Возможности применения ривароксабана у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий: данные рандомизированных исследований и реальной клинической практики

Наталья Михайловна Воробьева*, Ольга Николаевна Ткачева

Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

В обзорной статье рассматриваются возможности применения ривароксабана у пожилых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Приводятся результаты рандомизированного исследования ROCKET-AF, включая анализ подгрупп у пациентов старше 75 лет. Обсуждаются проблема необоснованного назначения низких доз антикоагулянтов в реальной клинической практике и вопросы приверженности пациентов к антикоагулянтной терапии. Представлены результаты двух недавних исследований реальной клинической практики, выполненных у пациентов в возрасте старше 80 и 85 лет соответственно и демонстрирующих благоприятный профиль эффективности и безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином в данных возрастных подгруппах. Так, у пациентов старше 80 лет ривароксабан снижал риск инсульта/системных эмболий на 38% и ишемического инсульта на 41% при сопоставимом риске крупных кровотечений. В другом исследовании у пациентов старше 85 лет в группе ривароксабана отмечены снижение риска смерти от всех причин на 11%, тенденция к снижению риска большого кровотечения на 10% и острого коронарного синдрома на 14% при схожем риске инсульта/системных эмболий, клинически значимого малого кровотечения и комбинированной конечной точки (инсульт/системные эмболии, большое кровотечение, смерть от всех причин).

Ключевые слова: ривароксабан, фибрилляция предсердий, пожилой пациент, антикоагулянты.

Для цитирования: Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Возможности применения ривароксабана у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий: данные рандомизированных исследований и реальной клинической практики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):575-582. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-575-582

Possibilities of Using Rivaroxaban in Elderly Patients with Atrial Fibrillation: Data from Randomized Studies and Real Clinical Practice

Natalya M. Vorobyeva*, Olga N. Tkacheva
Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

The possibility of rivaroxaban using in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation is discussed in the review. The results of ROCKET-AF randomized trial, including subgroup analysis in patients older than 75 years, are presented. The problem of unreasonable prescription of low doses of anticoagulants in real clinical practice and questions of adherence of patients to anticoagulant therapy are discussed. The results of two recent studies of actual clinical practice performed in patients over the age of 80 and 85 years, respectively, are presented as well as favorable profile of the efficacy and safety of rivaroxaban in these age groups. Rivaroxaban reduced the risk of stroke/systemic embolism by 38% and ischemic stroke by 41% with a comparable risk of major bleeding in patients older than 80 years. In another study, in patients older than 85 years in the rivaroxaban group, a 11% reduction in the risk of death from all causes, a reduction in the risk of major bleeding by 10% and an acute coronary syndrome by 14%, with similar risk of stroke/systemic embolism, clinically significant minor bleeding and a combined endpoint (stroke/systemic embolism, large bleeding, death from all causes) have been found.

Keywords: rivaroxaban, atrial fibrillation, elderly patient, anticoagulants.

For citation: Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Possibilities of Using Rivaroxaban in Elderly Patients with Atrial Fibrillation: Data from Randomized Studies and Real Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):575-582. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-575-582

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): natalyavorobjeva@mail.ru

Введение

Отличительной чертой последних десятилетий является глобальное постарение населения, т.е. повышение численности пожилых и старых людей, связанное как с увеличением продолжительности жизни, так и с улучшением качества оказания медицинской помощи. По прогнозам экспертов, к 2050 г. во всем мире доля лиц старше 60 лет удвоится с 11% до 22% и достигнет 2 млрд человек, а численность населения в возрасте 80 лет и старше увеличится почти в 4 раза [1]. Постарение населения сопровождается повышением частоты возраст-ассоциированных заболеваний, одним из которых является фибрилляция предсердий (ФП).

Возраст считается одним из наиболее значимых факторов риска возникновения ФП, а также фактором риска кардиоэмболического инсульта и системных эмболий (СЭ) у пациентов с наличием ФП. По некоторым данным [2-3], распространенность ФП составляет менее 0,1% у лиц в возрасте до 55 лет и 9-10% – у пациентов старше 80 лет. По результатам собственного

Received / Поступила: 13.07.2018
Accepted / Принята в печать: 20.07.2018

исследования, частота встречаемости ФП среди 283 пациентов в возрасте 75-98 лет (средний возраст 87 лет; 25% мужчин), проживающих в г. Москве и Московской области, была 27%. У больных ФП увеличение возраста на одну декаду приводит к повышению риска инсульта в 1,45 раза [4]. Помимо этого, пожилой возраст является и фактором риска кровотечений на фоне приема антикоагулянтов.

Значимое повышение риска тромбоза и кровотечений происходит после 65 лет, в связи с чем возраст ⩾65 лет входит во многие шкалы для оценки риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Например, шкалы HAS-BLED и CHA_2DS_2-VASc применяются у больных ФП для оценки риска кровотечений и инсульта соответственно. Примечательно, что в шкале HAS-BLED возраст >65 лет оценивается в 1 балл, а в CHA_2DS_2-VASc значимость возраста ранжирована: возрастному промежутку 65-74 года соответствует 1 балл, а возрасту ⩾75 лет – 2 балла. Это указывает на более весомый «вклад» возраста в риск тромбоза, нежели кровотечения, у лиц старше 75 лет. Такая интерпретация, конечно, достаточно условна, поскольку риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений зависит от многих факторов, а не только от возраста. Тем не менее, значение одного только возраста ⩾75 лет как фактора риска инсульта по шкале CHA_2DS_2-VASc уже соответствует высокому риску и имеет ту же градацию в баллах, что и инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, поэтому значимость пожилого возраста как фактора риска неблагоприятных событий нельзя недооценивать.

