



Антонович Ж.В.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Применение прямых пероральных антикоагулянтов: практическое руководство по решению распространенных клинических проблем

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 09.01.2026

Принята: 11.02.2026

Контакты: zhantonovich@mail.ru

Резюме

С ростом роли прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) в клинической практике врачи сталкиваются со все более сложными задачами, касающимися выбора подходящего препарата, продолжительности лечения и применения у особых групп пациентов. Цель данного обзора – помочь практическому врачу правильно ориентироваться в ключевых аспектах эффективного назначения ПОАК, включая показания, противопоказания, применение при определенных сопутствующих заболеваниях, параметры мониторинга, длительность лечения, лекарственные взаимодействия, переход между режимами антикоагулянтной терапии. При выборе наиболее подходящего антикоагулянта необходимо учитывать его характеристики, показания и противопоказания к назначению, сопутствующие заболевания и лекарственные взаимодействия, проводить регулярный мониторинг функции почек и печени, признаков/симптомов кровотечения и параметров комплаентности. Среди ПОАК ривароксабан (Рикулатрон) выгодно отличается наличием уникальных показаний, отсутствием необходимости в предварительной парентеральной терапии, безопасностью и наименьшим количеством критериев уменьшения дозы, а также удобством приема и доступной стоимостью.

Ключевые слова: прямые пероральные антикоагулянты, ингибиторы фактора Ха для приема внутрь, прямой ингибитор тромбина для приема внутрь, фибрилляция предсердий, венозные тромбоэмболии, фармакотерапия, ривароксабан

Antanovich Zh.

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Direct Oral Anticoagulant Use: a Practical Guide to Managing Common Clinical Problems

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 09.01.2026

Accepted: 11.02.2026

Contacts: zhantonovich@mail.ru

Abstract

With the increasing role of direct oral anticoagulants (DOACs) in clinical practice, physicians face increasingly complex decisions regarding the selection of the appropriate drug, duration of treatment, and use in special patient groups. The purpose of this review is to help the practicing physician correctly navigate the key aspects of the effective prescription of DOACs, including indications, contraindications, use in certain concomitant diseases, monitoring parameters, duration of treatment, drug interactions, switching between anticoagulant therapy regimens. When choosing the most appropriate anticoagulant, it is necessary to take into account its characteristics, indications and contraindications for use, concomitant diseases and drug interactions, conduct regular monitoring of renal and liver function, signs/symptoms of bleeding and compliance parameters. Among DOACs, rivaroxaban (Riculatron) stands out due to its unique indications, the absence of the need for preliminary parenteral therapy, its safety and the fewest dose reduction criteria, as well as its ease of administration and affordable cost.

Keywords: direct oral anticoagulants, oral factor Xa inhibitors, oral direct thrombin inhibitor, atrial fibrillation, venous thromboembolism, pharmacotherapy, rivaroxaban

■ ВВЕДЕНИЕ

Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) – относительно новые препараты, демонстрирующие превосходство или неменьшую эффективность по сравнению с предыдущими стандартами антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К (АВК), т. е. варфарином или низкомолекулярными гепаринами (НМГ), в снижении риска тромбозмболических осложнений при аналогичном или сниженном риске кровотечений [1–4].

ПОАК подразделяются на 2 основных класса: пероральные прямые ингибиторы фактора Xa (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и бетриксабан) и прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) [5, 6].

В 2010 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило свой первый ПОАК – дабигатран, за которым в последующие годы последовали ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и бетриксабан [5].

Преимущества ПОАК по сравнению с АВК включают меньшую потребность в мониторинге и менее частые последующие наблюдения, более быстрое начало и окончание действия препарата (что важно для перипроцедурного и острого лечения кровотечения), а также меньшее количество взаимодействий с лекарственными средствами и продуктами питания [7].

В результате к 2013 году количество назначений ПОАК превысило количество назначений варфарина пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий (НФП) [8].

За последнее десятилетие ПОАК стали предметом обширных исследований во многих клинических ситуациях.

Хотя руководства и обзорные статьи содержат подробный и глубокий анализ обширной базы литературы, посвященной ПОАК, они могут быть слишком громоздкими и сложными для внедрения в повседневную клиническую практику.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Помочь практическому врачу ориентироваться в ключевых аспектах эффективного назначения ПОАК, включая показания, противопоказания, применение при определенных сопутствующих заболеваниях, параметры мониторинга, длительность антикоагулянтной терапии, лекарственные взаимодействия, переход между режимами антикоагулянтной терапии.

■ НАЧАЛО ПРИЕМА ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Характеристика ПОАК представлена в табл. 1 [9].

■ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПОАК

Дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан одобрены для снижения риска инсульта и эмболии при НФП, а также для лечения/профилактики тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА) [10–14].

В целом показания к применению каждого из последних ПОАК, одобренные FDA, сопоставимы (табл. 2) [6, 10–14].

Уникальные показания включают в себя: ривароксабан в сочетании с аспирином для снижения частоты основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий и бетриксабан для профилактики венозной тромбоемболии (ВТЭ) у госпитализированных пациентов с острыми заболеваниями (см. табл. 2) [6, 11, 12, 15].

■ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Фибрилляция предсердий (ФП), независимо от ее формы (пароксизмальная, персистирующая или постоянная), является ведущим фактором риска (ФР) развития тромбоемболических осложнений [16–18]. Риск ишемического инсульта при ФП увеличивается в 5 раз, и каждый пятый инсульт связан с ФП [19]. Ожидается, что распространенность ФП удвоится в ближайшие несколько десятилетий в результате старения населения, увеличения бремени сопутствующих заболеваний, повышения осведомленности об этой патологии и появления новых технологий диагностики [16]. Помимо ишемического инсульта, ФП также связана с рядом других тромбоемболических осложнений, таких как субклиническое повреждение головного мозга

Таблица 1
Прямые пероральные антикоагулянты [9]
Table 1
Direct oral anticoagulants [9]

Параметры	Апиксабан	Дабигатран	Эдоксабан	Ривароксабан
Мишень для действия	Фактор Ха	Фактор IIa	Фактор Ха	Фактор Ха
Пик действия	1–2 часа	1–3 часа	1–2 часа	2–4 часа
Период полувыведения	8–14 часов	14–17 часов	5–11 часов	7–11 часов
Выведение почками	27%	80%	50%	33%
Взаимодействие с сопутствующей терапией	Не рекомендуется у пациентов, получающих сильные ингибиторы СYP3A4 и P-гликопротеина (противогрибковые производные азола, ингибиторы протеаз ВИЧ). Одновременное применение с сильными индукторами СYP3A4 и P-гликопротеина (рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, зверобоем) может привести к 50% снижению экспозиции апиксабана	Противопоказан прием сильных ингибиторов P-гликопротеина (кетоназола, циклоспорина, итраконазола, дронедарона). Не рекомендуется одновременное лечение такролимусом. Следует избегать одновременного применения сильных индукторов P-гликопротеина (рифампицина, фенитоина, карбамазепина, зверобоя), поскольку это может снизить концентрацию дабигатрана в плазме	Пациентам, принимающим одновременно эдоксабан и ингибиторы P-гликопротеина, циклоспорин, дронедазон, эритромицин или кетоназол, рекомендуется доза 30 мг 1 раз в день	Не рекомендуется у пациентов, получающих сильные ингибиторы СYP3A4 и P-гликопротеина (противогрибковые производные азола, ингибиторы протеаз ВИЧ)
Противопоказания	КлКр <15 мл/мин Тяжелое повреждение печени (класс С по классификации Чайлда – Пью) или заболевания печени, ассоциирующиеся с коагулопатией	КлКр <30 мл/мин Одновременный прием ингибиторов P-гликопротеина у пациентов с КлКр <15 мл/мин Тяжелое повреждение печени (класс С по классификации Чайлда – Пью) или заболевания печени, ассоциирующиеся с коагулопатией	КлКр <15 мл/мин Умеренное или тяжелое повреждение печени (классы В и С по Чайлду –Пью) или заболевания печени, ассоциирующиеся с коагулопатией	КлКр <30 мл/мин (FDA); КлКр <15 мл/мин (EMA) Умеренное или тяжелое повреждение печени (классы В и С по Чайлду – Пью) либо заболевания печени, ассоциирующиеся с коагулопатией
Антидот	Андексанет	Идаруцизумаб	Андексанет	Андексанет

Примечания: КлКр – клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта – Голта; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США; EMA – Европейская медицинская ассоциация.

