

Оценка рисков развития осложнений на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов в условиях полипрагмазии у пациентов пожилого возраста

А.П. Кондрахин^{1, 2}, Е.Г. Силина³, М.С. Черняева^{4, 5}, М.Л. Максимов^{6–8}, И.В. Сычев⁷

¹Департамент здравоохранения г. Москвы, Юго-Восточный административный округ, Москва, Россия

²Институт фармации и медицинской химии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

⁵ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия.

⁶Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

⁷ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

⁸ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Назначение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) пациентам пожилого возраста ассоциировано с повышенным риском развития осложнений в сравнении с общей популяцией. Прежде всего, это связано с наличием факторов риска – модифицируемых и немодифицируемых. Главными модифицируемыми факторами риска ПОАК-зависимых геморрагических осложнений являются полипрагмазия и нежелательные лекарственные взаимодействия. Учет почечной функции также важен. Изучение данных вопросов крайне актуально для поиска равновесия в соотношении польза/вред при лечении пациентов пожилого возраста.

Ц е л ь . Оценка факторов риска развития ПОАК-зависимых осложнений в условиях полипрагмазии у пациентов пожилого возраста.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В ретроспективном одноцентровом исследовании приняло участие 503 пациента, наблюдение за которыми проводилось с апреля по сентябрь 2024 г. Пациенты принимали ПОАК по поводу постоянной формы фибрилляции предсердий, при этом у них не было тяжелых геморрагических осложнений (критерий исключения). Мы применяли метод анкетирования, в ходе которого собирались сведения о принимаемых препаратах, стаже приема антикоагулянта и статусе почечной функции.

Р е з у л ь т а т ы . Независимыми факторами ПОАК-зависимых осложнений в исследуемой группе были одновременный прием препаратов (более 6), низкая скорость клубочковой фильтрации – менее 45 мл/мин/1,73 м². Кроме того, выявлена взаимосвязь между повышенным риском геморрагических осложнений и одновременным приемом ПОАК с определенными лекарственными препаратами, влияющими на фармакокинетику антикоагулянта.

З а к л ю ч е н и е . При назначении ПОАК лицам пожилого возраста с вышеописанными факторами риска следует тщательно оценивать соотношение польза/вред назначаемого антикоагулянта, прогнозировать риск кровотечений и избегать нежелательных лекарственных взаимодействий в условиях полипрагмазии.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, факторы риска геморрагических осложнений, полипрагмазия, хроническая болезнь почек.

Образец цитирования: Кондрахин А.П., Силина Е.Г., Черняева М.С., Максимов М.Л., Сычев И.В. Оценка рисков развития осложнений на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов в условиях полипрагмазии у пациентов пожилого возраста // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(4):15-23. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-15-23

Поступила в редакцию 18.07.2025
Прошла рецензирование 27.08.2025
Принята к публикации 22.09.2025

Автор, ответственный за переписку
Кондрахин Андрей Петрович: Институт фармации и медицинской химии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.
E-mail: a.kondrachin@yandex.ru

Received 18.07.2025
Revised 27.08.2025
Accepted 22.09.2025

Corresponding author
Andrey P. Kondrachin: Institute of Pharmacy and Medicinal Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University, bld. 6, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia.
E-mail: a.kondrachin@yandex.ru

Assessment of the risk of complications associated with the use of direct oral anticoagulants in elderly patients with polypharmacy

A.P. Kondrakhin^{1,2}, E.G. Silina³, M.S. Chernyaeva^{4,5}, M.L. Maksimov⁶⁻⁸, I.V. Sychev⁷

¹Department of Health, South-Eastern Administrative District, Moscow, Russia

²Institute of Pharmacy and Medicinal Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Russian University of Medicine, Moscow, Russia

⁴Central State Medical Academy, Presidential Executive Office, Moscow, Russia

⁵Hospital for War Veterans No. 2, Department of Health, Moscow, Russia

⁶Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia

⁷Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁸Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . The use of direct oral anticoagulants (DOACs) in elderly patients is associated with an increased risk of complications compared to the general population. First of all, this is due to the presence of risk factors – modifiable and nonmodifiable. The main modifiable risk factors for DOAC-related hemorrhagic complications are polypharmacy and adverse drug interactions. Consideration of renal function is also important. The study of these issues is extremely important for finding a balance in the benefit-harm ratio in the treatment of elderly patients.

