

Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет

Алексей Николаевич Туров^{1*}, Сергей Викторович Панфилов²,
Оксана Валерьевна Чиглинцева²

¹ Новосибирский государственный университет, Институт медицины и психологии
Россия, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 1

² Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина
Россия, 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Цель. Изучить эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет.

Материал и методы. В нерандомизированное наблюдательное исследование по применению новых оральных антикоагулянтов (НОАК) в реальной клинической практике включены 431 пациент с различными формами фибрилляции/трепетания предсердий (ФП/ТП) в возрасте старше 75 лет ($82,7 \pm 3,4$ лет). Кардиохирургическое вмешательство ранее выполнено у 27,6% пациентов. Все пациенты имели более трех факторов риска ишемического инсульта ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ $4,81 \pm 0,4$ балла) и более одного фактора риска кровоточивости (HAS-BLED $3,01 \pm 0,2$ балла). При продолжительности наблюдения от 12 до 42 ($26,9 \pm 4,9$) мес дабигатран принимали 38,5% ($n=166$), ривароксабан – 41,3% ($n=178$), апиксабан – 20,2% ($n=87$) пациентов.

Результаты. Частота новых случаев инфарктов миокарда составила 0,8% в год, хирургической реваскуляризации – 0,9% в год, случаев смерти от доказанных сердечно-сосудистых причин – 0,8% в год. Частота ишемического инсульта составила 1,1% в год, транзиторных ишемических атак – 0,4% в год, всех тромбоэмболий – 1,77% в год. Частота внутричерепных кровоизлияний составила 0,2% в год, некротических кровоизлияний – 4,4% в год, комбинированная кардиологическая точка (общая частота всех инсультов, крупных кровоизлияний, инфарктов миокарда, смертности от сердечно-сосудистых причин, процедуры реваскуляризации) – 4,2% случаев в год. Не было значимых различий в частоте конечных точек в зависимости от принимаемого препарата НОАК. Нарушения режима, дозы и схемы приема препаратов чаще наблюдались при двукратном приеме (63,9% для дабигатрана и 59,8% для апиксана), чем при однократном режиме дозирования (45,5% для ривароксана). Лидирующими причинами нарушения приверженности приему НОАК у пациентов старше 75 лет являются пропуск очередного планового приема (43,6%) и изменение кратности приема препарата (16,9%). Для НОАК с двукратным приемом (дабигатран и апиксабан) частота приема нарушалась в 27,7% и 28,7%, соответственно, а при однократном приеме (ривароксабан) – в 1,1%.

Заключение. Применение НОАК у пациентов старше 75 лет с ФП является эффективным и безопасным подходом. Не выявлено статистически значимых различий в частоте тромбоэмболических или геморрагических событий при использовании трех НОАК у пациентов с ФП старше 75 лет. Частота случаев некомплаентности была меньше при применении ривароксана. Лидирующими причинами нарушения приверженности приему НОАК у пациентов старше 75 лет был пропуск очередного планового приема и изменение кратности приема препарата.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, новые оральные антикоагулянты, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, приверженность, пациенты старше 75 лет.

Для цитирования: Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В. Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):10-18. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-07

The Efficacy, Safety and Adherence to Treatment when New Anticoagulants Taking in Over 75 Years Old Patients with Atrial Fibrillation

Alex N. Turon^{1*}, Sergey V. Panfilov², Oxana V. Tschiglinzeva²

¹ Novosibirsk State University, Institute of Medicine and Psychology
Pirogova ul. 1, Novosibirsk, 630090 Russia

² National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin
Rechkunovskaya ul. 15, Novosibirsk, 630055 Russia

Aim. To study the efficacy, safety, and adherence to therapy with new oral anticoagulants in patients older than 75 years with atrial fibrillation.

Material and methods. Patients ($n=431$) over 75 years old (82.7 ± 3.4 years) with various types of atrial fibrillation/flutter (AF) were included in a nonrandomized observational study of new oral anticoagulants (NOAC) in real clinical practice. A history of cardiac surgery was in 27.6% of patients. All patients had >3 risk factors for ischemic stroke ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 4.81 ± 0.4 points) and >1 risk factor for bleeding (HAS-BLED 3.01 ± 0.2 points). The duration of the observation study was from 12 to 42 (26.9 ± 4.9) months. Dabigatran was taken in 38.5% ($n=166$) of patients, rivaroxaban – in 41.3% ($n=178$), apixaban – in 20.2% ($n=87$) of patients.

