

Канорский С. Г.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Краснодар, Россия

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ: УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ И ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Больные с фибрилляцией предсердий (ФП) старческого возраста подвержены большому риску тромбоэмболии и кровотечения, чем более молодые пациенты. Три прямых пероральных антикоагулянта (ПОАК) – аликсабан, дабигатран и ривароксабан зарегистрированы в Российской Федерации и широко назначаются для предотвращения инсульта у пациентов с ФП. Применение ПОАК у больных с ФП старческого возраста требует учета особенностей пациентов, клинических ситуаций и свойств отдельных препаратов для достижения баланса эффективности и безопасности, комплексной защиты при проведении антикоагулянтной терапии. Согласно исследованиям реальной клинической практики ПОАК могут иметь преимущества в сравнении с варфарином (снижение риска переломов, сахарного диабета, деменции). Приверженность и постоянство лечения ПОАК важны для обеспечения его результативности, особенно у людей старческого возраста. Результаты клинических исследований и исследований реальной клинической практики подтверждают, что ривароксабан может создавать комплексную защиту пожилого пациента с ФП, которая обеспечивается благоприятными показателями эффективности и безопасности, положительным влиянием на риски коронарных событий и риски ухудшения функции почек, а дозирование ривароксабана 1 раз в сутки способствует улучшению приверженности лечению и постоянству терапии.

Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; старческий возраст; прямые пероральные антикоагулянты; режим дозирования; приверженность
Для цитирования	Kanorski S.G. Atrial fibrillation in old age: risk management and features of the use of direct oral anticoagulants. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(6):79–87. [Russian: Канорский С.Г. Фибрилляция предсердий в старческом возрасте: управление рисками и особенности применения прямых пероральных антикоагулянтов. <i>Кардиология</i> . 2021;61(6):79–87]
Автор для переписки	Канорский Сергей Григорьевич. E-mail: kanorskysg@mail.ru

Введение

Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), не являющиеся антагонистами витамина К, все шире применяются для предотвращения инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). В отличие от антагонистов витамина К (АВК) эти препараты имеют заранее установленные дозы и режим приема, не требуют мониторинга коагуляции. Три ПОАК – аликсабан, дабигатран и ривароксабан зарегистрированы в Российской Федерации для предупреждения тромбоэмболий при ФП после подтверждения высокой эффективности и безопасности в сравнении с АВК в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) фазы III [1–3].

Согласно прогнозам распространенность ФП значительно возрастет в будущем по причине наблюдающегося увеличения продолжительности жизни населения и доли людей пожилого (65–74 года) и старческого (75–89 лет) возраста в популяции [4]. В этой связи возрастет актуальность проблемы лечения пациентов старческого возраста с ФП, которые подвержены большому риску ишемических осложнений и кровотечений, чем более молодые пациенты [5]. Хотя ПОАК имеют лучший профиль безопасности по сравнению с АВК варфарином, пациенты старческого возраста часто не получают эту более современную антикоагулянтную терапию из-за предпола-

гаемого риска кровотечения или несоблюдения пациентом назначенного режима лечения [6].

Целью обзора литературы является обобщение доказательной базы и особенностей использования ПОАК у больных старческого возраста с ФП.

Особенности антикоагулянтной терапии в пожилом и старческом возрасте

Использование антикоагулянтов у больных старческого возраста необходимо для профилактики инсульта при ФП. Возраст является независимым фактором риска неблагоприятных исходов у пациентов с ФП, от него существенно зависит риск тромбоэмболии, оцениваемый по шкале CHA₂DS₂-VASc [7]. Проведение антикоагулянтной терапии дополнительно осложняется тем, что пожилой и старческий возраст является фактором риска кровотечения. Пациенты старческого возраста подвержены риску падений, часто имеют более низкую массу тела по сравнению с более молодыми людьми, гипоальбуминемии. В старческом возрасте изменяется соотношение мышечной и жировой ткани в организме – доля первой снижается, а второй увеличивается. Люди старческого возраста чаще имеют много сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, когнитивные нарушения и деменция),

принимают комбинации лекарственных средств, создающие риск лекарственного взаимодействия, зависимы от лиц, осуществляющих уход, у них затруднен регулярный контроль международного нормализованного отношения [6]. Совокупность перечисленных факторов вызывает необходимость комплексного подхода к лечению пациентов с ФП старческого возраста, что официально рекомендовано как Европейским обществом кардиологов, так и российскими экспертами [8, 9].

Хотя нельзя недооценивать риски применения ПОАК у людей старческого возраста, следует помнить, что возрастное увеличение частоты тромбоэмболических событий у пациентов с ФП при отсутствии терапии пероральными антикоагулянтами (ПОАК) перевешивает риск кровотечения [10]. Польза от приема ПОАК при ФП повышается с возрастом, что применимо также и для пациентов старше 90 лет [11].

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ФП 2020 года риск кровотечений, в отсутствие абсолютных противопоказаний к ПОАК, не должен сам по себе влиять на решение о назначении терапии ПОАК для профилактики инсульта (класс III).

Для снижения риска кровотечений эксперты предлагают выявлять и устранять изменяемые факторы риска кровотечений у всех пациентов с ФП (класс I) [9].

Эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов у больных старческого возраста с фибрилляцией предсердий

Антитромбоцитарные средства не рекомендуются для профилактики инсульта у пациентов с ФП вне зависимости от возраста [8, 9], поскольку уступают варфарину в эффективности при сопоставимой безопасности. ПОАК имеют в целом лучшее соотношение риска и пользы в сравнении с варфарином [1–3]. При применении ПОАК у пациентов с ФП старческого возраста особое внимание уделяется безопасности лечения.

Пациенты старческого возраста участвовали в крупных рандомизированных клинических исследованиях ПОАК в сравнении с варфарином. Из-за установленного в исследовании RE-LY высокого риска кровотечения [12] у пациентов старше 80 лет дабигатран рекомендовано применять в сниженной дозе [13]. В исследовании ARISTOTLE при применении апиксабана не было выявлено различий между возрастными группами по критерию безопасности [14].

В рандомизированном исследовании ROCKET-AF участвовало наибольшее число больных с ФП в возрасте ≥ 75 лет – 44%. Среди пациентов, включенных в рандомизированные исследования ПОАК, наибольший риск ин-

сульта наблюдался именно в исследовании ROCKET-AF, и это лучше всего соответствует характеристикам типичного больного с ФП, который приходит на прием к российскому врачу [15, 16]. В популяции «в соответствии с проводимым лечением» ривароксабан снижал риск инсульта и системной эмболии на 21% в сравнении с варфарином (отношение рисков (ОР) 0,79 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,65 до 0,95; $p=0,02$ для гипотезы о большей эффективности ривароксабана) [3]. При этом лечение ривароксабаном сопровождалось высокими показателями безопасности в сравнении с варфарином: риск кровотечений из жизненно важных органов был ниже на 31% (ОР 0,69 при 95% ДИ от 0,53 до 0,91; $p=0,007$), внутричерепных кровотечений – на 33% ниже (ОР 0,67 при 95% ДИ от 0,47 до 0,93; $p=0,02$), смертельных кровотечений – на 50% ниже (ОР 0,50 при 95% ДИ от 0,31 до 0,79; $p=0,003$). Заранее запланированный анализ результатов лечения пациентов с ФП разных возрастных групп показал, что у пациентов в возрасте ≥ 75 лет одновременно повышались частота инсульта и больших кровотечений в сравнении с более молодыми (<75 лет) больными, но не наблюдалось различий между возрастными группами в отношении эффективности и безопасности ривароксабана против варфарина [17]. В субанализе исследования ROCKET-AF у больных с ФП (средний возраст 79 лет) и умеренно сниженной функцией почек (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) терапия ривароксабаном по сравнению с варфарином продемонстрировала эффективность в отношении профилактики инсульта (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,63 до 1,17), а также сопровождалась меньшим риском фатальных кровотечений (ОР 0,39 при 95% ДИ от 0,15 до 0,99). Анализ чистой клинической выгоды от предотвращения ишемического инсульта, большого/опасного для жизни кровотечения, в том числе внутричерепного кровоизлияния, и смертности от всех причин показал большую пользу ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов старческого возраста, по сравнению с более молодыми [18].

Таким образом, у пациентов с ФП старческого возраста представляется разумным вместо АВК использовать ПОАК, в большей степени снижающие риск инсульта у больных в возрасте ≥ 75 лет, чем <75 лет [19].

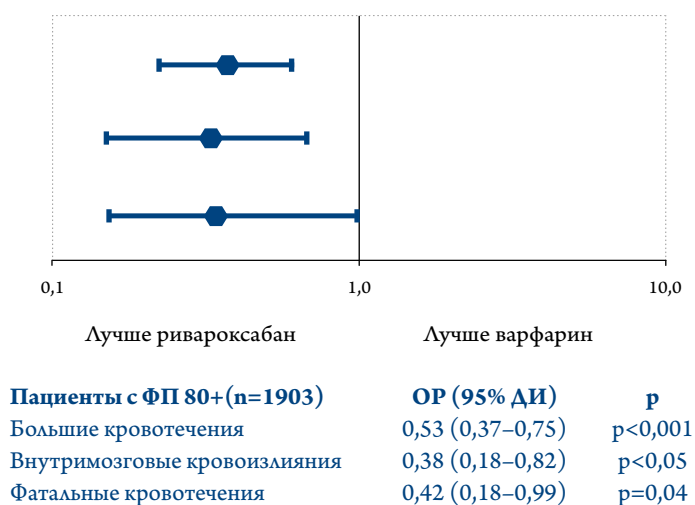
Проспективные исследования реальной клинической практики PREFER in AF и PREFER in AF PROLONGATION, сравнивавшие ПОАК с АВК, суммарно включали 3825 пациентов старческого возраста с ФП [10]. Частота комбинированной конечной точки (большое кровотечение и ишемические сердечно-сосудистые события) составляла 6,6% в год в группе ПОАК по сравнению с 9,1% в год в группе АВК (ОР 0,71 при 95% ДИ от 0,51 до 0,99; $p=0,042$). Эти данные подтверждают безопасность ПОАК у больных с ФП старческого возрас-

та, но целесообразны дальнейшие исследования подобной направленности.

Представляют интерес результаты двух недавних исследований ривароксабана у пациентов старческого возраста.