A i m . Assessment of risk factors for the development of DOAC-related complications in elderly patients with polypharmacy.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . A retrospective single-center study involved 503 patients who were followed-up for April–September 2024. Patients were treated with DOACs for persistent atrial fibrillation, while they did not have severe hemorrhagic complications (exclusion criterion). A questionnaire survey was used, during which data on medications taken, the duration of anticoagulant treatment, and renal function were collected.

R e s u l t s . The independent factors associated with DOAC-related complications in the study cohort were polypharmacy (concomitant use of over 6 medications) and a reduced glomerular filtration rate of less than 45 ml/min/1.73 m². Furthermore, a correlation between an increased risk of hemorrhagic complications and the concomitant intake of DOACs with specific drugs that affect the anticoagulant's pharmacokinetics was identified.

C o n c l u s i o n . When prescribing DOACs to elderly patients with the risk factors described above, the benefit-harm ratio for the prescribed anticoagulant should be carefully evaluated, the risk of bleeding should be predicted, and adverse drug interactions should be avoided in patients with polypharmacy.

Keywords: direct oral anticoagulants, risk factors for hemorrhagic complications, polypharmacy, chronic kidney disease.

Citation example: Kondrakhin A.P., Silina E.G., Chernyaeva M.S., Maksimov M.L., Sychev I.V. Assessment of the risk of complications associated with the use of direct oral anticoagulants in elderly patients with polypharmacy. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(4):15-23. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-15-23

ВВЕДЕНИЕ

Лица пожилого возраста – особая группа пациентов, характеризующаяся высокой распространенностью полиморбидности, в связи с которой пациентам часто приходится принимать большое количество препаратов [1]. Вследствие этого увеличивается риск развития нежелательных лекарственных взаимодействий. Также важной проблемой является наличие инволютивных возраст-ассоциированных осо-

INTRODUCTION

Older adults are a special group of patients characterized by a high level of polymorbidity, due to which patients often have to take a large number of medications [1]. As a result, the risk of adverse drug interactions increases. Another important problem is the presence of age-related involutional changes, among which a decrease in liver enzyme activity and in renal filtration function, and other indicators are of great importance [2].

бенностей, среди которых большое значение имеют снижение активности ферментов печени, фильтрационной функции почек и другие показатели [2].

По данным современной литературы особенности функционирования организма пожилого человека значимо влияют на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, что чаще всего снижает их терапевтический индекс. Учитывать данные особенности необходимо при принятии решения о назначении препаратов, потенциально увеличивающих свободу от фатальных осложнений [3].

К подобным препаратам относятся прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). Их назначение при фибрилляции предсердий способствует «защите» от эмбологенных сосудистых катастроф, хотя и повышает риск геморрагических осложнений.

Тщательный анализ факторов риска позволяет назначить оптимальную фармакотерапию, ассоциированную с наибольшей свободой как от тромботических, так и от геморрагических осложнений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить риски развития геморрагических осложнений у пациентов, принимающих препараты из группы ПОАК в условиях полипрагмазии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование является ретроспективным (наблюдение за пациентами, принимающими ПОАК), одноцентровым (собирались клинические данные из архивов одного учреждения), нерандомизированным (в силу достаточно строгих критериев включения и исключения не удалось собрать достаточно большую выборку для проведения рандомизации). В исследовании участвовали 503 пациента, госпитализированных в стационар госпиталя для ветеранов войн № 2 (Москва) с апреля по сентябрь 2024 г. Пациенты принимали ривароксабан, дабигатран, апиксабан в связи с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Применяли опросник-анкету, анализировали анамнез и клинические данные. Собирали сведения о принимаемых препаратах, стаже приема антикоагулянта, данные о почечной функции.

Критерии включения:

1. Амбулаторный прием ПОАК (апиксабан, ривароксабан, дабигатран) по поводу постоянной формы фибрилляции предсердий.

According to modern literature, the functional characteristics of the organisms of the frail elderly people significantly impact the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, which most often decreases their therapeutic potential. These should be considered when deciding on the prescription of drugs that potentially increase freedom from fatal complications [3].

Such drugs include direct oral anticoagulants (DOACs). Their use in atrial fibrillation helps to protect against thromboembolic vascular catastrophes, although it increases the risk of hemorrhagic complications.

A thorough analysis of risk factors makes it possible to prescribe optimal pharmacotherapy, which is associated with the greatest freedom from both thrombotic and hemorrhagic complications.

