровотечений или эти риски равны [53]. Метаанализ 2019 г., включивший в себя больных, перенесших ЖКК на фоне терапии пероральными антикоагулянтами, показал достоверное снижение риска тромбоэмболий и смерти после возобновления антикоагулянтов, несмотря на повышение риска рецидива кровотечения [54]. Эти результаты подтверждают полученные ранее данные о том, что увеличение риска рецидива крупных ЖКК не сопровождается увеличением риска смерти, а наоборот – основной причиной смерти является развитие инсульта, частота которого достоверно возрастает в случае отказа от антикоагулянтной терапии [55]. Поэтому с практической точки зрения чрезвычайно важно врачу и подчас самому пациенту приложить все силы к максимальной коррекции модифицируемых факторов риска с целью минимизации риска рецидива кровотечения после возобновления терапии.

В настоящей публикации мы не ставили своей задачей оценку эффективности и безопасности возобновления антикоагулянтов после развития геморрагического осложнения. Среди крупных кровотечений, произошедших на фоне терапии ривароксабаном, не было внутримозговых кровоизлияний и геморрагического инсульта, возобновление АКТ после которых требует отдельного обсуждения, выходящего за рамки

настоящей статьи. Тем не менее среди больных, перенесших большие и клинически значимые кровотечения на фоне терапии ривароксабаном, в подавляющем большинстве случаев терапия была возобновлена (не возобновлена только у двух пациентов, двум больным проведена смена антикоагулянтного препарата).

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основу представленного фрагмента регистра составляет небольшая когорта больных высокого тромбоэмболического и геморрагического рисков, получавших ривароксабан, за которыми осуществляется тщательное наблюдение кардиологом, включающее не только коррекцию антикоагулянтной терапии, но и других факторов риска.

ВЫВОДЫ

1. У больных фибрилляцией предсердий высокого тромбоэмболического риска, получающих ривароксабан, частота сердечно-сосудистых осложнений (объединивших сердечно-сосудистую смерть, ишемический инсульт и острый коронарный синдром) составила 5,8/100 пациенто-лет.
2. Независимыми предикторами фатальных сердечно-сосудистых осложнений (4 фатальных ишемических инсульта, 1 инфаркт миокарда, 2 случая смерти от прогрессирования сердечной недостаточности и 2 случая внезапной сердечной смерти) явилось использование сниженной дозы ривароксабана.

3. У больных фибрилляцией предсердий высокого тромбоэмболического риска, получающих ривароксабан, частота больших и клинически значимых геморрагических осложнений составила 3,7/100 и 19,4/100 пациенто-лет соответственно.

4. Предикторами развития больших и клинически значимых геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий, принимавших ривароксабан, оказались хроническая болезнь почек со снижением клиренса креатинина < 50 мл/мин и анамнез больших и клинически значимых кровотечений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успехи современной кардиологии неразрывно связаны с антитромботическими препаратами – лекарствами, которые определяют как краткосрочный, так и долгосрочный прогноз жизни больного. Большинству больных фибрилляцией предсердий пероральные антикоагулянты назначаются на неопределенно долгий срок, в связи с чем основным мероприятием, повышающим безопасность лечения, является тщательная система наблюдения, позволяющая учесть не только исходные характеристики, но и все изменения сердечно-сосудистого и соматического статуса пациента на протяжении лечения.

Поступила / Received 12.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 29.04.2021

Принята в печать / Accepted 04.05.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.

