DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-268-272

Оценка безопасности прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов старческого возраста с перенесенным тромбозом в системе нижней полой вены

М.В. Хруслов¹, И.В. Пономарева², Л.В. Сафронова³, А.С. Сорокина¹¹БМУ КОКБ, Курск, Россия²ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, Россия³ОБУЗ «Курская городская поликлиника № 7», Курск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка частоты геморрагических осложнений у пациентов старческого возраста с перенесенным тромбозом глубоких вен, принимающих прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК).

Материал и методы: в зависимости от вида назначенных прямых ПОАК все пациенты были рандомизированы методом последовательных номеров в 3 группы: в 1-й группе пациенты ($n=124$, $79,7\pm 4,3$ года) принимали апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут; во 2-й группе ($n=125$, $78,9\pm 4,6$ года) получали ривароксабан в дозе 20 мг 1 р/сут; в 3-й группе ($n=121$, $77,8\pm 2,3$ года) получали дабигатран по 150 мг 2 р/сут. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии. Срок наблюдения за пациентами составил 3 мес. или 6 мес. с момента начала терапии ПОАК, в зависимости от формы тромбоза (дистальная, проксимальная) и сроков назначения антикоагулянтов. Геморрагические осложнения относили к категории больших в случае возникновения забрюшинных или внутричерепных кровотечений, если возникала необходимость трансфузии компонентов крови, а также когда требовалось оперативное вмешательство. Во всех остальных случаях кровотечение относили к категории малых.

Результаты и обсуждение: в 1-й группе общее количество геморрагических осложнений было на 10,3% меньше, чем в 2-й группе ($p=0,029$), и на 8,4% меньше, чем в 3-й группе ($p=0,049$). При сравнении частоты геморрагических осложнений у пациентов из групп ривароксабана и дабигатрана статистически значимых различий выявлено не было.

Заключение: в ходе проведенного исследования апиксабан продемонстрировал более благоприятный профиль безопасности в отношении общей частоты развития геморрагических осложнений при лечении тромбоза в системе нижней полой вены в сравнении с другими ПОАК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тромбоз глубоких вен, геморрагические осложнения, венозные тромбоэмболические осложнения, старческая астенция, прямые оральные антикоагулянты.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Хруслов М.В., Пономарева И.В., Сафронова Л.В., Сорокина А.С. Оценка безопасности прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов старческого возраста с перенесенным тромбозом в системе нижней полой вены. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(5):268–272. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-268-272.

Safety evaluation of direct oral anticoagulants in elderly patients with inferior vena cava thrombosis

M.V. Khruslov¹, I.V. Ponomareva², L.V. Safronova³, A.S. Sorokina¹¹Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk, Russian Federation²Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation³Kursk City Outpatient Clinic No. 7, Kursk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the frequency of hemorrhagic complications in elderly patients with deep vein thrombosis taking direct oral anticoagulants (DOACs).

Patients and methods: depending on the type of prescribed DOACs, all patients were randomized by sequential numbers into 3 groups: group 1 ($n=124$, 79.7 ± 4.3 years) — patients took apixaban at a dose of 5 mg 2 times a day; group 2 ($n=125$, 78.9 ± 4.6 years) — patients received rivaroxaban at a dose of 20 mg once a day; group 3 ($n=121$, 77.8 ± 2.3 years) — patients received dabigatran 150 mg twice a day. The groups were comparable by gender, age, and concomitant pathology. The follow-up period for patients was 3 or 6 months from the start of DOACs therapy, depending on the form of thrombosis (distal, proximal) and the terms of anticoagulant administration. Hemorrhagic complications were classified as "major" in the case of retroperitoneal or intracranial bleeding, if there was a need for transfusable components, as well as when surgical intervention was required. In all other cases, the bleeding was classified as "minor".

Results and Discussion: in group 1, the total number of hemorrhagic complications was 10.3% less than in group 2 ($p=0.029$), and 8.4% less than in group 3 ($p=0.049$). No statistically significant differences were found, when comparing the frequency of hemorrhagic complications in patients from the rivaroxaban and dabigatran groups.