AIM OF THE RESEARCH

To assess the risk of hemorrhagic complications in patients taking DOACs under polypharmacy conditions.

MATERIALS AND METHODS

This study is retrospective (patients taking DOACs were followed-up), single-center (clinical data were collected from the archives of a single facility), and non-randomized (due to the relatively strict inclusion and exclusion criteria, it was not possible to obtain a sufficiently large cohort for randomization). The study involved 503 patients hospitalized in Hospital of War Veterans No. 2 (Moscow) for April–September 2024. Patient took rivaroxaban, dabigatran, and apixaban for non-valvular atrial fibrillation.

A questionnaire survey was used, medical history and clinical data were analyzed. Data on the medications taken, duration of anticoagulant therapy, and renal function were collected.

Inclusion criteria are following:

1. Outpatient DOAC therapy (apixaban, rivaroxaban, dabigatran) for persistent atrial fibrillation.

2. Absence of major bleeding, hemorrhagic and spinal strokes that led to hospitalization.

3. The presence of polypharmacy. In this study, in accordance with the international definition of the concept, by polypharmacy we meant the concomitant intake of over 5 drugs (including DOACs).

4. The presence of chronic kidney disease (CKD), stages 2–4. By CKD, we meant a persistent decrease in the glomerular filtration rate (GFR), determined by the Cockcroft-Gault formula.

5. Elderly and senile patients: the study included patients over 65 years of age, which is a cut-off for the old age onset.

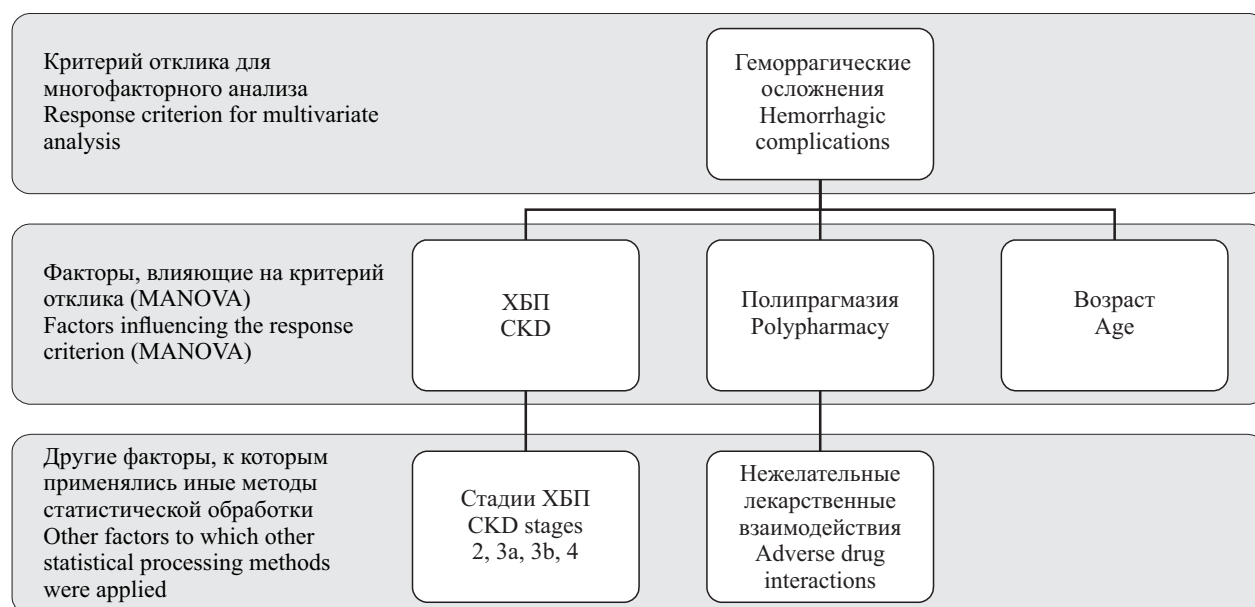


Рис. 1. Дизайн исследования (ХБП – хроническая болезнь почек)
Fig. 1. Study design (CKD – chronic kidney disease)

2. Отсутствие «больших» кровотечений, геморрагических и спинальных инсультов, повлекших за собой госпитализацию.

3. Наличие полипрагмазии. В данном исследовании, в соответствии с международным определением понятия, под полипрагмазией мы понимали одновременный прием более 5 препаратов (включая ПОАК).