2. January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic

- Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-e151. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011>.
3. McIntyre W. F., Conen D., Olshansky B., Halperin J.L., Hayek E., Huisman M.V. et al. Stroke-Prevention Strategies in North American Patients with Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry Program. *Clin Cardiol*. 2018;41(6):744–751. <https://doi.org/10.1002/clc.22936>.
 4. Steinberg B.A., Gao H., Shrader P., Pieper K., Thomas L., Camm A.J. et al. International Trends in Clinical Characteristics and Oral Anticoagulation Treatment for Patients with Atrial Fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II Registries. *Am Heart J*. 2017;194:132–140. <https://doi.org/10.1002/clc.22936>.
 5. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N., Ezekowitz M.D. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
 6. Patti G., Pecun L., Lucerna M., Huber K., Rohla M., Renda G. et al. Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2019;132(6):749.e5–757.e5. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.036>.
 7. Testa S., Ageno W., Antonucci E., Morandini R., Beyer-Westendorf J., Paciaroni M. et al. Management of Major Bleeding and Outcomes in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants: Results from the START-Event Registry. *Intern Emerg Med*. 2018;13(7):1051–1058. <https://doi.org/10.1007/s11739-018-1877-z>.
 8. Becattini C., Franco L., Beyer-Westendorf J., Masotti L., Nitti C., Vanni S. et al. Major Bleeding with Vitamin K Antagonists or Direct Oral Anticoagulants in Real-Life. *Int J Cardiol*. 2017;227:261–266. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.117>.
 9. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
 10. Beyer-Westendorf J., Förster K., Pannach S., Ebertz F., Gelbricht V., Thieme C. et al. Rates, Management, and Outcome of Rivaroxaban Bleeding in Daily Care: Results from the Dresden NOAC Registry. *Blood*. 2014;124(6):955–962. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-563577>.
 11. Hecker J., Marten S., Keller L., Helmet S., Michalski F., Werth S. et al. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Therapy in Daily-Care Patients with Atrial Fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*. 2016;115(5):939–949. <https://doi.org/10.1160/TH15-10-0840>.
 12. Camm A.J., Amarencu P., Haas S., Hess S., Kirchhof P., Kuhls S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1145–1153. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv466>.
 13. Tamayo S., Frank Peacock W., Patel M., Sicignano N., Hopf K.P., Fields L.E. et al. Characterizing Major Bleeding in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Pharmacovigilance Study of 27 467 Patients Taking Rivaroxaban. *Clin Cardiol*. 2015;38(2):63–68. <https://doi.org/10.1002/clc.22373>.
 14. Steg P.G., Huber K., Andreotti F., Arnesen H., Atar D., Badimon L. et al. Bleeding in Acute Coronary Syndromes and Percutaneous Coronary Interventions: Position Paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1854–1864. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr204>.
 15. Beyer-Westendorf J., Förster K., Ebertz F., Gelbricht V., Schreier T., Göbelt M. et al. Drug Persistence with Rivaroxaban Therapy in Atrial Fibrillation Patients—Results from the Dresden Non-Interventional Oral Anticoagulation Registry. *Europace*. 2015;17(4):530–538. <https://doi.org/10.1093/europace/euu319>.
 16. Alberts M., Chen Y.W., Lin J.H., Kogan E., Twyman K., Milentijevic D. Risks of Stroke and Mortality in Atrial Fibrillation Patients Treated With Rivaroxaban and Warfarin. *Stroke*. 2020;51(2):549–555. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025554>.
 17. Kitazono T., Ikeda T., Ogawa S., Nakagawara J., Minematsu K., Miyamoto S. et al. Real-World Outcomes of Rivaroxaban Treatment in Elderly Japanese Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Heart Vessels*. 2020;35(3):399–408. <https://doi.org/10.1007/s00380-019-01487-x>.
 18. Miyamoto S., Ikeda T., Ogawa S., Kitazono T., Nakagawara J., Minematsu K. et al. Clinical Risk Factors of Thromboembolic and Major Bleeding Events for Patients with Atrial Fibrillation Treated with Rivaroxaban in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(4):104584. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104584>.
 19. Berg D.D., Ruff C.T., Jarolim P., Giugliano R.P., Nordio F., Lanz H.J. et al. Performance of the ABC

- Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation*. 2019;139(6):760–771. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038312>.
20. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander J.H., De Caterina R., Hanna M. et al. Growth Differentiation Factor 15, a Marker of Oxidative Stress and Inflammation, for Risk Assessment in Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 2014;130(21):1847–1858. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204>.
 21. Hagström E., James S.K., Bertilssoon M., Becker R.C., Himmelmann A., Husted S. et al. Growth Differentiation Factor-15 Level Predicts Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndromes: Results from the PLATO Study. *Eur Heart J*. 2016;37(16):1325–1333. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv491>.
 22. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Murphy S.A., Brown K., Jarolim P. et al. Cardiovascular Biomarker Score and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: A Subanalysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1(9):999–1006. <https://doi.org/10.1001/jama-cardio.2016.3311>.
 23. Christersson C., Wallentin L., Andersson U., Alexander J.H., Ansell J., De Caterina R. et al. D-Dimer and Risk of Thromboembolic and Bleeding Events in Patients with Atrial Fibrillation – Observations from the ARISTOTLE Trial. *J Thromb Haemost*. 2014;12(9):1401–1412. <https://doi.org/10.1111/jth.12638>.
 24. Hijazi Z., Oldgren J., Siegbahn A., Wallentin L. Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clin Chem*. 2017;63(1):152–164. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255182>.
 25. Steinberg B.A., Shrader P., Pieper K., Thomas L., Allen L.A., Ansell J. et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4):e007633. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007633>.
 26. Staerk L., Gerds T.A., Lip G.Y. H., Ozenne B., Bonde A.N., Lamberts M. et al. Standard and Reduced Doses of Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *J Intern Med*. 2018;283(1):45–55. <https://doi.org/10.1111/joim.12683>.
 27. Arbel R., Sergienko R., Hammerman A., Greenberg-Dotan S., Batat E., Avnery O., Ellis M.H. Effectiveness and Safety of Off-Label Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2019;132(7):847.e3–855.e3. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.01.025>.
 28. Xing L.Y., Barcella C.A., Sindet-Pedersen C., Bonde A.N., Gislason G.H., Olesen J.B. Dose Reduction of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: A Danish Nationwide Cohort Study. *Thromb Res*. 2019;178:101–109. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.04.007>.
 29. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330–1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.
 30. Haim M., Hoshen M., Reges O., Rabi Y., Balicer R., Leibowitz M. Prospective National Study of the Prevalence, Incidence, Management and Outcome of a Large Contemporary Cohort of Patients with Incident Non-Valvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001486. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001486>.
 31. Kirchhof P., Ammentorp B., Darius H., De Caterina R., Le Heuzey J.Y., Schilling R.J. et al. Management of Atrial Fibrillation in Seven European Countries after the Publication of the 2010 ESC Guidelines on Atrial Fibrillation: Primary Results of the PREvention of Thromboembolic Events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16(1):6–14. <https://doi.org/10.1093/europace/eut263>.
 32. Kralev S., Schneider K., Lang S., Süselbeck T., Borggreffe M. Incidence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing First-Time Coronary Angiography. *PLoS ONE*. 2011;6(9):e24964. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024964>.
 33. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A. et al. 2017 ESC Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease Developed in Collaboration with EACTS: The Task Force for Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*.

- 2018;39(3):213–260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>.
34. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
 35. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
 36. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423–2434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1611594>.
 37. Lip G.Y. H., Collet J.P., Haude M., Byrne R., Chung E.H., Fauchier L. et al. 2018 Joint European Consensus Document on the Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome and/or Undergoing Percutaneous Cardiovascular Interventions: A Joint Consensus Document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) Endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace*. 2019;21(2):192–193. <https://doi.org/10.1093/europace/euy174>.
 38. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
 39. Кривошеева Е.Н., Панченко Е.П., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Миронов В.М., Самко А.Н. Исходы, определяющие прогноз, и их предикторы у больных фибрилляцией предсердий, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию в условиях клинической практики. *Кардиология*. 2020;60(8):33–45. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.8.n1123>.
 40. Ikeda T., Ogawa S., Kitazono T., Nakagawara J., Minematsu K., Miyamoto S. et al. Real-World Outcomes of the Xarelto Post-Authorization Safety & Effectiveness Study in Japanese Patients with Atrial Fibrillation (XAPASS). *J Cardiol*. 2019;74(1):60–66. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2019.01.001>.
 41. Волкова Э.Г., Драпкина О.М., Егнян Р.А., Кисляк О.М., Кобалава Ж.Д., Колтунов И.Е. и др. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;6(Прил. 2):1–64. Режим доступа: https://scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_kardiovaskulyarnoy_profilaktike.pdf.
 42. Soliman E.Z., Prineas R.J., Go A.S., Xie D., Lash J.P., Rahman M. et al. Chronic Kidney Disease and Prevalent Atrial Fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159(6):1102–1107. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.03.027>.
 43. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013;3(Suppl.):259–305. Available at: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2013-Lipids-Guideline-English.pdf>.
 44. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs151>.
 45. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M. et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by Representatives of Nine Societies and by Invited Experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635–1701. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs092>.
 46. Землянская О.А., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Функция почек у больных, длительно принимающих варфарин (5-летнее проспективное наблюдение). *Терапевтический архив*. 2017;89(9):78–86. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789978-86>.