В первом из них – ретроспективном исследовании баз данных страховых заявок, проведенном на Тайване, принял участие 15 361 пациент с ФП, получавший пероральные антикоагулянты, в возрасте ≥ 85 лет с очень высоким риском эмболических (CHA₂DS₂-VASc 5,8 баллов) и геморрагических (HAS-BLED 3,7 баллов) осложнений. Группы сравнения были сбалансированы по основным вмешивающимся факторам, способным исказить результаты исследования, с помощью метода идеального уравнивания (propensity score matching). У больных, получавших ривароксабан, регистрировалось снижение риска ишемического инсульта на 22%, внутримозгового кровоизлияния – на 55%, смерти от любой причины – на 44%, суммы неблагоприятных событий (большое кровотечение, внутримозговое кровоизлияние, смерть от любой причины) на 36% по сравнению с варфарином ($p < 0,05$ для всех сравнений). В этом же исследовании лечение дабигатраном или апиксабаном не сопровождалось статистически значимым снижением риска ишемического инсульта в сравнении с приемом варфарина [20]. До недавнего времени для принятия решения об антикоагулянтной терапии пациентов старческого возраста можно было использовать преимущественно данные ретроспективных анализов, имеющих ряд недостатков и уступающих по уровню доказательности данным проспективного характера. В настоящий момент в единственном для ПОАК проспективном наблюдательном когортном исследовании SAFIR AC получены результаты безопасности применения ривароксабана в сравнении с АВК у гериатрических пациентов с ФП. Полученные результаты дополняют данные, полученные в РКИ ПОАК для малопредставленной популяции очень пожилых пациентов с ФП: критерием включения являлся возраст от 80 лет, и почти каждый четвертый больной в этой работе был старше 90 лет [21]. Исследование проводилось в 33 гериатрических центрах Франции, участники получали терапию ривароксабаном ($n=995$) или АВК ($n=908$). У пациентов отмечались крайне высокие индекс коморбидности и риск инсульта. В результате риск большого кровотечения оказался значительно ниже у больных, получавших ривароксабан (7,4/100 пациенто-лет), по сравнению с пациентами, принимавшими АВК (14,6/100 пациенто-лет). После коррекции влияния ряда вмешивающихся факторов с помощью модели пропорциональных рисков риск большого кровотечения при применении ривароксабана был на 47% ниже (ОР 0,53 при 95% ДИ от 0,37 до 0,75; $p < 0,001$). Внутримозговое кровоизлияние у больных, получавших ривароксабан, так-

Рисунок 1. Профиль безопасности применения ривароксабана у пациентов с ФП старческого возраста согласно результатам исследования SAFIR AC [21]



Частота событий представлена с помощью модели регрессии Кокса с коррекцией по возрасту, полу, расчетной скорости клубочковой фильтрации и индексу коморбидности Чарльсона. ФП – фибрилляция предсердий; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

же возникало реже (1,3/100 пациенто-лет), чем у пациентов, получавших АВК (4,0/100 пациенто-лет); скорректированный риск был ниже на 62% (ОР 0,38 при 95% ДИ от 0,18 до 0,82; $p < 0,05$). Следует отметить статистически значимо меньший риск развития фатальных кровотечений (на 58%; ОР 0,42 при 95% ДИ от 0,18 до 0,99, $p = 0,04$), тенденцию к снижению риска инсульта (ОР 0,62, 95% ДИ от 0,29 до 1,33) и общей смертности (ОР 0,81, 95% ДИ от 0,65 до 1,01) при лечении ривароксабаном в сравнении с терапией АВК, достигавшиеся в наиболее уязвимой популяции пациентов с ФП (рис. 1).

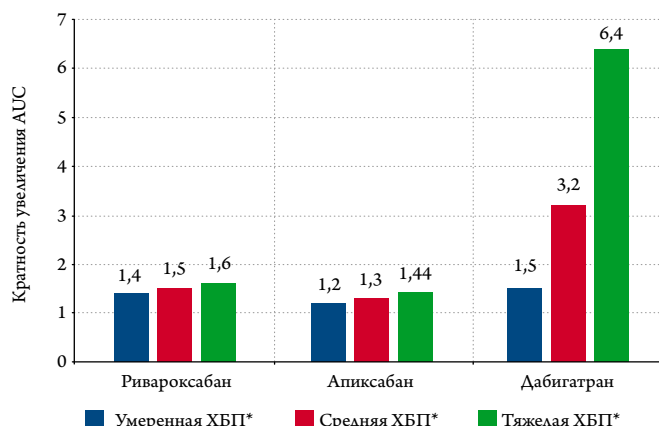
ФП и коморбидные состояния: какие есть возможности для всесторонней защиты пациента при применении антикоагулянтной терапии?

Одна из распространенных патологий у больных с ФП старческого возраста – хроническая болезнь почек, которая ассоциируется с повышенным риском как тромботических событий, так и кровотечений. ПОАК могут принести пользу пациентам с ФП старческого возраста с умеренным снижением функции почек. Тем не менее беспокойство в такой ситуации вполне обосновано, потому что некоторые ПОАК, например, дабигатран, преимущественно выводятся через почки, а недостаточная элиминация препарата у пациента с хронической болезнью почек может приводить к его накоплению и повышению риска кровотечения. Ингибиторы Ха фактора в меньшей степени выводятся через почки, хотя требуется корректировка их дозы в соответствии с функцией почек (табл. 1, рис. 2) [13, 22–24].