Results. The incidence of new cases of myocardial infarction was 0.8% per year, surgical revascularization – 0.9% per year, cardiovascular death – 0.8% per year. The frequency of ischemic stroke was 1.1% per year, transient ischemic attacks – 0.4% per year, all thromboembolic episodes – 1.77% per year. The incidence of intracranial hemorrhage was 0.2% per year, of minor bleeding – 4.4% per year, of the combined cardiac point (the total frequency of all strokes, major bleeding, myocardial infarction, mortality from cardiovascular causes, revascularization procedures) – 4.2% per year. Significant differences in the frequency of endpoints depending on the drug of NOAC taken by patients were not found. Violations of the regimen and doses were more often observed with twice daily intake (63.9% for dabigatran and 59.8% for apixaban) than with a single dosage regimen per day (45.5% for rivaroxaban). The leading causes of non-adherence to NOAC therapy in patients over 75 years of age included skipping the next scheduled dose (43.6%) and changing the frequency of the drug taking (16.9%). For NOAC with a double dose per day, dabigatran and apixaban, the frequency of administration was violated in 27.7% and 28.7%, respectively, and with a single dose per day, rivaroxaban – in 1.1%.

Conclusion. Therapy with NOAC in patients older than 75 years with AF is effective and safe. There were no statistically significant differences in the incidence of thromboembolic or hemorrhagic events during three NOACs treatment in patients with AF older than 75 years. The incidence of non-adherence was less for rivaroxaban. The leading causes of non-adherence to NOAC treatment in patients older than 75 years were the omission of the next scheduled intake and a change in the frequency of the drug taking.

Keywords: atrial fibrillation, new oral anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, adherence, patients over 75 years old.

For citation: Turov A.N., Panfilov S.V., Tschiglinzeva O.V. The Efficacy, Safety and Adherence to Treatment when New Anticoagulants Taking in Over 75 Years Old Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):10-18. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-07

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): a.turov@g.nsu.ru

Received / Поступила: 23.01.2020

Accepted / Принята в печать: 03.02.2020

На протяжении последних десятилетий закрепилось стойкое представление о фибрилляции предсердий (ФП) как о типичной возраст-зависимой аритмии. Максимальная встречаемость заболевания наблюдается в возрасте старше 75 лет. Так, в эпидемиологическом исследовании "The Study of Men Born in 1913" [1] участвовали 855 мужчин, родившихся в шведском городе Готенбурге в 1913 г. и проживших до старческого возраста. В результате ФП обнаружена у 0,4% в общей популяции, у 7,0% людей, доживших до 75 лет, и у 69,7% – в возрасте 90 лет.

Пациенты старше 75 лет имеют максимальные риски ишемического инсульта. Именно поэтому данная граница всегда выступала самостоятельным фактором во всех шкалах риска, достигнув 2-х баллов в последней шкале CHA₂DS₂-VASc [2]. В шведском когортном исследовании (n=182678) у пациентов в возрасте 65-74 года и ≥75 лет с неклапанной ФП риск развития ишемического инсульта был примерно в 3 и 5 раз, соответственно, выше, чем у больных в возрасте до 65 лет, а суммарный риск инсульта, транзиторной ишемической атаки и системных эмболий – в 4 и 8 раз выше [3].

Помимо этого, пожилые пациенты имеют повышенный риск кровоточивости, отягощенный коморбидный фон, меньшую приверженность лечению, множественную сопутствующую терапию, феномен «соматической хрупкости» (или немощности).

Все это позволяет отнести пациентов в возрасте старше 75 лет к качественно особенной группе, требующей самостоятельного рассмотрения.

Европейские рекомендации по ФП [4], начиная с 2016 г., отдают предпочтение новым оральным антикоагулянтам (НОАК) перед варфарином, исходя из совокупного соотношения эффективности и безопасности. В рамках рандомизированных клинических исследований довольно редко исследуется популяция пациентов пожилых и очень пожилых, но при этом в трех монументальных исследованиях, посвященных НОАК (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE), несмотря на неоднородную структуру, участвовали пациенты старше 75 лет. В исследовании ARISTOTLE (апиксабан) доля пациентов старше 75 лет составила 31%, в исследовании RE-LY (дабигатран) – 40%, в исследовании ROCKET-AF (ривароксабан) – 44% [5-7]. Рандомизи-

рованные сравнения НОАК у пациентов данной группы не проводились [8]. В дальнейшем в проспективном наблюдательном исследовании реальной практики XANTUS Pooled (более 11000 пациентов с ФП; средний возраст 71 год) были получены данные о благоприятном профиле эффективности и безопасности терапии ривароксабаном [9].

Цель исследования: изучить эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с ФП старше 75 лет.

Материал и методы

Дизайн исследования

Критерии включения: в данное нерандомизированное проспективное исследование включали пациентов с любой формой ФП, которые на момент назначения НОАК достигли возраста 75 лет и старше.