47. Fang M.C., Go A.S., Chang Y., Borowsky L.H., Pomernacki N.K., Udaltsova N., Singer D.E. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(4):395–401. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.031>.
48. O'Brien E.C., Simon D.N., Thomas L.E., Hylek E.M., Gersh B.J., Ansell J.E. et al. The ORBIT Bleeding Score: A Simple Bedside Score to Assess Bleeding Risk in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;36(46):3258–3264. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv476>.
49. Lip G.Y. H., Skjøth F., Nielsen P.B., Kjældgaard J.N., Larsen T.B. The HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Scores in Atrial Fibrillation Patients Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Am J Med.* 2018;131(5):574.e13-574.e27. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.11.046>.
50. Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L., Hommel K., Køber L., Lane D.A. et al. Stroke and Bleeding in Atrial Fibrillation with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2012;367(7):625–635. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105594>.
51. Godino C., Melillo F., Rubino F., Arrigoni L., Cappelletti A., Mazzone P. et al. Real-World 2-Year Outcome of Atrial Fibrillation Treatment with Dabigatran, Apixaban, and Rivaroxaban in Patients with and without Chronic Kidney Disease. *Intern Emerg Med.* 2019;14(8):1259–1270. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02100-9>.
52. Goodman S.G., Wojdyla D.M., Piccini J.P., White H.D., Paolini J.F., Nessel C.C. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.013>.
53. Halvorsen S., Storey R.F., Rocca B., Sibbing D., Ten Berg J., Grove E.L. et al. Management of Antithrombotic Therapy after Bleeding in Patients with Coronary Artery Disease and/or Atrial Fibrillation: Expert Consensus Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J.* 2017;38(19):1455–1462. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw454>.
54. Little D., Chai-Adisaksopha C., Hillis C., Witt D.M., Monreal M., Crowther M.A., Siegal D.M. Resumption of Anticoagulant Therapy after Anticoagulant-Related Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Res.* 2019;175:102–109. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.01.020>.
55. Chai-Adisaksopha C., Hillis C., Monreal M., Witt D.M., Crowther M. Thromboembolic Events, Recurrent Bleeding and Mortality after Resuming Anticoagulant Following Gastrointestinal Bleeding. A Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* 2015;114(4):819–825. <https://doi.org/10.1160/TH15-01-0063>.