(потенциально приводящее к сосудистой деменции) и тромбоэмболия других органов, что в совокупности способствует более высокому риску смертности, связанной с ФП [16, 17, 19].

Таблица 2
Показания к назначению прямых пероральных антикоагулянтов [6]
Table 2
Indications for direct oral anticoagulants [6]

Прямые пероральные антикоагулянты	Показания
Дабигатран	<p>Показания к применению, одобренные FDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ профилактика инсульта при НФП; ■ лечение ТГВ и ТЭЛА; ■ профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛА; ■ профилактика тромбоза и тромбоза после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. <p>Показания к применению off-label (вне инструкции):</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ профилактика тромбоза и тромбоза после тотального эндопротезирования коленного сустава; ■ профилактика тромбоза и тромбоза после ЧКВ у пациентов с НФП
Ривароксабан	<p>Показания к применению, одобренные FDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ профилактика инсульта при НФП; ■ лечение ТГВ и ТЭЛА; ■ профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛА; ■ профилактика тромбоза и тромбоза после тотального эндопротезирования коленного сустава и после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава; ■ профилактика тромбоза и тромбоза у госпитализированных пациентов с острыми заболеваниями; ■ профилактика серьезных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической ИБС или заболеванием периферических артерий. <p>Показания к применению off-label (вне инструкции):</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ профилактика тромбоза и тромбоза после ЧКВ у пациентов с НФП
Апиксабан	<p>Показания к применению, одобренные FDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ профилактика инсульта при НФП; ■ лечение ТГВ и ТЭЛА; ■ профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛА; ■ профилактика тромбоза и тромбоза после тотального эндопротезирования коленного сустава и после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. <p>Показания к применению off-label (вне инструкции):</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ лечение гепарин-индуцированной тромбоцитопении; ■ профилактика и лечение ТГВ, ассоциированного с раком; ■ профилактика тромбоза и тромбоза у госпитализированных пациентов с острыми заболеваниями; ■ профилактика тромбоза и тромбоза после ЧКВ у пациентов с НФП
Эдоксабан	<p>Показания к применению, одобренные FDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ профилактика инсульта при НФП; ■ лечение ТГВ и ТЭЛА. <p>Показания к применению off-label (вне инструкции):</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ профилактика и лечение ТГВ, ассоциированного с раком; ■ профилактика тромбоза и тромбоза после тотального эндопротезирования коленного сустава и после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава; ■ профилактика тромбоза и тромбоза после ЧКВ у пациентов с заболеваниями периферических артерий
Бетриксабан	<p>Показания к применению, одобренные FDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ профилактика ТГВ и ТЭЛА у взрослых, госпитализированных с острым заболеванием

Примечания: ПОАК – прямой пероральный антикоагулянт; FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США; НФП – неклапанная фибрилляция предсердий; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Эффективность ПОАК для профилактики ишемического инсульта у пациентов с ФП хорошо известна [20, 21]. Их назначение рекомендовано всем пациентам с клинической ФП, за исключением тех, кто имеет низкий риск развития инсульта или тромбоэмболии [16]. Антиагрегантные препараты (аспирин или аспирин в сочетании с клопидогрелом) не рекомендуются для профилактики инсульта при ФП [16, 22].

Новые рекомендации Европейского общества кардиологов в сотрудничестве с экспертами Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов и Европейской ассоциации сердечного ритма 2024 года по ведению пациентов с ФП регламентируют необходимость терапии ПОАК у всех пациентов с клинической ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений, определенным по шкале CHA₂DS₂-VA [16]. Отличительной чертой шкалы CHA₂DS₂-VA является отсутствие дополнительного балла за параметр пола [16, 23].

Таблица 3
Обновленные определения для оценки риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VA [16]
Table 3
Updated definitions for the CHA₂DS₂-VA score [16]

Компонент CHA ₂ DS ₂ -VA	Определение	Балл
C Chronic heart failure	Сердечная недостаточность. Симптомы и признаки сердечной недостаточности (независимо от ФВЛЖ, включая ХСНнФВ, ХСНсФВ, ХСН с промежуточной ФВ) или наличие бессимптомной ФВЛЖ ≤40%	1
H Hypertension	Артериальная гипертензия. Артериальное давление в состоянии покоя >140/90 мм рт. ст. по крайней мере при 2 измерениях или текущее антигипертензивное лечение. Оптимальный целевой показатель артериального давления, связанный с наименьшим риском серьезных сердечно-сосудистых событий, составляет 120–129/70–79 мм рт. ст. (или поддерживать на разумно низком уровне)	1
A Age 75 years or above	Возраст. Возраст является независимым фактором, определяющим риск ишемического инсульта. Возрастной риск представляет собой континуум, но из практических соображений 2 балла даются для возраста ≥75 лет	2
D Diabetes mellitus	Сахарный диабет. Сахарный диабет (тип 1 или 2), определяемый в соответствии с принятыми в настоящее время критериями, или лечение с использованием терапии, направленной на снижение уровня глюкозы	1
S Stroke	Инсульт, ТИА, артериальная тромбоэмболия. Перенесенный инсульт, ТИА или артериальная тромбоэмболия связаны с крайне высоким риском рецидива, поэтому оцениваются в 2 балла	2
V Vascular diseases	Сосудистые заболевания. Ишемическая болезнь сердца, включая перенесенный инфаркт миокарда, стенокардию, историю коронарной реваскуляризации (хирургической или чрескожной) и значительный коронарный атеросклероз по данным ангиографии или визуализации сердца или заболевание периферических сосудов, включая перемежающуюся хромоту, предыдущую реваскуляризацию по поводу периферического атеросклероза, чрескожное или хирургическое вмешательство на брюшной аорте и сложную аортальную бляшку по данным визуализации (определяется как признаки подвижности, изъязвления, ножки или толщины ≥4 мм)	1
A Age 65–74 years	Возраст. Балл начисляется за возраст от 65 до 74 лет	1

Обновленные определения для оценки риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VA представлены в табл. 3 [16].

Пациентам с клинически выраженной ФП и повышенным риском тромбоэмболических осложнений для предотвращения ишемического инсульта и тромбоэмболии рекомендованы ПОАК (I A) [16].

2 балла и более по шкале CHA₂DS₂-VA указывают на повышенный тромбоэмболический риск и необходимость начала приема ПОАК (I C) [16].

1 балл по CHA₂DS₂-VA следует рассматривать как индикатор повышенного тромбоэмболического риска для принятия решения о начале приема ПОАК (IIa C) [16].

ПОАК показаны всем пациентам с ФП и гипертрофической кардиомиопатией или амилоидозом сердца, независимо от оценки по CHA₂DS₂-VA, для предотвращения ишемического инсульта и тромбоэмболии (I B) [16].

