

Завьялов А.А.¹, Грибкова И.В.²

ОСОБЕННОСТИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ: КАК ИХ УЧИТЫВАТЬ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ?!

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва²ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»

Контактное лицо: Завьялов Александр Александрович: azavialov@fmbcfmba.ru

Резюме

Сбои в функционировании свертывающей системы крови часто встречаются у пожилых пациентов. Возраст и наличие сопутствующих заболеваний являются не только факторами риска тромбоза, но и повышают вероятность кровотечения. Это существенно усложняет проблему выбора антикоагулянтной терапии. Так, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, онкологические заболевания и др. являются установленными протромботическими факторами риска. Приобретенные гемофилия и синдром фон Виллебранда, дефицит фактора XI или витамина К, тромбоцитопения и тромбоцитопатия, наоборот, могут быть факторами риска кровотечения. Дополнительные сложности при назначении антикоагулянтной терапии пожилым пациентам возникают из-за распространенных в старческом возрасте проблем: почечной недостаточности, нарушении функции печени, полипрагмазии, и тд.

Тем не менее, наличие данных особенностей не является причиной для отказа от антикоагулянтной терапии, так как риск тромбоза у таких пациентов, как правило, превышает риск кровотечения.

В данном обзоре подробно рассмотрены проблемы, с которыми может столкнуться клиницист при назначении антикоагулянтной терапии пожилым пациентам, и даны рекомендации к их преодолению. Также сообщается, что при отсутствии противопоказаний наилучшим вариантом терапии венозных тромбозомболических осложнений являются прямые пероральные антикоагулянты.

Ключевые слова: *пожилой возраст, тромбопрофилактика, прямые пероральные антикоагулянты*

Для цитирования: Завьялов А.А., Грибкова И.В. Особенности пожилых пациентов: как их учитывать при назначении антикоагулянтной терапии?! // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №3. С. 33–38. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-33-35-40

A.A. Zavialov¹I.V. Gribkova²

Features of Elderly Patients: How to Take Them into Account When Prescribing Anticoagulant Therapy?!

¹International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia²State Budgetary Institution Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management
of Moscow Health Department, Moscow, Russia

Contact person: Zavialov Alexandr Alexandrovich: azavialov@fmbcfmba.ru

Abstract

Malfunctions in the functioning of the blood coagulation system are often found in elderly patients. Age and the presence of concomitant diseases are not only risk factors for thrombosis, but also increase the likelihood of bleeding.

This significantly complicates the problem of choosing anticoagulant therapy. Thus, chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus, cancer, etc. are established prothrombotic risk factors. Acquired hemophilia and von Willebrand syndrome, factor XI or vitamin K deficiency, thrombocytopenia and thrombocytopathy, on the contrary, may be risk factors for bleeding.

Additional difficulties in prescribing anticoagulant therapy to elderly patients arise due to common problems in old age: renal failure, impaired liver function, polypharmacy, etc.

However, the presence of these features is not a reason to refuse anticoagulant therapy, since the risk of thrombosis in such patients, as a rule, exceeds the risk of bleeding.

This review details the problems that a clinician may face when prescribing anticoagulant therapy to elderly patients and provides recommendations for overcoming them. It is also reported that in the absence of contraindications, direct oral anticoagulants are the best option for the treatment of venous thromboembolic complications.

Keywords: *old age, thromboprophylaxis, direct oral anticoagulants*

For citation: Zavialov AA, Gribkova IV. Features of Elderly Patients: How to Take Them into Account When Prescribing Anticoagulant Therapy?! A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.3:33-38. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-3-35-40

Введение

Появление сбоев в функционировании свертывающей системы крови часто встречаются у пожилых пациентов. Пожилой возраст и, связанное с ним, наличие многочисленных сопутствующих заболеваний являются не только факторами риска тромбоза, но и повышают вероятность кровотечений. Это существенно усложняет проблему подбора антикоагулянтной терапии. Так, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, онкологические заболевания и др. являются установленными протромботическими факторами риска. Приобретенные гемофилия и синдром фон Виллебранда, дефицит фактора XI или витамина K, тромбоцитопения и тромбоцитопатия, наоборот, могут быть факторами риска кровотечения. Тем не менее, наличие данных особенностей не является причиной для отказа от антикоагулянтной терапии, так как риск тромбоза у таких пациентов, как правило, превышает риск кровотечения.