REFERENCES

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
2. January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019;140(2):e125-e151. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011>.
3. McIntyre W. F., Conen D., Olshansky B., Halperin J.L., Hayek E., Huisman M.V. et al. Stroke-Prevention Strategies in North American Patients with Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry Program. *Clin Cardiol.* 2018;41(6):744–751. <https://doi.org/10.1002/clc.22936>.
4. Steinberg B.A., Gao H., Shrader P., Pieper K., Thomas L., Camm A.J. et al. International Trends in Clinical Characteristics and Oral Anticoagulation Treatment for Patients with Atrial Fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II Registries. *Am Heart J.* 2017;194:132–140. <https://doi.org/10.1002/clc.22936>.
5. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N., Ezekowitz M.D. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
6. Patti G., Pecen L., Lucerna M., Huber K., Rohla M., Renda G. et al. Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2019;132(6):749.e5-757.e5. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.036>.
 7. Testa S., Ageno W., Antonucci E., Morandini R., Beyer-Westendorf J., Paciaroni M. et al. Management of Major Bleeding and Outcomes in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants: Results from the START-Event Registry. *Intern Emerg Med.* 2018;13(7):1051–1058. <https://doi.org/10.1007/s11739-018-1877-z>.
 8. Becattini C., Franco L., Beyer-Westendorf J., Masotti L., Nitti C., Vanni S. et al. Major Bleeding with Vitamin K Antagonists or Direct Oral Anticoagulants in Real-Life. *Int J Cardiol.* 2017;227:261–266. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.117>.
 9. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883–891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
 10. Beyer-Westendorf J., Förster K., Pannach S., Ebertz F., Gelbricht V., Thieme C. et al. Rates, Management and Outcome of Rivaroxaban Bleeding in Daily Care: Results from the Dresden NOAC Registry. *Blood.* 2014;124(6):955–962. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-563577>.
 11. Hecker J., Marten S., Keller L., Helmert S., Michalski F., Werth S. et al. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Therapy in Daily-Care Patients with Atrial Fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost.* 2016;115(5):939–949. <https://doi.org/10.1160/TH15-10-0840>.
 12. Camm A.J., Amarencu P., Haas S., Hess S., Kirchhof P., Kuhls S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37(14):1145–1153. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv466>.
 13. Tamayo S., Frank Peacock W., Patel M., Sicignano N., Hopf K.P., Fields L.E. et al. Characterizing Major Bleeding in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Pharmacovigilance Study of 27 467 Patients Taking Rivaroxaban. *Clin Cardiol.* 2015;38(2):63–68. <https://doi.org/10.1002/clc.22373>.
 14. Steg P.G., Huber K., Andreotti F., Arnesen H., Atar D., Badimon L. et al. Bleeding in Acute Coronary Syndromes and Percutaneous Coronary Interventions: Position Paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2011;32(15):1854–1864. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr204>.
 15. Beyer-Westendorf J., Förster K., Ebertz F., Gelbricht V., Schreier T., Göbelt M. et al. Drug Persistence with Rivaroxaban Therapy in Atrial Fibrillation Patients-Results from the Dresden Non-Interventional Oral Anticoagulation Registry. *Europace.* 2015;17(4):530–538. <https://doi.org/10.1093/europace/euu319>.
 16. Alberts M., Chen Y.W., Lin J.H., Kogan E., Twyman K., Milentijevic D. Risks of Stroke and Mortality in Atrial Fibrillation Patients Treated With Rivaroxaban and Warfarin. *Stroke.* 2020;51(2):549–555. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025554>.
 17. Kitazono T., Ikeda T., Ogawa S., Nakagawara J., Minematsu K., Miyamoto S. et al. Real-World Outcomes of Rivaroxaban Treatment in Elderly Japanese Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Heart Vessels.* 2020;35(3):399–408. <https://doi.org/10.1007/s00380-019-01487-x>.
 18. Miyamoto S., Ikeda T., Ogawa S., Kitazono T., Nakagawara J., Minematsu K. et al. Clinical Risk Factors of Thromboembolic and Major Bleeding Events for Patients with Atrial Fibrillation Treated with Rivaroxaban in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(4):104584. <https://doi.org/10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2019.104584>.
 19. Berg D.D., Ruff C.T., Jarolim P., Giugliano R.P., Nordio F., Lanz H.J. et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation.* 2019;139(6):760–771. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038312>.
 20. Wallentin L., Hijazi Z., Andersson U., Alexander J.H., De Caterina R., Hanna M. et al. Growth Differentiation Factor 15, a Marker of Oxidative Stress and Inflammation, for Risk Assessment in Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation.* 2014;130(21):1847–1858. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204>.
 21. Hagström E., James S.K., Bertilsson M., Becker R.C., Himmelmann A., Husted S. et al. Growth Differentiation Factor-15 Level Predicts Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndromes: Results from the PLATO Study. *Eur Heart J.* 2016;37(16):1325–1333. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv491>.

22. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Murphy S.A., Brown K., Jarolim P. et al. Cardiovascular Biomarker Score and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: A Subanalysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2016;1(9):999–1006. <https://doi.org/10.1001/jama-cardio.2016.3311>.
23. Christersson C., Wallentin L., Andersson U., Alexander J.H., Ansell J., De Caterina R. et al. D-Dimer and Risk of Thromboembolic and Bleeding Events in Patients with Atrial Fibrillation – Observations from the ARISTOTLE Trial. *J Thromb Haemost.* 2014;12(9):1401–1412. <https://doi.org/10.1111/jth.12638>.
24. Hijazi Z., Oldgren J., Siegbahn A., Wallentin L. Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clin Chem.* 2017;63(1):152–164. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255182>.
25. Steinberg B.A., Shrader P., Pieper K., Thomas L., Allen L.A., Ansell J. et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc.* 2018;7(4):e007633. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007633>.
26. Staerk L., Gerds T.A., Lip G.Y. H., Ozenne B., Bonde A.N., Lamberts M. et al. Standard and Reduced Doses of Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *J Intern Med.* 2018;283(1):45–55. <https://doi.org/10.1111/joim.12683>.
27. Arbel R., Sergienko R., Hammerman A., Greenberg-Dotan S., Batat E., Avnery O., Ellis M.H. Effectiveness and Safety of Off-Label Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2019;132(7):847.e3–855.e3. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.01.025>.
28. Xing L.Y., Barcella C.A., Sindet-Pedersen C., Bonde A.N., Gislason G.H., Olesen J.B. Dose Reduction of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: A Danish Nationwide Cohort Study. *Thromb Res.* 2019;178:101–109. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.04.007>.
29. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330–1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.
30. Haim M., Hoshen M., Reges O., Rabi Y., Balicer R., Leibowitz M. Prospective National Study of the Prevalence, Incidence, Management and Outcome of a Large Contemporary Cohort of Patients with Incident Non-Valvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(1):e001486. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001486>.
31. Kirchhof P., Ammentorp B., Darius H., De Caterina R., Le Heuzey J.Y., Schilling R.J. et al. Management of Atrial Fibrillation in Seven European Countries after the Publication of the 2010 ESC Guidelines on Atrial Fibrillation: Primary Results of the PREvention of Thromboembolic Events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace.* 2014;16(1):6–14. <https://doi.org/10.1093/europace/eut263>.
32. Kravek S., Schneider K., Lang S., Süselbeck T., Borggrefe M. Incidence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing First-Time Coronary Angiography. *PLoS ONE.* 2011;6(9):e24964. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024964>.
33. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A. et al. 2017 ESC Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease Developed in Collaboration with EACTS: The Task Force for Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213–260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>.
34. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
35. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
36. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016;375(25):2423–2434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>.
37. Lip G.Y. H., Collet J.P., Haude M., Byrne R., Chung E.H., Fauchier L. et al. 2018 Joint European Consensus