Таблица 4
Рекомендуемые дозы прямых пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий [16]
Table 4

Recommended doses of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation [16]

Прямой пероральный антикоагулянт	Стандартная полная доза	Критерии уменьшения дозы	Уменьшение дозы только при соблюдении критериев
Апиксабан	5 мг 2 раза в день	Для уменьшения дозы необходимы 2 из 3 условий: <ul style="list-style-type: none">■ возраст ≥80 лет;■ масса тела ≤60 кг;■ уровень креатинина в сыворотке ≥133 мкмоль/л	2,5 мг 2 раза в день
Дабигатран	150 мг 2 раза в день	Рекомендуется уменьшение дозы при наличии следующих показаний: <ul style="list-style-type: none">■ возраст ≥80 лет;■ сопутствующий прием верапамила. Уменьшение дозы рассматривается индивидуально при наличии следующих показаний: <ul style="list-style-type: none">■ возраст 75–80 лет;■ умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина 30–50 мл/мин);■ пациенты с гастритом, эзофагитом или гастроэзофагеальным рефлюксом;■ другие пациенты с повышенным риском кровотечения	110 мг 2 раза в день
Эдоксабан	60 мг 1 раз в день	Уменьшение дозы при наличии следующих показаний: <ul style="list-style-type: none">■ умеренное или тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина 15–50 мл/мин);■ масса тела ≤60 кг;■ одновременное применение циклоспорина, дронедарона, эритромицина или кетоконазола	30 мг 1 раз в день
Ривароксабан	20 мг 1 раз в день	Уменьшение дозы при клиренсе креатинина 15–49 мл/мин	15 мг 1 раз в день

Примечания: дозы и корректировки доз взяты из «Краткого описания характеристик лекарственных средств» Европейской медицинской ассоциации для каждого прямого ПОАК. Могут быть другие причины, обусловленные конкретным пациентом, для назначения уменьшенной дозы, но, как правило, для оптимальной профилактики тромбоэмболии, связанной с фибрилляцией предсердий, следует использовать стандартную полную дозу. Обратите внимание на то, что прием антиагрегантных препаратов следует прекратить у большинства пациентов при начале приема ПОАК. Существует ряд лекарственных взаимодействий с каждым ПОАК, которые следует учитывать.

Таблица 5

Применение прямых пероральных антикоагулянтов при клапанных пороках сердца [6]

Table 5

Direct oral anticoagulant use in valvular heart disease [6]

Параметр	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан	Бетриксабан*
Механический протез клапана	Противопоказано				Неприменим
Митральный стеноз, от умеренного до тяжелого	Противопоказано				Неприменим
Биологический протез клапана**	Приемлемы				Неприменим

Примечания: *бетриксабан применяется только в профилактических целях, он не показан для лечения; **не рекомендуются при ревматическом митральном стенозе.

ПОАК могут быть рассмотрены у пациентов с бессимптомной субклинической ФП, обнаруженной с помощью устройства, и повышенным тромбоэмболическим риском для предотвращения ишемического инсульта и тромбоэмболии, за исключением пациентов с высоким риском кровотечений (IIb B) [16].

Учет клинической формы ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная) не рекомендуется для определения необходимости пероральной антикоагулянтной терапии (III B) [16].

Для своевременного начала антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП рекомендована индивидуальная переоценка тромбоэмболического риска через определенные интервалы времени (I B) [16].

Рекомендуемые дозы прямых ПОАК при ФП представлены в табл. 4 [16].

Табл. 4 демонстрирует уникальность ривароксабана как ПОАК с наименьшим количеством критериев уменьшения дозы (только клиренс креатинина 15–49 мл/мин) [16].

Применение ПОАК при клапанных пороках сердца представлено в табл. 5 [6].

■ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

ПОАК широко применяются для профилактики смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиаенопиридинами (клопидогрелом или тиклопидином), а также для профилактики серьезных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта, смерти), острой ишемии конечности и общей смертности у пациентов с хронической ИБС или заболеванием периферических артерий в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой (например, ривароксабан по 2,5 мг 2 раза в сутки) [11, 12].

■ ВЕНОЗНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ

ВТЭ включает такие грозные заболевания с потенциально серьезными исходами, как ТГВ и ТЭЛА. Ежегодная заболеваемость симптоматическими ТГВ и ВТЭ (ТГВ + ТЭЛА) среди взрослого населения оценивается в 50–100 случаев и 75–150 случаев на 100 000 населения соответственно и удваивается каждые 10 лет возраста [24–26].

Частота рецидивов ТГВ составляет 10% в первый год и 25% в течение 5 лет для неспровоцированного ТГВ, 5% и 15% соответственно для спровоцированного ТГВ, при этом 4% этих событий приводят к смерти [27].

Оценки общих годовых затрат на ВТЭ варьируются от 1,5 до 13,2 млрд евро в Европейском союзе и от 7 до 10 млрд долларов США в США [28–29].

Осложнения ТГВ и ТЭЛА значительны. Острая ТЭЛА может быть фатальной. В ряде случаев при острой или рецидивирующей ТЭЛА развивается хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. После ТГВ часто возникает посттромботический синдром, оказывающий негативное влияние на качество жизни пациента и приводящий к увеличению расходов на здравоохранение [28–30].

Процесс тромбообразования в венозной системе определяется классической триадой Вирхова и включает венозный застой, повреждение эндотелия и повышенную способность к образованию тромба (гиперкоагуляция и ингибирование фибринолиза). Ведущая роль в формировании тромба принадлежит активации процессов свертывания крови с гиперфибринемией [30].

Считается, что при большом количестве предрасполагающих факторов ВТЭ является следствием взаимодействия между ФР, связанными с пациентом (постоянные,

Таблица 6
Факторы риска развития венозной тромбоэмболии [30]
Table 6
Risk factors for venous thromboembolism [30]

Факторы высокого риска (вероятность повышена более чем в 10 раз)	Факторы умеренного риска (вероятность повышена в 2–9 раз)	Факторы низкого риска (вероятность повышена менее чем в 2 раза)
Перелом нижних конечностей Протезирование тазобедренных или коленных суставов Обширная травма Госпитализация по причине сердечной недостаточности или фибрилляции/трепетания предсердий (в течение предыдущих 3 месяцев) Инфаркт миокарда (в течение предыдущих 3 месяцев) Ранее перенесенные ВТЭ Повреждение спинного мозга	Артроскопические операции на коленных суставах Аутоиммунные заболевания Переливание крови Наличие центрального венозного катетера Наличие периферических венозных катетеров Рак (риск выше при наличии метастазов) Химиотерапия Застойная сердечная/дыхательная недостаточность Лекарства, стимулирующие эритропоэз Оральные контрацептивы Гормональная заместительная терапия (зависит от состава препарата) ЭКО Послеродовой период Инфекция (особенно пневмония, ИМВП и ВИЧ) Воспалительные заболевания кишечника Инсульт Тромбофлебит Тромбофилия	Постельный режим >3 суток Сахарный диабет Артериальная гипертензия Длительное положение сидя (например, авиаперелет >3 часов) Пожилой возраст Лапароскопическая операция Ожирение Беременность Варикозная болезнь

Примечания: ВТЭ – венозная тромбоэмболия; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ИМВП – инфекции мочевыводящих путей; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

немодифицируемые ФР) и ФР, связанными с конкретной клинической ситуацией (временные, модифицируемые ФР) [30].

ФР развития ВТЭ представлены в табл. 6 [30].

Пациенты, госпитализированные в стационар как хирургического, так и терапевтического профиля, имеют особенно повышенный риск ВТЭ, который, как было показано, сохраняется после выписки [31–33].

Без профилактики частота ТГВ высока и зависит среди прочего от возраста, количества ФР, а также типа и продолжительности операции. Ежегодное число смертей, связанных с ВТЭ, в 6 европейских странах оценивается в 370 000, и три четверти из них произошли в результате внутрибольничной ВТЭ [34].

События, связанные с ВТЭ, в течение 90 дней после выписки из больницы представляют собой основную причину смертности и заболеваемости в Великобритании (60,4 случая на 100 000 госпитализаций) и связаны с предполагаемыми ежегодными расходами в размере 640 млн фунтов стерлингов, если учитывать как госпитальную, так и общественную помощь [35].

Особую группу риска развития ВТЭ составляют онкологические пациенты. Примерно 20% всех случаев ВТЭ встречаются у онкологических пациентов. Согласно данным аутопсий, ВТЭ можно ожидать в 20–50% случаев, в зависимости от типа рака, стадии заболевания, локализации и применяемой терапии [36, 37].

При оценке риска ВТЭ следует учитывать не только хирургическое вмешательство, но и другие противоопухолевые методы лечения, включая химиотерапию, иммунотерапию и гормональную терапию. Риск ВТЭ остается особенно высоким у некоторых групп онкологических пациентов, включая госпитализированных, получающих системную противоопухолевую терапию, а также у пациентов с метастатическим или терминальным заболеванием. У некоторых пациентов возникновение эпизода ТГВ или ТЭЛА предшествует диагностике рака, тогда как у других пациентов эпизод ВТЭ может быть диагностирован одновременно с раком или возникнуть после его диагностики [36, 38].