Особенности пожилых пациентов, которые необходимо учитывать при назначении антикоагулянтной терапии

Старение связано с разнообразными гемостатическими изменениями. Плазменные уровни нескольких белков свертывания крови, включая фибриноген, факторы V, VII, VIII, IX, XI и XII, повышаются с возрастом. В то же время факторы II и X остаются в одном диапазоне на протяжении всей жизни. Аналогичным образом уровни естественных антикоагулянтов, например, протеина C, протеина S и антитромбина, остаются неизменными или лишь незначительно повышены. На фибринолитическую систему также влияет старение организма, что отражается в снижении уровня плазминогена у лиц старше 75 лет, наряду со значительно повышенной экспрессией ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), что непосредственно связано с протромботическими состояниями [1].

Что касается уровня тромбоцитов, то их количество снижается на 25-35 %. При этом функциональные способности тромбоцитов также изменяются с возрастом, отмечается их гиперактивность и повышенная агрегация, что в конечном итоге может привести к образованию тромбов [2].

В пожилом возрасте также может наблюдаться эндотелиальная дисфункция. При этом происходит атрофия мышечных волокон в стенке сосуда и утолщение клапанов, изменение анатомии венозных сосудов. Более того, эндотелиальная тромборезистентность клапанов с возрастом снижается, сдвигаясь в сторону снижения антикоагулянтных свойств [3].

Пожилые люди часто страдают множественными заболеваниями, которые являются установленными протромботическими факторами риска. К таким заболеваниям относятся хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет (СД), онкологические заболевания и др. Эти сопутствующие заболевания вносят существенный вклад в нарушение

гемостаза, которые развиваются в процессе старения. Пожилой возраст часто ассоциируется с более высокой распространенностью комбинированных заболеваний, и примерно 80% пациентов старше 80 лет страдают двумя и более заболеваниями. Пожилые люди с мультиморбидностью, особенно подвержены риску развития венозного тромбоза из-за возможного влияния протромботических эффектов и этих факторов риска [4].

Кровотечение является распространенным явлением среди пожилых пациентов. Как правило, это проявление приобретенных нарушений свертываемости крови, хотя легкие или умеренные врожденные нарушения также могут чаще проявляться в пожилом возрасте, особенно после воздействия стрессорных факторов, таких как травма или хирургическое вмешательство. Заболевания печени и почек, миелопролиферативные новообразования (МПН), аутоиммунные состояния, злокачественные новообразования и угнетение функции костного мозга вследствие наличия заболеваний или лечения (химиотерапия, лучевая терапия), часто наблюдающиеся у пожилых людей, также способствуют риску кровотечения [5].

Тщательное изучение симптомов у пациента может указать на специфический дефект различных путей гемостаза, приводящий к нарушению свертываемости крови.

Наиболее важным инструментом для выявления возможного нарушения свертываемости крови является история болезни пациента. К существенным параметрам личного анамнеза кровотечений относятся возраст на момент эпизода кровотечения (чем моложе возраст, тем выше вероятность врожденного нарушения свертываемости крови), частота эпизодов кровотечения (чем чаще эпизоды кровотечения, тем выше вероятность наличия нарушения свертываемости крови) и их тяжесть (измеряемая потребностью пациента в поддерживающей терапии).

Важной также является информация о том, вызван ли эпизод кровотечения воздействием стрессорных факторов или является спонтанным (указывающим на более серьезную геморрагическую проблему), и какова его локализация.

В табл. 1 описаны основные нарушения свертываемости крови, которые могут встречаться у пожилого населения.

Почечная недостаточность довольно часто встречается в пожилом возрасте. При этом доказано, что пациенты с нарушением функции почек после перенесенной ВТЭ имеют повышенный риск ее рецидива, и в то же время у этих пациентов повышен риск кровотечения, особенно во время проведения антикоагулянтной терапии.