Критерии исключения: противопоказания к приему НОАК (терминальная почечная и печеночная недостаточность, скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин, спонтанный геморрагический синдром, аневризма аорты и др.), пациенты с клапанной ФП, пациенты, прекратившие прием антикоагулянтов, пациенты, у которых сведения о состоянии отсутствовали через 1 год от начала лечения.

Стоит отметить, что для ривароксабана и апиксабана скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин не является противопоказанием к применению, однако в исследование такие пациенты не включались.

Эффективность и безопасность оценивалась по следующим критериям.

Конечная точка эффективности: ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака.

Конечная точка безопасности: крупные кровотечения (кровотечения, приведшие к гибели пациента, потребовавшие хирургического гемостаза, госпитализации или заместительной гемотрансфузии).

Также учитывался ряд ключевых точек, важных для исследования:

Комбинированная кардиологическая точка: общая частота всех инсультов, крупных кровотечений, инфарктов миокарда, смертности от сердечно-сосудистых причин, процедуры реваскуляризации.

Приверженность к приему НОАК или точка комплаентности: соблюдение режима, дозы и схемы

приема, предписанных наблюдающим врачом, опрос пациента или сопровождающих его родственников.

В процессе приема специалиста по нарушениям сердечного ритма (аритмолога) пациенту предлагалось начать прием именно НОАК, исходя из современной тенденции их предпочтительности перед антагонистами витамина К, если больной ранее принимал антиагреганты или не принимал никаких антитромботических препаратов.

Часть пациентов ($n=177$; 41,1%) уже имели опыт применения варфарина ранее на протяжении от 1 до 31 мес ($5,3 \pm 1,6$ мес).

Показаниями к смене варфарина на НОАК у этих пациентов были: невозможность стабильно поддерживать целевые значения МНО ($2,0-3,0$); трудности регулярного проведения лабораторного контроля; нежелание пациента проводить регулярные измерения МНО; наличие крупных кровотечений на фоне приема варфарина.

При рекомендации приема НОАК до сведения пациента доводилась информация о наличии на российском рынке трех препаратов (дибигатран, ривароксабан и апиксабан), которые показали преимущества или сопоставимость по эффективности и безопасности в сравнении с варфарином, однако прямого сравнения между этими препаратами не проводилось. Далее, учитывая сопутствующие заболевания и текущую терапию, пациенту предлагался препарат в указанных дозах, исходя из возможностей пациента и его предпочтений по кратности приема.

В исследование включались пациенты, начавшие прием НОАК. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

С января 2015 г. включены 431 пациент, возраст которых на момент назначения НОАК варьировался от 75 до 102 лет ($82,7 \pm 3,4$ лет). Пациенты в возрасте старше 90 лет составили 5,6% ($n=24$). Женщины составили 58,5% ($n=252$), мужчины – 41,5% ($n=179$). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Треть пациентов ($n=148$; 34,3%) проживали в сельских регионах вне города. Из пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), 12,8% больных перенесли два и более трансмуральных инфаркта.

Кардиохирургическое вмешательство выполнено ранее за $3,5 \pm 2,1$ лет до включения в исследование у 119 пациентов (27,6%): аортокоронарное шунтирование ($n=11$; 2,6%), чрескожная коронарная ангиопластика ($n=95$; 22%), радиочастотная катетерная абляция ($n=7$; 1,6%), имплантация электрокардио-

Table 1. Characteristics of the study patients (n=431)
Таблица 1. Характеристика исследованных пациентов (n=431)

Параметр	Значение
Возраст, лет	$82,7 \pm 3,4$
Мужчины, n (%)	179 (41,5)
Жители города, n (%)	283 (65,7)
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	60 (13,9)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	185 (42,9)
Сахарный диабет, n (%)	97 (22,5)
Систолическая дисфункция левого желудочка (ФВ <45%), n (%)	146 (33,9)
Опыт приема варфарина ранее, n (%)	177 (41,1)
Кардиохирургическая операция в анамнезе, n (%)	119 (27,6)
Аритмический анамнез, лет	$3,3 \pm 2,5$
Хроническая форма ФП, n (%)	204 (47,3)
Мало(а)симптомная форма ФП, n (%)	151 (35)
ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФП – фибрилляция предсердий	

стимулятора ($n=15$; 3,5%), имплантация ресинхронизирующего устройства ($n=4$; 0,9%), имплантация кардиовертера-дефибриллятора ($n=6$; 1,4%).