Кроме вопроса безопасности терапии пациентов с ФП и хронической болезнью почек, важной является задача предотвращения прогрессирования ухудшения функции почек. В обновлении американских рекомендаций по ФП упоминается возможность уменьшения риска ухудшения функции при лечении ПОАК (в особенности ривароксабаном и дабигатраном) по сравнению с варфарином [25]. Основой для этого послужили результаты ретроспективного анализа базы данных Market Scan о 6670 больных с ФП (средний возраст 73 года), у которых только при применении ривароксабана наблюдалось уменьшение частоты случаев снижения скорости клубочковой фильтрации на $\geq 30\%$ (ОР 0,73 при 95% ДИ от 0,62 до 0,87; $p < 0,001$), удвоения уровня креатинина сыворотки (ОР 0,46 при 95% ДИ от 0,28 до 0,75; $p < 0,01$) и острого повреждения почек (ОР 0,69 при 95% ДИ от 0,57 до 0,84; $p < 0,001$) по сравнению с использованием варфарина. При применении дабигатрана было показано влияние на снижение скорости клубочковой фильтрации на $> 30\%$ и острого почечного повреждения, апиксабан не показал статистической значимости по данным исходам в сравнении с варфарином [26]. В многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании у пациентов с ФП и хронической болезнью почек 4-й стадии ($n=109$) наблюдались разнонаправленные изменения показателей функции почек (клиренс креатинина, скорость клубочковой фильтрации) при лечении ривароксабаном (улучшение) или варфарином (ухудшение) с достижением значительных различий ($p < 0,001$) в пользу ПОАК в среднем через 18 месяцев наблюдения [27].

Для пациентов старческого возраста с ФП характерно увеличение риска не только инсульта, но и других сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных атеросклерозом. Наблюдение за 77752 пациентами с диагностированным атеросклерозом или факторами его риска и ФП в течение 4 лет позволило установить, что суммарный риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, ишемический инсульт) повышался по мере увеличения количества баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc [28]. Это указывает на предпочтительное проведение антикоагулянтной терапии, способной предупредить не только инсульт, но и коронарные осложнения. В крупных мета-анализах продемонстрировано снижение риска инфаркта миокарда/острого коронарного синдрома при лечении ривароксабаном по сравнению с другими антикоагулянтами или плацебо на 18–22% [29–31]. А. Tornqvist с соавт. [32] проанализировали 12 рандомизированных исследований варфарина и ПОАК с участием 100 524 пациентов и пришли к заключению о том, что ривароксабан является ПОАК выбора для предупреждения инфаркта миокарда. В ретроспективном исследовании С. I. Coleman с соавт. [33] у больных с ФП и ишемической болезнью сердца и/или за-

Рисунок 2. Кратность увеличения AUC при различных степенях почечной недостаточности по сравнению с нормальной функцией почек при применении различных ПОАК [13, 22, 23]



* Степень нарушения функции почек в зависимости от уровня клиренса креатинина на основании инструкций по применению AUC (Area Under Curve) – площадь под кривой концентрации. ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты, ХБП – хроническая болезнь почек.

болеванием периферических артерий лечение ривароксабаном в дозе 15–20 мг 1 раз в сутки ($n=3257$) по сравнению с приемом варфарина ($n=5046$) сопровождалось снижением суммарной частоты тромботических сосудистых событий (ишемический инсульт, инфаркт миокарда или необходимость реваскуляризации/обширной ампутации нижних конечностей) на 32% (95% ДИ: от 8 до 50%) без увеличения риска большого кровотечения.

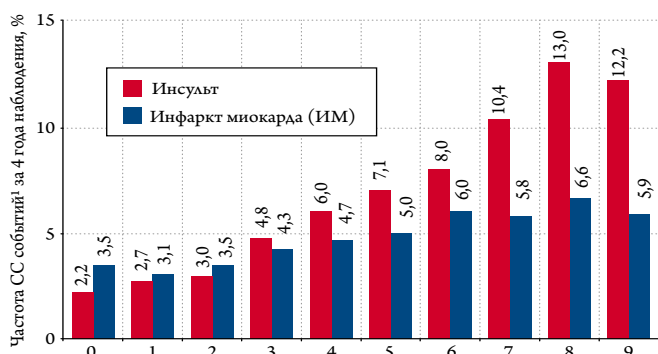
После длительной терапии варфарином, создающей дефицит витамина К в организме, переход на прием ривароксабана может вызвать быстрое восстановление уровня витамина К и снижение жесткости артерий. В многоцентровом проспективном исследовании у пациентов с ФП (средний возраст 74 года), получавших АВК в среднем 90 ± 87 месяцев, после рандомизации проводилось лечение ривароксабаном ($n=38$) или АВК ($n=39$). Через 3 месяца отмечалось замедление плече-лодыжечной скорости распространения пульсовой волны только в группе ривароксабана ($p=0,02$) [34].