Выявление и определение категории ФР развития ВТЭ важны для оценки риска ее рецидива, что определяет длительность антикоагулянтной терапии [9].

Режим дозирования ПОАК при ТЭЛА представлен в табл. 7 [9].

У пациентов с ВТЭ при отсутствии противопоказаний (например, антифосфолипидного синдрома (АФС)) и онкологического заболевания ПОАК являются антикоагулянтной терапией первой линии [9, 30].

В то время как ривароксабан и апиксабан могут использоваться в качестве монотерапии, приему дабигатрана и эдоксабана должно предшествовать введение парентеральных антикоагулянтов в течение минимум 5 дней: НМГ или фондапаринукса (уровень доказательности высокий, рекомендация сильная) [9, 30].

НМГ или фондапаринукс с последующим переходом на АВК и совместным использованием не менее 5 дней являются терапией второй линии (уровень доказательности высокий, рекомендация сильная). Их введение следует начинать с первого дня заболевания и продолжать до достижения целевого международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0. Инициальную терапию НМГ или фондапаринуксом следует прекратить при достижении стабильного значения МНО в пределах терапевтического диапазона (2,0–3,0) [9, 30].

Таблица 7
Пероральные антикоагулянты, применяемые для лечения тромбоэмболии легочных артерий [9]
Table 7
Oral anticoagulants used for the treatment of pulmonary embolism [9]

Препарат	Режим дозирования	Режим дозирования в случае уменьшения дозы через 6 месяцев
Апиксабан	10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки	2,5 мг 2 раза в сутки
Дабигатран	Через ≥ 5 суток парентеральной антикоагуляции – по 150 мг 2 раза в сутки	–
Ривароксабан	15 мг 2 раза в сутки 3 недели, затем по 20 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
Эдоксабан	Через ≥ 5 суток парентеральной антикоагуляции – по 60 мг 1 раз в сутки (по 30 мг 1 раз в сутки у пациентов с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин или массой тела < 50 кг)	–
Варфарин	Подбор индивидуальной дозы с достижением МНО в целевом диапазоне 2,0–3,0. В течение как минимум 5 суток прием варфарина следует совмещать с терапией парентеральными антикоагулянтами, которые могут быть отменены после получения 2 значений МНО $> 2,0$. Стартовая доза варфарина у пациентов старше 60 лет – 5 мг	–

Примечания: МНО – международное нормализованное отношение. Лечение ТЭЛА не предполагает уменьшение дозы апиксабана до 2,5 мг у пациентов старше 80 лет с массой тела менее 60 кг или повышением уровня креатинина более 133 мкмоль/л, а также уменьшение дозы ривароксабана у пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин.

Парентеральную терапию следует выбирать при необходимости госпитализации пациента вследствие высокого риска кровотечения или угрожающей жизни ТЭЛА (уровень доказательности умеренный, рекомендация сильная) [9, 30].

■ АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЭЛА И АКТИВНЫМИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

У пациентов с ТЭЛА и активными онкологическими заболеваниями следует отдать предпочтение назначению НМГ подкожно сообразно весу пациента перед АВК в течение первых 6 месяцев (IIa A) [9, 30].

В качестве альтернативы НМГ при отсутствии рака желудочно-кишечного тракта могут быть назначены ривароксабан (IIa C) или эдоксабан (IIa B) [9, 30].

Согласно Международному консенсусу по профилактике и лечению венозной тромбоэмболии 2024 года, при лечении онко-ассоциированных тромбозов ПООК (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) следует считать антикоагулянтами выбора, так как они имеют схожий профиль пользы и риска, но при этом лишены неудобств от введения гепаринов, при условии удовлетворения пациентами критериев включения в рандомизированные клинические исследования Hokusai-VTE-Cancer, SELECT-D и CARAVAGGIO (уровень доказательности высокий, рекомендация сильная) [39].

НМГ следует считать терапией выбора у пациентов, которым ПООК не могут быть назначены (проблемы приема, абсорбции, переносимости) или противопоказаны (уровень доказательности высокий, рекомендация сильная) [39].

НМГ также следует считать терапией выбора у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта или мочеполовой системы (уровень доказательности умеренный, рекомендация умеренная) [39].

■ АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЭЛА И ТРОМБОФИЛИЯМИ

Для выбора оптимального режима антикоагулянтной терапии у пациентов моложе 50 лет, перенесших ВТЭ без установленного провоцирующего ФР, целесообразно обследование с целью исключения тромбофилии: АФС, дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина, протеина С или протеина S), гомозиготные мутации фактора V G1691A Лейдена или протромбина G20210A [9].

Пациентам с АФС после первого эпизода ВТЭ рекомендуется неопределенно долгая терапия АВК [9, 30, 39].

У пациентов с верифицированной тромбофилией, ассоциированной с высоким риском тромбоза (дефицит антитромбина, протеина С или протеина S, носители гомозиготных мутаций фактора V G1691A Лейдена или протромбина G20210A), после первого эпизода ВТЭ, возникшего при отсутствии обратимого ФР, препаратом выбора является варфарин на неопределенно долгий период [9].

У пациентов с верифицированной тромбофилией, ассоциированной с умеренным риском тромбоза (носителей гетерозиготных полиморфизмов фактора V G1691A Лейдена и протромбина G20210A), после первого эпизода ВТЭ, возникшего при отсутствии обратимого ФР, может быть рассмотрено применение одного из ПОАК [9].

■ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Длительность антикоагулянтной терапии у пациентов с НФП – неопределенно долго [16].

Длительность антикоагулянтной терапии после эпизода ВТЭ у пациентов без онкологической патологии: пациентам, перенесшим эпизод ВТЭ, показан прием лечебных доз антикоагулянтов в течение по крайней мере 3 месяцев (I A) [9, 30].

Курс антикоагулянтной терапии может быть продлен до 6 месяцев в случае распространенного поражения легочного русла или проксимальной локализации ТГВ, достигающего уровня подвздошных вен [9, 30].

Прекращение антикоагулянтной терапии через 3–6 месяцев рекомендовано при первом эпизоде ВТЭ, сопряженном с крупным обратимым ФР (I B) [9, 30].

Продление антикоагулянтной терапии на неопределенно долгий срок рекомендовано [9, 30]:

- при рецидивирующих эпизодах ВТЭ, не связанных с крупным обратимым ФР (I B);
- при ВТЭ у пациентов с АФС (I B).

Продление антикоагулянтной терапии на неопределенно долгий срок следует обсуждать [9, 30]:

- при первом эпизоде ВТЭ, возникшем в отсутствие ФР (неспровоцированная ВТЭ) (IIa A);
- при первом эпизоде ВТЭ, связанном с сохраняющимся ФР, отличным от АФС (IIa C);
- при первом эпизоде ВТЭ, возникшем на фоне малого преходящего или обратимого ФР (IIa C).

При продлении лечения антикоагулянтами рекомендуется регулярно (не реже 1 раза в год) оценивать переносимость, приверженность к терапии, функцию печени, почек и риск кровотечений (I C) [9, 30].

Для продленного лечения рекомендуется использовать тот же антикоагулянт, что и в остром периоде ВТЭ, отдавая предпочтение при отсутствии противопоказаний ПОАК [9, 30].

Через 6 месяцев антикоагулянтной терапии при отсутствии рецидивирующей ВТЭ, тяжелых форм наследственной тромбофилии, рака могут быть использованы уменьшенные дозы ПОАК (апиксабан 2,5 мг 2 раза в день, ривароксабан 10 мг 1 раз в день) (IIa A) [9, 30, 39].

У пациентов, отказывающихся принимать или не переносящих любой ПОАК, можно рассмотреть альтернативные режимы антитромботической терапии с использованием аспирина или сулодексида (IIb B) [9, 30].

У пациентов с ТЭЛА и активным онкологическим заболеванием следует обсуждать продление антикоагулянтной терапии на неопределенно долгий срок или до излечения онкозаболевания (IIa B) [9, 30, 39].

У этой категории пациентов в качестве продленной антикоагулянтной терапии следует рассмотреть использование полных лечебных доз ПОАК (уровень доказательности низкий, рекомендация сильная) [9, 30, 39].