Аритмический анамнез составил от нескольких дней до 17 лет ($3,3 \pm 2,5$ лет). Хроническая форма ФП наблюдалась у 204 пациентов (47,3%) продолжительностью от 4 мес до 17 лет ($2,9 \pm 1,5$ лет). При пароксизмальной форме периодичность приступов варьировала от нескольких часов до нескольких мес ($1,9 \pm 1,1$ мес), а их продолжительность – от нескольких минут до 17 сут ($4,1 \pm 1,7$ час). Асимптомную или малосимптомную форму аритмии имели около трети пациентов (табл. 1).

Антиаритмические препараты принимали 414 пациентов (96%), из них препараты I или III классов – 197 больных (45,7%). Двойную антиаритмическую терапию (обычно бета-адреноблокатор+препарат I или III классов или дигоксин) принимали 185 пациентов (42,9%).

Все пациенты имели более трех факторов риска ишемического инсульта ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ от 3 до 8; $4,81 \pm 0,4$ балла). Все пациенты имели более одного фактора риска кровоточивости (HAS-BLED от 2 до 7; $3,01 \pm 0,2$ балла). Структура факторов риска представлена на рис. 1.

Статистический анализ

Все результаты выражены как арифметическое среднее (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Для оценки статистической значимости различий между средними и долями при соответствии распределения вариант



Figure 1. Frequency of risk factors for ischemic stroke according to CHA₂DS₂-VASC scale (A) and bleeding according to HAS-BLED scale (B) in the studied patients

Рисунок 1. Частота факторов риска ишемического инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASC (A) и кровоточивости по шкале HAS-BLED (B) среди исследованных пациентов

закону нормального распределения использовали t-критерий Стьюдента при значении $p=0,05$ (уровень статистической значимости для медиан – 95%) и χ^2 -критерий для дискретных переменных. Для оценки статистических различий изменений основных характеристик внутри групп и между группами использовали непараметрический Wilcoxon-Mann-Whitney U-тест. Для оценки корреляционной связи между изучаемыми явлениями использовали коэффициент линейной корреляции Pearson. Для оценки существенности различий в группах применяли многопараметрическую методику ANOVA.

Результаты

Характеристика антикоагулянтной терапии

Наблюдение пациентов после назначения НОАК составило от 12 до 42 ($26,9 \pm 4,9$) мес. Осмотры пациентов врачом-аритмологом проводились по индивидуальному графику с периодичностью от 1 до 12 мес (в среднем 1 р/6 мес).

Большинство пациентов принимали ривароксабан – 41,3% ($n=178$), дабигатран принимали 38,5% ($n=166$), апиксабан – 20,2% ($n=87$) пациентов.

Согласно опросу пациентов основанием для выбора принимаемого препарата из трех предложенных являлись:

- 1) однократный прием (35,7%),
- 2) привлекательная стоимость (33,2%),
- 3) доступность в ближайшей аптеке (17,2%),
- 4) совет наблюдающего врача-терапевта или фармацевта (13,9%).

Так называемые редуцированные дозы НОАК (дабигатран по 110 мг 2/д, ривароксабан по 15 мг однократно или апиксабан по 2,5 мг 2 р/д) принимали 80,1% (n=133) из группы дабигатрана, 59,6% (n=106) из группы ривароксабана и 66,6% (n=58) – из группы апиксабана. Таким образом, 68,9% (n=297) исследуемых пациентов принимали редуцированные дозы.

Показаниями к назначению этих доз являлись: сниженная функция почек (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин) для группы ривароксабана; возраст старше 80 лет (для дабигатрана); сочетание двух факторов (возраст старше 80 лет, вес менее 60 кг, креатинин сыворотки более 133 ммоль/л) для группы апиксабана.

В рамках проводимого исследования критериями к снижению дозы любого из ПОАК сверх указанных в инструкциях на усмотрение врача являлись: высокий

риск кровотечений (HAS-BLED ≥ 3 баллов); случившееся крупное кровотечение на фоне полноценной дозы.

Анализ показателей эффективности и безопасности

Частота ишемического инсульта составила 1,1% в год, транзиторных ишемических атак – 0,4% в год, нецеребральных тромбоэмболий – 0,2% в год (мезентериальная тромбоэмболия и тромбоэмболия легочных артерий). Общая частота любых тромбоэмболий составила 1,77% в год.

Частота внутричерепных кровоизлияний составила 0,2% в год, всех крупных кровотечений – 3,1% в год, некрупных кровотечений – 4,4% в год. Общая частота всех проявлений кровоточивости составила 5,5% в год.

Под некрупными кровотечениями подразумевали события, не требующие отмены или снижения дозы препарата: подкожные гематомы (более 5 одновременно существующих), десневые, носовые кровотечения, микрогематурия.

