

Пожилой коморбидный пациент с фибрилляцией предсердий: что важно знать, и на что необходимо обращать внимание при назначении антикоагулянтов?

Татьяна Валентиновна Павлова*

Самарский государственный медицинский университет
Россия, 443070, Самара, ул. Аэродромная, 43

Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и сопутствующими заболеваниями является сложной клинической задачей. Высокий риск кардиоэмболических инсультов и системных тромбоэмболических осложнений, исходно характерный для пациентов ФП, еще более возрастает при сочетании с такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек (ХБП). С другой стороны, наличие коморбидности повышает и риск кровотечений. Пожилой возраст также является фактором, увеличивающим вероятность развития как тромботических, так и геморрагических осложнений. Вследствие этого выбор конкретного антикоагулянта должен основываться на наличии серьезной доказательной базы, полученной при проведении рандомизированных клинических исследований (РКИ) и в условиях ежедневной клинической практики. Оральный антикоагулянт прямого действия ривароксабан по результатам РКИ ROCKET AF в подгруппе больных в возрасте 75 лет и старше продемонстрировал тенденцию к снижению риска тромбоэмболических осложнений на 20% по сравнению с варфарином. Безопасность ривароксабана оценивалась в программе XANTUS POOLED. По итогам наблюдения в течение 12 мес более чем у 96% пациентов не наблюдалось ни одного нежелательного явления, а количество пациентов с развившимися большими кровотечениями составило 1,5%. К настоящему моменту опубликованы данные нескольких больших мета-анализов, которые свидетельствуют о снижении у пациентов частоты развития сердечно-сосудистых осложнений при приеме ривароксабана. В исследовании ROCKET AF у пациентов с ХБП была изучена специальная доза ривароксабана – 15 мг/сут. Этот подход не только позволил доказать эффективность и безопасность ривароксабана в данной когорте пациентов, но и в дальнейшем, в условиях реальной клинической практики, обеспечить простой и удобный алгоритм подбора дозы этого препарата у больных ХБП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коморбидность, пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, когнитивные нарушения, ривароксабан, аписксабан, дабигатран.

Для цитирования: Павлова Т.В. Пожилой коморбидный пациент с фибрилляцией предсердий: что важно знать и на что необходимо обращать внимание при назначении антикоагулянтов? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):1031-1038. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-05.

An Elderly Comorbid Patient with Atrial Fibrillation: What is Important to Know and What Should be Considered When Prescribing Anticoagulants?

Tatiana V. Pavlova*

Samara State Medical University

Aerodromnaya ul. 43, Samara, 443070 Russia

Anticoagulant therapy in elderly patients with atrial fibrillation and concomitant diseases is often the challenge for clinicians. The high risk of stroke is inherent in atrial fibrillation, and it increases when combined with coronary heart disease and chronic kidney disease. On the other hand, the comorbidity increases the risk of bleeding. Older age is also the risk factor of thrombotic and hemorrhagic complications. As a consequence, the choice of specific anticoagulant should be based on a solid evidences, obtained both from randomized clinical trials and from daily clinical practice. In the ROCKET AF trail the direct oral anticoagulant rivaroxaban showed a tendency to reduce the risk of thromboembolism by 20% compared with warfarin in the patients aged 75 years and older. The safety of rivaroxaban has been evaluated in the XANTUS POOLED program. According to the follow-up results for 12 months, more than 96% of patients didn't have any adverse event, and the number of patients with major bleeding was 1.5%. Several meta-analyzes reported a reduction of cardiovascular complications in patients treated by rivaroxaban. In the ROCKET AF trail, a "renal" dose of rivaroxaban (15 mg OD) was studied in patients with chronic kidney disease. The efficacy and safety of rivaroxaban were validated in this patients, and a simple algorithm for selecting the dose of this drug in patients with chronic kidney disease was provided.

Keywords: atrial fibrillation, comorbidity, elderly, cardiovascular therapy, chronic kidney disease, cognitive deterioration, rivaroxaban, apixaban, dabigatran.

For citation: Pavlova T.V. An Elderly Comorbid Patient with Atrial Fibrillation: What is Important to Know and What Should be Considered When Prescribing Anticoagulants? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):1031-1038. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-05.

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): ptvsam63@mail.ru

Received/Поступила: 27.11.2020

Accepted/Принята в печать: 02.12.2020

Введение

В 2020 г. ежегодный конгресс Европейского общества кардиологов (ESC) впервые проходил в онлайн-формате в связи с пандемией COVID-19. Однако на конгрессе традиционно были представлены несколько обновленных руководств, в том числе, и по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [1]. Данный документ предлагает обозначать концепцию лечения больных ФП акронимом «СС To ABC». Первая буква «С» (Confirm) означает необходимость верификации ФП, и в рекомендациях впервые определены точные критерии диагностики данной аритмии (эпизод нерегулярного ритма с отсутствием зубцов P, зарегистрированный на 12-канальной электрокардиограмме (ЭКГ) и продолжающийся ≥ 30 секунд – класс рекомендаций I, уровень доказательств – B). Вторая буква «С» (Characterise) обозначает необходимость детальной характеристики ФП посредством оценки следующих четырех пунктов:

1. Риска тромбэмболических осложнений (ТЭО) с использованием шкалы CHA2DS2-VASc;
2. Тяжести симптомов ФП по шкале EHRA;
3. Бремени ФП, что подразумевает характеристику причин возникновения пароксизмов, их продолжительность, а также оценку факторов, способствующих их прекращению;
4. Тяжести сопутствующих заболеваний и факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Проводить такую оценку рекомендуется у всех пациентов с ФП. Следующие буквы – «To ABC» обозначают необходимость старта терапии ФП (T – Treat), которая включает три обязательных компонента – ABC. Первый из них, «А» (anticoagulation/avoid stroke) – назначение антикоагулянтной терапии при повышенном риске развития ТЭО. Второй компонент, «В» (better symptom control) – тщательный контроль симптомов аритмии. И третий компонент, «С» (comorbidities/cardiovascular risk factor management) – контроль сопутствующих заболеваний и факторов риска. При этом эксперты делают акцент на совместном принятии решений о выборе терапии врачом и пациентом.

