

Беленков Ю. Н., Шакарьянц Г. А., Хабарова Н. В., Ан Г. В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пожилые пациенты, прямые пероральные антикоагулянты, ривароксабан, приверженность.

Ссылка для цитирования: Беленков Ю. Н., Шакарьянц Г. А., Хабарова Н. В., Ан Г. В.

Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2018;58(10):45–52.

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются вопросы подбора антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий, риски, связанные с применением необоснованно сниженных доз антикоагулянтов, а также приверженность к терапии антикоагулянтами.

Belenkov Yu. N., Shakaryants G. A., Khabarova N. V., An G. V.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ANTICOAGULANT THERAPY IN ELDERLY PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Keywords: atrial fibrillation; elderly patients; direct oral anticoagulants; rivaroxaban; adherence.

For citation: Belenkov Yu. N., Shakaryants G. A., Khabarova N. V., An G. V.

Anticoagulant Therapy in Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Kardiologiia*. 2018;58(10):45–52.

SUMMARY

Is this paper discuss problems of selection of anticoagulant therapy in elderly patients with atrial fibrillation, use of unreasonably low doses of anticoagulants, their risks and adherence to therapy is discussed in the paper.

Фибрилляция предсердий (ФП) – один из наиболее распространенных типов нарушений ритма деятельности сердца. По данным популяционных исследований, ФП встречается у 2–5% населения, однако ее частота значительно увеличивается с возрастом: в группе 60–69 лет частота развития ФП достигает 6%, у лиц 70–89 лет – 9–14%, а после 90 лет ФП встречается у 22% населения [1–4]. В США распространенность этого типа аритмии за период с 1985 по 1999 г. увеличилась в 3 раза и на сегодняшний день составляет 2,3 млн человек. По прогнозам демографов в США, эта цифра увеличится до 3,3 млн к 2020 г. и до 5,6 млн – к 2050 г. [1, 4]. Проблему раннего распознавания ФП значительно усложняет скрытое, бессимптомное течение аритмии. Примерно у 1/3 пациентов ФП является бессимптомной, и больные не знают о ее существовании. Доказано, что длительный мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ), например, мониторинг в течение 72 ч [5] или даже в течение более длительного времени [6], значительно улучшает диагностику скрытых форм ФП. В то же время даже ежедневная

регистрация коротких записей ЭКГ позволяет увеличить выявление ФП у пациентов старше 75 лет [7]. В настоящее время, помимо длительного холтеровского мониторинга ЭКГ, одобрены диагностические устройства, управляемые пациентом, а также устройства для расширенного непрерывного мониторинга ЭКГ с помощью накожных регистраторов.

В связи с повышением частоты развития ФП с возрастом отдельное внимание следует уделить проблеме старения общества. По оценкам ООН, население мира в возрасте 60 лет и старше насчитывало в 2000 г. 600 млн, что почти в 3 раза превышало численность этой возрастной группы в 1950 г. (205 млн человек). В 2009 г. она превысила 737 млн, а к 2050 г. составит более 2 млрд, еще раз утроившись за 50 лет. В 2009 г. удельный вес населения в возрасте 60 лет и старше в среднем по миру составлял 10,8%. Он был наименьшим в Катаре и ОАЭ (1,9%), а наибольшим – в Японии (29,7%) [10]. Согласно прогнозам ООН, к 2050 г. 22% населения Земли будут пенсионерами, а в экономически развитых странах на каждого рабо-

тающего гражданина будет приходиться по пенсионеру. Старение общества неизбежно ждет все экономически развитые страны, а чуть позднее – и развивающиеся. Эта проблема требует комплексного подхода – медико-социального, экономического и технологического. Развитие медицины позволяет надеяться, что возраст «активной старости», т. е. состояния, когда пожилой человек может вести более или менее полноценную жизнь, будет неуклонно повышаться.

С учетом того, что ФП является независимым предиктором сосудистой смертности (смертность среди пациентов с ФП приблизительно в 2 раза выше, чем у больных с синусовым ритмом) и наиболее значимым фактором риска развития эмболических инсультов (по данным различных источников, от 20 до 54% ишемических инсультов ассоциируется с ФП), данный прогноз свидетельствует о большой не только медицинской, но и социальной значимости роста распространенности ФП. Это явление отнесено мировым медицинским сообществом к числу 3 сердечно-сосудистых «эпидемий» XXI столетия наряду с застойной сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа и /или метаболическим синдромом.

Проблеме ФП посвящено огромное количество исследований, на базе которых построены современные клинические рекомендации ведущих экспертов в данной области [11–13], что помогает врачу в выборе оптимальной стратегии ведения конкретного пациента. Независимо от того, какая выбрана тактика лечения, всем пациентам с ФП при высоком риске развития тромбоэмболических осложнений показана терапия антикоагулянтами.

Следует более подробно остановиться на антикоагулянтной терапии у больных с ФП старших возрастных групп, которые имеют особенности, по сравнению с ведением больных более молодого возраста. Эти особенности обусловлены наличием возрастных изменений морфофункционального состояния миокарда, сопутствующей патологией, а также более высоким риском развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений. Согласно российским методическим рекомендациям по ведению пациентов со старческой астенией, в силу повышения риска развития неблагоприятных исходов, пациентам с ФП в возрасте 65 лет и старше обязательно назначение антикоагулянтов [14]. Авторы европейских рекомендаций по лечению ФП (ESC, 2016) также отмечают, что пожилые пациенты с ФП имеют более высокий риск развития инсульта и, таким образом, с большей вероятностью получают пользу от назначения антикоагулянтной терапии, чем молодые пациенты [15].