Длительность антикоагулянтной терапии после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава составляет 5 недель, после тотального эндопротезирования коленного сустава – 2 недели (например, ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки, первая доза принимается через 6–10 часов после хирургического вмешательства при условии достигнутого гемостаза, или апиксабан по 2,5 мг 2 раза в сутки, первая доза принимается через 12–24 часа после хирургического вмешательства) [40, 41].

■ ОЦЕНКА РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЯ

При назначении ПОАК необходимо провести оценку потенциального риска кровотечения. Способствовать развитию кровотечения на фоне лечения пероральными антикоагулянтами и антиагрегантами могут немодифицируемые, частично модифицируемые и модифицируемые ФР (табл. 8) [42].

Оценка риска кровотечения на фоне лечения пероральными антикоагулянтами и антиагрегантами позволяет выявлять пациентов высокого риска с немодифицируемыми ФР кровотечения, которым следует назначать более ранние (например, через 4 недели, а не через 4–6 месяцев) и частые клинические осмотры, а также требует сконцентрироваться на модифицируемых ФР кровотечения, которые должны контролироваться и (пере)оцениваться при каждом визите [42].

Взаимосвязь немодифицируемых и модифицируемых ФР лежит в основе шкал для оценки риска кровотечения, например шкалы HAS-BLED (табл. 9) [42].

Высокие значения риска кровотечения не должны приводить к отмене ПОАК, так как чистая клиническая польза от них у этой категории пациентов превышает риск кровотечения [42].

Согласно рекомендациям ESC/EACTS по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий 2020 года, для оценки риска кровотечения следует рассмотреть шкалу HAS-BLED, чтобы устранить модифицируемые ФР кровотечения и выявить пациентов с высоким риском кровотечения (оценка HAS-BLED ≥ 3) для раннего и более частого проведения клинических осмотров и наблюдений (IIa A) [42].

В соответствии с новыми рекомендациями ESC/EACTS по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий 2024 года, перед началом антикоагулянтной

Таблица 8
Факторы риска кровотечения на фоне лечения пероральными антикоагулянтами [42]
Table 8
Risk factors for bleeding during oral anticoagulant therapy [42]

Немодифицируемые ФР	Потенциально модифицируемые ФР	Модифицируемые ФР	Биомаркеры
Возраст >65 лет Серьезное кровотечение в анамнезе Тяжелая почечная недостаточность (на диализе или трансплантация почки) Тяжелая печеночная недостаточность (цирроз) Злокачественное новообразование Генетические факторы (например, полиморфизм CYP2C9) Инсульт в анамнезе, заболевания мелких сосудов и пр. Сахарный диабет Когнитивная дисфункция/деменция	Старческий возраст ± высокий риск падений ¹ Анемия Уменьшенное количество или сниженная функция тромбоцитов Почечная недостаточность с КлКр <60 мл/мин Стратегия ведения АВК ²	Гипертензия / повышенное САД Сопутствующее лечение антиагрегантами/НПВС Чрезмерное употребление алкоголя Отсутствие приверженности к ОАК Травмоопасное хобби / род деятельности Мост-терапия с гепарином с контролем МНО (целевое 2,0–3,0), целевое ВТД >70% ³ Соответствующий выбор ОАК и коррекция дозы ⁴	РФД-15 Цистатин С / СКФ-ЕР1 вч-ТнТ Фактор Виллебранда (+другие маркеры коагуляции)

Примечания: ФР – факторы риска; АВК – антагонист витамина К; ВТД – время в терапевтическом диапазоне; вч-ТнТ – высокочувствительный тропонин Т; КлКр – клиренс креатинина; МНО – международное нормализованное отношение; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ОАК – пероральный антикоагулянт; РФД-15 – ростовой фактор дифференцировки-15; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации. ¹ вспомогательные средства для ходьбы; коррекционная обувь; оценка факторов, предрасполагающих к падению; неврологическое обследование при необходимости; ² тщательный мониторинг МНО, специализированное ведение пациентов на терапии ОАК, самоконтроль/самоведение, обучающие/поведенческие вмешательства; ³ для пациентов, получающих терапию АВК; ⁴ коррекция дозы, основанная на возрасте, массе тела пациента и уровне креатинина.

Таблица 9
Клинические факторы риска по шкале HAS-BLED [42]
Table 9
Clinical risk factors according to the HAS-BLED scale [42]

Факторы риска и определения		Начисленные баллы
H	Неконтролируемая артериальная гипертензия: САД >160 мм рт. ст.	1
A	Нарушение функции почек и/или печени: диализ, трансплантация, креатинин сыворотки >200 мкмоль/л, цирроз, билирубин >2 ВГН, АСТ/АЛТ/ЩФ >3 ВГН	1 балл за каждый признак
S	Инсульт: ишемический или геморрагический ¹ инсульт в анамнезе	1
B	Предрасположенность к кровотечениям или кровотечение в анамнезе	1
L	Серьезное кровотечение в анамнезе, или анемия, или тяжелая тромбоцитопения Лабильное МНО ² ВТД <60% у пациентов, получающих АВК	1
E	Пожилые Возраст >65 лет или крайняя степень хрупкости	1
D	Прием лекарственных средств или чрезмерное употребление алкоголя Сопутствующий прием антиагрегантов либо нестероидных противовоспалительных средств и/или чрезмерное ³ употребление алкоголя в неделю	1 балл за каждый
Максимальная оценка		9

Примечания: АВК – антагонист витамина К; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ВГН – верхняя граница нормы; ВТД – время в терапевтическом диапазоне; МНО – международное нормализованное отношение; САД – систолическое артериальное давление; ЩФ – щелочная фосфатаза. ¹ геморрагический инсульт также оценивается в 1 балл в пункте «В»; ² актуально для пациентов, получающих АВК; ³ чрезмерное употребление алкоголя или злоупотребление им определяется как избыточное (например, >14 Ед/нед), когда, по оценке врача, это может повлиять на здоровье или риск кровотечения.

терапии необходим тщательный сбор анамнеза для выявления всех ФР кровотечений (I) и устранение модифицируемых ФР (I) [16].

Подчеркивается необходимость работы мультидисциплинарной команды над каждым ФР, а также обеспечение корректной дозы антикоагулянта и тщательного наблюдения [16].

Не рекомендуется использовать шкалу риска кровотечений для принятия решения о начале или не начале антикоагулянтной терапии (III) [16].

К абсолютным противопоказаниям к приему ПОАК относятся: активное серьезное кровотечение (где необходимо определить источник кровотечения и начать лечебные мероприятия), ассоциированные сопутствующие состояния (тяжелая тромбоцитопения <50/мл, тяжелая анемия и др.) или недавнее большое кровотечение (например, внутричерепное) [42]. В таких случаях могут быть рассмотрены немедикаментозные варианты лечения [42].

Согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с тромбозом глубоких вен» 2022 г., медицинскими противопоказаниями к антикоагулянтной терапии являются: продолжающееся кровотечение, тяжелый геморрагический диатез, тромбоцитопения (менее 50 000/мкл), острый период нарушений мозгового кровообращения, операция, тяжелая травма с оценкой риска послеоперационного кровотечения, гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе [43].

■ ОСНОВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Лекарственные взаимодействия представляют собой важную проблему для любого пациента, получающего терапию ПОАК [6, 16].

Совместный прием препаратов, изменяющих концентрацию ПОАК в плазме, может привести к серьезным осложнениям: повышение концентрации ПОАК может привести к кровотечениям, а снижение концентрации ПОАК повышает риск тромбообразования [6, 16]. Первоначально считалось, что ПОАК имеют минимальный риск лекарственных взаимодействий, что оказалось неверным [6]. По сравнению с АВК, которые высоко ассоциированы со значительными лекарственными взаимодействиями, ПОАК имеют меньший риск, тем не менее он значителен [6].

При назначении терапии ПОАК необходимо оценить 3 различных типа лекарственных взаимодействий: 1) препараты, влияющие на почечный клиренс; 2) препараты, влияющие на печеночный клиренс; 3) препараты, одновременно влияющие на гемостаз [6].

Распространенные лекарственные взаимодействия с ПОАК представлены в табл. 10 [16].