Сравнительный анализ использования АВК и ПОАК у пациентов с нарушением функции почек показал, что применение ПОАК связано со сравнительно более низким риском инсульта и больших кровотечений, а также с более низким ухудшением показателей скорости клубочковой фильтрации с течением времени. Это говорит о том, что эти препараты являются лучшим выбором при заболеваниях почек [6].

Таблица 1

Основные заболевания, связанные с риском кровотечения у пожилых людей
The main diseases associated with the risk of bleeding in the elderly

Нарушения свертываемости крови	Факторы, которые могут говорить о наличии данного нарушения	Диагностика	Источник
Приобретенная гемофилия	Наличие системных аутоиммунных нарушений, злокачественных новообразований, инфекций и дерматологических заболеваний. Терапия интерфероном. Эпизоды кровотечения обычно спонтанные, подкожные на груди, бедрах и ягодицах, иногда с вовлечением желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей или мышц. Явления кровотечения могут быть тяжелыми и опасными для жизни. В отличие от врожденной гемофилии, суставное кровотечение не характерно.	Появление типичных проявлений кровотечения, наряду с удлинением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Уровни фактора VIII значительно снижены, наличие ингибитора подтверждается и количественно определяется с помощью теста Bethesda. Следует исключить волчаночный антикоагулянт, как причину удлиненного АЧТВ.	[17]
Приобретенный синдром фон Виллебранда	Наличие гематологического или солидного злокачественного новообразования, аутоиммунного заболевания, пороков сердца и инфекций. Клинически кровотечение преимущественно кожно-слизистое.	Лабораторная оценка обычно показывает нормальное АЧТВ, но часто сниженный антиген фактора Виллебранда и его активность.	[18]
Дефицит фактора XI	У пациентов с этим заболеванием не бывает спонтанных кровотечений. Кровоизлияния обычно происходят в коже и слизистых оболочках в ответ на воздействие стрессорных факторов.	Измерение уровня фактора XI. Это нарушение свертываемости крови часто диагностируется, когда взрослый пациент проходит обследование из-за длительного АЧТВ перед инвазивной процедурой.	[19]
Тромбоцитопения и тромбоцитопатия	Наличие недостаточности костного мозга (например, инфильтрация костного мозга при гематологических заболеваниях или солидных опухолях, миелофиброз, миелодиспластический синдром), мегалобластной анемии, ДВС-синдрома, спленомегалии, вызванной различными заболеваниями (цирроз печени, МПН, инфекции, лимфопролиферативные заболевания и т. д.), инфекций, и сепсиса. Важно отметить, что лекарства, назначаемые в пожилом возрасте, часто вызывают тромбоцитопению.	Измерение количества тромбоцитов (риск кровотечения значителен, когда количество тромбоцитов ниже 20 000/мкл).	[20]
Дефицит витамина К	У пожилых людей наиболее частыми причинами дефицита витамина К являются недостаточность питания и мальабсорбция, длительное парентеральное питание, длительное лечение антибиотиками, холестаза и резекция кишечника. Клиническим проявлением значительного дефицита витамина К является кровотечение, которое обычно возникает спонтанно или после воздействия стрессорных факторов.	Протромбиновое время обычно повышено, а уровни витамин К-зависимых факторов свертывания крови низкие.	[21]

Все четыре доступных ПОАК частично выводятся через почки, при этом наибольшую степень почечной элиминации имеет дабигатрана этексилат (80%), меньшую степень имеют эдоксабан (50%), ривароксабан (33%) и апиксабан (22%) [7]. Поэтому крайне важно оценить функцию почек в начале антикоагулянтной терапии ПОАК и в дальнейшем тщательно ее контролировать, по крайней мере, ежегодно, чтобы выявить изменения функции почек и соответствующим образом скорректировать дозу. Однако следует отметить, что в исследовании [8] показано, что частота ВТЭ у пациентов с почечной недостаточностью значительно выше частоты кровотечений. Авторы также показали, что у пациентов, у которых доза ПОАК была снижена только

из-за преклонного возраста и почечной недостаточности без дополнительных показаний к снижению дозы, частота инсультов при приеме апиксабана увеличивалась в пять раз без значительного снижения риска кровотечения по сравнению с пациентами, принимавшими полную терапевтическую дозу ПОАК. Таким образом, важно придерживаться рекомендаций по дозировке даже у пациентов с почечной недостаточностью и снижать дозу, только если оцененный риск кровотечения у пациента превышает риск рецидива ВТЭ.