Таким образом, новая версия европейских рекомендаций рассматривает процесс ведения пациентов с ФП с точки зрения холистического подхода к диагностике и лечению, при этом оценка коморбидности и целостный подход к защите пациента являются ключевыми в улучшении прогноза. Влияние на клинические исходы в первую очередь оказывают такие факторы, как пожилой возраст и связанные с ним когнитивные нарушения, а также некоторые сопутствующие заболевания, зачастую встречающиеся у пациентов старших возрастных групп – ишемическая болезнь сердца и хроническая

болезнь почек. Вследствие этого выбор конкретного антикоагулянтного препарата в каждом случае должен быть сделан на основании доказательств его эффективности и безопасности. В данной статье представлен обзор литературных источников по данной проблеме.

Особенности выявления бессимптомной ФП в пожилом возрасте

К настоящему моменту опубликованы результаты ряда исследований, которые свидетельствуют о значительной распространенности бессимптомных форм ФП, в том числе, среди лиц старших возрастных групп. Так, целью шведского популяционного скринингового регистра STROKESTOP являлось определение распространенности нелеченой ФП с использованием периодических записей ЭКГ среди лиц в возрасте 75-76 лет и изучение возможности начала лечения оральными антикоагулянтами [2]. В целом в исследование было включено 7173 жителя в возрасте 75-76 лет, что составило половину населения данной возрастной группы в двух регионах Швеции. На момент обследования ФП уже была диагностирована у 9,3% больных ($n=666$), однако 149 из них не получали лечения оральными антикоагулянтами (ОАК). Участникам без предшествующего диагноза ФП выполнялись периодические записи ЭКГ в течение 2 нед. Было установлено, что 218 человек (3,0%) имели бессимптомную ФП, которая была диагностирована впервые. Однако только у 37 из них ФП была выявлена при записи первой ЭКГ. Использование повторной записи ЭКГ увеличивало вероятность обнаружения бессимптомной ФП в 4 раза. Более 90% участников с ранее не диагностированной ФП согласились на инициацию терапии ОАК. По итогам исследования STROKESTOP общая распространенность ФП в возрастной популяции 75-76 лет составила 12,3%.

Целью следующего этапа исследования, STROKESTOP II, было изучение распространенности не диагностированной ФП у лиц высокого риска в возрасте 75-76 лет с использованием N-концевого натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) и записи ЭКГ [3]. Все лица в возрасте 75-76 лет из Стокгольмского региона ($n=28712$) были рандомизированы в соотношении 1:1 для приглашения на программу скрининга ФП или для использования в качестве контрольной группы. Участникам без известной ФП определяли уровень NT-proBNP, на основании которого обследованные лица были распределены на две группы – низкого и высокого риска ФП (уровень NT-proBNP < 125 нг/л и ≥ 125 нг/л, соответственно). Группе высокого риска был предложен расширенный ЭКГ-скрининг, тогда как в группе низкого риска запись ЭКГ выполнялась однократно, и только в одном отведении. Всего в дан-

ном этапе исследования приняли участие 6868 человек. Наиболее частой сопутствующей патологией являлись артериальная гипертензия (АГ; 57,2%) и другие ССЗ (15,0%), при этом в группе высокого риска ФП они встречались чаще, чем в группе низкого риска (соответственно 52,4% и 49,1% для АГ, $p=0,009$ и 15,3% и 10,8% для других ССЗ, $p<0,001$). Впервые ФП была обнаружена у 2,6% всех участников, при этом в группе высокого риска ФП была диагностирована у 4,4% обследованных лиц, из них у 18% – уже на первой ЭКГ. В группе низкого риска ФП на индексной ЭКГ была диагностирована только у одного пациента. Лечение ОАК было начато у 94,5% участников с впервые диагностированной ФП.

Результаты исследований STROKESTOP I и STROKESTOP II наглядно демонстрируют целый ряд закономерностей, характерных для популяции лиц старших возрастных групп: это и высокая распространенность ФП, и отсутствие адекватного лечения. При этом у значительной части больных ФП протекает бессимптомно, и может быть диагностирована только при активном обследовании. Однако необходимо помнить, что вероятность регистрации пароксизма ФП увеличивается при использовании серии записей ЭКГ, а также при проведении длительного мониторинга ЭКГ. Важнейшим итогом обоих исследований является высокая готовность пожилых пациентов с ФП принимать ОАК с целью защиты от ТЭО. Кроме того, исследование STROKESTOP II еще раз подтвердило, что при наличии сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) встречаемость ФП повышается.