Conclusion: in the study course, apixaban demonstrated a more favorable safety profile concerning the overall frequency of hemorrhagic complications in the treatment of inferior vena cava thrombosis versus the other DOACs.

KEYWORDS: deep vein thrombosis, hemorrhagic complications, venous thromboembolism, senile asthenia, direct oral anticoagulants.

FOR CITATION: Khruslov M.V., Ponomareva I.V., Safronova L.V., Sorokina A.S. Safety evaluation of direct oral anticoagulants in elderly patients with inferior vena cava thrombosis. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(5):268–272 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-268-272.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Федеральной службы государственной статистики, в 2018 г. от болезней системы кровообращения умерли 856 100 человек [1]. Одно из ведущих мест среди причин внезапных смертей от болезней системы кровообращения занимают венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО), к которым относятся тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз подкожных вен и тромбозомболия легочных артерий (ТЭЛА) [2, 3]. В РФ ежегодно регистрируется около 80 000 новых случаев ВТЭО [4]. ТЭЛА — распространенная форма ВТЭО, которая потенциально может привести к летальному исходу [2, 3]. По данным статистических отчетов Министерства здравоохранения РФ, частота развития ТЭЛА составляет 35–40 случаев на 100 000 человек [4]. Летальность при нераспознанной острой ТЭЛА — около 30% и, несмотря на совершенствование методов диагностики, сохраняется на высоком уровне [5]. В течение месяца после выявления ТГВ от легочной эмболии умирают 6% пациентов [4]. В отдаленном периоде ТГВ развивается посттромботическая болезнь нижней конечности, после перенесенной ТЭЛА формируется хроническая постэмболическая легочная гипертензия [4].

Риск возникновения ВТЭО существенно увеличивается с возрастом, а у лиц старше 75 лет — удваивается, что связано с возрастными изменениями системы гемостаза [6]. Правильная оценка рисков, использование более информативных методов диагностики, эффективная и своевременная антитромботическая терапия, адекватное следование клиническим рекомендациям в большинстве случаев позволяют предотвратить ВТЭО [7, 8].

Назначение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, с последующим переводом на прямые антикоагулянты, представляет собой базовую терапию венозных тромбозомболических осложнений [9, 10]. Однако использование подобной схемы терапии сопряжено с трудоемким подбором дозы препарата, высоким риском нежелательных фармакокинетических и фармакодинамических лекарственных взаимодействий, а также взаимодействий с пищевыми продуктами и требует высокой комплаентности [11]. Появление прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) существенно упростило антитромботическую терапию. По эффективности и безопасности они сопоставимы с варфарином [12].

Отдельного внимания заслуживают пациенты с синдромом старческой астении, или «хрупкости», поскольку применение антикоагулянтов у пациентов данной категории сопряжено с высоким риском геморрагических осложнений. Как указывают Н.М. Воробьева и соавт. [6, 13], синдром старческой астении увеличивает риск развития как тромбоза, так и кровотечений, что требует еще более взвешенного подхода при выборе препарата и его дозы. «Хрупкие» пациенты имеют сниженную массу тела, нарушение функции почек [14], что приводит к изменению фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. Пожилой и старческий возраст характеризуется полиморбидностью, что влечет за собой прием большого количества медикаментов по сравнению с пациентами

среднего возраста. В свою очередь, полифармакотерапия влияет на эффективность и безопасность антитромботической терапии. Назначенная терапия не должна оставаться неизменной. Антикоагулянтную терапию необходимо регулярно пересматривать и корректировать для своевременного выявления и коррекции модифицируемых факторов риска геморрагических осложнений [14–16].

Несмотря на активное внедрение в клиническую практику ПОАК, современных исследований, посвященных прямому сравнению эффективности и безопасности данных препаратов, довольно мало. Проведение прямого сравнения ПОАК при использовании у пациентов пожилого и старческого возраста позволит выработать эффективный алгоритм выбора антикоагулянта с учетом возраста и сопутствующих заболеваний, имеющихся у пациентов.