■ ПАРАМЕТРЫ МОНИТОРИНГА АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ЭФФЕКТА ПОАК

Не существует одобренного FDA метода мониторинга антикоагулянтного эффекта ПОАК [6]. Качественные коагуляционные анализы, такие как активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время и протромбиновое время, могут использоваться в качестве тестов первой линии, если оценка соблюдения режима лечения клинически важна [6]. Однако этих тестов недостаточно для оценки степени антикоагулянтного эффекта, наблюдаемого при использовании МНО для управления терапией АВК [6]. Для прямой оценки антикоагулянтного эффекта ПОАК существуют

Таблица 10
Распространенные лекарственные взаимодействия с пероральными антикоагулянтами [16]
Table 10
Common drug interactions with oral anticoagulants [16]

Пероральные антикоагулянты	Избегать, где это возможно	Коррекция дозы	Ограничить потребление
ПОАК – антагонист витамина К варфарин	НПВП Флуконазол Вориконазол Флуоксетин	Уменьшить дозу варфарина: амиодарон, метронидазол, сульфаниламиды, аллопуринол, флувастатин, гемфиброзил, фторурацил. Увеличить дозу варфарина: карбамазепин. Тщательно контролировать МНО: дронедазон, статины, макролиды, пенициллины, хинолоны, рифампицин, метотрексат, ритонавир, фенитоин, вальпроат натрия, тамоксифен, химиотерапия	Алкоголь Грейпфрутовый/ клюквенный сок Зверобой
Апиксабан	Карбамазепин Фенитоин Фенобарбитал Рифампицин Ритонавир Итраконазол Кетоконазол	Избегать или уменьшить дозу апиксабана, если применяется другой взаимодействующий лекарственный препарат: позаконазол, вориконазол, ингибиторы протеазы, апалутамид, энзалутамид, ингибиторы тирозинкиназы	Грейпфрутовый сок Зверобой
Дабигатран	Дронедазон Карбамазепин Фенитоин Рифампицин Ритонавир Итраконазол Кетоконазол Циклоспорин Глекапревир/ пибрентасвир Такролимус	Отсрочка приема лекарств и/или коррекция дозы: амиодарон, тикагрелор, верапамил, хинидин, кларитромицин, позаконазол	Грейпфрутовый сок Зверобой
Эдоксабан	Карбамазепин Фенитоин Фенобарбитал Рифампицин	Избегать или уменьшить дозу эдоксабана: дронедазон. Избегать или уменьшить дозу эдоксабана, если принимаются другие взаимодействующие лекарственные препараты: циклоспорин, итраконазол, кетоконазол, эритромицин	Грейпфрутовый сок Зверобой
Ривароксабан	Дронедазон Карбамазепин Фенитоин Фенобарбитал Итраконазол Кетоконазол Позаконазол Вориконазол Рифампицин Ритонавир	Избегать при наличии другой взаимодействующей лекарственной терапии: ингибиторы протеазы, ингибиторы тирозинкиназы. Осторожно, если функция почек нарушена: верапамил, циклоспорин, кларитромицин, эритромицин, флуконазол	Грейпфрутовый сок Зверобой

Примечания: ПОАК – прямой пероральный антикоагулянт; МНО – международное нормализованное отношение протромбинового времени; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты. В таблице представлены только распространенные или основные взаимодействия, список всех возможных взаимодействий не является исчерпывающим. Для получения дополнительной информации см. сайт Европейского агентства по лекарственным средствам или местный формуляр.

Таблица 11
Параметры лабораторного мониторинга ПОАК [6]
Table 11
DOAC laboratory monitoring parameters [6]

ПОАК	Параметры								
	качественные			количественные				другие	
	АЧТВ	ТВ	ПВ	Уровень анти-фактора Ха	Концентрация препарата в плазме	рТВ	ЭТВ	ОАК	КМП
Дабигатран	x	x	x		x	x	x	x	x
Ривароксабан			x	x	x			x	x
Апиксабан			x	x	x			x	x
Эдоксабан			x	x	x			x	x
Бетриксабан				x	x			x	x

Примечания: ПОАК – прямой пероральный антикоагулянт; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ТВ – тромбиновое время; ПВ – протромбиновое время; рТВ – разбавленное тромбиновое время; ЭТВ – экариновое тромбиновое время; ОАК – общий анализ крови; КМП – комплексная метаболическая панель.

количественные показатели, такие как уровень анти-фактора Ха, концентрация препарата в плазме, разбавленное тромбиновое время и экариновое тромбиновое время [6, 44, 45]. Однако количественные тесты не имеют установленной клинической роли, поскольку стандартизированные терапевтические диапазоны не определены, а результаты количественных тестов не коррелируют с клиническими исходами [6].

Параметры лабораторного мониторинга антикоагулянтного эффекта ПОАК представлены в табл. 11 [6].

Другие общие параметры мониторинга включают признаки и симптомы кровотечения, общий анализ крови и комплексную метаболическую панель, включающую оценку показателей функции печени, альбумина, общего билирубина и сывороточного креатинина [6]. Эти параметры мониторинга необходимо отслеживать у всех пациентов до начала приема ПОАК и регулярно контролировать через 1–3 месяца после начала приема, а затем каждые 6–12 месяцев или чаще, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента [6].

Помимо параметров лабораторного мониторинга, комплексный подход к мониторингу ПОАК должен включать следующие пункты, оцениваемые при каждом визите [6]:

- текущее состояние здоровья;
- соблюдение режима лечения и его стоимость (доступность для пациента);
- кровотечения / тромбоемболические осложнения;
- побочные эффекты;
- полный анализ лекарственных препаратов на предмет лекарственного взаимодействия;
- повторная оценка целесообразности терапии;
- повторный контроль обоснованных лабораторных параметров;
- повторные визиты пациентов для последующего наблюдения.

■ ПЕРЕХОД МЕЖДУ РЕЖИМАМИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Алгоритм перехода между режимами антикоагулянтной терапии представлен в табл. 12 [6, 46].

Таблица 12
Алгоритм перехода между режимами антикоагулянтной терапии [6, 46]
Table 12
Algorithm for switching between anticoagulants [6, 46]

С	На	Действие
АВК	ПОАК	Прекратить АВК и начать ПОАК, как только МНО станет <2 или ниже предела МНО терапевтического диапазона. Измерение МНО до и после начала применения ПОАК оправдано, поскольку ПОАК может ложно повышать МНО
Дабигатран	АВК	КлКр >50 мл/мин: начать прием АВК и прекратить прием дабигатрана через 3 дня. КлКр от 31 до 50 мл/мин: начать прием АВК и прекратить прием дабигатрана через 2 дня. КлКр от 15 до 30 мл/мин: начать прием АВК и прекратить прием дабигатрана через 1 день
Ривароксабан Апиксабан	АВК	Начать прием АВК и прекратить прием ПОАК через 3 дня или для непрерывной антикоагулянтной терапии прекратить прием ПОАК и начать прием НМГ и АВК в то время, когда ПОАК должен был бы быть назначен, затем прекратить НМГ, когда МНО будет в пределах целевого диапазона
Эдоксабан	АВК	Начать прием АВК и прекратить прием ПОАК через 3 дня или для непрерывной антикоагулянтной терапии: <ul style="list-style-type: none"> ■ пациенты, принимающие 60 мг: уменьшить дозу эдоксабана до 30 мг и одновременно начать прием варфарина. Прекратить прием эдоксабана при МНО >2; ■ пациенты, принимающие 30 мг: уменьшить дозу эдоксабана до 15 мг и одновременно начать прием варфарина. Прекратить прием эдоксабана при МНО ≥2
Бетриксабан	АВК	Начать прием АВК и прекратить прием ПОАК, когда МНО > нижней границы терапевтического диапазона
ПОАК	ПОАК	Прекратить текущий режим приема ПОАК и начать прием нового ПОАК во время наступления приема следующей дозы ПОАК
ПОАК	Парентеральный антикоагулянт*	Прекратить прием ПОАК и начать принимать парентеральный антикоагулянт в то же время, когда следующая доза ПОАК должна была быть введена
Парентеральный антикоагулянт*	ПОАК	Внутривенно: начать прием ПОАК через 0–2 часа после прекращения приема НФГ. Подкожно: прекратить прием НМГ и начать прием ПОАК в то же время, когда следующая доза НМГ должна была быть введена

Примечания: КлКр – клиренс креатинина по формуле Кокрофта – Голта; ПОАК – прямой пероральный антикоагулянт; МНО – международное нормализованное отношение; НМГ – низкомолекулярный гепарин; НФГ – нефракционированный гепарин; АВК – антагонист витамина К. * парентеральный антикоагулянт: НМГ или НФГ.