Витамин К предположительно обладает антидиабетогенным эффектом [35], что согласуется с результатами ретроспективного когортного исследования Н. К. Huang с соавт. [36] у 10 746 больных с ФП. В течение среднего

Таблица 1. Выведение ПОАК через почки [24]

Показатель	Ривароксабан	Апиксабан	Дабигатран
Процент выведения действующего вещества в неизменном виде через почки	35%	27%	80%

Рисунок 3. Частота развития СС событий¹ у пациентов с ФП и атеросклеротическим заболеванием или факторами риска атеросклероза² [28]



¹ – СС смерть, ИМ или ишемический инсульт; ² – установленная ишемическая болезнь сердца; инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе или заболевание периферических артерий; или ≥ 3 другими факторами риска атеросклероза, такими как сахарный диабет, диабетическая нефропатия, артериальная гипертензия, пожилой возраст (≥ 65 лет для мужчин и ≥ 70 лет для женщин), стеноз сонных артерий, гиперхолестеринемия, курение. ФП – фибрилляция предсердий; СС – сердечно-сосудистый; ИМ – инфаркт миокарда.

периода наблюдения 2,4 года лечение ПОАК ассоциировалось с меньшим риском развития сахарного диабета, по сравнению с приемом варфарина (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,68 до 0,94; $p=0,007$). При этом наибольшее преимущество ПОАК отмечалось у пациентов в возрасте ≥ 65 лет (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,62 до 0,89; $p=0,002$) и пациентов с высокой приверженностью к лечению (ОР 0,70 при 95% ДИ от 0,58 до 0,84; $p<0,001$).

Антикоагулянтная терапия и гериатрические синдромы

Среди пациентов старческого возраста распространены гериатрические синдромы, которые могут приводить к развитию старческой астении, отражающей нарушения во многих органах и системах, приводящие к потере резервов адаптации и поддержания гомеостаза [37]. По данным регистра ORBIT-AF ($n=9974$), больные с ФП и старческой астенией реже получали лечение ПОАК, чем не имевшие старческой астении (3,5% против 6,0% соответственно; $p=0,0005$) [38]. Вероятно, это происходило из-за предположения о более высоком риске кровотечения среди пациентов со старческой астенией, и возможность использования ПОАК у такого контингента больных требует дальнейшего изучения. Известны результаты ретроспективного исследования лечения пациентов с ФП и старческой астенией различными ПОАК или варфарином в течение 2 лет [39]. В отличие от аписабана и дабигатрана, ривароксабан ($n=5270$) в сравнении с варфарином существенно уменьшал риск инсульта или системной эмболии (ОР 0,68 при 95% ДИ от 0,49 до 0,95) без повышения риска больших кровотечений (ОР 1,07 при 95% ДИ от 0,81 до 1,32).

Высказывались опасения по поводу использования ПОАК у пациентов старческого возраста из-за возможности летальных исходов в результате падений. Однако в исследовании травмы головы у пожилых пациентов ($n=1365$) обнаруживалась более низкая частота внутричерепных кровоизлияний на фоне приема ПОАК по сравнению с варфарином [40]. Эксперты Европейской ассоциации сердечного ритма в своем недавнем документе подчеркивают, что, как и старческая астения, риск падений относится к потенциально модифицируемым факторам риска, который не должен быть причиной отмены или назначения антикоагулянтной терапии [24]. Коррекция этих факторов возможна с помощью соответствующих мероприятий, в частности, мультидисциплинарной оценки риска, лечения поддающейся коррекции патологии, таких профилактических вмешательств, как специальные упражнения, оценка домашней среды и т. д. [8, 9]. С использованием аналитической модели принятия решений Markov установлено, что пациенту с ФП, получающему АВК, необходимо упасть 295 раз для того, чтобы риск развития субдуральной гематомы превысил преимущества, полученные в результате антикоагулянтной терапии [41]. Из-за сравнительно меньшего риска внутричерепного кровотечения во время лечения ПОАК соответствующее расчетное количество падений окажется еще большим. Следовательно, повышенная вероятность падения не должна являться ограничивающим фактором при выборе оптимальной антитромботической терапии у пациентов с ФП старческого возраста.

Не только старческий возраст, но и дефицит витамина К предрасполагают к развитию остеопороза [42]. В когортном исследовании с использованием базы данных Market Scan у 167275 пожилых пациентов с ФП при лечении ПОАК по сравнению с применением варфарина наблюдалось снижение риска переломов, потребовавших госпитализации (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,79 до 0,96; $p=0,007$), и всех переломов, диагностированных по клиническим признакам (ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,88 до 0,98; $p=0,009$) [43]. По-видимому, варфарин, являясь АВК, нарушает минерализацию костей и способствует остеопорозу. ПОАК имеют иной механизм действия, не связанный с антагонизмом к витамину К, поэтому не нарушают метаболизм костной ткани [44]. Авторы другого ретроспективного когортного исследования также наблюдали снижение риска остеопороза у больных с ФП, получавших ПОАК ($n=8504$), по сравнению с пациентами, принимавшими варфарин ($n=8504$) (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,68 до 0,97; $p=0,024$) [45]. В этой работе частота остеопороза была статистически значимо ниже у пациентов, получавших терапию ривароксабаном и аписабаном, но не дабигатраном, что может указывать

на преимущество ПОАК, относящихся к ингибиторам фактора Ха.