Необходимость активного выявления пациентов с асимптомной формой ФП диктуется и современными статистическими данными о том, что у данной группы больных прогноз значительно хуже в сравнении с пациентами с типичными формами ФП. Для асимптомной ФП установлено трехкратное увеличение отношения шансов (ОШ) развития ССО (ОШ 3,12; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,50-6,45), а также более чем двукратное повышение риска общей смертности (ОШ 2,96; 95%ДИ 1,89-4,64) [4,5]. Однако однократного измерения ЭКГ может быть недостаточно для выявления у пациента имеющейся ФП, а это значит, что «не диагностированные» пациенты не начнут вовремя принимать антикоагулянтную терапию и, следовательно, не будут защищены от инсульта. Именно поэтому в Евразийских клинических рекомендациях по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2019) указано, что систематический ЭКГ скрининг для выявления ФП может быть использован у пациентов с высоким риском инсульта или в возрасте старше 75 лет (класс рекомендаций IIb, уровень доказательств – В) [6]. В руководстве ESC [1] класс данной рекомендации повышен до уровня IIa.

Пациентам, которые уже перенесли транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или ишемический инсульт, рекомендован скрининг ФП с помощью регистрации кратковременной ЭКГ с последующим мониторингом ЭКГ в течение как минимум 72 ч (класс рекомендаций I, уровень доказательств – В) [1,6]. Опубликованы результаты нескольких работ, которые подтверждают данные о том, что частота выявления ФП при длительном холтеровском мониторинге выше, чем при суточном наблюдении [7,8]. Таким образом, к настоящему моменту клиническая польза длительного мониторинга ЭКГ в выявлении не диагностированной ФП у лиц, перенесших ТИА или инсульт, не вызывает сомнения. Диагностическая ценность данного исследования в других популяциях пациентов изучена недостаточно. В данном контексте интересными представляются результаты работы, выполненной M. Jawad-Ul-Qamar с соавт. [9]. В исследование было включено 476 пациентов (средний возраст $54,6\pm 17$ лет) без установленного диагноза ФП, направленных на ЭКГ исследование из первичного звена здравоохранения врачами различных специальностей. Впервые ФП была обнаружена у 8,8% пациентов, и 95,2% из них была начата терапия ОАК. Многомерный логистический анализ с поправкой на возраст, пол и продолжительность мониторинга установил, что с впервые выявленной ФП ассоциированы следующие клинические параметры: АГ (ОШ 2,54; 95%ДИ 1,08-8,61; $p=0,034$), анамнез инсульта или ТИА (ОШ 4,14; 95%ДИ 1,81-13,01; $p=0,001$), пороки аортального или митрального клапанов (ОШ 5,07; 95%ДИ 2,48-18,70; $p<0,001$), наличие жалоб на сердцебиение (ОШ 2,86; 95%ДИ 1,33 до 10,44; $p=0,015$). Таким образом, верификация диагноза ФП является непременным условием успешной терапии и, соответственно, своевременного назначения ОАК, что особенно важно для пожилых пациентов и больных с сопутствующими заболеваниями.

Эффективность и безопасность ривароксабана у пожилых пациентов с ФП

Пожилым возраст является фактором риска развития как ТЭО, так и геморрагических осложнений. Доля пациентов старших возрастных групп была максимальной в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ROCKET AF с ПОАК ривароксабаном: ≥ 65 лет – 77%, ≥ 75 лет – 44%. Медиана возраста пациентов в данном РКИ составила 73 года [10]. Ривароксабан в популяции безопасности на фоне лечения, в сравнении с антагонистом витамина К (АВК) варфарином снижал риск инсульта и системных ТЭО на 21% (отношение рисков [ОР] 0,79; 95%ДИ 0,65-0,95; p (для превосходства)=0,02) при сопоставимом риске больших или клинически значимых малых кровотече-

ний (ОР 1,03; 95%ДИ 0,96-1,11; $p=0,44$). Фатальные кровотечения регистрировались реже на 50% в группе ривароксабана по сравнению с группой варфарина (ОР 0,50; 95%ДИ 0,31-0,79; $p=0,003$). Частота внутричерепных кровотечений была также статистически значимо ниже в группе ривароксабана, чем в группе АВК варфарина – на 33% (ОР 0,67; 95%ДИ 0,47-0,93; $p=0,02$). При этом профили эффективности и безопасности ривароксабана не зависели от возраста пациентов.

В исследовании ROCKET AF изначально был запланирован вторичный анализ эффективности и безопасности ривароксабана в подгруппе больных в возрасте ≥ 75 лет, где ривароксабан продемонстрировал тенденцию к снижению риска инсульта и системных ТЭО на 20% по сравнению с варфарином (ОР 0,80; 95%ДИ 0,63-1,02). У больных ФП моложе 75 лет ОР инсульта и системных ТЭО составил 0,95 (95%ДИ 0,76-1,19; $p=0,31$), а риск больших кровотечений был схожим у пациентов в возрасте < 75 лет и ≥ 75 лет, и был сопоставим с таковым в группе варфарина (ОР 0,96; 95%ДИ 0,78-1,19 и ОР 1,11; 95%ДИ 0,92-1,34, соответственно; $p=0,34$) [11]. Таким образом, благоприятный профиль ривароксабана при сравнении с варфарином сохраняется по мере увеличения возраста пациентов.