Цель исследования: оценка частоты геморрагических осложнений у пациентов старческого возраста с перенесенным тромбозом глубоких вен, принимающих ПОАК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 370 пациентов старческого возраста, у которых был выявлен тромбоз в системе нижней полой вены. В зависимости от назначенных ПОАК все пациенты были рандомизированы методом последовательных номеров в 3 группы: в 1-й группе пациенты принимали апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут; во 2-й группе — ривароксабан в дозе 20 мг 1 р/сут; в 3-й группе — дабигатран по 150 мг 2 р/сут. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии, риску геморрагических осложнений. Критериями включения в исследование были: возраст старше 75 лет; клиренс креатинина не менее 50 мл/мин. Критерий исключения — наличие ограничения в общении вследствие когнитивных нарушений.

Срок наблюдения за пациентами составил 3 мес. или 6 мес. с момента начала терапии ПОАК, в зависимости от формы тромбоза (дистальная, проксимальная) и сроков назначения антикоагулянтов. Набор пациентов осуществлялся на протяжении 3 лет. С пациентами регулярно проводилось телефонное интервьюирование для оценки возникновения геморрагических осложнений и выявления случаев госпитализации пациентов. Риск кровотечений оценивали по шкале HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly [65 years], Drugs or alcohol concomitantly) от 0 до 9 баллов (риск кровотечения считается высоким при оценке 3 балла и выше) [17]. Выявленные геморрагические осложнения классифицировали по методу, предложенному S. Fihn et al. [18]. Геморрагические осложнения относили к категории больших в случае возникновения желудочно-кишечных или внутричерепных кровотечений, если возникала необходимость трансфузии компонентов крови, а также когда требовалось опе-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование**Table 1.** Characteristics of patients included in the study

Признак / Sign		1-я группа — аписабан group 1 — apixaban (n=124)	2-я группа — ривароксабан group 2 — rivaroxaban (n=125)	3-я группа — дабигатран group 3 — dabigatran (n=121)
Возраст, лет / Age, years		79,7±4,3	78,9±4,6	77,8±2,3
Риск кровотечений по шкале HAS-BLED, баллов Risk of major bleeding according to HAS-BLED, score		1,6±0,62	1,6±0,41	1,5±0,46
Сопутствующая патология Concomitant pathology	Артериальная гипертензия, n (%) Arterial hypertension, n (%)	107 (86,3%)	111 (88,8%)	112 (92,6%)
	Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	19 (15,3%)	21 (16,8%)	15 (12,4%)
	Хроническая сердечная недостаточность, n (%) Chronic heart failure, n (%)	27 (21,8%)	24 (19,2%)	22 (18,2%)
	Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) History of myocardial infarction, n (%)	18 (14,5%)	21 (16,8%)	16 (13,2%)
	Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%) History of cerebrovascular accident, n (%)	18 (14,5%)	19 (15,2%)	20 (16,5%)

Таблица 2. Частота развития кровотечений у пациентов старческого возраста, получавших ПОАК**Table 2.** Frequency of hemorrhage in elderly patients receiving DOACs

Признак / Sign		1-я группа — аписабан group 1 — apixaban (n=124)	2-я группа — ривароксабан group 2 — rivaroxaban (n=125)	3-я группа — дабигатран group 3 — dabigatran (n=121)
Частота больших кровотечений, потребовавших госпитализации The frequency of major bleeding that required hospitalization	Гематурия / Hematuria	2 (1,6%)	2 (1,6%)	2 (1,6%)
	Кровотечения из ЖКТ / GI bleeding	–	1 (0,8%)	1 (0,8%)
	Внутричерепное кровотечение Intracranial bleeding	–	1 (0,8%)	1 (0,8%)
	Маточное кровотечение Uterine bleeding	–	1 (0,8%)	–
	Забрюшинная гематома Retroperitoneal hematoma	–	1 (0,8%)	1 (0,8%)
Общее количество больших кровотечений Total number of major hemorrhages		2 (1,6%)	6 (4,8%)	5 (4,1%)
Частота малых кровотечений Frequency of minor bleeding		9 (7,2%)	17 (13,6%)	16 (13,2%)
Общее количество геморрагических осложнений Total number of hemorrhagic complications		11 (8,9%)	24 (19,2%)*	21 (17,3%)*

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; * — $p < 0,05$ по сравнению с показателем у пациентов из группы аписабана.