Пожилым возрастом является одним из самых сильных предикторов и факторов риска развития ишемического инсульта у пациентов с ФП. По данным Фрамингемского

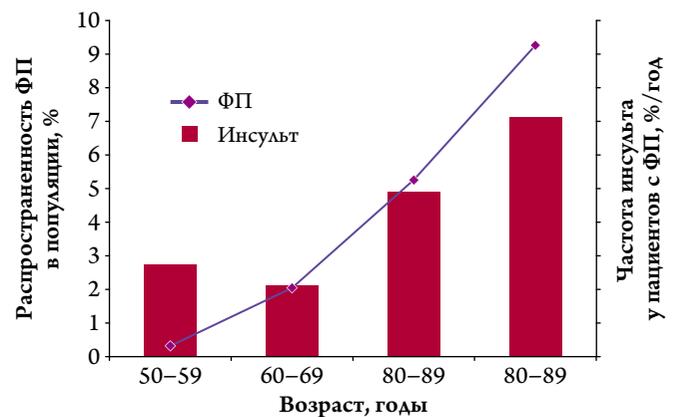


Рис. 1. Распространенность ФП и частота развития инсультов у больных с ФП в зависимости от возраста.

ФП – фибрилляция предсердий.

исследования, распространенность ФП и частота развития инсультов у больных с ФП увеличиваются в пожилом возрасте (рис. 1) [16].

Помимо этого, пожилой возраст является одним из факторов, способствующих развитию кровотечений у пациентов, которые принимают варфарин. Установлено, что риск развития геморрагических осложнений у пожилых пациентов повышен как минимум в 2 раза [17], а относительный риск развития внутримозговых кровоизлияний, по данным М. С. Fang и соавт. [18], – в 2,5 раза в возрасте старше 85 лет по сравнению с пациентами в возрасте 70–74 лет.

Доказано, что наличие сопутствующего нарушения функции почек у пациентов с ФП повышает риск развития клинически значимых кровотечений на фоне приема варфарина. Так, М. Levi и соавт. [19] оценили частоту развития геморрагических эпизодов у 1986 пациентов с ФП, принимающих варфарин, и установили увеличение числа клинически значимых кровотечений в 2 раза. Эти данные были подтверждены и в исследовании AFFIRM [20], которое также выявило двукратное повышение риска кровоточивости (отношение шансов – ОШ 1,93 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,27 до 2,93) у данного контингента больных.

Таким образом, наличие большого числа ограничений при назначении варфарина затрудняет его широкое использование в клинической практике даже при наличии абсолютных показаний. Все изложенное заставило ученых во многих странах мира искать альтернативные препараты, обладающие стабильной фармакокинетикой, степень антикоагуляции которых не зависела бы от возраста и наличия сопутствующих заболеваний.

В настоящее время наряду с варфарином активно применяются прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК), такие как ривароксабан, дабигатран и апиксабан.

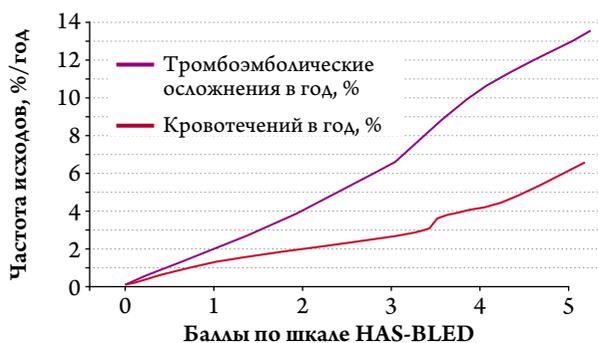


Рис. 2. Частота развития тромбоемболических осложнений и кровотечений в зависимости от балльной оценки по шкале HAS-BLED.

Возникает вопрос, какой из ППОАК выбрать для лечения пожилого пациента с ФП? Стоит ли ставить во главу угла возможный риск кровотечений, забывая о необходимости в первую очередь обеспечить защиту пожилых пациентов с ФП от тромбоемболических осложнений? На эти вопросы помогут ответить результаты проведенных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и мета-анализов.

В начале обсуждения следует остановиться на результатах Шведского когортного исследования, которое включало 159 013 пациентов с ФП, получающих терапию пероральными антикоагулянтами, по результатам которого было выявлено, что риск развития тромбоемболических осложнений всегда выше, чем риск кровотечений, у пациентов с ФП, даже при высоких балльных оценках по шкале HAS-BLED (рис. 2, адаптировано по [21]).