Рекомендации по дозированию ПОАК для лечения ВТЭ у пациентов с почечной недостаточностью приведены в табл. 2. Конечно, лечение полными дозами антикоагулянтов при наличии почечной недо-

Таблица 2

Рекомендации по дозировке ПОАК для пациентов с венозной тромбоземболией и почечной недостаточностью (с изменениями)
Recommendations on the dosage of PAK for patients with venous thromboembolism and renal insufficiency (with changes)

Лекарственный препарат	Клиренс креатинина (мл/мин)		
	15-29	30-50	>50
Дабигатран	Противопоказано	150 мг два раза в день (возраст ≥ 75 лет, гастрит, повышенный риск кровотечения или при одновременном применении ингибиторов Р-гликопротеина: 110 мг два раза в день)	
Ривароксабан	15 мг 2 раза в сутки в течение 3 недель, затем 20 мг 1 раз в сутки или 15 мг 1 раз в сутки, если предполагаемый риск кровотечения выше, чем риск рецидива тромбоземболии (с осторожностью при клиренсе креатинина 15–29 мл/мин)		15 мг 2 раза в день в течение 3 недель, затем 20 мг 1 раз в сутки
Апиксабан	10 мг два раза в день в течение 1 недели, затем 5 мг два раза в день (с осторожностью при клиренсе креатинина 15–29 мл/мин)		
Эдоксабан	30 мг один раз в день		60 мг один раз в день (у пациентов с массой тела < 60 кг или при одновременном применении ингибиторов Р-гликопротеина: 30 мг 1 раз в сутки.)

статочности следует проводить с большой осторожностью. Согласно инструкции по применению ПОАК [Актуальные инструкции к лекарственным препаратам можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>], у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина < 15 мл/мин), а также у пациентов, находящихся на диализе, в связи с отсутствием данных, препараты применять не рекомендуется. Однако эффективность, безопасность и удобство применения ПОАК приводит к тому, что данные препараты в индивидуальных случаях назначают и пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени [9].

Падения в пожилом и старческом возрасте являются одним из главных гериатрических синдромов. В общей популяции людей старше 65 лет риск падений составляет от 1 до 2% в год, а 5% падений приводят к переломам и госпитализации. К факторам, связанным с высоким риском падений относятся: падения в анамнезе, слабость нижних конечностей, нарушение равновесия, когнитивные нарушения, ортостатическая гипотензия, прием психотропных препаратов, тяжелый артрит и головокружение.

Падения могут привести к такому осложнению, как субдуральное кровоизлияние, которое является жизнеугрожающим состоянием, особенно во время приема антикоагулянтов [10].

Боязнь падений и последующего кровотечения часто является причиной отказа от применения антикоагулянтов или прекращения их приема. Однако, если тромботический риск также очень высок у этих пациентов, не следует прекращать тромбопрофилактику. В этом случае ПОАК имеют преимущества перед АВК. Исследования, сравнивающие эти препараты у пациентов, которые подвержены повышенному риску падения, показали, что ПОАК (апиксабан и эдоксабан) снижают риск тяжелых кровотечений и смертности по сравнению с варфарином [11].

Также существует необходимость направлять пациентов с риском падений, принимающих ПОАК, к специалистам для многофакторной и мультидисциплинарной оценки факторов риска и устранения излечимой патологии и/или назначения вмешательств (например, программ физических упражнений), которые снижают риск дальнейших падений.

Деменция достаточно распространена в старших возрастных группах. Это создает проблемы для соблюдения режима приема лекарств. Однако важно отметить, что деменция не должна рассматриваться как общее противопоказание к антикоагулянтной терапии [12]. В случае, если пациенты не способны самостоятельно понимать и принимать решение о лечении антикоагулянтами, рационально рекомендовать участие членов семьи. ПОАК являются более удобными препаратами для соблюдения режима приема: 1-2 раза в день без необходимости дополнительного мониторинга.