В старческом возрасте нередко диагностируется деменция, а наличие ФП повышает риск ее развития в результате макро-, микроэмболии сосудов мозга, ухудшения церебральной гемодинамики, что позволяет надеяться на благоприятный эффект раннего применения ПОАК [46]. В наблюдательном исследовании с участием 53 236 больных с ФП (средний возраст 70,7 лет), исходно не имевших деменции, она диагностировалась у 2194 человек в течение среднего периода наблюдения в 20,2 месяца. Лечение ПОАК по сравнению с приемом варфарина сопровождалось меньшей частотой развития деменции (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,69 до 0,90; $p=0,001$) [47].

Приверженность к терапии и постоянство лечения

Приверженность к ПОАК и постоянство их приема в долгосрочной перспективе – критически важные факторы результативности современной антикоагулянтной терапии, необходимые для получения пациентами максимальной пользы от эффективных методов лечения, основанных на доказательствах [24]. Приверженность определяется как добровольное активное участие пациента в сотрудничестве с медицинским работником в ходе лечения (прием лекарств, соблюдение диеты и/или изменение образа жизни) для получения желаемого результата терапии. Согласно общепринятым представлениям, пациент признается приверженным к лечению, если принимает назначенное лекарственное средство >80% дней в течение определенного периода времени [48]. Постоянство отражает продолжительность времени от начала до прекращения приема препарата [49].

Сообщалось о плохой приверженности к терапии варфарином, что существенно влияло на определявшиеся показатели антикоагуляции [50]. По данным регистра больных с ФП пожилого и старческого возраста в Германии ($n=7265$), показатель постоянства приема оказался значительно выше у пациентов, получавших ривароксабан, по сравнению с принимавшими варфарин через 180 дней (66,0% против 58,1%; $p<0,001$) и через 360 дней (53,1% против 25,5%; $p<0,001$) после начала терапии [51].

Недостаточная приверженность способна серьезно снижать потенциальные преимущества ПОАК в эффективности лечения. Решающее значение для достижения высокой приверженности к терапии играют обеспечение надлежащего информирования пациента о вариантах лечения, разъяснение его цели, назначенной схемы и возможных последствий ее несоблюдения, регулярный контроль соблюдения больным врачебных рекомендаций.

Даже в случае развития кардиоэмболического инсульта у пациента с ФП адекватная приверженность к лече-

нию ПОАК ассоциируется с уменьшением тяжести инсульта при поступлении в стационар и улучшением функционального результата при выписке [52]. М. Alberts с соавт. [53] при среднем периоде наблюдения 27 месяцев отмечали снижение риска инсульта на 19% (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,68 до 0,96), в том числе тяжелого инсульта (балл по шкале тяжести инсульта NIHSS 16–42) на 48% (ОР 0,52 при 95% ДИ от 0,33 до 0,82), у больных с ФП, получавших ривароксабан ($n=6876$), по сравнению с принимавшими варфарин ($n=13597$). Кроме того, в случаях развития инсульта смертность за первые 30 дней оказывалась на 59% ниже (ОР 0,41 при 95% ДИ от 0,28 до 0,60) в группе ривароксабана.

Рекомендованная частота приема лекарственных средств является одним из важных факторов приверженности к лечению. Процент принятых доз препарата обычно выше при меньшей частоте необходимых приемов в сутки, и простые схемы дозирования, как правило, предпочтительнее для больных. Поскольку соблюдение назначенного режима лечения способно повлиять на отдаленные исходы, логично предполагать, что ПОАК с однократным приемом в сутки может улучшить результаты профилактики инсульта у пациентов с ФП. В канадском исследовании изучались предпочтения пациентов с ФП ($n=266$) и врачей ($n=178$) при выборе ПОАК для профилактики инсульта. Врачи называли предпочтительным антикоагулянтом ривароксабан, а пациенты наиболее высоко оценивали в лекарственном средстве однократный прием в сутки и благоприятный профиль безопасности, что позволяло надеяться на постоянство терапии. Наибольшая приверженность к лечению наблюдалась после назначения препаратов с приемом 1 раз в сутки (ривароксабан, варфарин) [54]. Более высокая приверженность к лечению при режиме приема ПОАК 1 раз в сутки отмечалась в ряде других работ [55–57], причем упоминалось преимущество ингибиторов фактора Ха по сравнению с дабигатраном, часто вызывавшим диспепсию [58].

Заключение

Проведенные клинические исследования показали, что пациенты с ФП старческого возраста получают пользу от терапии антикоагулянтами, так как у большинства из них риск тромбоэмболии преобладает над риском кровотечения. При этом ПОАК более предпочтительны для профилактики инсульта у пациентов с ФП, чем АВК, так как они имеют ряд клинических и практических преимуществ.

Среди ПОАК выделяется ривароксабан, изученный у пожилых пациентов с ФП, имеющих наибольшие, среди популяций исследований других ПОАК, риски инсульта и кровотечений. При применении в такой «тяжелой»

популяции терапия ривароксабаном продемонстрировала возможность защиты пациентов с ФП пожилого и старческого возраста от инсульта и системных эмболий со значительно меньшим риском развития жизнеугрожающих и смертельных кровотечений по сравнению с варфарином, даже при сопутствующей хронической болезни почек. Высокие показатели безопасности ривароксабана, отмечавшиеся в рандомизированных контролируемых исследованиях, были дополнены уникальными данными реальной клинической практики.