При анализе данных различных исследований по применению ППОАК у пожилых пациентов с ФП обращает внимание исследование ROCKET AF, в которое было включено наибольшее число пожилых пациентов старше 75 лет с высоким риском развития инсульта (средняя оценка по CHADS₂ 3,7 балла; рис. 3) [22–25]. Профиль

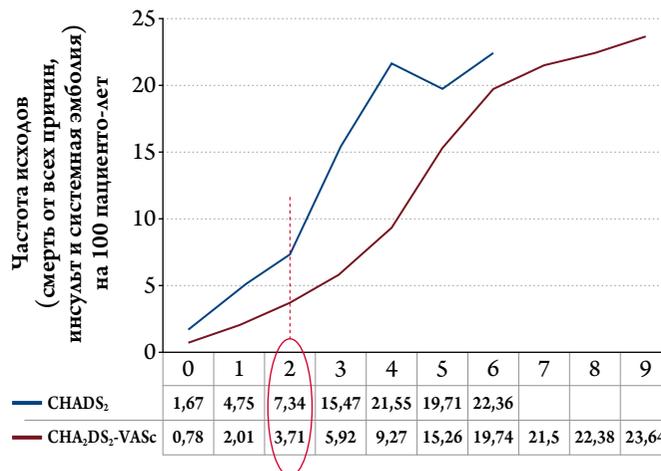


Рис. 4. Частота исходов в зависимости от балльной оценки по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc.

риска у пожилых пациентов с ФП в исследовании ROCKET AF совпадает с характеристиками пациентов с ФП в российской клинической практике [26].

Согласно данным регистра РЕКВАЗА, типичный российский пациент с ФП имеет высокий риск развития инсульта (средняя оценка по CHA₂DS₂-VASc 4,6±1,6 балла) и большое количество сопутствующих заболеваний [24]. По результатам исследований по тестированию шкал CHADS₂, частота исходов (смерть от всех причин, инсульт и системная эмболия) резко возрастает у пациентов с оценкой ≥2 баллов по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc (рис. 4, адаптировано по [37]). При выборе ППОАК важно убедиться в том, что его эффективность и безопасность в клинических исследованиях изучались у пациентов с соответствующим риском развития таких исходов, чтобы получить ожидаемый терапевтический эффект в клинической практике.

Каждый из зарегистрированных в России ППОАК изучался в подгруппе пожилых пациентов с ФП при подгрупповых анализах РКИ [22–25]. По результатам под-

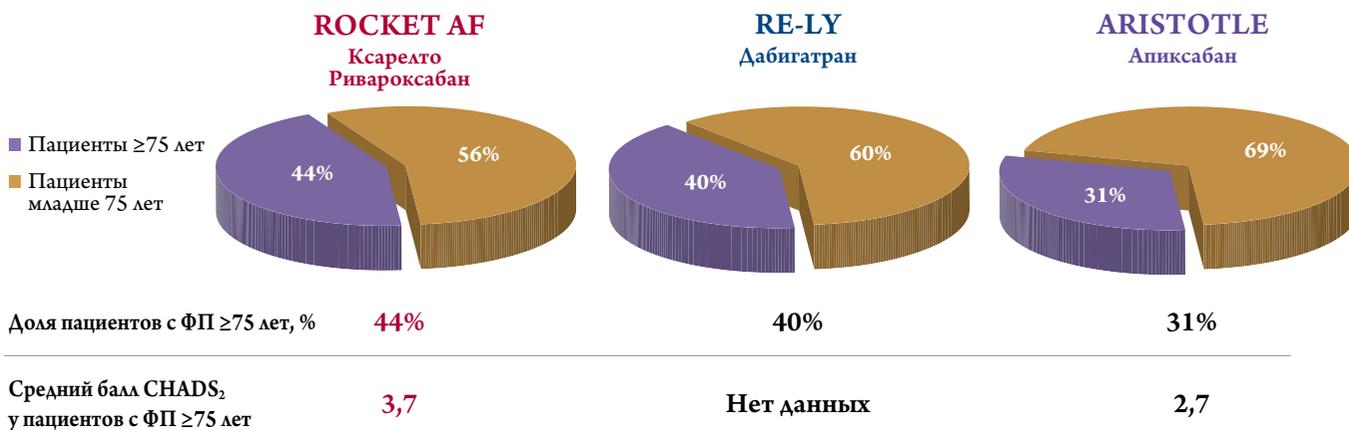


Рис. 3. Распределение пациентов с ФП ≥75 лет в регистрационных исследованиях ППОАК (% от всей популяции) [23–25].

ФП – фибрилляция предсердий; ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты.