4. Наличие хронической болезни почек (ХБП) стадии 2–4. Под ХБП мы подразумевали стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определяемой по формуле Кокрофта – Голта.

5. Пожилой и старческий возраст пациентов: в исследование вошли пациенты старше 65 лет – пороговое значение начала пожилого возраста.

Критерии исключения:

1. Отказ пациента от предоставления клинических данных для участия в исследовании.

2. Смерть в течение периода наблюдения.

3. Прогрессирующее изменение почечной функции – значительное снижение СКФ на 15–30 мл/мин/1,73 м² за 3 мес и менее.

4. Декомпенсация соматического статуса, наличие хотя бы одной госпитализации за период наблюдения.

5. Наличие «больших» кровотечений в анамнезе.

Дизайн исследования. Так как нашей целью была оценка рисков развития геморрагических осложнений при приеме ПОАК, мы использовали статистическую обработку данных для построения прогностической модели. В дан-

Exclusion criteria are following:

1. The patient's refusal to provide clinical data for participation in the study.

2. Death during the follow-up.

3. Progression in renal dysfunction: a significant decrease in GFR by 15–30 ml/min/1,73 m² within 3 months or less.

4. Decompensation of somatic status, presence of at least one hospitalization during the follow-up.

5. History of major bleeding.

Research design. Since our aim was to assess the risks of DOAC-induced hemorrhagic complications, we used statistical data processing to create a predictive model. Under these conditions, the most appropriate statistical processing method was multivariate analysis of variance (MANOVA) (Fig. 1).

We also used methods of descriptive statistics. Nonparametric tests were used to compare the samples, since the data samples compared had most often non-normal distribution (in particular, the Kolmogorov-Smirnov test). All statistical calculations were performed using the Statistica software package.

RESULTS

Differences in the safety of the DOACs investigated. Of the minor bleeding, nasal and gingival ones were most often noted (Fig. 2). More than 84% of complications occurred in the first year of DOAC use. In 78% of cases of minor bleeding, it was decided to discontinue the DOAC.

When comparing the incidence of rivaroxaban- and dabigatran-induced complications using the

ных условиях наиболее подходящим методом статистической обработки был многофакторный дисперсионный анализ (MANOVA) (рис. 1).

Также мы использовали методы описательной статистики. Для сравнения выборок применяли непараметрические критерии, так как сравниваемые совокупности чаще всего не соответствовали закону нормального распределения (в частности, критерий Колмогорова – Смирнова). Все статистические расчеты проводились с использованием пакета программ Statistica.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Различия в безопасности исследуемых ПОАК. Из выявленных «малых» кровотечений чаще всего отмечались носовые и десневые (рис. 2). Более 84 % осложнений происходили в первый год приема ПОАК. В 78 % случаев «малых» кровотечений было принято решение отменить ПОАК.

При сравнении встречаемости осложнений, возникавших после приема ривароксабана и дабигатрана, с помощью апостериорного критерия Шеффе различия были статистически не значимы ($p = 0,167$). При сравнении встречаемости осложнений после приема апиксабана были выявлены статистически значимые отличия от показателей первой и второй группы ($p = 0,021$ и $p = 0,037$ соответственно).

Регрессионный анализ факторов риска «малых» геморрагических осложнений при приеме ПОАК в исследуемой когорте. При проведении многофакторного регрессионного анализа было выявлено несколько независимых фак-

Scheffe's test, differences were not statistically significant ($p = 0,67$). When comparing the incidence of apixaban-induced complications, statistically significant differences were found from the values of the first and second groups ($p = 0,021$ and $p = 0,037$, respectively).

Regression analysis of risk factors for minor DOAC-induced hemorrhagic complications in the study cohort. Multivariate regression analysis revealed several independent risk factors for hemorrhagic complications: GFR less than 45 ml/min/1,73 m² (odds ratio 6,6, confidence interval (CI) 0,95 [1–30,1], $p = 0,05$); concomitant intake of over 6 drugs (odds ratio 3,5, CI 0,95 [0,03–5,0], $p = 0,01$). Age was also a risk factor for hemorrhagic complications, but there was no direct association with developing minor bleeding while taking DOACs ($p = 0,131$).

Adverse drug interactions. An increased risk of hemorrhagic complications was observed when taking certain medications in combination.