Note. DOAC — direct oral anticoagulant; GI — gastrointestinal; * — $p < 0.05$ compared to apixaban.

ративное вмешательство. Во всех остальных случаях кровотечение относили к категории малых.

Анализ полученных результатов осуществлялся с помощью программы Microsoft Office Excel (2011) и общедоступных статистических онлайн-калькуляторов. Клинические характеристики в группах представлены с помощью методов описательной статистики. Для оценки достоверности различий использовали U-критерий Манна — Уитни. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная характеристика трех групп пациентов представлена в таблице 1. За время проведения исследования 4 пациента выбыли из исследования по причине летального исхода, не связанного с приемом антикоагулянтов. Частота осложнений в исследуемых группах за время наблюдения представлена в таблице 2.

Таким образом, в группе пациентов, принимавших аписабан, было зарегистрировано статистически значимо меньшее общее количество геморрагических осложнений в срав-

нении с группами, принимавшими два других ПОАК. В группе апиксабана их было на 10,3% меньше, чем в группе ривароксабана ($p=0,029$), и на 8,4% меньше, чем в группе дабигатрана ($p=0,049$). При сравнении частоты геморрагических осложнений у пациентов из групп ривароксабана и дабигатрана статистически значимых различий выявлено не было.

Полученные результаты в целом согласуются с данными по безопасности ПОАК, представленными в литературе. При непрямом сравнении безопасности ПОАК, основанном на результатах 6 исследований III фазы (RE-COVER I, RE-COVER II, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, AMPLIFY и Hokusai-VTE), было показано, что применение апиксабана для лечения острых ВТЭО связано с более низким риском кровотечений по сравнению с применением дабигатрана, ривароксабана и эдоксабана [19]. Ранее G. Alotaibi et al. [20] установили, что при использовании апиксабана, дабигатрана или ривароксабана для профилактики рецидивов ВТЭО частота развития больших кровотечений существенно не различалась, однако апиксабан в дозе 2,5 мг 2 р/сут был связан с меньшей частотой клинически значимых малых кровотечений, чем ривароксабан (20 мг/сут) или дабигатран 150 мг 2 р/сут.

Метаанализ, выполненный с целью сравнения безопасности применения ПОАК при ВТЭО показал, что частота больших или клинически значимых кровотечений при использовании дабигатрана и ривароксабана была существенно выше, чем при использовании плацебо, тогда как при использовании апиксабана или плацебо частота больших или клинически значимых кровотечений существенно не различалась [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном мире лечащий врач имеет в своем распоряжении богатый выбор ПОАК. Их назначение регламентировано инструкциями, а эффективность подтверждена данными рандомизированных исследований. Назначая антикоагулянты пациенту пожилого и старческого возраста, лечащий врач должен взвешивать все риски, прогнозировать и оценивать все возможные осложнения, которые могут возникнуть у пациента. Понимая особенности применения каждого препарата у пациентов разных возрастных групп, врач имеет возможность персонализировать терапию и сделать ее эффективной и безопасной. В ходе проведенного исследования апиксабан продемонстрировал более благоприятный профиль безопасности в отношении общей частоты развития геморрагических осложнений при лечении тромбоза в системе нижней полой вены в сравнении с другими ПОАК у пациентов старческого возраста. Однако необходимо отметить, что возможности использования ПОАК у «хрупких» пациентов с ВТЭО требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Здравоохранение в России 2019. (Электронный ресурс.) URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2019.pdf> (дата обращения: 06.07.2021).
2. Никулина Н.Н., Тереховская Ю.В. Эпидемиология тромбозов легочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их изучения. Российский кардиологический журнал. 2019;24(6):103–108. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-103-108.
3. Turetz M., Sideris A.T., Friedman O.A. et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. Semin Intervent Radiol. 2018;35(2):92–98. DOI: 10.1055/s-0038-1642036.

4. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), 2015. (Электронный ресурс.) URL: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/pe2015.pdf> (дата обращения: 07.07.2021).
5. Nagamalesh U.M., Prakash V.S., Naidu K.C.K. et al. Acute pulmonary thromboembolism: Epidemiology, predictors, and long-term outcome — A single center experience. Indian Heart J. 2017;69(2):160–164. DOI: 10.1016/j.ihj.2016.08.010.
6. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Антикоагулянтная терапия у «хрупких» пожилых пациентов: современное состояние проблемы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(6):908–916. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-908-916.
7. Новикова Н.А., Сорокина Е.Г., Гиляров М.Ю., Саркисова Н.Д. Влияние гендерных факторов на характер анти тромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии. 2009;(58):21–25.
8. Lip G.Y. Paroxysmal atrial fibrillation, stroke risk and thromboprophylaxis. Thromb Haemost. 2008;100(1):11–13. DOI: 10.1160/TH08-05-0331.
9. Garcia D.A., Baglin T.P., Weitz J.I., Samama M.M. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e24S–e43S. DOI: 10.1378/chest.11-2291.
10. Goldhaber S.Z. Risk factors for venous thromboembolism. J Am Coll Cardiol. 2010;56(1):1–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.057.
11. Prandoni P., Noventa F., Ghirarduzzi A. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. Haematologica. 2007;92(2):199–205. DOI: 10.3324/haematol.10516.
12. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e419S–e496S. DOI: 10.1378/chest.11-2301.
13. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Пероральные антикоагулянты прямого действия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий: фокус на ривароксабан. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(9):14–21. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-9-14-21.
14. Karetová D., Bultas J. Anticoagulant therapy in the elderly. Vnitr Lek. 2018;64(11):1011–1020.
15. Хруслев М. В. Продленная анти тромботическая терапия у пожилых больных с тромбозом глубоких вен. Флебология. 2015;9(3):41–46.
16. Панченко Е.П., Балахонova Т.В., Данилов Н.М. и др. Диагностика и лечение тромбозов легочной артерии: клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021). Евразийский кардиологический журнал. 2021;(1):44–77.
17. HAS-BLED Score for Major Bleeding Risk (Electronic resource.) URL: <https://www.mdcalc.com/has-bled-score-major-bleeding-risk#:~:text=The%20HAS%20DBLED%20Score%20was,the%20European%20Society%20for%20Cardiology> (access date: 06.06.2021).
18. Fihn S.D., McDonnell M., Martin D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. Ann Intern Med. 1993;118(7):511–520. DOI: 10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00005.
19. Mantha S., Ansell J. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2015;39(2):155–165. DOI: 10.1007/s11239-014-1102-5.
20. Alotaibi G., Alsaleh K., Wu C., Mcmurtry M.S. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban for extended venous thromboembolism treatment: network meta-analysis. Int Angiol. 2014;33(4):301–308.
21. Sardar P., Chatterjee S., Mukherjee D. Efficacy and safety of new oral anticoagulants for extended treatment of venous thromboembolism: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. Drugs. 2013;73(11):1171–1182. DOI: 10.1007/s40265-013-0082-7.

References

1. Healthcare in Russia 2019. (Electronic resource.) URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2019.pdf> (access date: 06.07.2021) (in Russ.).