Результаты, полученные в РКИ ROCKET AF, были подтверждены данными из реальной клинической практики. Исследовательская программа XANTUS POOLED включала 11 121 пациентов с ФП из 47 стран, средний возраст которых составил $70,5 \pm 10,5$ лет. Необходимо особо отметить, что дизайн этого исследования был проспективным, что говорит о высокой степени убедительности и надежности полученных данных. Проспективные исследования позволяют оценить, насколько данные РКИ могут быть воспроизведены в реальной практике, при этом по сравнению с ретроспективными наблюдательными исследованиями имеют низкий риск систематических ошибок. В качестве первичных исходов в исследовании XANTUS POOLED оценивались большие кровотечения, нежелательные явления (НЯ)/серьезные НЯ и смерть от всех причин. В итоге более чем у 96% пациентов за весь период терапии (12 мес) не наблюдалось ни одного негативного исхода, а количество пациентов с развившимися большими кровотечениями составило 1,5% [12]. Приверженность к лечению ривароксабаном была высокой – 77,4% пациентов принимали препарат более года, что могло быть связано с простой и удобной схемой приема (1 р/сут). По данным опросника, заполнявшегося в ходе исследования, около 73% пациентов были удовлетворены лечением. Высокая приверженность к лечению пациентов может быть еще одним подтверждением благоприятного

профиля эффективности и безопасности ривароксабана. Еще одно проспективное исследование SAFIR AC включало 1045 пациентов с ФП, получавших ривароксабан, средний возраст которых составил 86 лет. Результаты показали, что в данной возрастной группе ривароксабан статистически значимо снижал риск больших кровотечений – на 47% (ОР 0,53; 95%ДИ 0,33-0,85; $p<0,01$) и внутричерепных кровотечений – на 74% (ОР 0,26; 95%ДИ 0,09-0,80; $<0,05$) в сравнении с АВК [13].

С.И. Coleman и соавт. выполнили ретроспективный анализ электронных баз данных US MarketScan data за период с ноября 2011 г. по март 2016 г. с целью оценки эффективности и безопасности ривароксабана в условиях реальной клинической практики у пациентов старше 80 лет (средний возраст – 84 года). Риск развития инсультов и системных ТЭО был ниже в группе ривароксабана (ОР 0,61; 95%ДИ 0,39-0,93), а частота больших кровотечений была сопоставима с группой варфарина (ОР 0,96; 95%ДИ 0,74-1,23) [14]. Анализ, проведенный В.К. Martinez с соавт., также был выполнен на основании электронных баз данных US MarketScan data за период с ноября 2011 г. по декабрь 2016 г., однако он включал «хрупких» пациентов с ФП, не получавших ранее ОАК [15]. Больные, принимавшие апиксабан ($n=2700$), дабигатран ($n=2784$) и ривароксабан ($n=5270$), сравнивались с пациентами, принимавшими варфарин, в соотношении 1:1. По результатам двухлетнего наблюдения ни апиксабан, ни дабигатран не показали снижения риска развития инсульта и системной эмболии (ОР 0,78; 95%ДИ 0,46-1,35 и ОР 0,94; 95%ДИ 0,60-1,45) или большого кровотечения (ОР 0,72; 95%ДИ 0,49-1,06 и ОР 0,87; 95%ДИ 0,63-1,19) в сравнении с варфарином. При этом применение ривароксабана было ассоциировано со статистически значимым снижением ОР возникновения инсульта или системной эмболии через 2 года на 32% (ОР 0,68; 95%ДИ 0,49-0,95) без значимого изменения риска развития большого кровотечения (ОР 1,07; 95%ДИ 0,81-1,32). Особо следует подчеркнуть, что средний возраст больных данной группы составил 85 лет.

Таким образом, эффективность и безопасность ривароксабана у пожилых пациентов с ФП, в том числе, и в возрастной группе > 80 лет, доказаны как в РКИ ROCKET AF, так и в целом ряде исследований из реальной клинической практики, включая проспективные исследования, что говорит о надежности и высоком качестве полученных данных. Тем не менее, несмотря на убедительные данные о пользе антикоагулянтной терапии, практикующие врачи зачастую избегают назначения препаратов данного класса или необоснованно снижают их дозу, чаще всего – из-за пожилого возраста пациентов или высокого риска кровотечений [16]. Однако одна из новых рекомендаций,

принятых ESC в 2020 г., утверждает, что в отсутствие абсолютных противопоказаний к приему ОАК, уровень риска кровотечений не должен сам по себе влиять на принятие решения о назначении терапии ОАК для профилактики инсульта (класс рекомендаций III) [1]. Данная рекомендация основана на том, что выраженность риска развития инсульта, как правило, превалирует над риском кровотечений, особенно у пожилых пациентов. Так, согласно данным шведского когортного исследования, включавшего 159013 пациентов с ФП, принимавших ОАК, даже при высоких баллах по шкале HAS-BLED риск ТЭО был выше, чем риск кровотечений [17]. Поэтому большое количество баллов по шкале HAS-BLED само по себе не должно быть причиной для отказа от лечения ОАК. С целью снижения риска геморрагических осложнений рекомендуется своевременно выявлять факторы, провоцирующие развитие кровоточивости, и модифицировать их (класс рекомендаций IIa) [1].

Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с ФП и ИБС

Лечение пожилых больных с ФП является сложной задачей, и подразумевает анализ множества параметров, влияющих на течение заболевания. Прогноз пациента зависит от различных факторов риска, и необходимо помнить о том, что пациенты старших возрастных групп нуждаются в защите не только от инсульта, но и от коронарных эпизодов, прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) и других неблагоприятных событий, связанных с сопутствующими заболеваниями. Именно поэтому одним из важных компонентов целостного подхода к лечению ФП является оценка коморбидности пациента, наличие которой, в том числе, может влиять и на выбор антикоагулянтной терапии.