CKD-independent adverse drug interactions. Upon detailed analysis, it turned out that, regardless of creatinine clearance, moderate correlations ($p < 0,05$) were found between the presence of hemorrhagic complications and taking rivaroxaban with metoprolol or diltiazem, tamsulosin and beclomethasone ($0,3 < r < 0,5$). The combination of dabigatran with rosuvastatin correlated with occurring complications ($r = 0,57$). The combination of dabigatran with furagin or haloperidol showed a moderate correlation ($0,3 < r < 0,5$). There was a moderate correlation when apixaban was co-administered with novobismol ($r = 0,31$).

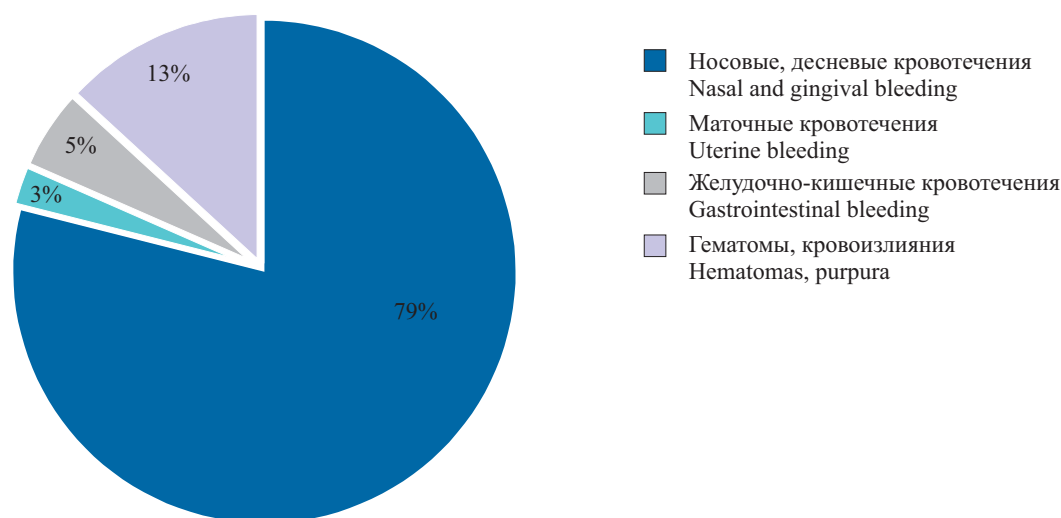


Рис. 2. Основные осложнения, связанные с приемом прямых оральных антикоагулянтов
Fig. 2. The main complications associated with direct oral anticoagulant intake

торов риска геморрагических осложнений: СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² (отношение рисков 6,6, доверительный интервал (ДИ) 0,95 [1–30,1], $p = 0,05$); одновременный прием более 6 препаратов (отношение рисков 3,5, ДИ 0,95 [0,03–5,0], $p = 0,01$). Возраст также был фактором риска развития геморрагических осложнений, однако не было прямой связи с развитием «малых» кровотечений на фоне приема ПОАК ($p = 0,131$).

Нежелательные лекарственные взаимодействия. Повышенный риск развития геморрагических осложнений отмечался при комбинированном приеме отдельных препаратов.

Нежелательные лекарственные взаимодействия, не зависящие от ХБП. При детальном анализе оказалось, что вне зависимости от клиренса креатинина были выявлены умеренные корреляционные связи ($p < 0,05$) между наличием геморрагических осложнений и приемом ривароксабана с метопрололом или дилтиаземом, тамсулозином и беклометазоном ($0,3 < r < 0,5$). Сочетание дабигатрана с розувастатином коррелировало с появлением осложнений ($r = 0,57$). Сочетание же дабигатрана с фурагином или галоперидолом показало умеренную корреляционную связь ($0,3 < r < 0,5$). Отмечалась умеренная корреляционная связь при одновременном приеме апиксабана с новобисмолом ($r = 0,31$).

Нежелательные лекарственные взаимодействия, зависящие от ХБП. С увеличением стадии ХБП зарегистрированных нежелательных лекарственных взаимодействий (выражавшихся в развитии геморрагических осложнений) было больше.