Потребность в назначении антикоагулянтов пожилым пациентам

Из-за более высокой распространенности ФП в пожилом возрасте потребность в назначении антикоагулянтов пожилым пациентам существенно выше, чем лицам молодого возраста. Учитывая более высокий риск инсульта, пожилые люди с большей вероятностью, чем молодые пациенты, извлекут пользу от антикоагулянтной терапии. Однако многие пожилые пациенты не получают антикоагулянты даже при наличии несомненных показаний и отсутствии явных противопоказаний. Наиболее частой причиной неназначения антикоагулянтов является опасность осложнений (прежде всего, геморрагических). В некоторых случаях отказ от назначения антикоагулянтов ничем не обоснован, ведь сам по себе пожилой возраст не является противопоказанием для их приема.

Исследования [5,6] продемонстрировали, что частота неблагоприятных событий (смерть от всех причин, инсульт/СЭ) резко возрастает у больных ФП с суммой баллов ⩾2 по шкалам $CHADS_2$ и CHA_2DS_2-VASc (табл. 1). При этом, как показало шведское когортное исследование [7] с участием 159013 больных ФП, получающих антикоагулянтную терапию, риск тромбоэмболических событий всегда выше, чем риск кровотечений, даже у пациентов с высоким риском последних. В этой же работе было установлено, что пациенты с высоким риском инсульта (CHA_2DS_2-VASc ⩾3) и кровотечения (HAS-BLED ⩾3), т. е. наиболее «тяжелая» категория пациентов, получают несомненную выгоду от антикоагулянтной терапии. Не стоит также забывать о необходимости в первую очередь защитить пациентов с ФП от тромбоэмболических событий.

При назначении антикоагулянтов пожилым пациентам следует не только оценивать риски инсульта и кровотечения, но и учитывать ряд особенностей пожилого возраста, таких как возрастные изменения в системе гемостаза, снижение функции печени и почек, высокая коморбидность, полипрагмазия и межлекарственные взаимодействия, низкая приверженность к лечению, сенсорные дефициты, высокий риск падений и бытовой травматизации, когнитивные нарушения (снижение памяти, внимания, интеллекта и др.). Для уменьшения осложнений антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов необходимо корректно подбирать дозу, регулярно оценивать функцию почек, проверять возможные лекарственные взаимодействия.

В настоящее время для профилактики инсульта/СЭ при ФП применяют антагонист витамина К варфарин

Table 1. Comparative frequency of adverse events in patients with atrial fibrillation in assessing the risk of stroke by the $CHADS_2$ and CHA_2DS_2-VASc scales [adapted from 5-6]

Таблица 1. Сравнительная частота неблагоприятных событий у больных ФП при оценке риска по шкалам $CHADS_2$ и CHA_2DS_2-VASc [адаптировано из 5–6]

Сумма баллов	Частота неблагоприятных событий* на 100 пациенто-лет	
	Шкала $CHADS_2$	Шкала CHA_2DS_2-VASc
0	1,67	0,78
1	4,75	2,01
2	7,34	3,71
3	15,47	5,92
4	21,55	9,27
5	19,71	15,26
6	22,36	19,74
7	-	21,50
8	-	22,38
9	-	23,64

*инсульт, системные эмболии, смерть от всех причин

ФП – фибрилляция предсердий

и так называемые «новые» антикоагулянты, которые в последнее время стали именовать пероральными антикоагулянтами прямого действия (ППОАК). К ним относят 4 препарата: ингибитор тромбина дабигатрана этексилат (далее – дабигатран) и ингибиторы фактора Ха ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (последний в нашей стране не зарегистрирован).

Возможности терапии пероральными антикоагулянтами прямого действия при фибрилляции предсердий по данным рандомизированных исследований

Возможности использования ППОАК при неклапанной ФП были изучены в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы: дабигатран – в RE-LY [8], ривароксабан – в ROCKET-AF [9], апиксабан – в ARISTOTLE [10], в которых каждый из ППОАК сравнили с варфарином. Исследования показали, что эффективность ППОАК в предотвращении инсульта/СЭ либо не уступает, либо превосходит таковую варфарина, а риск большого кровотечения сопоставим или ниже, чем при лечении варфарином, при этом все ППОАК снижали риск геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния.

Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой (80–100%) биодоступностью при приеме внутрь. Ривароксабан быстро всасывается; максимальная концентрация достигается через 2-4 ч после приема таблетки. При выведении ривароксабана из плазмы конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 ч у молодых пациентов, и от 11 до 13 ч – у лиц пожилого возраста. Около трети препарата выводится из организма в неизмененном виде посредством прямой почечной экскреции, что следует учитывать при назначении ривароксабана пациентам с нарушением функции почек. Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики ривароксабана не зависят от пола и возраста пациентов.