Согласно инструкции производителя, при переходе с АВК на ривароксабан с целью профилактики инсульта и системной тромбоземболии следует прекратить терапию АВК и начать терапию ривароксабаном при значении МНО $\leq 3,0$; а для лечения ТГВ и ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых, а также лечения ВТЭ и профилактики рецидивов ВТЭ у детей следует прекратить терапию АВК и начать терапию ривароксабаном при значении МНО $\leq 2,5$ [12].

При переходе с ривароксабана на АВК следует одновременно принимать оба препарата до тех пор, пока МНО не достигнет $\geq 2,0$. В течение первых 2 дней переходного периода АВК необходимо принимать в стандартной начальной дозе; последующая доза АВК определяется в зависимости от величины МНО [12].

При переходе с парентеральных антикоагулянтов на ривароксабан следует прекратить введение парентерального антикоагулянта и начать прием ривароксабана за 0–2 часа до времени следующего планового введения парентерального препарата (например, НМГ) или в момент прекращения непрерывного введения парентерального препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина) [12].

При переходе с ривароксабана на парентеральные антикоагулянты следует отменить ривароксабан и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в тот момент, когда нужно было принять следующую дозу ривароксабана [12].

■ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ ПОАК

Рекомендации по пери- и послеоперационному ведению пациентов, принимающих ПОАК, основываются в первую очередь на хирургическом риске (как тромботическом, так и риске кровотечения), фармакокинетическом профиле ПОАК, сопутствующих лекарственных средствах и характеристиках пациента (например, сопутствующие заболевания, анамнез геморрагических осложнений, функция почек и возраст) [6, 46, 47].

Для большинства пациентов при плановых процедурах прерывание терапии ПОАК может быть временным подходом, который учитывает риск кровотечения во время процедуры и функцию почек (табл. 13) [48].

В табл. 13 представлено, когда прерывать и возобновлять терапию прямыми пероральными антикоагулянтами во время плановых процедур и хирургических вмешательств [48].

ПОАК становятся краеугольным камнем в профилактике инсульта при ФП, лечении и профилактике ВТЭ, а список других показаний расширяется. Существует множество факторов, которые будут влиять на соответствующие конечные точки эффективности и безопасности при назначении ПОАК, и данный обзор направлен на рассмотрение этих сценариев.

Ситуации, при которых применение ПОАК не рекомендуется: механические протезы клапанов сердца, митральный стеноз от умеренной до тяжелой степени, включая ревматический митральный стеноз, беременность и кормление грудью, тяжелое заболевание почек, тяжелое заболевание печени, АФС высокого риска, включая тройной положительный АФС (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, антитела к В2-гликопротеину) и артериальный тромбоз в анамнезе [6, 9, 49].

Показания к применению каждого из последних ПОАК сопоставимы. Уникальным показанием является применение ривароксабана в сочетании с аспирином для снижения частоты основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической ИБС или заболеванием периферических артерий [12]. Ривароксабан также назначается для профилактики смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после ОКС, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами (клопидогрелом или тиклопидином) [12].

Ривароксабан, пероральный высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладает высокой биодоступностью при приеме внутрь, которая зависит от приема

Таблица 13

Моменты, когда необходимо прерывать и возобновлять терапию прямыми пероральными антикоагулянтами во время плановых процедур и хирургических вмешательств [48]

Table 13

Moments when to interrupt and restart direct oral anticoagulant therapy during elective procedures [48]

КлКр	Дабига-тран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан	Бетриксабан
Процедуры с незначительным риском кровотечения (стоматологические, хирургия катаракты, глаукомы, эндоскопия без биопсии или резекции, поверхностные хирургические вмешательства)					
Не рекомендуется прекращать терапию при большинстве малых хирургических операций					Не применимо
СТОП: за 12–24 часа до процедуры пропустите одну дозу дабигатрана или апиксабана; прием эдоксабана или ривароксабана не пропускается					
ВОЗВРАТ: через 6 часов после вмешательства					
Процедуры с низким риском кровотечения (эндоскопия с биопсией, биопсия предстательной железы, биопсия мочевого пузыря, имплантация кардиостимулятора или имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, некоронарная ангиография, электрофизиологическое исследование / катетерная абляция) Прекратить за 24–96 часов до процедуры					
КлКр ≥80 мл/мин	СТОП: ≥24 ч	СТОП: ≥24 ч	СТОП: ≥24 ч	СТОП: ≥24 ч	СТОП: ≥96 ч
КлКр ≤50–79 мл/мин	СТОП: ≥36 ч	СТОП: ≥24 ч	СТОП: ≥24 ч	СТОП: ≥24 ч	СТОП: ≥96 ч
КлКр ≤30–49 мл/мин	СТОП: ≥48 ч	СТОП: ≥24 ч	СТОП: ≥24 ч	СТОП: ≥24 ч	Не указано
КлКр ≤15–29 мл/мин	Не указано	СТОП: ≥36 ч	СТОП: ≥36 ч	СТОП: ≥36 ч	Не указано
КлКр ≤15 мл/мин	Рассмотрите возможность измерения активности препарата, чтобы определить отсутствие эффекта от препарата				Не указано
ВОЗВРАТ: ≥24 часов после вмешательства					
Процедуры с высоким риском кровотечения (обширное хирургическое вмешательство, спинномозговая пункция или установка спинномозгового/эпидурального катетера, другие ситуации, в которых требуется полный гемостаз) Прекратить за 48–96 часов до процедуры					
КлКр ≥80 мл/мин	СТОП: ≥48 ч	СТОП: ≥48 ч	СТОП: ≥48 ч	СТОП: ≥48 ч	СТОП: ≥96 ч
КлКр ≤50–79 мл/мин	СТОП: ≥72 ч	СТОП: ≥48 ч	СТОП: ≥48 ч	СТОП: ≥48 ч	СТОП: ≥96 ч
КлКр ≤30–49 мл/мин	СТОП: ≥96 ч	СТОП: ≥48 ч	СТОП: ≥48 ч	СТОП: ≥48 ч	Не указано
КлКр ≤15–29 мл/мин	Не указано	СТОП: ≥48 ч	СТОП: ≥48 ч	СТОП: ≥48 ч	Не указано
КлКр ≤15 мл/мин	Рассмотрите возможность измерения активности препарата, чтобы определить отсутствие эффекта от препарата.			Не указано	
ВОЗВРАТ: ≥48–72 часов после вмешательства					

Примечание: КлКр – клиренс креатинина по формуле Кокрофта – Голта.

пищи при дозировке более 10 мг [11, 12, 50]. Одним из имеющихся на фармацевтическом рынке Республики Беларусь европейских дженериков ривароксабана является Рикунатрон®, «Гедеон Рихтер», Венгрия, который абсолютно биоэквивалентен оригинальному препарату и обладает сравнимой эффективностью. Выпускается

в дозах 2,5, 10, 15 и 20 мг [11, 12, 50]. Метаболизируется в печени, частично (36%) выводится почками в неизменном виде [50]. Не требует лабораторного мониторинга активности, хотя это возможно с помощью калиброванного протромбинового времени Neoplastin и с помощью калиброванных тестов на анти-Ха-активность [50].

Лечение ривароксабаном начинают без предварительной парентеральной терапии, тогда как приему дабигатрана и эдоксабана должно предшествовать введение парентеральных антикоагулянтов в течение минимум 5 дней [6, 9, 30].