Ниже представляем общие тенденции нежелательных лекарственных взаимодействий в зависимости от стадии ХБП:

- Стадия 2 ($n = 164$): повышенный риск геморрагических осложнений встречался у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы ($r = 0,123284$, $p = 0,02$). Также отмечались слабые корреляции между геморрагическими осложнениями и приемом ингибиторов протонной помпы, нейролептиков и антигистаминных препаратов ($p < 0,05$ во всех случаях).
- Стадия 3a ($n = 185$): выявлена корреляция между возникновением геморрагических осложнений и приемом ПОАК и вазодилаторов ($r = 0,15$, $p = 0,002$).
- Стадия 3b ($n = 33$): выявлены умеренные корреляции между возникновением геморрагических осложнений и приемом препаратов ПОАК и бета-адреноблокаторов (коэффициент корреляции 0,284414,

CKD-dependent adverse drug interactions. With an increase in the stage of CKD, there were more reported adverse drug interactions (hemorrhagic complications).

Below we present the general trends of adverse drug interactions depending on the stage of CKD:

- Stage 2 ($n = 164$): an increased risk of hemorrhagic complications occurred in patients taking beta-blockers ($r = 0,123284$, $p = 0,02$). There were also loose correlations between hemorrhagic complications and use of proton pump inhibitors, antipsychotics, and antihistamines ($p < 0,05$ in all cases).
- Stage 3a ($n = 185$): a correlation between hemorrhagic complications and the intake of DOACs and vasodilators was found ($r = 0,15$, $p = 0,002$).
- Stage 3b ($n = 33$): moderate correlations between hemorrhagic complications and the intake of DOACs and beta-blockers were found ($r = 0,284414$, $p = 0,019976$), as well as the intake of DOAC and anti-glaucoma drugs ($r = 0,419573$, $p = 0,000598$).
- Stage 4 ($n = 117$): a correlation between hemorrhagic complications and the intake of DOACs and antiparkinsonian drugs was found ($r = 0,173702$, $p = 0,005491$).

DISCUSSION

DOACs are a group of drugs that are widely used due to their good safety profile, no need for constant coagulation monitoring, and a convenient dosage form [4]. However, prescribing DOACs to elderly and senile patients is associated with an increased risk of hemorrhagic complications compared with middle-aged and young patients. The reason for the increased risk of such complications lies in a change in the drug pharmacokinetics due to a decrease in hepatic enzyme activity and renal clearance in the elderly [5].

Another important feature of geriatric patients is polypharmacy. To date, there are a number of patients taking over 5 medications concomitantly, and the START/STOPP criteria for drug discontinuation are still limited in their application. Hence, the problem of need for identifying risk factors for hemorrhagic complications amid DOAC intake in this cohort of patients is relevant [6]. Thus, according to [7, 8], GFR < 30 ml/min/1,73 м² is the indication for dabigatran withdrawal, and GFR < 15 ml/min/1,73 м² is the indication for apixaban and rivaroxaban withdrawal. Our study showed that these figures are underestimated: in GFR < 45 ml/min/1,73 м², in the elderly patients with polypharmacy, there is already a fairly high

$p = 0,019976$), а также приемом ПОАК и противоугловых препаратов ($r = 0,419573$, $p = 0,000598$).

- Стадия 4 ($n = 117$): отмечена корреляция между развитием геморрагических осложнений и приемом ПОАК и противопаркинсонических препаратов (коэффициент корреляции $0,173702$, $p = 0,005491$).

ОБСУЖДЕНИЕ

ПОАК – группа препаратов, получивших широкое применение в связи с хорошим профилем безопасности, отсутствием необходимости в постоянном мониторинге коагуляционного звена гемостаза, удобной формой лекарственного средства [4]. Вместе с тем назначение препаратов из данной группы пациентам пожилого и старческого возраста ассоциировано с повышенным риском развития геморрагических осложнений в сравнении с пациентами среднего и молодого возраста. Причина повышенного риска таких осложнений кроется в изменении фармакокинетики препарата в связи со снижением активности ферментов и почечного клиренса препарата в организме пожилого человека [5].

Также важной особенностью гериатрической когорты пациентов является полипрагмазия. На сегодняшний день имеется достаточно большое количество пациентов, принимающих более 5 препаратов одновременно, а START/STOPP критерии для отмены препаратов пока применяются достаточно ограниченно. Отсюда актуальность проблемы – необходимость определения факторов риска геморрагических осложнений на фоне приема ПОАК в данной когорте пациентов [6]. Так, согласно [7, 8], СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² является критерием для отмены дабигатрана, а СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² – критерием для отмены апиксабана и ривароксабана. Наше исследование показало, что эти цифры занижены: при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² в когорте пациентов пожилого возраста с полипрагмазией уже есть достаточно высокий риск кровотечений, в связи с чем требуется тщательно подходить к назначению антикоагулянтов и исключать модифицируемые факторы риска – полипрагмазию и нежелательные лекарственные взаимодействия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. ПОАК-зависимые геморрагические осложнения ассоциированы с полипрагмазией (отно-

связи с риском кровотечения, и поэтому, необходимо тщательно назначать антикоагулянты и исключить модифицируемые факторы риска – полипрагмазию и нежелательные лекарственные взаимодействия).