В исследовании ROCKET-AF [9] участвовали 14264 пациента (средний возраст 73 года; средний балл по шкале $CHADS_2$ 3,5), в т. ч. 6229 (44%) старше 75 лет. У всех больных, которые получили хотя бы одну дозу препарата и не допускали значительных отклонений от протокола исследований, ривароксабан [20 мг 1 раз в день (р/д); 15 мг 1 р/д при клиренсе креатинина (КК) 30-49 мл/мин] снижал риск инсульта/СЭ на 21% [относительный риск (ОР) 0,79; 95% доверительный интервал (95%ДИ) 0,66-0,96; p<0,001] при подобном риске большого или клинически значимого малого кровотечения (ОР 1,03; 95%ДИ 0,96-1,11; p=0,44) по сравнению с варфарином. При этом профили эффективности и безопасности ривароксабана не зависели от возраста пациентов.

В подгруппе больных в возрасте ⩾75 лет ривароксабан продемонстрировал тенденцию к снижению риска инсульта/СЭ на 20% (ОР 0,80; 95%ДИ 0,63-1,02) по сравнению с варфарином. У больных <75 лет ОР инсульта/СЭ составил 0,95 (95%ДИ 0,76-1,19) (p для взаимодействия = 0,31). Риск большого кровотечения также оказался схожим у пациентов в возрасте <75 лет (ОР 0,96; 95%ДИ 0,78-1,19) и ⩾75 лет (ОР 1,11; 95%ДИ 0,92-1,34) (p для взаимодействия = 0,34) и был сопоставим с таковым в группе варфарина [9, 11].

Нужно отметить, что во всех РКИ частота инсульта/СЭ и больших кровотечений оказалась выше у пациентов в возрасте ⩾75 лет, чем у лиц моложе 75 лет (табл. 2) [12]. Однако по представленным данным нельзя однозначно судить о том, какой из ППОАК является наиболее эффективным и безопасным у пожилых пациентов, поскольку популяции пациентов различались между исследованиями по многим характеристикам.

В каждом из РКИ участвовало значительное количество пожилых пациентов, доля которых варьировала от 31% до 44% от общего числа участников, а суммарная численность превысила 19000 человек. При этом наибольшая (44%) пропорция пациентов старше 75 лет оказалась в исследовании ROCKET-AF (в RE-LY 40%, в ARISTOTLE 31%). Очевидно, что существенная доля пожилых людей, имеющих более высокий риск тромбоза и кровотечения и отличающихся высокой коморбидностью, сказалась на том, что популяция па-

Table 2. The incidence of stroke/systemic embolism and major bleeding in patients with atrial fibrillation depending on the age [adapted from 12]

Таблица 2. Частота инсульта/СЭ и больших кровотечений у пациентов с ФП в зависимости от возраста [адаптировано из 12]

РКИ	Инсульт/СЭ (%/год)		Большие кровотечения (%/год)		Средний балл $CHADS_2$ у пациентов с ФП ⩾75 лет
	65-74 года	⩾75 лет	65-74 года	⩾75 лет	
RE-LY					
Дабигатран 150 мг	0,9	1,4	2,1	5,1	Нет данных
Варфарин	1,4	2,1	3,0	4,4	
ROCKET-AF					
Ривароксабан	2,0	2,3	2,7	4,9	3,7
Варфарин	2,1	2,9	2,8	4,4	
ARISTOTLE					
Апиксабан	1,2	1,6	2,0	3,3	2,7
Варфарин	1,7	2,2	2,8	5,2	

РКИ – рандомизированное клиническое исследование, ФП – фибрилляция предсердий, СЭ – системные эмболии
Результаты разных исследований, не подлежат прямому сравнению, имеются ограничения представленные в первоисточнике

Table 3. The proportion of patients with risk factors for stroke on the scale $CHADS_2$ in randomized clinical trials with direct oral anticoagulants [adapted from 8-10]

Таблица 3. Доля пациентов с факторами риска развития инсульта по шкале $CHADS_2$ в РКИ с ППОАК [адаптировано из 8-10]

Компоненты шкалы $CHADS_2$	% пациентов в РКИ		
	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE
C (Хроническая сердечная недостаточность)	32%	63%	35%
H (Артериальная гипертония)	79%	91%	87%
A (Возраст ⩾75 лет)	40%	44%	31%
D (Сахарный диабет)	23%	40%	25%
S (Инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе)	20%	55%	19%