группового анализа ROCKET AF ривароксабан показал сопоставимые с варфарином эффективность и безопасность в отношении частоты развития инсультов/системных эмболий и больших кровотечений у пациентов с ФП в возрасте как ≥ 75 лет, так и < 75 лет. В подгрупповом анализе RE-LY дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки не уступал варфарину по эффективности, а дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки превосходил варфарин по эффективности в отношении частоты развития инсультов/системных эмболий, независимо от возраста пациентов. Частота больших кровотечений на фоне терапии дабигатраном 110 мг или 150 мг 2 раза в сутки у пациентов с ФП ≥ 75 лет была сопоставима с варфарином, а у пациентов < 75 лет – была более низкой на фоне терапии обеими дозами дабигатрана в сравнении с варфарином. У пациентов в возрасте ≥ 75 или < 75 лет в исследовании ARISTOTLE апиксабан продемонстрировал превосходящую в сравнении с варфарином эффективность и безопасность в отношении частоты развития инсультов/системных эмболий и больших кровотечений. При рассмотрении результатов различных подгрупповых анализов необходимо обращать внимание на исходные риски развития инсульта и кровотечений у пожилых пациентов с ФП, во многом определяющие продемонстрированную эффективность и безопасность ППОАК. Так, в исследовании ROCKET AF было включено больше коморбидных пожилых пациентов и больных с нарушением функции почек, чем в другие исследования ППОАК. Средняя оценка по шкале CHADS₂ в популяции пожилых пациентов с ФП в исследовании ROCKET AF составила 3,7 балла, в то время как у пожилых пациентов с ФП в исследовании ARISTOTLE – только 2,7 балла (рис. 5). Для подгруппы пожилых пациентов в исследовании RE-LY средняя оценка по шкале CHADS₂ не опубликована. Следует также отметить, что в исследовании ROCKET AF были включены пациенты с более высоким риском кровотечения по шкале HAS-BLED. Доля пациентов с оценкой по HAS-BLED ≥ 3 балла в исследованиях ROCKET AF и ARISTOTLE составила 61,7 и 23% соответственно. Таким образом, терапевтический эффект ривароксабана доказан даже для популяции пожилых коморбидных пациентов с ФП и высоким риском неблагоприятных исходов.

Рандомизированные клинические исследования характеризуются контролируемыми условиями с заранее оговоренными характеристиками пациентов и ограниченной продолжительностью последующего наблюдения. Данные повседневной клинической практики обычно охватывают более широкий круг пациентов и дают ценную информацию об эффективности и безопасности препаратов в реальных условиях. Интерес именно к реальной ситуации применения антикоагулянтной

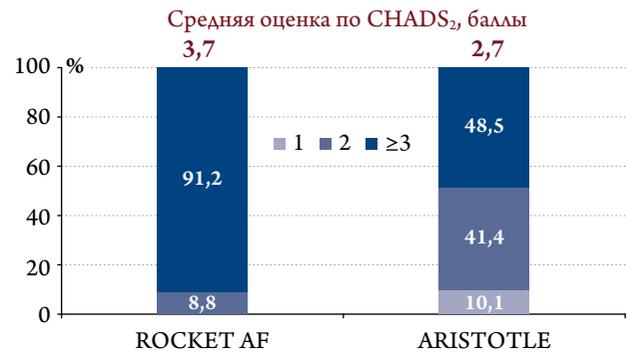


Рис. 5. Доля пациентов старше 75 лет с различной оценкой по шкале CHADS₂ в исследованиях ROCKET AF и ARISTOTLE.

терапии при ФП у пожилых пациентов для профилактики тромбозэмболических осложнений столь высок, что в 2017 г. на конференции Американской ассоциации сердца были представлены результаты ретроспективного анализа С. I. Coleman и соавт., которые подтверждают эффективность и безопасность применения ривароксабана у пожилых пациентов с ФП в возрасте 80 лет и старше (рис. 6) [27]. В группе ривароксабана по сравнению с группой варфарина показано статистически значимое снижение относительного риска развития инсульта/системных эмболий на 39%. Частота больших кровотечений на фоне терапии ривароксабаном и варфарином была сопоставима. На фоне терапии ривароксабаном наблюдалась тенденция к снижению частоты развития геморрагических инсультов и внутричерепных кровотечений в сравнении с варфарином.

В начале 2018 г. были получены обнадеживающие данные по эффективности и безопасности ППОАК у пациентов с ФП старше 90 лет [28]. Результаты крупного ретроспективного анализа клинического исследова-

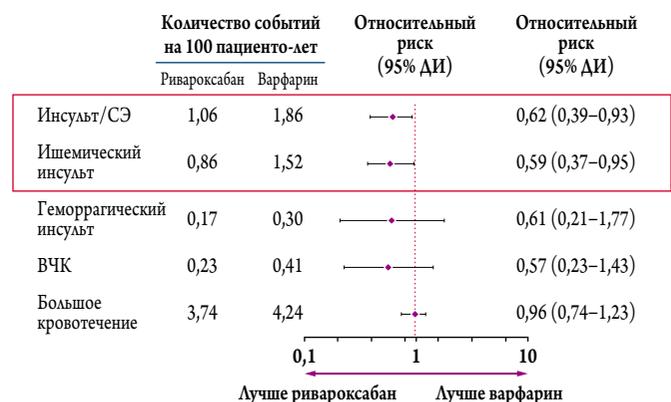


Рис. 6. Эффективность и безопасность применения ривароксабана у пожилых пациентов с ФП.

ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал, СЭ – системная эмболия; ВЧК – внутричерепное кровотечение; ФП – фибрилляция предсердий.

ния в Тайване, включавшего более 15 000 больных с ФП, показали, что терапия ППОАК не уступает варфарину по эффективности в отношении профилактики инсульта при статистически значимом снижении частоты внутричерепных кровотечений. Частота больших кровотечений была сопоставима при терапии варфарином и ППОАК. Дальнейшее изучение применения ППОАК у очень пожилых пациентов с ФП представляется актуальным в связи с увеличением среднего возраста больных.