CONCLUSION

The study performed allows us to draw the following conclusions:

1. DOAC-related hemorrhagic complications are associated with polypharmacy (odds ratio 3,5, CI 0,95 [0,03–5,0], $p = 0,01$) – taking over 6 drugs concomitant, and GFR less than 45 ml/min/1,73 m² (odds ratio 6,6, CI 0,95 [1–30,1], $p = 0,05$).

2. An increased risk of hemorrhagic complications was observed amid concomitant intake of certain medications:

- CKD-independent adverse drug interactions: taking rivaroxaban with metoprolol or diltiazem, tamsulosin and beclomethasone ($0,3 < r < 0,5$); taking dabigatran with rosuvastatin ($r = 0,57$); taking dabigatran with furagine or haloperidol ($0,3 < r < 0,5$); taking apixaban with novobismol ($r = 0,31$).
- CKD-dependent adverse drug interactions: with decreasing clearance, the risk of minor bleeding increases when DOACs are co-administered with beta-blockers in CKD stage 3b ($r = 0,284414$, $p = 0,019976$), with anti-glaucoma drugs in CKD stage 3b ($r = 0,419573$, $p = 0,000598$), with antiparkinsonian drugs in CKD stage 4 ($r = 0,173702$, $p = 0,005491$).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

связи с риском кровотечения, ДИ 0,95 [0,03–5,0], $p = 0,01$) – прием более 6 препаратов одновременно и СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² (отношение рисков 6,6, ДИ 0,95 [1–30,1], $p = 0,05$).

2. Повышенный риск геморрагических осложнений отмечался при одновременном приеме определенных лекарственных препаратов:

- нежелательные лекарственные взаимодействия, не зависящие от ХБП: прием ривароксабана с метопрололом или дилтиаземом, тамсулозином и беклометазоном ($0,3 < r < 0,5$); прием дабигатрана с розувастатином ($r = 0,57$); прием дабигатрана с фурагином или галоперидолом ($0,3 < r < 0,5$); прием апиксабана с новобисмолем ($r = 0,31$).

- нежелательные лекарственные взаимодействия, зависящие от ХБП: с уменьшением клиренса повышается риск «малых» кровотечений при комбинированном приеме ПОАК с бета-адреноблокаторами при ХБП стадии 3b ($r = 0,284414$, $p = 0,019976$), с противоглаукомными препаратами при

ХБП стадии 3b ($r = 0,419573$, $p = 0,000598$), с противопаркинсоническими препаратами при ХБП стадии 4 ($r = 0,173702$, $p = 0,005491$).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lubbe A.L., van Rijn M., Groen W.G. et al. The quality of geriatric rehabilitation from the patients' perspective: a scoping review // *Age Ageing*. 2023;52(3):afado32. DOI: 10.1093/ageing/afado32.
2. Ellis G., Sevdalis N. Understanding and improving multidisciplinary team working in geriatric medicine // *Age Ageing*. 2019;48(4):498-505. DOI: 10.1093/ageing/afzo21.
3. Joosten L.P.T., van Doorn S., van de Ven P.M. et al. Safety of switching from a vitamin K antagonist to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in frail older patients with atrial fibrillation: Results of the FRAIL-AF randomized controlled trial // *Circulation*. 2024;149(4):279-289. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485.
4. Saczynski J.S., Sangha S.R., Kiefe C.I. et al. Geriatric elements and oral anticoagulant prescribing in older atrial fibrillation patients: SAGE-AF // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2020;68(1):147-154. DOI: 10.1111/jgs.16178.
5. Okumura K., Akao M., Yoshida T. et al.; ELDERCARE-AF Committees and Investigators. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2020;383(18):1735-1745. DOI: 10.1056/NEJMoa2012883.
6. DeBette S., Mazighi M., Bijlenga P. et al. ESO guideline for the management of extracranial and intracranial artery dissection // *Eur. Stroke J.* 2021;6(3):XXXIX-LXXXVIII. DOI: 10.1177/23969873211046475.
7. Polidori M.C., Alves M., Bahat G. et al.; Special Interest Group "Cardiovascular Diseases" of the EuGMS. Atrial fibrillation: a geriatric perspective on the 2020 ESC guidelines // *Eur. Geriatr. Med.* 2022;13(1):5-18. DOI: 10.1007/s41999-021-00537-w.
8. Demelo-Rodriguez P., Galeano-Valle F., Proietti M. Use of oral anticoagulant drugs in patients with pulmonary hypertension // *Heart Fail Clin.* 2023;19(1):97-106. DOI: 10.1016/j.hfc.2022.08.018.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кондрахин Андрей Петрович – канд. мед. наук, главный внештатный специалист департамента здравоохранения г. Москвы по клинической фармакологии, Юго-Восточный административный округ; клинический фармаколог, старший преподаватель кафедры фармакологии Института фармации и медицинской химии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-3439-8059.