ФП – фибрилляция предсердий, РКИ – рандомизированное клиническое исследование

циентов в ROCKET-AF в целом оказалась более «тяжелой», чем в других РКИ. Так, например, средний балл по шкале $CHADS_2$ составил 3,5 в ROCKET-AF против 2,2 и 2,1 в RE-LY и ARISTOTLE соответственно. Если доля больных артериальной гипертонией была примерно одинаковой во всех 3 РКИ, то пропорция пациентов с хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом и инсультом в анамнезе оказалась ощутимо больше в ROCKET-AF (табл. 3). Риск кровотечений по шкале HAS-BLED тоже был выше в ROCKET-AF по сравнению с ARISTOTLE: 0-1 балл – 7,5% против 41%, 2 балла – 30,7% против 36%, ⩾3 баллов – 61,7% против 23% [13,14]. Учитывая, что в РКИ обычно включают тщательно отобранных пациентов, их характеристики подчас могут существенно отличаться от таковых пациентов реальной клинической практики, т. к. в реальной практике врач, как правило, имеет дело с более «тяжелыми» пациентами с высокой распространенностью факторов риска, хронических заболеваний и повышенным риском осложнений. Поскольку участники исследования ROCKET-AF оказались значимо «тяжелее» пациентов из других РКИ с ППОАК, уместно предположить, что именно они наиболее близки по характеристикам к типичным российским пациентам с ФП в реальной практике врача.

Подгруппа пациентов старше 75 лет в ROCKET-AF также была более «тяжелой», чем пациенты того же возраста в ARISTOTLE (данные по пожилым пациентам в RE-LY не представлены). Средний балл по шкале $CHADS_2$ составил 3,7 в ROCKET-AF и 2,7 – в ARISTOTLE. При этом в ROCKET-AF только 8,8% пожилых людей имели 2 балла по $CHADS_2$, тогда как 91,2% – 3 и более баллов. В исследовании ARISTOTLE 10,1% пациентов набрали 1 балл по $CHADS_2$, 41,4% – 2 балла и 45,8% – 3 и более баллов. Поэтому вполне объяснимо, что в исследовании ROCKET-AF у коморбидных пациентов с более высоким риском инсульта и кровотечения ежегодная частота инсульта/СЭ оказалась несколько выше, чем в RE-LY и ARISTOTLE (2,3% против 1,4% и 1,6%, соответственно).

Проблема необоснованного назначения низких доз антикоагулянтов в реальной клинической практике

Одной из проблем антикоагулянтной терапии является необоснованное назначение низких доз ППОАК в повседневной клинической практике. Это касается всех антикоагулянтов, но все же, как показала реальная практика, частота назначения апиксабана в низкой (2,5 мг 2 р/д) дозе без должных показаний непропорционально высока по сравнению с РКИ: 37% против 4,7%. Для дабигатрана это соотношение составляет 50%/50%, для ривароксабана – 31%/21%.

В недавно опубликованной статье [15] Yao X. и соавт. сообщили, что в реальной клинической практике необоснованно низкую дозу ППОАК чаще всего получают пожилые люди и пациенты с высоким риском кровотечений. При этом на примере апиксабана авторы продемонстрировали, что безосновательное снижение дозы антикоагулянта в реальной клинической практике может приводить к увеличению частоты инсульта/СЭ при сопоставимой частоте больших кровотечений.

Ретроспективный анализ трех Датских регистров [16] также показал, что терапия апиксабаном в сниженной дозе (2,5 мг 2 р/д) уступает варфарину по эффективности даже у пациентов, имеющих показания к снижению дозы. Так, в группе апиксабана у всех пациентов риск инсульта/СЭ был на 24% выше, чем в группе варфарина (ОР 1,24; 95%ДИ 1,00-1,55); в подгруппе пациентов в возрасте ⩾80 лет имелась тенденция к повышению риска (ОР 1,15; 95%ДИ 0,94-1,41). Ривароксабан сохранял свой профиль эффективности и безопасности даже при необоснованном снижении дозы. В группе ривароксабана риск инсульта/СЭ был ниже на 37% (ОР 0,63; 95%ДИ 0,47-0,85); в подгруппе пациентов в возрасте ⩾80 лет – на 29% (ОР 0,71; 95%ДИ 0,52-0,95) по сравнению с группой варфарина.

Приверженность к антикоагулянтной терапии

Важным фактором, во многом определяющим эффективность терапии, считается приверженность больных ФП к приему антикоагулянтов. Проблема приверженности особенно актуальна у пожилых пациентов, которые склонны забывать и пропускать прием лекарств, что было убедительно продемонстрировано в работе Качковского М.А. и соавт. [17]. Авторы оценили

приверженность к лечению у 118 больных ФП в возрасте от 45 до 88 лет. Контрольную группу составили 66 человек, сопоставимых по возрасту и полу. Приверженность к лечению оценивали по специальным опросникам, включая общепринятый тест Мориски-Грина. Наиболее частыми причинами нерегулярного приема лекарств у больных ФП оказались следующие: «слишком много таблеток» – в 95% случаев (p=0,02 при сравнении с группой контроля), «неудобный (частый) режим приема таблеток» – в 95% случаев, «забыл принять таблетки» – в 87% случаев. По сравнению с группой контроля больные ФП чаще невнимательно относились ко времени приема лекарств (37% против 5%; p<0,001), чаще пропускали прием лекарств как при хорошем самочувствии (36% против 6%; p<0,001), так и при ухудшении такового (82% против 73%). Исследователи также проанализировали приверженность к лечению в зависимости от возраста пациентов и выделили наиболее распространенные причины низкой приверженности (табл. 4). Было установлено, что пациенты старше 75 лет значительно чаще, чем лица среднего возраста, склонны забывать принимать таблетки (97,0% против 78,4%; p=0,021).