Таким образом, по результатам изложенного материала следует подвести некоторые итоги: пациентам с ФП в возрасте 65 лет и старше обязательно назначение антикоагулянтов (варфарин или ППОАК); ППОАК – это эффективная и безопасная альтернатива антагонистам витамина К у пациентов пожилого возраста с ФП. Необходимо отметить, что нельзя сделать вывод, какой из препаратов лучше, только сравнив результаты исследований, необходимо оценивать популяцию пациентов в исследованиях: в исследовании ROCKET AF было включено наибольшее число пожилых пациентов старше 75 лет и пациентов с высоким риском развития инсульта и кровотечений; эффективность и безопасность ривароксабана не зависят от возраста и сохраняются у пациентов старше 75 лет; ривароксабан демонстрирует сопоставимую с варфарином частоту развития тромбоэмболических осложнений и больших кровотечений у пациентов с ФП в возрасте старше 75 лет.

Следующая проблема, которая требует обсуждения – это назначение необоснованно низких доз антикоагулянтов у пожилых пациентов с ФП. При анализе распределения пациентов, получающих сниженную дозу ППОАК (в отсутствие почечного критерия снижения дозы), было выявлено, что пожилые пациенты и пациенты с высоким риском кровотечений чаще получают необоснованно низкую дозу ППОАК в клинической практике [29]. Назначение необоснованно сниженных доз ППОАК, вероятнее всего, вызвано опасениями врача в отношении риска кровотечений у пожилых пациентов с ФП. Однако некорректное применение препарата может приводить к негативным последствиям для пациента.

По результатам анализа данных, полученных у 14 865 пациентов с ФП, начавших терапию апиксабаном, дабигатраном или ривароксабаном в период с октября 2010 г. по сентябрь 2015 г. (база данных США Optum Labs Data Warehouse), необоснованное снижение дозы апиксабана с 5 мг 2 раза в сутки до 2,5 мг 2 раза в сутки может приводить почти к пятикратному увеличению риска развития инсульта в сравнении со стандартной дозой при сопоставимой частоте кровотечений. Однако ривароксабан сохранял свой профиль безопасности и эффективности даже при необоснованном снижении дозы в клинической практике (рис. 7, адаптировано по [29]).

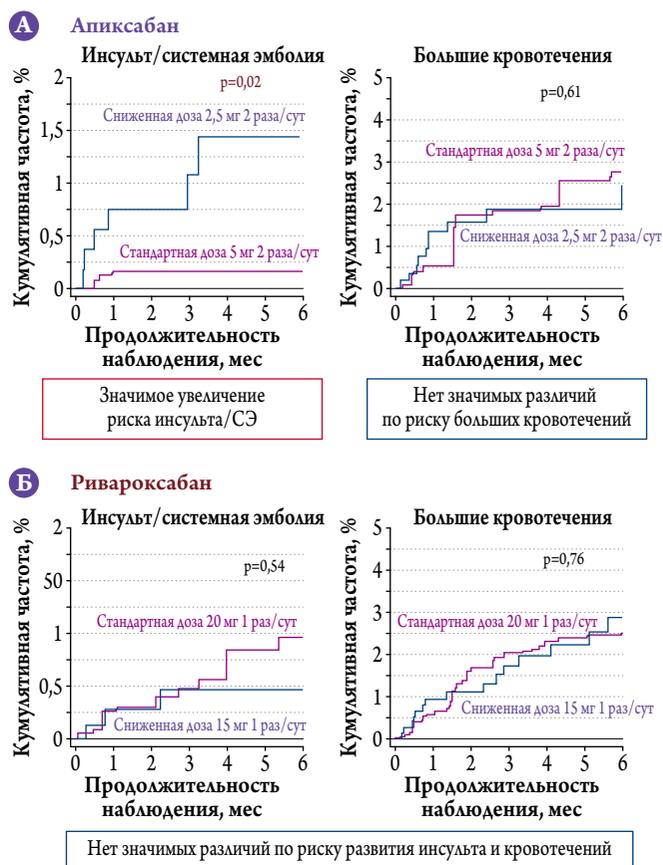


Рис. 7. Частота развития инсультов и больших кровотечений при терапии низкими дозами апиксабана (А) и ривароксабана (Б).

По данным ретроспективного анализа трех датских национальных регистров (включены 55 644 пациента с ФП, из них апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки принимали 4 400 пациентов, дабигатран 110 мг 2 раза в сутки – 8 875 пациентов, ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки – 3 476, варфарин – 38 893), в течение года наблюдения апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки (при корректном выборе дозы) ассоциировался с более высокой (взвешенной) частотой развития ишемического инсульта/системной эмболии (4,8%), тогда как у дабигатрана, ривароксабана и варфарина частота их развития составила 3,3; 3,5 и 3,7% соответственно (рис. 8, адаптировано по [30]).

Таким образом, существуют данные, указывающие на то, что терапия апиксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки уступает варфарину в эффективности даже при наличии показаний к снижению дозы. Учитывая ограниченный опыт применения апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов с ФП в регистрационном исследовании (4,7% пациентов в группе апиксабана в ARISTOTLE), следует признать, что эффективность и безопасность сниженной дозы апиксабана требуют дальнейшего изучения.