Силина Елена Геннадиевна – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, клинической фармако-

REFERENCES

1. Lubbe A.L., van Rijn M., Groen W.G. et al. The quality of geriatric rehabilitation from the patients' perspective: a scoping review. *Age Ageing*. 2023;52(3):afado32. DOI: 10.1093/ageing/afado32.
2. Ellis G., Sevdalis N. Understanding and improving multidisciplinary team working in geriatric medicine. *Age Ageing*. 2019;48(4):498-505. DOI: 10.1093/ageing/afzo21.
3. Joosten L.P.T., van Doorn S., van de Ven P.M. et al. Safety of switching from a vitamin K antagonist to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in frail older patients with atrial fibrillation: Results of the FRAIL-AF randomized controlled trial. *Circulation*. 2024;149(4):279-289. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485.
4. Saczynski J.S., Sangha S.R., Kiefe C.I. et al. Geriatric elements and oral anticoagulant prescribing in older atrial fibrillation patients: SAGE-AF. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2020;68(1):147-154. DOI: 10.1111/jgs.16178.
5. Okumura K., Akao M., Yoshida T. et al.; ELDERCARE-AF Committees and Investigators. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(18):1735-1745. DOI: 10.1056/NEJMoa2012883.
6. DeBette S., Mazighi M., Bijlenga P. et al. ESO guideline for the management of extracranial and intracranial artery dissection. *Eur. Stroke J.* 2021;6(3):XXXIX-LXXXVIII. DOI: 10.1177/23969873211046475.
7. Polidori M.C., Alves M., Bahat G. et al.; Special Interest Group "Cardiovascular Diseases" of the EuGMS. Atrial fibrillation: a geriatric perspective on the 2020 ESC guidelines. *Eur. Geriatr. Med.* 2022;13(1):5-18. DOI: 10.1007/s41999-021-00537-w.
8. Demelo-Rodriguez P., Galeano-Valle F., Proietti M. Use of oral anticoagulant drugs in patients with pulmonary hypertension. *Heart Fail Clin.* 2023;19(1):97-106. DOI: 10.1016/j.hfc.2022.08.018.

ABOUT THE AUTHORS

Andrey P. Kondrakhin – Cand. Sci. (Med.), Chief Consultant for Clinical Pharmacology, Department of Healthcare, South-Eastern Administrative District, Moscow; Clinical Pharmacologist, Senior Lecturer, Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy and Medicinal Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-3439-8059.

Elena G. Silina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Urgent Medical Care, Russian University of Medicine, Moscow, Russia.

логии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

Черняева Марина Сергеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней и профилактической медицины ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; заведующий гериатрическим отделением ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия.

Максимов Максим Леонидович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия; декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения, заведующий кафедрой фармации, общей фармакологии и фармацевтического консультирования ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; профессор кафедры фармакологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-8979-8084.

Сычев Иван Витальевич – младший научный сотрудник НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-0227-2651.

Marina S. Chernyaeva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Diseases and Preventive Medicine, Central State Medical Academy, Presidential Executive Office; Head, Geriatric Department, Hospital for War Veterans No. 2, Department of Health, Moscow, Russia.

Maksim L. Maksimov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia; Dean, Faculty of Preventive Medicine and Healthcare Management, Head, Department of Pharmacy, General Pharmacology and Pharmaceutical Consulting, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; Professor, Department of Pharmacology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-8979-8084.

Ivan V. Sychev – Junior Researcher, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-0227-2651.