Повышению приверженности к лечению антикоагулянтами может способствовать однократный режим дозирования препарата (по сравнению с двукратным). На это указывают результаты анализа, выполненного в США и включившего более 1 млн пациентов с сердечно-сосудистой патологией [18]. Этим пациентам было выписано 1440254 рецепта, из них 1384226 – на препараты с однократным приемом и 56028 – на лекарства с двукратным приемом. Приверженность к лечению оценивали по показателю MPR (medication possession ratio – доля дней в году, охваченных приемом отпущенного по рецепту препарата). По сравнению с двукратным приемом однократное назначение лекарственных средств приводило к увеличению показателя MPR на 16% для всех рассмотренных препаратов (с 0,57 до 0,66; p<0,01), на 3% – для противодиабетических препаратов (с 0,67 до 0,69; p<0,01), на 21% – для гиполипидемических средств (с 0,52 до 0,63; p<0,01) и на 42% – для антиагрегантов (с 0,48 до 0,68; p<0,01).

Мета-анализ 29 исследований [19], в которых оценивали приверженность к лечению сердечно-сосудистыми препаратами с различной кратностью приема, также показал, что однократный режим дозирования ассоциирован с более высокой приверженностью. Так, по сравнению с двукратным приемом приверженность приему лекарств (отношение числа вскрытых упаковок к количеству выписанных доз) увеличивалась с 86,2% до 93,1% (p<0,01), приверженность режиму лечения (доля дней, в которые было принято предписанное число доз) – с 73,8% до 84,9% (p<0,01), приверженность времени приема лекарств (доля близких к оптимальному интервалов между приемами доз) – с 50,4% до 76,3% (p<0,01).

В исследовании Laliberté F. и соавт. [20], выполненном в США в 2004-2009 гг., участвовали 10697 больных ФП, которые начали лечение противодиабетическими и антигипертензивными препаратами, при этом 45% из них уже получали ⩾2 различных препаратов. Приверженность к лечению оценивали по показателю MPR, которую считали полной при MPR⩾0,8. У больных ФП, получающих ⩾2 лекарственных препаратов, однократный режим дозирования способствовал большей приверженности к терапии по сравнению с двукратным как среди всех пациентов, так и в подгруппе больных старше 65 лет (рис. 1).

Andrade J.G. и соавт. [21] изучили предпочтения пациентов с ФП в отношении пероральных антикоагулянтов и оценили приверженность к лечению. Более четверти обследованных пациентов сообщили о том, что принимают препарат с двукратным режимом дозирования только 1 р/д. Так, 73% пациентов принимали дабигатран 2 р/д и 27% – 1 р/д; 70% пациентов принимали апиксабан 2 р/д и 30% – 1 р/д. Однако и при лечении препаратами с однократным приемом не были исключены ошибки: 86% пациентов принимали варфарин 1 р/д и 14% – 2 р/д; 94% пациентов принимали ривароксабан 1 р/д и 6% – 2 р/д. Тем не менее, частота соблюдения режима дозирования была заметно выше у препаратов с однократным приемом.

Table 4. Evaluation of the regularity of medication intake in patients with atrial fibrillation in different age groups and some factors affecting it [adapted from 17]

Таблица 4. Оценка регулярности приема лекарственных препаратов у больных ФП разных возрастных групп и некоторые причины, влияющие на нее [адаптировано из 17]

Параметр	Средний возраст n=37	Пожилой возраст (60-74 года) n=48	Старческий возраст (⩾75 лет) n=33
Нерегулярный прием лекарств, n (%)	23 (62,2)	27 (56,2)	25 (75,8)
Появление побочных эффектов, n (%)	13 (35,1)	26 (54,2)	19 (57,6)
Не удается подобрать эффективную терапию, n (%)	11 (29,7)	21 (43,8)	20 (60,6)*
Больной забывает принимать таблетки, n (%)	29 (78,4)	42 (87,5)	32 (97)*
Мнение о вреде постоянного лечения, n (%)	12 (32,4)	24 (50,0)	21 (63,6)*

*p<0,05 по сравнению с пациентами среднего возраста
ФП – фибрилляция предсердий

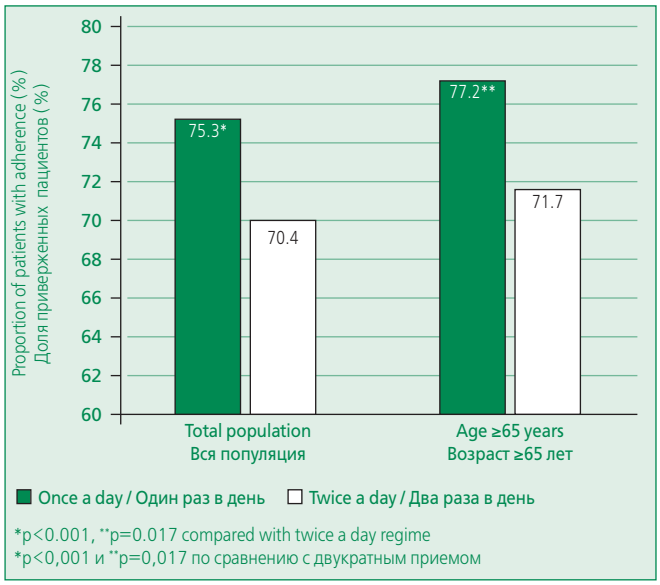

Figure 1. Once-daily dosing is associated with higher adherence rates than twice-daily dosing [adapted from 20]