Крупные кровотечения были представлены: внутричерепными кровоизлияниями (n=2); макрогематурией (n=6); кишечными кровотечениями (n=5); носовыми кровотечениями, потребовавшими профес-

Table 2. Characterization of endpoints depending on the new oral anticoagulant taken

Таблица 2. Характеристика конечных точек в зависимости от принимаемого НОАК

Характеристика конечной точки	% клинических событий			
	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	p
Точка эффективности				
Ишемический инсульт, %	2,4%	2,2%	2,3%	>0,05
ТИА, %	0,6%	1,1%	1,1%	>0,05
Нецеребральные тромбоэмболии, %	0,6%	0,6%	-	>0,05
Любые тромбоэмболии, %	3,6%	3,9%	3,4%	>0,05
Точка безопасности				
Внутричерепные кровоизлияния, %	0,6%	0,6%	-	>0,05
Все крупные кровотечения, %	6,6%	6,2%	6,8%	>0,05
Некрупные кровотечения, %	9,6%	10,1%	10,3%	>0,05
Любые (все) кровотечения, %	12%	11,2%	12,6%	>0,05
Кардиологические точки				
Новые случаи инфаркта миокарда, %	1,2%	1,7%	2,3%	>0,05
Реваскуляризация (АКШ/ЧКА), %	1,2%	2,2%	2,3%	>0,05
Смертность от доказанных сердечно-сосудистых причин, %	1,2%	1,7%	2,3%	>0,05
Комбинированная кардиологическая точка, %	9%	8,9%	9,2%	>0,05
ТИА – транзиторная ишемическая атака, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ЧКА – чрескожная коронарная ангиопластика				

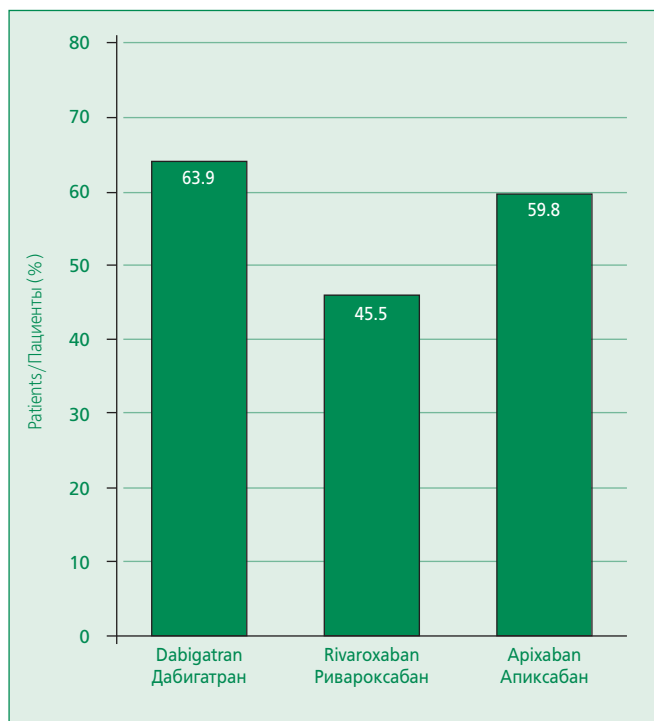


Figure 2. Frequency of non-adherence to the new oral anticoagulants taking

Рисунок 2. Частота некомплаентности в отношении приема НОАК

сиональной тампонады (n=5); кровотечениями после хирургических вмешательств (n=4); маточными кровотечениями (n=4); легочным кровотечением (n=1); межмышечной гематомой, потребовавшей хирургического дренирования (n=1).

Частота новых случаев инфарктов миокарда составила 0,8% в год, хирургической реваскуляризации – 0,9% в год, случаев смерти от доказанных сердечно-сосудистых причин – 0,8% в год. Частота развития комбинированной кардиологической точки составила 4,2% случаев в год.

Не было значимых различий в частоте конечных точек в зависимости от принимаемого препарата НОАК (табл. 2).

Анализ приверженности лечению

Оценка комплаентности проводилась по данным, предоставленным пациентами, или их родственниками. Нарушения режима, дозы и схемы приема препаратов присутствовали у пациентов на фоне любого из НОАК, но чаще наблюдались при двукратном приеме (дабигатран или аликсабан) и реже – при однократном режиме дозирования (ривароксабан; рис. 2). Таким образом, наилучшая приверженность была продемонстрирована при приеме ривароксабана.