Достаточно важным вопросом в лечении пожилых пациентов является приверженность к терапии. В нескольких европейских странах был проведен опрос более 1000 боль-

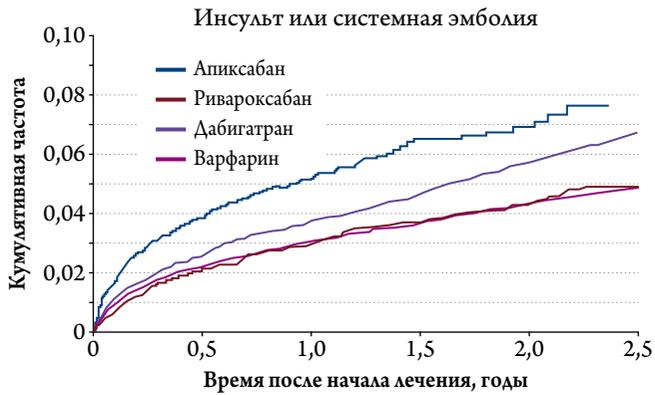


Рис. 8. Частота развития инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП на фоне терапии низкими дозами антикоагулянтов.

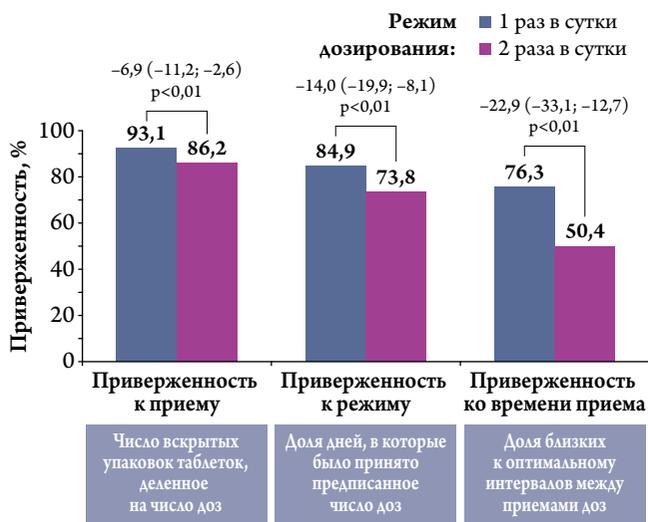


Рис. 9. Мета-анализ 29 исследований сердечно-сосудистых препаратов с различной кратностью приема.

ных с ФП для оценки их отношения к антикоагулянтной терапии [31]. Около 60% респондентов сообщили, что хотели бы отказаться от мониторинга международного нормализованного отношения, а 55% – положительно оценили отсутствие необходимости в подборе дозы ППОАК. При этом 81% респондентов отдали предпочтение приему препарата один раз в сутки. О важности кратности приема лекарственных средств для приверженности к лечению свидетельствуют и результаты других исследований. С. Coleman и соавт. [32] при регрессионном мета-анализе 29 исследований (рис. 9, адаптировано по [32]) показали, что прием 1 раз в сутки лекарственных средств для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний повышает приверженность к назначенной терапии на 51%. При применении сердечно-сосудистых препаратов 2 или 3 раза в день приверженность к лечению была значительно ниже ($p < 0,01$), чем при их приеме 1 раз в день. В то же время приверженность к приему препаратов, которые необходимо принимать 2 или 3 раза в день, была сопоставимой. В связи с этим сле-

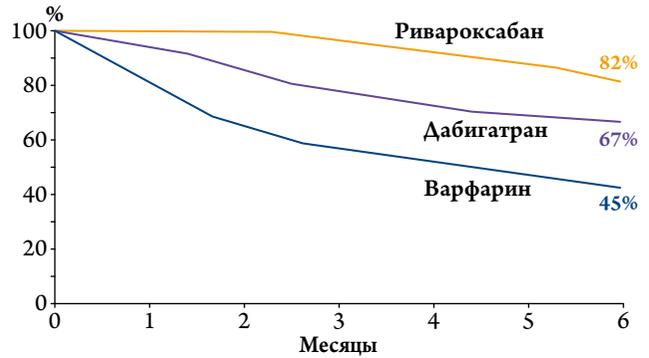


Рис. 10. Приверженность (%) к лечению ривароксабаном, дабиغاتраном и варфарином.

дует максимально «упрощать» схему лечения и по возможности избегать полипрагмазии [33].

Среди зарегистрированных на территории России ППОАК только ривароксабан предназначен для приема 1 раз в день, в то время как дабиगतран и апиксабан назначают 2 раза в день для профилактики инсульта при ФП. Соответственно, в клинической практике можно ожидать более высокой приверженности к лечению ривароксабаном, что подтверждается результатами некоторых исследований. А. Diamantopoulos и соавт. [34] с помощью моделирования оценивали возможное влияние увеличения приверженности к лечению антикоагулянтами на их эффективность в профилактике ишемического инсульта у больных с ФП. При построении модели авторы использовали результаты оценки приверженности к антикоагулянтной терапии, полученные в клинической практике в США и Германии. Расчеты показали, что доля больных, продолжающих прием варфарина, дабиगतрана и ривароксабана, через 6 мес составит 45, 67 и 82% соответственно (рис. 10, адаптировано по [34]). При применении варфарина за этот срок может развиваться 140 случаев ишемического инсульта при пересчете на 10 000 пациентов с ФП. Переход на дабиगतран или ривароксабан в той же когорте приведет к сокращению числа случаев ишемического инсульта до 101–138 и 81–120 соответственно.