Рисунок 1. Приверженность к лечению у пациентов с ФП, получающих ≥2 препаратов, в зависимости от кратности приёма лекарств [адаптировано из 20]

Помимо приверженности к лечению, длительность антикоагулянтной терапии имеет не меньшее значение для эффективной профилактики инсульта/СЭ и улучшения исходов. McHorney C.A. и соавт. [22] проанализировали продолжительность лечения различными пероральными антикоагулянтами у больных ФП в реальной клинической практике. В ретроспективное наблюдательное исследование включили пациентов из базы данных Quintiles/IMS Health Real-World Data Adjudicated Claims, которые принимали ривароксабан (n=13645), апиксабан (n=6304), дабигатран (n=3360) и варфарин (n=13366). Результаты работы свидетельствуют о том, что больные ФП, нуждающиеся в антикоагулянтной терапии, принимают ривароксабан длительнее, чем другие антикоагулянты. Вероятность прекращения лечения ривароксабаном в любые сроки (через 3, 6, 9 и 12 мес от начала лечения) была значительно ниже, чем при приеме апиксабана, дабигатрана или варфарина (p<0,05 во всех случаях). Например, риск того, что через 12 мес лечения пациент прекратит прием ривароксабана, был ниже на 29% в сравнении с дабигатраном (ОР 0,71; 95%ДИ 0,67-0,75; p<0,05), на 9% – в сравнении с апиксабаном (ОР 0,91; 95%ДИ 0,86-0,95; p<0,05) и на 37% – в сравнении с варфарином (ОР 0,63; 95%ДИ 0,60-0,65; p<0,05). Доля пациентов, продолжавших прием ривароксабана через 12 мес, также была выше, чем при лечении апиксабаном, дабигатраном или варфарином.

С результатами исследования McHorney C.A. и соавт. хорошо соотносятся данные проспективного Дрезденского регистра [23], в котором участвовали 1204 пациента с ФП, получавших ривароксабан в период с 1 октября 2011 г. по 28 февраля 2013 г. Медиана наблюдения составила 780 дней. Приверженность к приему ривароксабана оказалась высокой: через 360 дней от начала лечения ривароксабан продолжали принимать 85% пациентов, через 720 дней – 79%.

Высокая приверженность к терапии ривароксабаном может быть следствием благоприятного профиля эффективности и безопасности в реальной клинической практике, на что указывают результаты крупнейшей проспективной наблюдательной исследовательской программы XANTUS [24,25]. Программа XANTUS объединяет 3 исследования, выполненные в различных географических регионах с участием более 11000 больных ФП из 47 стран: XANTUS (Западная и Восточная Европа, Канада и Израиль), XANAP (Азиатско-Тихоокеанский регион) и XANTUS-EL (Восточная Европа, Ближний Восток, Африка и Латинская Америка). Важно отметить, что в данной программе принимали участие и пациенты из Российской Федерации, которые были включены в XANTUS и в XANTUS-EL. Длительность наблюдения составила 1 год. Результаты объединенного анализа трех исследований продемонстрировали низкую частоту инсульта/СЭ (1,0 событие/100 пациенто-лет) и большого кровотечения (1,7 событий/100 пациенто-лет), включая низкую частоту желудочно-кишечных кровотечений (0,7 событий/100 пациенто-лет), кровотечений со смертельным исходом (0,2 события/100 пациенто-лет) и внутричерепных кровоизлияний (0,4 события/100 пациенто-лет). За время лечения ривароксабаном у 96% пациентов не было зафиксировано ни одного неблагоприятного события (инсульт/СЭ, большое кровотечение). Большинство (77%) пациентов продолжали принимать ривароксабан в течение года. Более 75% пациентов, принимавших ривароксабан, были удовлетворены, либо очень удовлетворены лечением.

Из трех ППОАК, представленных на российском фармацевтическом рынке, только ривароксабан имеет однократный режим дозирования, который может способствовать формированию высокой приверженности к терапии. Кроме того, ривароксабан – единственный ППОАК в календарной упаковке, которая помогает не пропустить прием препарата или не принять суточную дозу по ошибке дважды, что особенно удобно для пожилых пациентов.

Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов в реальной клинической практике

В 2017 г. на ежегодном конгрессе American Heart Association были представлены результаты ретроспек-

тивного наблюдательного исследования Coleman C.I. и соавт. [26], которые подтверждают благоприятный профиль эффективности и безопасности ривароксабана у пожилых пациентов с ФП в реальной клинической практике. Авторы провели анализ страховых заявок с использованием американской базы данных US Truven MarketScan в период с ноября 2011 г. по март 2016 г. В исследование включали пациентов с неклапанной ФП в возрасте ⩾80 лет, не получавших антикоагулянты в течение предшествующих 12 мес. Не включали больных с наличием временной причины неклапанной ФП, венозными тромбоэмболическими осложнениями, артропластикой коленного или тазобедренного суставов, а также принимавших более одного антикоагулянта на момент начала исследования или в ходе наблюдения. Первичными конечными точками были инсульт/СЭ и большое кровотечение. После подбора по показателю предрасположенности были сформированы группы ривароксабана и варфарина с равным (n=4398) количеством участников в каждой из них. Риск инсульта по шкале CHA_2DS_2-VASc составил в среднем 4 балла, риск кровотечения по шкале HAS-BLED – 2 балла. В группе ривароксабана сниженную дозу (15 мг 1 р/д) получали 1909 (43,4%) человек. Медиана продолжительности наблюдения составила 0,4 года (интерквартильный размах 0,2-1,0 год).

Терапия ривароксабаном оказалась эффективнее варфарина и снижала риск инсульта/СЭ на 38% (ОР 0,62; 95%ДИ 0,39-0,93) и ишемического инсульта на 41% (ОР 0,59; 95%ДИ 0,37-0,95) при сопоставимом риске большого кровотечения (ОР 0,96; 95%ДИ 0,74-1,23) и тенденции к снижению риска геморрагического инсульта (ОР 0,61; 95%ДИ 0,21-1,77) и внутричерепного кровоизлияния (ОР 0,57; 95%ДИ 0,23-1,43).

Таким образом, результаты ретроспективного анализа Coleman C.I. и соавт. в целом соответствуют результатам исследования ROCKET-AF и свидетельствуют о достаточной эффективности и безопасности ривароксабана у пожилых пациентов с ФП в реальной клинической практике. При этом в субанализе исследования ROCKET-AF, выполненном в подгруппе пациентов в возрасте ⩾75 лет, были продемонстрированы сопоставимые эффективность и безопасность ривароксабана и варфарина. В данной же работе у пациентов в возрасте ⩾80 лет ривароксабан превосходил варфарин по эффективности при подобном риске крупных кровотечений.

В РКИ представлены ограниченные данные по эффективности и безопасности ППОАК у очень пожилых (⩾85 лет) пациентов, что связано с небольшим числом участников данной возрастной категории. Так, в исследование ROCKET-AF включили всего 651 пациента старше 85 лет, в том числе 573 человека в возрасте 85-89 лет, 75 человек – 90-94 года и 3 человека – 95-99 лет. Участие пациентов преклонного возраста в клинических исследованиях нередко затруднительно по многим причинам (зависимость от посторонней помощи, маломобильность, когнитивные нарушения и т. д.), поэтому любые исследования реальной клинической практики с включением таких пациентов представляют огромную ценность и расширяют доказательную базу препаратов, полученную в РКИ.

Так, в 2017 г. на ежегодном конгрессе American Heart Association были доложены результаты ретроспективного когортного исследования [27] с использованием французской национальной базы данных страховых заявок и госпитализаций (SNIIRAM), целью которого являлось сравнение эффективности и безопасности ривароксабана (15 мг 1 р/д) и варфарина у пациентов в возрасте ⩾85 лет с неклапанной ФП и умеренным нарушением функции почек. В исследование включали пациентов, которым впервые были назначены ривароксабан или варфарин в период 2013-2014 гг. с историей наблюдения в течение трех лет до включения в исследование и одного года после. Первичными конечными точками эффективности были инсульт/СЭ, острый коронарный синдром (ОКС), смерть от всех причин и комбинированная конечная точка, включавшая инсульт/СЭ, большое кровотечение и смерть от всех причин. Первичными конечными точками безопасности считали большое и клинически значимое малое кровотечение. После подбора по показателю предрасположенности были сформированы группы ривароксабана (n=7762) и варфарина (n=7774).

В группе ривароксабана были отмечены статистически значимое снижение риска смерти от всех причин на 11% (ОР 0,89; 95%ДИ 0,81-00,97) и тенденции к снижению риска большого кровотечения на 10% (ОР 0,90; 95%ДИ 0,74-1,10) и ОКС на 14% (ОР 0,86; 95%ДИ 0,65-1,14) по сравнению с варфарином. Риск инсульта/СЭ (ОР 1,21; 95%ДИ 0,98-1,50), клинически значимого малого кровотечения (ОР 0,98; 95%ДИ 0,85-1,14) и комбинированной конечной точки (ОР 0,94; 95%ДИ 0,87-1,02) оказался подобным в группах ривароксабана и варфарина. Таким образом, результаты данной работы указывают на сопоставимую с варфарином эффективность и приемлемую безопасность применения ривароксабана (15 мг 1 р/д) у пациентов ⩾85 лет с неклапанной ФП и умеренным нарушением функции почек.