Одним из заболеваний, наиболее часто сопутствующих ФП, является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Согласно метаанализу четырех РКИ, изучавших ОАК прямого действия (ПОАК) у 71683 пациентов с ФП, летальные исходы были зарегистрированы у 6206 больных, при этом в 46% случаев – вследствие заболевания сердца [18]. Также было установлено, что умершие пациенты были старше, и имели такие сопутствующие заболевания, как сердечная недостаточность, сахарный диабет и хроническая болезнь почек. Следовательно, целесообразным следует считать выявление среди всех пациентов с ФП тех больных, у которых вероятность развития ССО особенно высока. Провести подобный скрининг позволяет шкала 2MACE, которая была создана по результатам проспективного наблюдательного когортного исследования с участием 1019 больных с ФП [19]. Шкала включает 5 пунктов с балльной оценкой каждого из них:

наличие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда и/или реваскуляризации миокарда (1 балл), метаболический синдром (2 балла), возраст ≥ 75 лет (2 балла), хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$ (1 балл), анамнез ТЭО (1 балл). Возможный диапазон набранных баллов – от 0 до 7. Наилучшее сочетание специфичности и чувствительности в прогнозировании риска развития ССО у больных с ФП было получено при достижении ≥ 3 баллов (ОР 3,92; 95%ДИ 2,41-6,40; $p < 0,001$). Использование данной шкалы в ежедневной клинической практике поможет выявить пациентов с ФП, подверженных риску ССО, и назначить им антикоагулянт с доказанным благоприятным кардиоваскулярным профилем.

Однако практикующим врачам очень важно помнить, что из всех ПОАК наиболее убедительные данные в снижении сердечно-сосудистых рисков как у больных с синусовым ритмом и атеросклеротическим поражением артерий различных локализаций, так и при сочетанном течении ИБС и ФП имеются именно у ривароксабана. Результаты нескольких мета-анализов убедительно свидетельствуют о наличии у ривароксабана способности влиять на частоту развития ССО. Мета-анализ, выполненный К.Н. Мак и соавт., включал 138948 больных с разными нозологическими формами из 28 РКИ (в том числе, 6 с участием пациентов с ФП) и оценивал влияние нескольких антикоагулянтов (ксимелагатран, дабигатран, ривароксабан и апиксабан) на риск развития инфаркта миокарда (ИМ) или острого коронарного синдрома (ОКС) [20]. По результатам исследования было установлено, что в сравнении с компаратором риск развития ИМ/ОКС был выше у пациентов, принимавших дабигатран (ОШ 1,30; 95%ДИ 1,04-1,63, $p = 0,021$), в то время как назначение ривароксабана сопровождалось снижением риска возникновения ИМ/ОКС на 22%, ОР 0,78, 95%ДИ 0,69-0,89; $p < 0,001$. Мета-анализ, выполненный S. Chatterjee и соавт., включал 53827 пациентов с разными нозологическими формами из 9 РКИ (в том числе, 1 с участием пациентов с ФП). Его результаты показали, что на фоне применения ривароксабана риск возникновения ИМ был статистически значимо ниже по сравнению с препаратами, использованными в контрольной группе (ОР 0,82; 95%ДИ 0,72-0,94; $p = 0,004$) [21]. Мета-анализ Y.K. Loke и соавт. включал 24410 пациентов из 27 РКИ, включая 4 исследования у пациентов с ФП. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение ривароксабана по сравнению с контрольной группой (плацебо, гепарин или АВК) было связано с более низким коронарным риском (ОР 0,8; 95% ДИ 0,72-0,93) [22].

Ривароксабан также способен оказывать протективное действие на сердечно-сосудистую систему и в

сравнении с варфарином. Данный эффект объясняется тем, что АВК подавляют не только активацию витамина К-зависимых факторов свертывания крови, но также и синтез целого ряда функциональных внепеченочных витамин К-зависимых белков, что сопровождается нежелательными побочными эффектами. В частности, блокада К-зависимого матричного Gla-белка приводит к нарушению обмена кальция, следствием чего является системная кальцификация сосудов. К настоящему моменту целый ряд исследований подтверждает наличие данной закономерности [23-25]. Например, в РКИ, выполненном J. Lee с соавт. [25], применение варфарина в сравнении с приемом ривароксабана у пациентов с ФП было статистически значимо ассоциировано с увеличением общего объема атеросклеротической бляшки (коэффициент регрессии 45,33; 95%ДИ 9,15-81,52; $p=0,015$) и степени ее кальцификации (коэффициент регрессии β 24,25; 95%ДИ 2,95-45,55; $p=0,026$), независимо от возраста, пола, индекса массы тела, наличия сопутствующих заболеваний (АГ, сахарный диабет), исходного уровня липидов низкой плотности, курения в настоящее время, семейного анамнеза и приема статинов. Таким образом, у пациентов с ФП и установленным ССЗ, а также с высоким риском развития ССО, целесообразным представляется назначение ривароксабана, что может благоприятно влиять на прогноз данных больных.

Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с ФП и хронической болезнью почек

Одним из заболеваний, достаточно часто сопутствующих ФП, является хроническая болезнь почек (ХБП). В ряде популяционных исследований было показано, что частота ФП повышается пропорционально ухудшению функции почек. Например, среди участников исследования REGARDS ($n=26\ 917$; популяционная когорта афроамериканцев и белых жителей США >45 лет) распространенность ФП составила 1% у лиц без ХБП, 2,8% – у пациентов с ХБП 1-2 стадии, 2,7% – при ХБП 3 стадии, 4,2% – при ХБП 4-5 стадии, а ОШ развития ФП, скорректированное по возрасту, расе и полу, составило 2,67 (95%ДИ 2,04-3,48), 1,68 (95%ДИ 1,26-2,24) и 3,52 (95%ДИ 1,73-7,15), соответственно [26]. В исследование ARIC было включено 10328 пациентов, которые наблюдались в среднем в течение 10 лет [27], по итогам наблюдения развитие ФП было зарегистрировано у 788 пациентов (7,6%). После корректировки по таким факторам риска, как возраст, систолическое артериальное давление, индекс массы тела, сахарный диабет, ОР развития ФП при ХБП 2, 3 и 4 стадий составил 1,29 (95%ДИ 1,05-1,58), 1,70 (95%ДИ 1,31-2,20) и 3,41 (95%ДИ 2,18-5,32), соответственно, в сравнении с лицами без дисфункции почек. Кроме того, сочетанное течение ХБП и ФП со-

провождается повышением риска смерти на 66% в сравнении с пациентами с ФП без ХБП [28], при этом основными причинами были осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы [29].

Следует подчеркнуть, что изначально только дизайн РКИ ROCKET AF с ривароксабаном предусматривал назначение специальной «почечной» дозировки препарата при уровне клиренса креатинина <50 мл/мин. Данный подход не только позволил доказать эффективность и безопасность ривароксабана в когорте пациентов с ХБП, но и в дальнейшем, в условиях реальной клинической практики, обеспечить простой и удобный алгоритм подбора дозы этого препарата у больных с ХБП. Кроме того, в РКИ ROCKET AF была выделена группа больных (26,3%), у которых в течение исследования произошло снижение клиренса креатинина более, чем на 20% от исходного уровня, то есть было зарегистрировано ухудшение фильтрационной функции почек [30]. Пациенты с ухудшением фильтрационной функции почек в сравнении с больными с сохраненной функцией почек имели повышенный риск сосудистой смерти (ОР 1,47; 95%ДИ 1,05-2,06; $p=0,026$), комбинированной конечной точки, включавшей инсульт, системные эмболии, сосудистую смерть и ИМ (ОР 1,40; 95%ДИ 1,13-1,73; $p=0,0023$), а также смерти от всех причин (ОР 1,49; 95%ДИ 1,12-1,98; $p=0,0067$), при этом различия по частоте кровотечений не было.

Представленные выше данные подтверждают появившиеся в последние годы сообщения о негативном влиянии варфарина на почечную функцию. Более того, в клиническую практику был введен термин «варфарин-ассоциированная нефропатия», под которой подразумевают увеличение уровня креатинина $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,535$ мкмоль/л) при повышении в пределах недели после повышения МНО >3 без очевидных признаков кровотечения [31]. Среди основных причин ее развития рассматриваются геморрагическое повреждение почечных канальцев с последующим развитием их некроза, и нарушение обмена кальция, приводящее к кальцификации почечных артерий [32,33].

Преимущество ПОАК в сравнении с варфарином в отношении влияния на почечную функцию было подтверждено исследованием X. Yao с соавт., целью которого было сравнение влияния четырех ОАК (апиксабан, дабигатран, ривароксабан и варфарин) на следующие почечные исходы: снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) на $\geq 30\%$, удвоение уровня креатинина сыворотки крови, острое повреждение почек (ОПП) и развитие терминальной ХБП [34]. В анализ было включено 9769 пациентов с ФП, которые начали принимать один из ОАК с 1 октября 2010 г. по 30 апреля 2016 г. Длительность наблюдения составила 2 года. Объединенный анализ

влияния ПОАК на изучаемые почечные показатели установил, что их прием уменьшает риск снижения рСКФ на $\geq 30\%$ (ОР 0,77; 95%ДИ 0,66-0,89; $p < 0,001$), удвоения креатинина (ОР 0,62; 95%ДИ 0,40-0,95; $p=0,03$) и ОПП (ОР 0,68; 95%ДИ 0,58-0,81; $p < 0,001$) по сравнению с варфарином. Однако сопоставление каждого из прямых ОАК с варфарином показало, что ривароксабан обладал максимальным протекторным действием на почечную функцию: на фоне его приема преимущество было установлено по трем из четырех изучаемых параметров (снижение рСКФ $\geq 30\%$, удвоение креатинина в сыворотке и ОПП). При этом дабигатран ассоциировался с более низким риском снижения рСКФ и ОПП на ≥ 30 , а апиксабан не имел статистически значимой связи ни с одним из почечных исходов.

Следовательно, учитывая накопленные к настоящему времени данные о результатах применения ривароксабана у пациентов с ФП и ухудшением фильтрационной функции почек у пациентов с ХБП целесообразно рассмотреть применение ривароксабана. Эти результаты отражены в рекомендациях АСС по ФП (2019) [35].

Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с ФП и когнитивной дисфункцией

У лиц пожилого возраста достаточно часто является когнитивная дисфункция разной степени выраженности. Кроме того, ФП является независимым предиктором развития когнитивной дисфункции и деменции, что подтверждено данными многочисленных исследований [36,37]. Механизмы развития когнитивных нарушений, формирующихся на фоне ФП, включают изменение гемодинамики, приводящее к гипоперфузии головного мозга, активацию процессов воспаления сосудистой стенки, бессимптомную церебральную ишемию вследствие субклинических микроэмболий, а также частое сочетание ФП с АГ, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом и перенесенным инсультом [38]. Наличие когнитивной дисфункции и деменции у пациентов с ФП снижает вероятность успешной терапии вследствие забывчивости и, следовательно, ведет к низкой приверженности к приему рекомендованных лекарственных препаратов, что было установлено в ряде исследований [39,40]. Эти особенности пожилых пациентов с когнитивной дисфункцией необходимо учитывать при выборе антикоагулянта. Однократный режим дозирования ривароксабана может повысить приверженность пожилых пациентов с ФП к лечению, а календарная упаковка помогает как не пропустить очередной прием данного препарата, так и не принять его дважды в течение суток. Учитывая то, что высокая приверженность пациентов с ФП антикоагулянтному лечению яв-

ляется необходимым условием эффективной и безопасной профилактики инсульта и системных ТЭО, наличие данных возможностей является чрезвычайно важным для улучшения прогноза больных данного профиля.

Заключение

В течение последних десятилетий отмечается неуклонный рост заболеваемости ФП, что обусловлено увеличением продолжительности жизни населения в большинстве стран мира, а также широкой распространенностью факторов риска развития данной аритмии. Соответственно, нарастает и частота наиболее грозных осложнений ФП – инсультов и системных ТЭО. Ситуацию усугубляет и достаточно высокая встречаемость бессимптомных форм ФП, что не только значительно затрудняет верификацию диагноза, но и ухудшает прогноз таких больных. Обновленная версия рекомендаций Европейского общества кардиологов, опубликованная в августе 2020 г., рассматривает ведение пациентов с ФП с точки зрения холистического подхода, и содержит ответы на целый ряд вопросов по диагностике и лечению данного контингента больных. В частности, рекомендации констатируют, что уровень риска кровотечений не должен сам по себе влиять на принятие решения о начале антикоагулянтной терапии для профилактики инсульта. В случае высокого риска развития геморрагических осложнений необходимо выявлять и модифицировать факторы, способствующие их возникновению. Выбор конкретного антикоагулянта должен основываться на наличии серьезной доказательной базы, полученной как при проведении рандомизированных клинических исследований, так и в условиях ежедневной клинической практики. Кроме того, у каждого из лекарственных средств должна быть серьезная доказательная база в отношении таких сложных подгрупп пациентов, как пожилые лица, больные с высоким риском ССО, сниженной почечной функцией, наличием когнитивных нарушений. Все эти факторы должны быть учтены при выборе конкретного антикоагулянтного препарата. Оральный антикоагулянт прямого действия ривароксабан показал преимущества по эффективности и безопасности в сравнении с варфарином в отношении таких сложных с точки зрения длительного ведения групп пациентов, как пожилые больные, имеющие большое количество сопутствующих заболеваний – ИБС или высокий риск развития ССО, заболевания периферических артерий, ХБП. Кроме того, однократный режим дозирования и календарная упаковка способны повысить приверженность к лечению ривароксабаном даже у пациентов с ФП и когнитивными нарушениями, и, следовательно, улучшить их прогноз.

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.