С увеличением возраста и наличием нескольких заболеваний полипрагмазия (одновременное и нередко необоснованное применение у одного больного большого количества лекарственных средств без учета их биологической совместимости) представляет собой дополнительную проблему для антикоагулянтной терапии. Большинство пожилых пациентов принимают пять или более препаратов, что вызывает увеличение сопутствующих заболеваний, большое количество лекарственных взаимодействий, более высокую смертность и более высокую частоту тромбоэмболических осложнений или кровотечений.

При изучении проблемы полипрагмазии у пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, было показано значительное увеличение смертности, а также частоты инсульта/ВТЭ при одновременном приеме нескольких лекарственных препаратов. При этом было продемонстрировано, что использование ПОАК является более эффектив-

ным и, по крайней мере, таким же безопасным, как варфарин, у этих пациентов [13].

Таким образом, назначение ПОАК является более оправданным, чем назначение АВК, однако, чтобы избежать нежелательных явлений, следует учитывать взаимодействия ПОАК с другими лекарственными препаратами. Так, риск кровотечения увеличивается при одновременном применении ПОАК и антиагрегантов, других антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных препаратов, некоторых антидепрессантов (например, ингибиторов обратного захвата серотонина и норэпинефрина), добавок с высоким содержанием витамина E. Более того, все ПОАК являются субстратом переносчика Р-гликопротеина, поэтому одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина, таких как амиодарон и верапамил, может повышать их концентрацию в сыворотке, с другой стороны, индукторы Р-гликопротеина, такие как рифампицин, карбамазепин могут снижать их концентрацию в сыворотке. Аликсабан и ривароксабан частично метаболизируются ферментом СРУ3А4, поэтому одновременное введение ингибиторов или индукторов СРУ3А4 (например, кетоконазола, амиодарона, верапамила, рифампицина, кларитромицина, ритонавира и дилтиазема) не рекомендуется из-за увеличения или уменьшения концентрации в сыворотке. С другой стороны, эдоксабан подвергается минимальному метаболизму СРУ3А4 (менее 10%), поэтому для данного препарата взаимодействие с ингибиторами или индукторами СРУ3А4 не имеет значения [14].

Практические рекомендации

Вышеупомянутые специфические особенности пожилых пациентов показывают, что решение о типе и дозе антикоагулянтов является сложным и зависит от многих клинических факторов, которые необходимо учитывать, как в начале терапии, так и во время регулярных контрольных посещений.

Пример контрольного списка, который необходимо тщательно и регулярно пересматривать у пожилых пациентов, приведен в табл. 3.

Важно отметить, что наличие риска кровотечений, падений или деменции не должно служить причиной отказа от антикоагулянтной терапии, поскольку у этих пациентов также обычно очень высокий риск ВТЭ. Во избежание нежелательных явлений следует скорректировать и свести к минимуму модифицируемые факторы риска кровотечения у этих пациентов во время приема пероральных антикоагулянтов [15].

Заключение

Для коррекции ВТЭ, часто встречающейся в пожилом возрасте, необходимо назначение антикоагулянтной терапии. Однако при этом возникают значительные сложности: высокий риск кровотечений, проблемы с соблюдением режима лечения, полифармакотерапия, деменция, высокий риск падений, трудности в мониторинге терапии.

Соблюдение тонкого баланса между рисками тромбообразования и кровотечения является ключевым вопросом в обеспечении квалифицированного лечения пациентов пожилого возраста. Важно учитывать сопутствующие заболевания, а также индивидуальные особенности пациентов и при необходимости направлять их к соответствующим специалистам, чтобы иметь возможность назначения антикоагулянтной терапии без нежелательных последствий.

Современные исследования показали, что наилучшим выбором терапии ВТЭ у пожилых пациентов являются ПОАК: они эффективны и безопасны, а также удобны в применении, поскольку имеют небольшое количество лекарственных взаимодействий и обладают предсказуемой фармакокинетикой, что устраняет необходимость в рутинном мониторинге свертывания крови и коррекции дозы.