Анализ нарушения комплаентности представлен в табл. 3. Результаты показывают, что лидирующими причинами являются пропуск очередного планового приема (43,6%; n=188) и изменение кратности приема (16,9%; n=73). При этом для НОАК с двойным режимом приема (дабигатран и аликсабан) кратность нарушалась чаще, в то время как однократный режим дозирования ривароксабана позволил минимизировать возможные нарушения кратности приема (табл. 3).

Таким образом, применение ривароксабана позволило уменьшить вероятность случаев некомплаентности на 28,8% в сравнении с дабигатраном ($p < 0,01$) и на 23,9% в сравнении с аликсабаном ($p < 0,01$).

Обсуждение

Проведенное исследование включало 431 пациента в возрасте старше 75 лет, принимающих именно НОАК. В исследовании Fushimi AF Registry (2011–2013 гг.), где преобладали пациенты с ФП в возрасте старше 70 лет, проживающие на востоке Японии, лишь 2% (!) больных принимали НОАК [10]. Общеизвест-

Table 3. Analysis of cases of non-adherence

Таблица 3. Анализ случаев некомплаентности

Причина некомплаентности	Дабигатран	Ривароксабан	Аликсабан	p
Самоотмена препарата, %	3	2,8	3,4	>0,05
Несанкционированный переход на другой препарат, %	9,6	7,3	6,9	>0,05
Изменение дозы препарата, %	21,7	27,5	25,3	>0,05
Пропуск одного планового приема, %	52,4	34,3	48,3	<0,01
Пропуск двух и более плановых приемов, %	6	3,9	5,7	<0,01
Изменение кратности приема, %	27,7	1,1	28,7	<0,01
Все случаи некомплаентности, %	63,9	45,5	59,8	<0,01

ными трудностями исследования таких пациентов является сложность организации их систематического лечения и регулярного своевременного наблюдения у специалиста по нарушениям ритма.

Немаловажен факт проспективности нашего исследования, то есть, включение пациентов осуществлялось с момента назначения им НОАК. В нашей группе не было больных, которые бы продолжали лечение, начатое ранее, как это присутствует в обычных исследованиях реальной клинической практики. Всем пациентам впервые была назначена терапия НОАК, следовательно, все пациенты находились в равных условиях относительно первого опыта использования НОАК.

Мы в очередной раз наблюдали, что пациенты данной возрастной категории всегда имеют наибольший риск кардиогенных тромбоэмболий ($4,81 \pm 0,4$ балла по шкале CHA₂DS₂-VASC), но в то же время у каждого больного он всегда превышал риск кровоточивости ($3,01 \pm 0,2$ балла по шкале HAS-BLED). В регистре EORP-AF (3119 пациентов из 9 стран Европы) [11] доля пациентов с индексом CHA₂DS₂ ≥ 3 среди больных в возрасте ≥ 75 лет вдвое превышала таковую среди пациентов более молодого возраста, при этом риск кровоточивости также усиливался в меньшей степени. Данный факт вновь подтверждает, что главной задачей врача в курации пациентов старше 75 лет должна быть максимальная защита от тромбоэмболических последствий.

В нашем исследовании частота ишемического инсульта составила 1,1% в год, транзиторных ишемических атак – 0,4% в год, а всех тромбоэмболий – 1,77% в год. При этом частота внутримозговых кровоизлияний составила 0,2% в год, а некрупных кровоизлияний – 4,4% в год. Эти цифры значительно ниже среднестатистических значений при использовании варфарина, что подтверждает большую эффективность и безопасность НОАК у пациентов данной возрастной группы [12].

Наши данные сопоставимы с результатами использования дабигатрана, ривароксабана и апиксабана, полученных в обычной, смешанной по возрасту популяции [13-15]. По нашим данным частота всех кровоизлияний (12%) оказалась почти втрое ниже таковых в исследовании ARISTOTLE (28,3%) [16]. Частичным объяснением этого может быть наблюдение наших пациентов не терапевтом или кардиологом, а квалифицированным специалистом по нарушениям ритма, что, вероятно, позволило минимизировать негативные эффекты лечения.

Обращает на себя внимание тот факт, что даже комбинированная кардиологическая точка регистрировалась с частотой 4,2% случаев в год, равно как и частота новых случаев инфарктов миокарда составила 0,8%

в год вне зависимости от принимаемого препарата НОАК.

Приверженность приему является краеугольным камнем в антикоагулянтной терапии. По данным FDA каждый второй пациент с ФП не принимает оральных антикоагулянтов (ОАК) вопреки рекомендациям врача [17].

Известно, что приверженность приему ОАК снижается при увеличении возраста пациента, особенно у людей старше 75 лет [18]. Этому способствуют нарастающие когнитивные нарушения, сосудистая деменция и снижение памяти [4]. В то же время установлен факт индукции мнестических расстройств за счет самой ФП, что создает своеобразный порочный круг.