- Document on the Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome and/or Undergoing Percutaneous Cardiovascular Interventions: A Joint Consensus Document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) Endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace*. 2019;21(2):192–193. <https://doi.org/10.1093/europace/euy174>.
38. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
 39. Krivosheeva E.N., Panchenko E.P., Kropacheva E.S., Dobrovolsky A.B., Titaeva E.V., Mironov V.M., Samko A.N. Prediction-Determining Outcomes and Their Predictors in Atrial Fibrillation Patients Receiving Multicomponent Antithrombotic Therapy in Real Clinical Practice. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020;60(8):33–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.8.n1123>.
 40. Ikeda T., Ogawa S., Kitazono T., Nakagawara J., Minematsu K., Miyamoto S. et al. Real-World Outcomes of the Xarelto Post-Authorization Safety & Effectiveness Study in Japanese Patients with Atrial Fibrillation (XAPASS). *J Cardiol*. 2019;74(1):60–66. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.01.001>.
 41. Volkova E.G., Drapkina O.M., Yeganyan R.A., Kislyak O.M., Kobalava Zh.D., Koltunov I.E. et al. Cardiovascular Prophylaxis: National Guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;6(Suppl. 2):1–64. (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_kardiovaskulyarnoy_profilaktike.pdf.
 42. Soliman E.Z., Prineas R.J., Go A.S., Xie D., Lash J.P., Rahman M. et al. Chronic Kidney Disease and Prevalent Atrial Fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159(6):1102–1107. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.03.027>.
 43. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013;3(Suppl.):259–305. Available at: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2013-Lipids-Guideline-English.pdf>.
 44. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz151>.
 45. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M. et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by Representatives of Nine Societies and by Invited Experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635–1701. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs092>.
 46. Zemlyanskaya O.A., Kropacheva E.S., Dobrovolsky A.B., Panchenko E.P. Renal Function in Patients Receiving Long-Term Warfarin Therapy: A Five-Year Prospective Follow-Up. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(9):78–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789978-86>.
 47. Fang M.C., Go A.S., Chang Y., Borowsky L.H., Pomernacki N.K., Udaltsova N., Singer D.E. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):395–401. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.031>.
 48. O'Brien E.C., Simon D.N., Thomas L.E., Hylek E.M., Gersh B.J., Ansell J.E. et al. The ORBIT Bleeding Score: A Simple Bedside Score to Assess Bleeding Risk in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3258–3264. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv476>.
 49. Lip G.Y. H., Skjøth F., Nielsen P.B., Kjældgaard J.N., Larsen T.B. The HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Scores in Atrial Fibrillation Patients Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Am J Med*. 2018;131(5):574.e13–574.e27. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.11.046>.
 50. Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L., Hommel K., Køber L., Lane D.A. et al. Stroke and Bleeding in Atrial Fibrillation with Chronic Kidney Disease.

- N Engl J Med.* 2012;367(7):625–635. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105594>.
51. Godino C., Melillo F., Rubino F., Arrigoni L., Cappelletti A., Mazzone P. et al. Real-World 2-Year Outcome of Atrial Fibrillation Treatment with Dabigatran, Apixaban, and Rivaroxaban in Patients with and without Chronic Kidney Disease. *Intern Emerg Med.* 2019;14(8):1259–1270. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02100-9>.
 52. Goodman S.G., Wojdyla D.M., Piccini J.P., White H.D., Paolini J.F., Nessel C.C. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.013>.
 53. Halvorsen S., Storey R.F., Rocca B., Sibbing D., Ten Berg J., Grove E.L. et al. Management of Antithrombotic Therapy after Bleeding in Patients with Coronary Artery Disease and/or Atrial Fibrillation: Expert Consensus Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J.* 2017;38(19):1455–1462. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw454>.
 54. Little D., Chai-Adisaksopha C., Hillis C., Witt D.M., Monreal M., Crowther M.A., Siegal D.M. Resumption of Anticoagulant Therapy after Anticoagulant-Related Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Res.* 2019;175:102–109. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.01.020>.
 55. Chai-Adisaksopha C., Hillis C., Monreal M., Witt D.M., Crowther M. Thromboembolic Events, Recurrent Bleeding and Mortality after Resuming Anticoagulant Following Gastrointestinal Bleeding. A Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* 2015;114(4):819–825. <https://doi.org/10.1160/TH15-01-0063>.

Информация об авторах:

Кропачева Екатерина Станиславовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а, стр. 1; KateKrab@list.ru

Кривошеева Елена Николаевна, младший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а, стр. 1; lana-4ka@yandex.ru

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а, стр. 1; lizapanchenko@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina S. Kropacheva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Atherothrombosis Clinical Problems, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, Bldg. 1, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; KateKrab@list.ru

Elena N. Krivosheeva, Junior Researcher, Department of Atherothrombosis Clinical Problems, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, Bldg. 1, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; lana-4ka@yandex.ru

Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Atherothrombosis Clinical Problems, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, Bldg. 1, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; lizapanchenko@mail.ru