Более того, в отличие от других ПОАК, применение ривароксабана может помочь обеспечить всестороннюю

защиту пациентов с ФП пожилого и старческого возраста, которая, кроме профилактики инсульта, включает снижение риска развития инфаркта миокарда и ухудшения почечных исходов, а также достижение высокой приверженности терапии с помощью однократного режима дозирования и календарной упаковки, что напрямую связано с результатами лечения.

Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке АО «Байер» (PP-XAR RU-0765-1).

Статья поступила 19.03.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Calaway CW et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254–743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950
- Morillo CA, Banerjee A, Perel P, Wood D, Jouven X. Atrial fibrillation: the current epidemic. *Journal of geriatric cardiology*. 2017;14(3):195–203. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.011
- Benedetti G, Neccia M, Agati L. Direct oral anticoagulants use in elderly patients with non valvular atrial fibrillation: state of evidence. *Minerva Cardioangiologica*. 2018;66(3):301–13. DOI: 10.23736/S0026-4725.17.04553-4
- Lip GYH, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263–72. DOI: 10.1378/chest.09-1584
- Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recommendations: Atrial fibrillation and flutter in adults. (CR382). Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/382_1. 2020. [Russian: Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. (КР382). 2020. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/382_1]
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- Patti G, Lucerna M, Pecan L, Siller-Matula JM, Cavallari I, Kirchhof P et al. Thromboembolic Risk, Bleeding Outcomes and Effect of Different Antithrombotic Strategies in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Sub-Analysis From the PREFER in AF (PREvention of FThromboembolic Events–European Registry in Atrial Fibrillation). *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(7):e005657. DOI: 10.1161/JAHA.117.005657
- Chao T-F, Liu C-J, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2018;138(1):37–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031658
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared with Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation Clinical Perspective: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363–72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747
- Pradaxa®. Instructions for use. Av. at: https://medi.ru/instrukciya/pradaksa_10471/. [Russian: Прадакса®. Инструкция по применению. Доступно на: https://medi.ru/instrukciya/pradaksa_10471/]
- Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal*. 2014;35(28):1864–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu046
- Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., Vorobyev A.N., Zagrebelnyy A.V. et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of “atrial fibrillation” in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(4):366–77. [Russian: Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом “фибрилляция предсердий” в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4):366–77]. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377
- Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Tolpygina S.N., Voronina V.P., Dmitrieva N.A., Lerman O.V. et al. Main factors of adherence to new oral anticoagulants and its dynamics in outpatients with nonvalvular atrial fibrillation: results of the ANTEY study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):211–9. [Russian: Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Лерман О.В. и др. Основные факторы приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов и ее динамика у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра: результаты исследования АНТЕЙ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):211–9]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2680
- Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared with Warfarin Among Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa In-

- hibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130(2):138–46. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008
18. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European Heart Journal*. 2011;32(19):2387–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr342
19. Caldeira D, Nunes-Ferreira A, Rodrigues R, Vicente E, Pinto FJ, Ferreira JJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2019; 81: 209–14. DOI: 10.1016/j.archger.2018.12.013
20. Tsai C, Liao J, Chen S, Jiang Y, Chen T, Chao T. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in AF patients ≥ 85 years. *European Journal of Clinical Investigation*. 2021;51(6): e13488. DOI: 10.1111/eci.13488
21. Hanon O, Vidal J-S, Pisica-Donose G, Orvoën G, David J-P, Chaussade E et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2020; heartjnl-2020-317923. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317923
22. Xarelto® 15/20 mg. Instructions for use. Av. at: https://medi.ru/instrukciya/ksarelto-20_12600/. [Russian: Ксарелто® 15/20 мг. Инструкция по применению. Доступно на: https://medi.ru/instrukciya/ksarelto-20_12600/]
23. Eliquis® 5 mg. Instructions for use. Av. at: https://medi.ru/instrukciya/elikvis5mg_16589/. [Russian: Эликвис® 5 мг. Инструкция по применению. Доступно на: https://medi.ru/instrukciya/elikvis5mg_16589/]
24. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haesler KG et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*. 2021; euab065. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/europace/euab065
25. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2): e125–51. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665
26. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(21):2621–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087
27. Chashkina M.I., Andreev D.A., Kozlovskaya N.L., Salpagarova Z.K., Suvorov A.Yu., Suchkova S.A. et al. Safety performance of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Kardiologiya*. 2020;60(11):94–100. [Russian: Чашкина М.И., Андреев Д.А., Козловская Н.Л., Салпагарова З.К., Суворов А.Ю., Сучкова С.А. и др. Показатели безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. *Кардиология*. 2020;60(11):94–100]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1322
28. Miao B, Hernandez AV, Roman YM, Alberts MJ, Coleman CI, Baker WL. Four-year incidence of major adverse cardiovascular events in patients with atherosclerosis and atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*. 2020;43(5):S24–31. DOI: 10.1002/clc.23344
29. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592
30. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok C.S. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;78(4):707–17. DOI: 10.1111/bcp.12376
31. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, Biondi-Zoccai G, Lichstein E, Mukherjee D. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coronary Artery Disease*. 2013;24(8):628–35. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000031
32. Tornøys A, Kehl D, D'Ascenzo F, Komócsi A. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Long-Term Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2016;58(5):483–94. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.12.001
33. Coleman CI, Baker WL, Meinecke A-K, Eriksson D, Martinez BK, Bunz TJ et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary or peripheral artery disease. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020;6(3):159–66. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz047
34. Ikari Y, Saito F, Kiyooka T, Nagaoka M, Kimura M, Furuki T et al. Switching from Warfarin to rivaroxaban induces sufficiency of vitamin K and reduction of arterial stiffness in patients with atrial fibrillation. *Heart and Vessels*. 2020;35(12):1727–33. DOI: 10.1007/s00380-020-01651-8
35. Varsamis NA, Christou GA, Kiortsis DN. A critical review of the effects of vitamin K on glucose and lipid homeostasis: its potential role in the prevention and management of type 2 diabetes. *Hormones*. 2021; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s42000-020-00268-w
36. Huang H, Liu PP, Lin S, Hsu J, Peng CC, Munir KM et al. Risk of developing diabetes in patients with atrial fibrillation taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants or warfarin: A nationwide cohort study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;23(2):499–507. DOI: 10.1111/dom.14243
37. Díez-Villanueva P, Alfonso F. Atrial fibrillation in the elderly. *Journal of geriatric cardiology*. 2019;16(1):49–53. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.01.005
38. Steinberg BA, Holmes DN, Piccini JP, Ansell J, Chang P, Fonarow GC et al. Early Adoption of Dabigatran and Its Dosing in US Patients with Atrial Fibrillation: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(6): e000535. DOI: 10.1161/JAHA.113.000535
39. Martinez BK, Sood NA, Bunz TJ, Coleman CI. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(8):e008643. DOI: 10.1161/JAHA.118.008643
40. Scotti P, Séguin C, Lo BWY, de Guise E, Troquet J-M, Marcoux J. Antithrombotic agents and traumatic brain injury in the elderly population: hemorrhage patterns and outcomes. *Journal of Neurosurgery*. 2020;133(2):486–95. DOI: 10.3171/2019.4.JNS19252
41. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159(7):677–85. PMID: 10218746
42. Fusaro M, Cianciolo G, Brandi ML, Ferrari S, Nickolas TL, Tripepi G et al. Vitamin K and Osteoporosis. *Nutrients*. 2020;12(12):3625. DOI: 10.3390/nu12123625
43. Lutsey PL, Norby FL, Ensrud KE, MacLehose RF, Diem SJ, Chen LY et al. Association of Anticoagulant Therapy with Risk of Fracture Among Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(2):245–53. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.5679
44. Tufano A, Coppola A, Contaldi P, Franchini M, Minno G. Oral Anticoagulant Drugs and the Risk of Osteoporosis: New Anticoagulants Better than Old? *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2015;41(04):382–8. DOI: 10.1055/s-0034-1543999
45. Huang H, Liu PP, Hsu J, Lin S, Peng CC, Wang J et al. Risk of Osteoporosis in Patients with Atrial Fibrillation Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(2): e013845. DOI: 10.1161/JAHA.119.013845
46. Bunch TJ. Atrial Fibrillation and Dementia. *Circulation*. 2020;142(7):618–20. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045866

47. Kim D, Yang P-S, Jang E, Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S et al. Association of anticoagulant therapy with risk of dementia among patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23(2):184–95. DOI: 10.1093/europace/eaal192
48. Mentias A, Heller E, Vaughan Sarrazin M. Comparative Effectiveness of Rivaroxaban, Apixaban, and Warfarin in Atrial Fibrillation Patients with Polypharmacy. *Stroke*. 2020;51(7):2076–86. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029541
49. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value in Health*. 2008;11(1):44–7. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
50. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GYH, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117(2):209–18. DOI: 10.1160/TH16-10-0757
51. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(8):1150–7. DOI: 10.1093/europace/euv421
52. Yamashiro K, Kurita N, Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, Hira K et al. Adequate Adherence to Direct Oral Anticoagulant is Associated with Reduced Ischemic Stroke Severity in Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019;28(6):1773–80. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.019
53. Alberts M, Chen Y-W, Lin JH, Kogan E, Twyman K, Milentijevic D. Risks of Stroke and Mortality in Atrial Fibrillation Patients Treated with Rivaroxaban and Warfarin. *Stroke*. 2020;51(2):549–55. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025554
54. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, Purdham D, Ciaccia A, Connors S. Values and Preferences of Physicians and Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(6):747–53. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.09.023
55. Wilke T, Meinecke A-K, Schaefer B, Buchwald S, Eriksson D, Müller S. Patient Preferences for Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Stroke Prevention: A Multicountry Discrete Choice Experiment. *Cardiology Research and Practice*. 2019;2019: 5719624. DOI: 10.1155/2019/5719624
56. Rossi AP, Facchinetti R, Ferrari E, Nori N, Sant S, Masciocchi E et al. Predictors of self-reported adherence to direct oral anticoagulation in a population of elderly men and women with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018;46(2):139–44. DOI: 10.1007/s11239-018-1679-1
57. Hwang J, Han S, Bae H-J, Jun S-W, Choi S-W, Lee C-H et al. NO-AC Adherence of Patients with Atrial Fibrillation in the Real World: Dosing Frequency Matters? *Thrombosis and Haemostasis*. 2020;120(2):306–13. DOI: 10.1055/s-0039-1697954
58. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2020;13(3): e005969. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969