Таблица 3

Контрольный список клинических параметров, которые необходимо оценивать в момент назначения антикоагулянтной терапии и во время регулярных контрольных посещений
Checklist of clinical parameters to be evaluated at the time of anticoagulant therapy appointment and during regular follow-up visit

Определить наличие сопутствующих заболеваний – факторов тромботического риска
Определить индивидуальный риск кровотечения
Оценить функцию почек, печени
Проверить наличие противопоказаний для применения ПОАК (например, механические клапаны сердца, гемодиализ, двойная антиагрегантная терапия)
Проверить возможное возникновение межлекарственных взаимодействий
Проверить возможность обучения пациента; для повышения обучаемости и приверженности использовать дополнительные средства обучения, такие как видео, графические материалы и т. д.; при необходимости привлечь членов семьи
Проверить наличие потенциальных проблем с соблюдением режима лечения
Изучить возможность снижения дозы или прекращения антикоагулянтной терапии в случае необходимости
В отдельных особых случаях рассмотреть возможность контроля состояния системы свертывания крови, используя для этой цели интегральные тесты гемостаза [43] или разбавленное тромбиновое время (для дабигатрана) и определение анти-Ха активности (для ингибиторов Ха)
Оценить риск падений и принять меры для его снижения
Оценить, принесет ли пациенту пользу переход с АВК/НМГ на ПОАК или наоборот

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Lewis S., Bain B., Bates I.; translation from English. ed. A.G. Rumyantsev. / Practical and laboratory hematology - M.: GEOTAR-Media, 2009. 672 p.
2. Spichak I.I., Volkova K.B., Basharova E.V. On modern diagnostic methods and methods for correcting conditions associated with a deficiency of natural anticoagulants (literature review with own clinical observation) / Pediatric Bulletin of the South Urals No. 1.2022. pp. 92-96.
3. Melnikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. / Kazan Medical Journal V.96 No. 4. 2015.pp. 659-663.
4. Maksimova M.Yu., Airapetova A.S. Gender characteristics of individual risk factors for the development of cerebrovascular accidents. / Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov. Special issues. 2019;119(12-2): pp.58-64.
5. Andreev D.A., Zavialov A.A., Kashurnikov A.Yu., Dobrodeev A.Yu. Key criteria for assessing the quality of oncological care: foreign experience. / Russian Medical Journal. 2020. V. 26. No. 6. pp.. 421-430.
6. Menzorov M. V. et al. Renal dysfunction in patients with pulmonary embolism according to the SIRENA registry. /Russian Journal of Cardiology. Vol 26, No 2S (2021). pp.26-34.
7. Violin A.I. et al. Personalized approach to prescribing direct oral anticoagulants: from theory to practice. / Therapeutic archive No. 7, 2019.pp. 111-120.
8. Emelina E.I., Gendlin G.E., Nikitin I.G. Anticoagulant therapy in conditions of special risks of thrombosis and bleeding in cancer patients./Current issues of cardiology. No. 1. 2022.pp.3-11.
9. Petrov V.I., Shatalova O.V., Gerasimenko A.S., Gorbatenko V.S. Safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease./Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4) pp.531-536.
10. Tkacheva O.N. et al. Falls in elderly patients. Clinical recommendations./ Russian journal of geriatric medicine. 2021;(2):pp.153-185.
11. Vorob'eva N.M., Tkacheva O.N. The use of oral anticoagulants in elderly patients with geriatric syndromes: what's new? / Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(6) pp.984-993.
12. Drobizhev M.Yu., Fedotova A.V., Kikta S.V., Antokhin E.Yu. Pharmacotherapy and dementia. / Journal of Neurology and Psychiatry. 2016; (10): pp.110-116.
13. Anosova E., Filimonov M., Proschaev K. et al. Polymorbidity - polypharmacy - deprescribing: current trends in the pharmacotherapy of geriatric patients and its optimization / Vrach. -2019; 30(6):pp.17-23.
14. Savinova A.V. et al. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of endoxaban. / Siberian Medical Review. 2020;(6):pp.26-35.
15. Cherubini A, Carrieri B, Marinelli P. Advantages and disadvantages of direct oral anticoagulants in older patients. Geriatric Care. 2018; 4: P.7227.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 10.06.2023. **Принята к публикации:** 12.07.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 10.06.2023. **Accepted for publication:** 12.07.2023