Заключение

Ривароксабан является хорошо изученным пероральным антикоагулянтом с доказанной эффективностью и безопасностью у больных ФП, в том числе у лиц пожилого возраста (включая очень пожилых людей старше 85 лет). В отличие от других ППОАК рива-

роксабан имеет однократный режим дозирования и выпускается в календарной упаковке, что может способствовать повышению приверженности пациентов к антикоагулянтной терапии. Таблетка ривароксабана также может быть измельчена и смешана с водой или жидким питанием (например, яблочным пюре) непосредственно перед приемом пищи, что имеет практическое значение для пожилых пациентов, испытывающих затруднения при глотании пищи. Стандартная доза ривароксабана при неклапанной ФП составляет 20 мг 1 р/д. Пациентам с нарушением функции почек (КК 15-49 мл/мин) рекомендуется назначать сниженную (15 мг 1 р/д) дозу. Применение ривароксабана не рекомендовано у пациентов с КК<15 мл/мин. Коррекции дозы препарата в зависимости от возраста не требуется, поэтому пожилые пациенты с КК⩾50 мл/мин должны принимать ривароксабан в полной (20 мг 1 р/д) дозе. Вообще, принцип подбора дозы ривароксабана основан на одном показателе функции почек (клиренсе креатинина) и не зависит от других факторов, что снижает вероятность выбора некорректной дозировки. Таким образом, ривароксабан является достойной альтернативой другим ППОАК и может применяться у пожилых пациентов с неклапанной ФП.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Байер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Bayer, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. Eur Heart J. 2013;34:3028-34. doi: 10.1093/eurheartj/eht356.
2. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001;285(18):2370-5. doi: 10.1001/jama.285.18.2370.
3. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation. 2004;110(9):1042-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
4. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics - 2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2014;129(3):e28-e292. doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80.
5. Ng KH, Hart RG, Eikelboom JW. Anticoagulation in Patients Aged ⩾75 years with Atrial Fibrillation: Role of Novel Oral Anticoagulants. Cardiol Ther. 2013 Dec;2(2):135-49. doi: 10.1007/s40119-013-0019-y.
6. Olesen J.B., Lip G.Y.H., Hansen M.L. et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with AF: nationwide cohort study. BMJ. 2011;342:d124. doi: 10.1136/bmj.d124.
7. Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. Circulation. 2012;125:2298-307. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079.
8. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
9. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
10. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
11. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M. 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 Inhibition 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.
12. Turagam M.K., Velagapudi P., Flaker G.C. Stroke prevention in the elderly atrial fibrillation patient with comorbid conditions: focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. Clin Interv Aging. 2015;10:1431-44. doi: 10.2147/CIA.S80641.
13. Lopes R.D., Al-Khatib S.M., Wallentin L. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomized controlled trial. Lancet. 2012;380:1749-58. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60986-6.
14. Piccini J.P., Garg J., Patel M.R. et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. Eur Heart J. 2014;35:1873-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehu083.
15. 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;69:2779-90. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.600.
16. Nielsen P.B., Skjoth F., Sogaard 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.
17. Kachkovskiy M.A., Krasnoslobodskaya O.V. Adherence of medicamental therapy of patients with atrial fibrillation. Vestnik Rossijskogo Universiteta Druzhby Narodov. 2010;4:229-32. (In Russ.) [Качковский М.А., Краснослободская О.В. Приверженность медикаментозной терапии больных с фибрилляцией предсердий. Вестник Российского Университета Дружбы Народов. 2010;4:229-32].
18. Bae J.P., Dobesh P.P., Klepser D.G. et al. Adherence and dosing frequency of common medications for cardiovascular patients. Am J Manag Care. 2012;18:139-46.
19. 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):669-80. doi: 10.1185/03007995.2012.677419.
20. Laliberté F., Nelson W.W., Lefebvre P. et al. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. Adv Ther. 2012;29:675-90. doi: 10.1007/s12325-012-0040-x.
21. Andrade J.G., Krahn A.D., Skanes I.C. et al. Values and Preferences of Physicians and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. Can J Cardiol. 2016;32:747-53. doi: 10.1016/j.cjca.2015.09.023.
22. McHorney C.A., Ashton V., Laliberte F., et al. Rivaroxaban users have significantly less treatment discontinuation compared with users of other oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. American College of Cardiology Conference 2017, Washington, DC, USA, 17-19 March 2017; Poster 1252-306.
23. 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):939-49. doi: 10.1160/TH15-10-0840.
24. Camm A.J., Amarenco P., Haas S. et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2016;37(14):1145-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehv466.
25. Kirchhof P., Radaideh G., Kim Y.H. et al. Safety analysis of rivaroxaban: a pooled analysis of the global XANTUS programme (real-world, prospective, observational studies for stroke prevention in patients with atrial fibrillation). Eur Heart J. 2017;38 (Suppl. 1):768. doi: 10.1093/eurheartj/ehx504.P3592.
26. 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.
27. Fauchier L., Blin P., Sacher F. et al. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban 15 mg Compared with Vitamin K Antagonists in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. Abstract 20559 presented at the 2017 Scientific Sessions of the American Heart Association (AHA), 11-15 November 2017, Anaheim, CA, USA.

About the Authors:
Natalya M. Vorobyeva *– MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cardiovascular Aging, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University*
Olga N. Tkacheva *– MD, PhD, Professor, Director of Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University*

Сведения об авторах:
Воробьева Наталья Михайловна *– д.м.н., с.н.с., лаборатория сердечно-сосудистого старения, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова*
Ткачева Ольга Николаевна *– д. м. н., профессор, директор Российского геронтологического научно-клинического центра, РНИМУ им. Н.И. Пирогова*