Таким образом, это исследование показало прямую связь между приверженностью к антикоагулянтной терапии и ее эффективностью в профилактике неблагоприятных исходов у больных с ФП, а также несомненные преимущества ривароксабана.

Высокая приверженность к терапии ривароксабаном была подтверждена в исследовании XANTUS. Исследование XANTUS представляет собой международное проспективное неконтролируемое наблюдательное исследование, разработанное с целью оценки безопасности и эффективности ривароксабана в отношении профилактики инсульта у 6784 пациентов с неклапанной ФП из 311 центров в Европе, Канаде и Израиле в повседневной клинической практике. Данные, полученные в иссле-

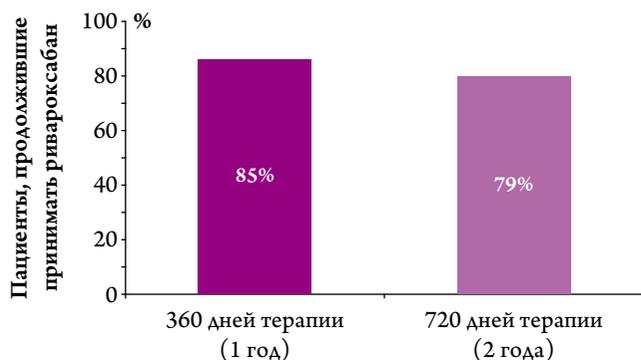


Рис. 11. Число пациентов (%), продолжающих принимать ривароксабан в течение 1 и 2 лет.

довании XANTUS, соответствуют результатам РКИ III фазы ROCKET AF и данным других наблюдательных исследований, имеющих различный дизайн, что подтверждает предсказуемые благоприятные профили безопасности и эффективности ривароксабана в повседневной клинической практике. Помимо этого, в исследовании XANTUS была подтверждена высокая приверженность к терапии ривароксабаном. Отмечались высокие показатели постоянства терапии и удовлетворенности лечением (80% пациентов продолжали принимать препарат в течение года, 75% пациентов были удовлетворены/очень удовлетворены лечением). По данным проспективного Дрезденского регистра (1 204 пациента с ФП), более 78% пациентов продолжают принимать ривароксабан через 2 года терапии (рис. 11, адаптировано по [35]).

По результатам анализа базы данных Quintiles/IMS Health Real-World Data Adjudicated Claim, в которую были включены пациенты с ФП, принимающие апиксабан, дабигатран или варфарин, вероятность прекращения лечения ривароксабаном в любые сроки (3, 6, 9 и 12 мес) была достоверно ниже, чем при приеме остальных антикоагулянтов ($p < 0,05$). Доля пациентов, продолжавших прием ривароксабана через год, была выше, чем при приеме апиксабана, дабигатрана или варфарина (рис. 12, адаптировано по [36]).

Information about the author:

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 Shakaryants Gayane. A. – MD.
 E-mail: shakaryants@bk.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. January C. T., Wann L. S., Alpert J. S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol 2014. DOI: 10.1016/j.jacc. 2014.03.022.
2. Turakhia M., Solomon M. D., Jhaveri M. et al. Burden, timing, and relationship of cardiovascular hospitalization to mortality among Medicare beneficiaries with newly diagnosed atrial fibrillation. Am Heart J 2013;166:573–80.

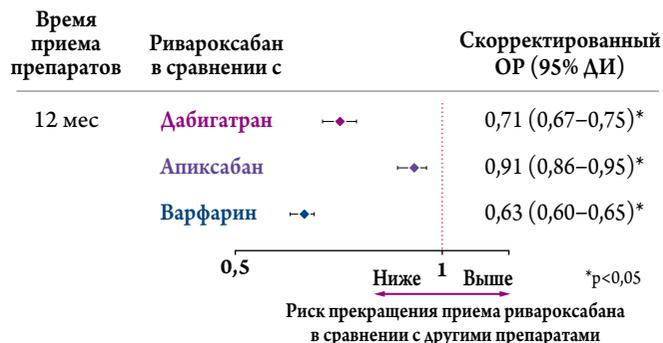


Рис. 12. Вероятность прекращения лечения ривароксабаном в сравнении с другими антикоагулянтами.

ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Заключение

В заключение следует подчеркнуть важность назначения антикоагулянтной терапии пожилым пациентам с фибрилляцией предсердий ввиду повышения риска развития неблагоприятных исходов. Данные, полученные при проведении клинических исследований, мета-анализов и представленные в статье, свидетельствуют о высокой гипокоагуляционной эффективности и безопасности применения ривароксабана у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий даже при необоснованном снижении дозы препарата. Ривароксабан был изучен у коморбидных пожилых больных с фибрилляцией предсердий, имеющих высокий риск развития инсульта и кровотечений, что отличает его от других прямых пероральных антикоагулянтов. Высокая приверженность к лечению ривароксабаном может быть следствием благоприятного профиля эффективности и безопасности препарата в клинической практике. В связи с постоянным ростом в общей популяции доли лиц пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий клинические преимущества ривароксабана определяют возможность его широкого использования у данной категории пациентов.