Фибрилляция предсердий, как известно, является независимым фактором риска развития когнитивных нарушений. В основе развития когнитивных нарушений у пациентов с ФП лежит несколько механизмов: снижение перфузии головного мозга, нерегулярное сокращение желудочков, возникновение «немых» или «бессимптомных» ишемических инфарктов головного мозга, капиллярные кровоизлияния в кору головного мозга [19]. Все указанные причины могут способствовать пропуску очередной дозы препарата, а значит, подвергается сомнению успех терапии в целом. Особенно явно это прослеживается в старческом возрасте [20].

В проведенном исследовании возраст также был важным независимым предиктором снижения приверженности приему НОАК. Случаи нарушения терапии регистрировались на фоне приема любого НОАК, но пациенты, принимающие ривароксабан, имели вероятность таких случаев на 28,8% меньше в сравнении с дабигатраном, и на 23,9% меньше в сравнении с апиксабаном. Факт высокой приверженности при использовании ривароксабана уже демонстрировался ранее, например, в проспективном наблюдательном исследовании XANTUS, которое проводилось в обычной клинической практике, около 80% пациентов с ФП продолжали прием ривароксабана 1 р/д в течение, по крайней мере, одного года [21].

В нашем исследовании лидирующими причинами нарушения комплаентности были пропуск очередного планового приема (43,6%) и изменение кратности приема препарата (16,9%). Это согласуется с данными М.А. Качковского и соавт. [20], которые показали, что 97% пациентов с ФП в возрасте старше 75 лет периодически пропускают очередной прием ОАК, и однократный прием и необходимость связывать прием препарата с приемом пищи в группе ривароксабана, по-видимому, способствовали улучшению приверженности.

Отражением хорошей приверженности могут быть данные о большей эффективности и безопасности ри-

вароксабана в сравнении с варфарином у пожилых пациентов. В частности, C.I. Coleman и соавторы провели ретроспективный анализ страховых заявок с использованием базы данных US Truven Market Scan [22]. Целью анализа было оценить эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП в возрасте ≥ 80 лет в условиях реальной клинической практики. В группе терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином было показано статистически значимое снижение относительного риска инсульта и системных эмболий на 39% и ишемического инсульта на 41% при сопоставимой частоте больших кровотечений. При этом на терапии ривароксабаном наблюдался тренд к снижению частоты геморрагических инсультов и внутричерепных кровотечений в сравнении с варфарином.

В ретроспективном анализе страховых заявок французской Национальной базы данных (SNDS) в период 2013-2015 гг. [23] было показано, что применение ривароксабана у пациентов пожилого и старческого возраста было связано со значимым снижением частоты больших кровотечений и смерти в сравнении с варфарином при сопоставимой частоте инсульта и системных эмболий. При этом комбинированная частота инсульта и тромбоемболий, больших кровотечений и смерти была значимо ниже на терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином (отношение рисков 0,73 [95% доверительный интервал 0,68-0,79] и отношение рисков 0,83 [95% доверительный интервал 0,77-0,88], соответственно).

Ограничения исследования

Необходимо отметить некоторые ограничения в проведении исследования.

Нерандомизированный характер исследования не позволяет с уверенностью судить об отсутствии влияния фактора отбора, в том числе, на приверженность лечению.

Исследование не было многоцентровым, а значит, популяция исследованных пациентов могла отличаться от классической популяции, что объясняется спецификой нашего центра. В частности, не менее четверти наблюдаемых больных (27,6%) ранее перенесли ин-

тервенционное вмешательство, что значительно больше соответствующей доли пациентов в международных рандомизированных исследованиях. Это могло повлиять на увеличение степени мотивации в наблюдении и приверженности в нашей популяции.

Необходимо отметить, что оценка комплаентности проводилась только по данным, предоставляемым пациентами или их родственниками, следовательно, данная оценка могла иметь некоторый процент субъективности, если пациент не желал или не мог в силу нарушений памяти говорить об истинной схеме приема препарата.

Наконец, исследование выявило значимо лучшую приверженность к приему ривароксабана, и в то же время – отсутствие различий по эффекту и безопасности между всеми тремя НОАК, что может выглядеть как своеобразный парадокс, учитывая общепризнанную тесную связь приверженности лечения и его эффективности. Отчасти это можно объяснить тем, что врач, выявив факт некомплаентности, устранял его, проводя детальную беседу с пациентом.