При выборе наиболее подходящего антикоагулянта необходимо учитывать его характеристики, показания и противопоказания к назначению, сопутствующие заболевания пациента и лекарственные взаимодействия. В настоящее время признано, что у всех пациентов, принимающих ПОАК, следует осуществлять регулярный мониторинг функции почек и печени, признаков/симптомов кровотечения и параметров комплаентности. На современном этапе ривароксабан рассматривается как ПОАК с наименьшим количеством критериев уменьшения дозы (только клиренс креатинина 15–49 мл/мин). Не требуется коррекция дозы ривароксабана у пожилых пациентов, пациентов с низкой массой тела (≤ 60 кг) и сопутствующими заболеваниями (см. табл. 4) [16].

При рекомендации антикоагулянта врачам следует учитывать предпочтения пациента, данные о клинических исходах, характеристики пациента и качество жизни. Стоимость и доступность ПОАК может играть ведущую роль в этом решении. Ривароксабан в большинстве случаев назначается 1 раз в день и отличается удобством приема и доступной стоимостью, что повышает комплаентность пациентов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПОАК остаются критически важными для предотвращения и лечения тромботических событий, а антикоагулянтная терапия продолжает развиваться.

При выборе наиболее подходящего антикоагулянта необходимо учитывать его характеристики, показания и противопоказания к назначению, сопутствующие заболевания и лекарственные взаимодействия, осуществлять регулярный мониторинг функции почек и печени, признаков/симптомов кровотечения и параметров комплаентности.

Среди ПОАК ривароксабан выгодно отличается наличием уникальных показаний (хроническая ИБС, заболевание периферических артерий, пациенты после ОКС), отсутствием необходимости в предварительной парентеральной терапии, безопасностью и наименьшим количеством критериев уменьшения дозы, а также удобством приема и доступной стоимостью.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ruff C.T., Giugliano R.P., 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;383:955–962.
2. Van der Hulle T., Kooiman J., den Exter P.L., et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and metaanalysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12:320–328.
3. Kapoor A., Ellis A., Shaffer N., et al. Comparative effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis options for the patient undergoing total hip and knee replacement: a network meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2017;15:284–294.
4. Cohen A.T., Harrington R.A., Goldhaber S.Z., et al. Extended thromboprophylaxis with bexetaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2016;375:534–544.

5. Aronis K.N., Hylek E.M. Evidence gaps in the era of non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e007338. DOI: 10.1161/JAHA.117.007338
6. Chen A., Stecker E., Warden B.A. Direct oral anticoagulant use: a practical guide to common clinical challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e017559. DOI: 10.1161/JAHA.120.017559
7. Rose D.K., Bar B. Direct oral anticoagulant agents: pharmacologic profile, indications, coagulation monitoring, and reversal agents. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018;27:2049–2058.
8. Zhu J., Alexander G.C., Nazarian S., et al. Trends and variation in oral anticoagulant choice in patients with atrial fibrillation, 2010–2017. *Pharmacotherapy.* 2018;38:907–920.
9. Panchenko E.P., Balahonova T.V., Danilov N.M., et al. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism: clinical guidelines for practicing physicians of the Eurasian Association of Cardiologists. *Eurasian Journal of Cardiology.* 2021;1:6–43. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>
10. Prescribing information. Pradaxa (dabigatran etaxilate). Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; 2018.
11. Prescribing information. Xarelto (rivaroxaban). Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc.; 2019.
12. Instrukciya po primeneniyu preparata Rikulatron (rivaroksaban). Gedeon Rihter, Vengriya; 2024.
13. Prescribing information. Eliquis (apixaban). Princeton, NJ: BristolMyers Squibb Company; 2018.
14. Prescribing information. Savaysa (edoxaban). Tokyo, Japan: Daiichi Sankyo Co., LTD; 2017.
15. Prescribing information. Bevyxxa (Betrixaban). San Francisco, CA: Portola Pharmaceuticals, Inc; 2017.
16. Van Gelder I.C., Rienstra M., Bunting K.V., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal.* 2024;45:3314–3414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
17. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm cohort of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2010;31:967–975. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn599>
18. Banerjee A., Taillandier S., Olesen J.B., et al. Pattern of atrial fibrillation and risk of outcomes: the Loire valley atrial fibrillation project. *Int J Cardiol.* 2013;167:2682–2687. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.118>
19. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke.* 1991;22:983–988. <https://doi.org/10.1161/01.STR.22.8.983>
20. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857–867. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>
21. Ruff C.T., Giugliano R.P., 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;383:955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
22. Sjalander S., Sjalander A., Svensson P.J., et al. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace.* 2014;16:631–638. <https://doi.org/10.1093/europace/eut333>
23. Mobley A.R., Subramanian A., Champi A., et al. Thromboembolic events and vascular dementia in patients with atrial fibrillation and low apparent stroke risk. *Nat Med.* 2024. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03049-9>
24. Heit J.A., Spencer F.A., White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41:3–14.
25. Spencer F.A., Emery C., Joffe S.W., et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2009;28:401–409.
26. Baekgaard N. Incidence and location of deep vein thrombosis in the lower extremities: what do we know? *Plebolympology.* 2017;24:97–104.
27. Khan F., Rahman A., Carrier M., et al. MARVELOUS Collaborators. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2019;366:l4363.
28. Barco S., Woerschling A.L., Spyropoulos A.C., et al. European Union-28: an annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2016;115:800–808.
29. Grosse S.D., Nelson R.E., Nyarko K.A., et al. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. *Thromb Res.* 2016;137:3–10.
30. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism, developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS), 2019. *Russian Cardiology Journal.* 2020;25(8):3848. doi:10.15829/1560-4071-2020-3848
31. Eikelboom J.W., Quinlan D.J., Douketis J.D. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2001;358:9–15.
32. Vaitkus P.T., Leizorovicz A., Cohen A.T., et al. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Haemost.* 2005;93:76–79.
33. Kucher N., Koo S., Quiroz R., et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med.* 2005;352:769–777.
34. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98:756–764.
35. Khatri A., Machin M., Vijay A., et al. A review of current and future antithrombotic strategies in surgical patients-leaving the graduated compression stockings behind? *J. Clin. Med.* 2021;10:1–12.
36. Lyman G.H., Carrier M., Ay C., et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv.* 2021;5:927–974.
37. Deitcher S.R. Cancer-related deep venous thrombosis: clinical importance, treatment challenges, and management strategies. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29:247–258.
38. Elyamany G., Alzahrani A.M., Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med Insights Oncol.* 2014;8:129–137.
39. Nicolaidis A.N., Fareed J., Spyropoulos A.C., et al. Prevention and management of venous thromboembolism / International consensus statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int. Angiol.* 2024; 43(1).
40. Diagnostics and treatment of patients (adult population) with diseases of the hip joint by endoprosthetics: protocol approved by the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, dated June 25, 2024, No. 109.
41. Diagnostics and treatment of patients (adult population) with diseases of the knee joint using endoprosthetics: protocol approved by the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, dated June 25, 2024, No. 109.

42. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. ESC/EACTS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Patients with Atrial Fibrillation 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4739. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4739
43. Diagnosis and treatment of patients (adult population) with deep vein thrombosis: protocol approved by the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, dated March 22, 2022, No. 17.
44. Conway S.E., Hwang A.Y., Ponte C.D., et al. Laboratory and clinical monitoring of direct acting oral anticoagulants: what clinicians need to know. *Pharmacotherapy*. 2017;37:236–248.
45. Cuker A., Siegal D.M., Crowther M.A., et al. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1128–1139.
46. Raval A.N., Cigarroa J.E., Chung M.K., et al. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e604–e633.
47. Doherty J.U., Gluckman T.J., Hucker W.J., et al. ACC expert consensus decision pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a report of the American college of cardiology clinical expert consensus document task force. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:871–898.
48. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., 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;39:1330–1393.
49. Tran H.A., Merriman E., Baker R., et al. 2025 Guidelines for direct oral anticoagulants: a practical guidance on the prescription, laboratory testing, peri-operative and bleeding management. *Internal Medicine Journal*. 2025;55:1174–1183.
50. Selivestrov E.I., Lobastov K.V., Ilyuhin E.A., et al. Prevention, diagnosis, and treatment of deep vein thrombosis. Recommendations from Russian experts. *Phlebology*. 2023;17(3):152–296.