5. Rizos T., Guntner J., Jenetzky E. et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke* 2012;43:2689–2694.
6. Gladstone D.J., Spring M., Dorian P. et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014;370:2467–2477.
7. Friberg L., Engdahl J., Frykman V. et al. Population screening of 75- and 76-year-old men and women for silent atrial fibrillation (STROKESTOP). *Europace* 2013;15:135–140.
8. Kaleschke G., Hoffmann B., Drewitz I. et al. Prospective, multicentre validation of a simple, patient-operated electrocardiographic system for the detection of arrhythmias and electrocardiographic changes. *Europace* 2009;11:1362–1368.
9. Barrett P.M., Komatireddy R., Haaser S. et al. Comparison of 24-hour Holter monitoring with 14-day novel adhesive patch electrocardiographic monitoring. *Am J Med* 2014;127:95: e11–97.
10. Medkov V.M. Demography. Moscow: Infra-M 2003. Russian (Медков В.М. Демография. М.: Инфра-М; 2003).
11. Fox K.A., Eagle K.A., Gore J.M. et al. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009 – GRACE. *Heart* 2010;96:1095–1101.
12. Healey J., Oldgren J., Parekh A. et al. Global variations in the 1-year rates of death and stroke in 15,432 patients presenting to the emergency department with atrial fibrillation in 47 countries: The RE-LY AF Registry; 2012; Munich, Germany.
13. Piccini J.P., Holmes D.N., Ollis D.M. et al. Patterns of atrial fibrillation and treatment strategies vary according to provider specialty across community practice settings: findings from the ORBIT-AF Registry. *Circulation* 2011;124: A16415.
14. Runihina N.K., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V. et al. Methodical recommendations for management of patients with senile asthenia for primary care physicians. Developers: The Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Separate structural unit “Russian gerontological scientific and clinical center”, 2016. Russian (Рунихина Н.К., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В. и др. Методические рекомендации по ведению пациентов со старческой астенией для врачей первичного звена здравоохранения. Разработчики: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр», 2016).
15. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37 (38):2893–2962
16. 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. DOI:10.1161/01.STR.22.8.983.
17. Hutten B.A., Lensing A.W., Kraaijenhagen R.A., Prins M.H. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging* 1999;14:303–312.
18. Fang M.C., Go A.S., Hylek E.M. et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141:745–752.
19. Levi M., Hovingh G.K., Cannegieter S.C. Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based. *Blood* 2008;111:4471–4476.
20. DiMarco J.P., Flaker G., Waldo A.L. et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Observations from the AFFIRM Study. *Am Heart J* 2005;149:650–656.
21. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Circulation* 2012;125:2298–2307.
22. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
23. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared With Warfarin Among Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;130:138–146.
24. Halvorsen S., Atar D., Yang H. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35 (28):1864–1872.
25. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J. et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363–2372.
26. Boytsov S.A., Lukyanov M.M., Yakushin S.S. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant, cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014;13 (6):44–50. <https://DOI.org/10.15829/1728-8800-2014-6-3-8>. Russian (Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13 (6):44–50. <https://DOI.org/10.15829/1728-8800-2014-6-3-827>).
27. Coleman C.I., Weeda E.R., Nguyen E. et al. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients 80+ Years of Age with Nonvalvular Atrial Fibrillation. Abstract S3173 presented at the 2017 Scientific Sessions of the American Heart Association (AHA), 11–15 November 2017, Anaheim, CA, USA.
28. Chao T.-F., Liu C.-J., Lin Y.-J. et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation – A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2018; CIRCULATION AHA. 117.031658.
29. Yao X., Shah N.D., Sangaralingham L.R. et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2779–2790.
30. Nielsen P.B., Skjøth F., Søgaard M. et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017;356: j510. DOI:10.1136/bmj.j510.
31. Zamorano J.L., Greiner W., Sandberg A. et al. Patient preferences for chronic treatment for stroke prevention: results from the European Patients survey in Atrial Fibrillation (EUPS-AF). Annual Congress of the European Society of Cardiology, Munich, 2012.
32. Coleman C.I., Roberts M.S., Sobieraj D.M. et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin* 2012;28 (5):669–680.
33. Moiseyev S.V. Adherence to anticoagulant therapy: problems and solutions. *Clinical Pharmacology and Therapy* 2014;23 (4):23–28. Russian (Моисеев С.В. Приверженность к антикоагулянтной терапии: проблемы и пути решения. Клиническая фармакология и терапия 2014;23 (4):23–28).
34. Diamantopoulos A., Forster F., Evers T. Real-life treatment persistence with newer oral anticoagulants and potential strokes avoided in patients with atrial fibrillation. ESC Congress 2013, poster P519.
35. Hecker J., Marten S., Keller L. et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost* 2016;115 (5):939–949. DOI: 10.1160/TH15-10-0840.
36. McHorney C.A., Ashton V., Laliberte F. et al. ACC 2017, Washington, DC, USA, 17–19 March 2017; Poster 1252–12306.
37. Ng K.H., Hart R.G., Eikelboom S.W. Anticoagulation in Patients Ages more 75 years with Atrial Fibrillation: Role of Novel Oral Anticoagulants. *Cardiol Ther* 2013;2 (2):135–149.

Поступила 12.04.18 (Received 12.04.18)