2. Nikulina N.N., Terekhovskaya Yu.V. Epidemiology of pulmonary embolism in the modern world: analysis of morbidity, mortality and problems of their study. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2019;24(6):103–108 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-103-108.
3. Turetz M., Sideris A.T., Friedman O.A. et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Semin Intervent Radiol*. 2018;35(2):92–98. DOI: 10.1055/s-0038-1642036.
4. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC), 2015 (Electronic resource.) URL: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/pe2015.pdf> (access date: 07.07.2021) (in Russ.).
5. Nagamalesh U.M., Prakash V.S., Naidu K.C.K. et al. Acute pulmonary thromboembolism: Epidemiology, predictors, and long-term outcome — A single center experience. *Indian Heart J*. 2017;69(2):160–164. DOI: 10.1016/j.ihj.2016.08.010.
6. Vorobieva N.M., Tkacheva O.N. Anticoagulant therapy in fragile "elderly patients: current state of the problem. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2018;14(6):908–916 (in Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-908-916.
7. Novikova N.A., Sorokina E.G., Gilyarov M.Yu., Sarkisova N.D. The influence of gender factors on the nature of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Vestnik aritmologii*. 2009;(58):21–25 (in Russ.).
8. Lip G.Y. Paroxysmal atrial fibrillation, stroke risk and thromboprophylaxis. *Thromb Haemost*. 2008;100(1):11–13. DOI: 10.1160/TH08-05-0331.
9. Garcia D.A., Baglin T.P., Weitz J.I., Samama M.M. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e24S–e43S. DOI: 10.1378/chest.11-2291.
10. Goldhaber S.Z. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(1):1–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.057.
11. Prandoni P., Noventa F., Ghirarduzzi A. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92(2):199–205. DOI: 10.3324/haematol.10516.
12. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S–e496S. DOI: 10.1378/chest.11-2301.
13. Vorobieva N.M., Tkacheva O.N. Direct-acting oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: a focus on rivaroxaban. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(9):14–21 (in Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-9-14-21.
14. Karetová D., Bultas J. Anticoagulant therapy in the elderly. *Vnitr Lek*. 2018;64(11):1011–1020.
15. Khruslov M.V. Prolonged antithrombotic therapy in elderly patients with deep vein thrombosis. *Flebologiya*. 2015;9(3):41–46 (in Russ.).
16. Panchenko E.P., Balakhonova T.V., Danilov N.M. et al. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism: clinical guidelines of the Eurasian Association of Cardiology for practitioners (2021). *Yevraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2021;(1):44–77 (in Russ.).
17. HAS-BLED Score for Major Bleeding Risk (Electronic resource.) URL: <https://www.mdcalc.com/has-bled-score-major-bleeding-risk#:~:text=The%20HAS%20BLED%20Score%20was,the%20European%20Society%20for%20Cardiology> (access date: 06.06.2021).
18. Fihn S.D., McDonnell M., Martin D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med*. 1993;118(7):511–520. DOI: 10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00005.
19. Mantha S., Ansell J. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(2):155–165. DOI: 10.1007/s11239-014-1102-5.
20. Alotaibi G., Alsaleh K., Wu C., Mcmurtry M.S. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban for extended venous thromboembolism treatment: network meta-analysis. *Int Angiol*. 2014;33(4):301–308.
21. Sardar P., Chatterjee S., Mukherjee D. Efficacy and safety of new oral anticoagulants for extended treatment of venous thromboembolism: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Drugs*. 2013;73(11):1171–1182. DOI: 10.1007/s40265-013-0082-7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Хруслов Максим Владимирович — д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, начальник регионального сосудистого центра БМУ КОКБ; 305007, Россия, г. Курск, ул. Сумская, д. 45а; ORCID iD 0000-0001-9856-1284.

Пономарева Ирина Владимировна — ассистент кафедры хирургических болезней № 1 ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России; 305041, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; ORCID iD 0000-0003-1850-6491.

Сафронова Людмила Владимировна — заведующая хирургическим отделением ОБУЗ «Курская городская поликлиника № 7»; 305047, Россия, г. Курск, ул. Заводская, д. 25.

Сорокина Анна Сергеевна — врач-кардиолог БМУ КОКБ; 305007, Россия, г. Курск, ул. Сумская, д. 45а; ORCID iD 0000-0003-4112-3093.

Контактная информация: Хруслов Максим Владимирович, e-mail: khruslov@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 09.07.2021.

Поступила после рецензирования 03.08.2021.

Принята в печать 26.08.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Maxim V. Khruslov — Dr. Sc. (Med.), Deputy Chief Medical Officer, Head of the Regional Vascular Center, Kursk Regional Clinical Hospital; 45A, Sumskaya str., Kursk, 305007, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9856-1284.

Irina V. Ponomareva — Assistant Professor of the Department of Surgical Diseases No. 1, Kursk State Medical University; 3, Karl Marx str., Kursk, 305041, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1850-6491.

Lyudmila V. Safronova — Head of the Department of Surgery, Kursk City Outpatient Clinic No. 7; 25, Zavodskaya str., Kursk, 305047, Russian Federation.

Anna S. Sorokina — cardiologist, Kursk Regional Clinical Hospital; 45A, Sumskaya str., Kursk, 305007, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4112-3093.

Contact information: Maxim V. Khruslov, e-mail: khruslov@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 09.07.2021.

Revised 03.08.2021.

Accepted 26.08.2021.