Заключение

Применение НОАК у пациентов старше 75 лет, страдающих ФП, является эффективным и безопасным подходом. Не выявлено статистически значимых различий в частоте тромбоемболических или геморрагических событий при использовании трех НОАК у пациентов с ФП старше 75 лет. Частота случаев некомплаентности была меньше при применении ривароксабана в сравнении с дабигатраном (на 28,8%) и апиксабаном (на 23,9%). Лидирующими причинами нарушения комплаентности приема НОАК у пациентов старше 75 лет был пропуск очередного планового приема (43,6%) и изменение кратности приема препарата (16,9%).

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 his own opinion of the authors.

References / Литература

1. Mandlenakis Z., Von Koch L., Eriksson H., et al. The risk of atrial fibrillation in the general male population: a lifetime follow-up of 50-year-old men. *Europace*. 2015;17(7):1018-22. DOI:10.1093/eurpace/euv036.
2. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2369-429. DOI:10.1093/eurheartj/ehq278.
3. Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33:1500-10. DOI:10.1093/eurheartj/ehr488.
4. 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):2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
5. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
6. 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.
7. 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.
8. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation *Europace*. 2013;15:625-51.
9. Kirchhof P., Radaideh G., Kim Y.H., et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(2):141-153. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.058.
10. Iguchi M., Esato M., Chun Y.H., et al. on behalf of the Fushimi AF Registry investigators. Low ejection fraction is associated with the history of stroke in Japanese patients with atrial fibrillation: from the Fushimi AF registry. *Eur Heart J*. 2013;34 Issue suppl_1:P1528. DOI:10.1093/eurheartj/ehs308.P1528.
11. Lip G.Y.H., Laroche C., Popescu M.I., et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme – Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot Registry). *Eur Heart J*. 2014;35:3365-76. DOI:10.1093/eurheartj/ehu374.
12. Patti G., Lucerna M., Pecun L., et al. Thromboembolic risk, bleeding outcomes and effect of different antithrombotic strategies in very elderly patients with atrial fibrillation: A sub-analysis from the PRE-FER in AF (PREvention of Thromboembolic Events-European Registry in Atrial Fibrillation). *Am Heart Assoc*. 2017;6(7):pii:e005657. DOI:10.1161/JAHA.117.005657.
13. 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(21):2363-72. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
14. 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.
15. Lauw M.N., Eikelboom J.W., Coppens M., et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103(13):1015-23. DOI:10.1136/heartjnl-2016-310358.
16. 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):864-72. DOI:10.1093/eurheartj/ehu046.
17. Sarich T.C., Seltzer J.H., Berkowitz S.D., et al. Novel oral anticoagulants and reversal agents: Considerations for clinical development. *Am Heart J*. 2015;169(6):751-7. DOI:10.1016/j.ahj.2015.03.010.
18. Gallagher A.M., Rietbrock S., Plumb J., van Staa T.P. Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? *J Thromb Haemost*. 2008;6(9):1500-6. DOI:10.1111/j.1538-7836.2008.03059.x.
19. Demenko T.N., Chumakova G.A., Chugunova Y.V. Features of cognitive function in patients with atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology*. 2015;12(4):215-24 (In Russ.) [Деменко Т.Н., Чумакова Г.А., Чугунова Ю.В. Особенности когнитивной функции у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Анналы Аритмологии*. 2015;12(4):215-24].
20. Kachkovsky M.A. Adherence to drug therapy for patients with atrial fibrillation. *Bulletin of the RUDN University*. 2010;(4):229-33 (In Russ.) [Качковский М.А. Приверженность медикаментозной терапии больных с фибрилляцией предсердий. *Вестник РУДН*. 2010;(4):229-33].
21. 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.
22. Coleman C.I., Weeda E.R., Nguyen E., et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients 80+ years of age with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018;4(4):328-9. DOI:10.1093/ehjqcc/qcx044.
23. Moore N., Fauchier L., Dureau-Pournin C., et al. Two-Year Benefit-Risk of Standard and Reduced Doses of Rivaroxaban versus Vitamin-K Antagonists in Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Cohort Study in the French Nationwide Claims Database. Abstract 14523. *Circulation*. 2018;138:A14523.

About the Author:

Alex N. Turov – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine, Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University
Sergey V. Panfilov – MD, PhD, Cardiologist, National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin
Oxana V. Tschiglinzeva – MD, Cardiologist, National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin

Сведения об авторах:

Туров Алексей Николаевич – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней, Институт медицины и психологии, Новосибирский государственный университет
Панфилов Сергей Викторович – к.м.н., врач-кардиолог, НМИЦ имени академика Е.Н. Мешалкина
Чиглинцева Оксана Валерьевна – врач-кардиолог, НМИЦ имени академика Е.Н. Мешалкина