PP-XAR-RU-0663-1

References / Литература

- Hindricks G., Potpara T., Dagres N., 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) Eur Heart J. 2020;ehaa612. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Svennberg E., Engdahl J., Al-Khalili F., et al. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. Circulation. 2015;131(25):2176-84. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014343.
- Gudmundsdottir K., Fredriksson T., Svennberg E., et al. Stepwise mass screening for atrial fibrillation using N-terminal B-type natriuretic peptide: the STROKESTOP II study. Europace. 2020;22(1):24-32. DOI:10.1093/europace/euz255.
- Boriani G., Laroche C., Diemberger I., et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. Am J Med. 2015;128:509-518. DOI:10.1016/j.amjmed.2014.11.026.
- Siontis K.C., Gersh B.J., Killian J.M., et al. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: characteristics and prognostic implications. Heart Rhythm. 2016;13:1418-24. DOI:10.1016/j.hrthm.2016.03.003.
- Golitsyn S.P., Panchenko E.P., Kropacheva E.S., et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Eurasian Cardiology Journal. 2019;(4):4-85 (In Russ.) [Толицын С.П., Панченко Е.П., Крощачева Е.С., с соавт. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Евразийский Кардиологический Журнал. 2019;(4):4-85].
- Grond M., Jauss M., Hamann G., et al. Improved Detection of Silent Atrial Fibrillation Using 72-Hour Holter ECG in Patients With Ischemic Stroke. 2013;44(12):3357-64. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.001884.
- Wachter R., Gröschel K., Gelbrich G., et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AF RANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2017;16(4):282-90. DOI:10.1016/S1474-4422(17)30002-9.
- Jawad-Ul-Qamar M., Chua W., Purmah Y., et al. Detection of unknown atrial fibrillation by prolonged ECG monitoring in an all-comer patient cohort and association with clinical and Holter variables. Open Heart. 2020;7:e001151. DOI:10.1136/openhrt-2019-001151.
- Patel MR., Mahaffey KW., Garg J., et al. for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
- 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.
- Kirchhof P., Radaideh G., Kim YH., et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. JACC. 2018;72(2):141-53. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.058.
- Hanon O., Vidal J.S., Pisica-Donose G., et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. Heart. 2020 Dec 1;heartjnl-2020-317923. DOI:10.1136/heartjnl-2020-317923.
- 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/ehjqcco/qcx044.
- Martinez B.K., Sood N., Bunz T., et al. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc. 2018;7(8):e008643. DOI:10.1161/JAHA.118.008643.
- Yao X., Shah N., Sangaralingham L., et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2017;69(23):2779-90. DOI:10.1016/j.jacc.2017.03.600.
- Friberg L., Rosenqvist M., Lip G., Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. Circulation. 2012;125(19):2298-307. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079.
- Gómez-Outes A., Lagunar-Ruiz J., Terleira-Fernández AI., et al. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. Am Coll Cardiol. 2016;68(23):2508-21. DOI:10.1016/j.jacc.2016.09.944.
- Pastori D., Farcomeni A., Poli D., et al. Cardiovascular risk stratification in patients with non-valvular atrial fibrillation: the 2MACE score. Intern Emerg Med. 2016;11(2):199-204. DOI:10.1007/s11739-015-1326-1.
- Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. BMJ Open. 2012;2(5):pii:e001592. DOI:10.1136/bmjopen-2012-001592.
- Chatterjee S., Sharma A., Uchino K., et al. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. Coron Artery Dis. 2013;24(8):628-35. DOI:10.1097/MCA.000000000000031.
- Loke YK., Pradhan S., Ka-Yan Yeong J., et al. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(4):707-17. DOI:10.1111/bcp.12376.
- Weijls B., Blaauw Y., Renneberg R.J., et al. Patients using vitamin K antagonists show increased levels of coronary calcification: an observational study in low-risk atrial fibrillation patients. Eur Heart J. 2011;32:2555-62. DOI:10.1093/eurheartj/ehr226.
- Andrews J., Psaltis PJ., Bayturan O., et al. Warfarin use is associated with progressive coronary arterial calcification: insights from serial intravascular ultrasound. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11:1315-23. DOI:10.1016/j.jcmg.2017.04.010.
- Lee J., Nakanishi R., Li D., et al. Randomized trial of rivaroxaban versus warfarin in the evaluation of progression of coronary atherosclerosis. Am Heart J. 2018;206:127-30. DOI:10.1016/j.ahj.2018.08.007.
- Baber U., Howard V.J., Halperin J.L., et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011;4:26-32. DOI:10.1161/CIRCEP.110.957100.
- Alonso A., Lopez FL., Matsushita K., et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circulation. 2011;123(25):2946-53. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982.
- Bansal N., Fan D., Hsu C., et al. Incident Atrial Fibrillation and Risk of Death in Adults With Chronic Kidney Disease. Journal of the American Heart Association. 2014;3(5):e001303. DOI:10.1161/JAHA.114.001303.
- Wizemann V., Tong L., Satayathum S., et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. Kidney International. 2010;77(12):1098-106. DOI:10.1038/ki.2009.477.
- Fordyce C.B., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y., et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin Clinical Perspective: Insights From ROCKET AF. Circulation. 2016;134(1):37-47. DOI:10.1161/CIR.0000000000000763.
- Brodsky S.V., Collins M., Park E., et al. Warfarin therapy that results in an international normalization ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. Nephron Clin Pract. 2010;115:c142-6. DOI:10.1159/000312877.
- Brodsky S.V., Nadasdy T., Rovin B.H., et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. Kidney Int. 2011;80:181-9. DOI:10.1038/ki.2011.44.
- Chatrou M.L., Winklers K., Hackeng T.M., et al. Vascular calcification: the price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. Blood Rev. 2012;26(4):155-66. DOI:10.1016/j.blre.2012.03.002.
- Yao X., Tangri N., Gersh B., et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017;70(21):2621-32. DOI:10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
- 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. Heart Rhythm. 2019;16(8):e66-e93. DOI:10.1016/j.hrthm.2019.01.024.
- Diener H-C., Hart RG., Koudstaal PJ., et al. Atrial Fibrillation and Cognitive Function. J Am Coll Cardiol. 2019;73(5):612-9. DOI:10.1016/j.jacc.2018.10.077.
- Da Silva R.M.F.L., Miranda C.M., Liu T., et al. Atrial Fibrillation and Risk of Dementia: Epidemiology, Mechanisms, and Effect of Anticoagulation. Frontiers in Neuroscience. 2019;13:18. DOI:10.3389/fnins.2019.00018.
- Rivard L., Khairy P. Mechanisms, Clinical Significance, and Prevention of Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation. Can J Cardiol. 2017;33(12):1556-64. DOI:10.1016/j.cjca.2017.09.024.
- Salas M., Veld B.A., Linden P.D. Impaired cognitive function and compliance with antihypertensive drugs in elderly: The Rotterdam Study. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2001;70(6):561-6. DOI:10.1067/mcp.2001.119812.
- El-Saifi N., Moyle W., Jones C., Tuffaha H., et al. Medication Adherence in Older Patients With Dementia: A Systematic Literature Review. Journal of Pharmacy Practice. 2018;31(3):322-34. DOI:10.1177/0897190017710524.

About the Author:

Tatiana V. Pavlova – MD, Professor, Chair of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University

Сведения об Авторе:

Павлова Татьяна Валентиновна – д.м.н., профессор, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, СамГМУ