

Место ривароксабана в стратегии комплексной защиты пациентов с фибрилляцией предсердий

Золотовская И.А.*, Сабанова В.Д., Давыдкин И.Л.

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Антикоагулянтная терапия пациентов с фибрилляцией предсердий является неотъемлемой частью стратегии их лечения. Высокий риск развития кардиоэмболического инсульта и высокая коморбидность этой группы пациентов обуславливает необходимость комплексного подхода к лечению с учетом всех имеющихся факторов риска. Фибрилляция предсердий зачастую протекает бессимптомно, и своевременное выявление этих больных может представлять одну из наиважнейших задач в комплексе мероприятий, направленных на защиту пациентов от инсульта. Рекомендации Европейского общества кардиологов 2020 г. предлагают использовать стратегию ведения пациентов «СС to ABC». Эта стратегия подразумевает ряд мероприятий, направленных на управление фибрилляцией предсердий, в том числе, на подтверждение диагноза, определение характеристики фибрилляции предсердий и тактики лечения. Одним из пунктов этой стратегии является контроль коморбидностей и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. На сегодняшний день ривароксабан имеет целый ряд убедительных и надежных данных о высоком профиле эффективности и безопасности в лечении коморбидных пациентов, имеющих не только высокий риск инсульта, но и нуждающихся в защите от коронарных событий и снижения фильтрационной функции почек. Эти данные подтверждены как результатами рандомизированных клинических исследований, так и данными реальной клинической практики. В обзоре обсуждаются литературные данные, описывающие состояние пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне приема прямых пероральных антикоагулянтов, по поисковому запросу «atrial fibrillation, effectiveness and safety of rivaroxaban, warfarin, comorbidity, фибрилляция предсердий, эффективность и безопасность ривароксабана, варфарин, коморбидный статус» за период с 2010 по 2020 гг. в открытых источниках PubMed и e-library, и предложена к рассмотрению стратегия комплексной защиты пациентов с фибрилляцией предсердий при применении ривароксабана.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, эффективность, безопасность, стратегия, риски, ривароксабан.

Для цитирования: Золотовская И.А., Сабанова В.Д., Давыдкин И.Л. Место ривароксабана в стратегии комплексной защиты пациентов с фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):294-302. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-17.

The Role of Rivaroxaban in a Comprehensive Protection Strategy for Patients with Atrial Fibrillation

Zolotovskaya I.A.*, Sabanova V.D., Davydkin I.L.

Samara State Medical University, Samara, Russia

Anticoagulant therapy of patients with atrial fibrillation is an integral part of their treatment strategy. The high risk of developing a cardioembolic stroke and the high comorbidity of this group of patients necessitates a comprehensive approach to treatment, taking into account all available risk factors. Atrial fibrillation is often asymptomatic and timely detection of these patients can be one of the most important tasks in the complex of measures aimed at protecting patients from stroke. The European Society of Cardiology's 2020 guidelines suggest the use of a CC to ABC patient management strategy. This strategy involves a number of measures aimed at managing atrial fibrillation, including confirming the diagnosis, determining the characteristics of atrial fibrillation and treatment tactics. One of the points of this strategy is the control of comorbidities and risk factors for cardiovascular diseases. To date, rivaroxaban has a number of convincing and reliable data on a high profile of efficacy and safety in the treatment of comorbid patients who not only have a high risk of stroke, but also need protection from coronary events and decreased renal filtration function. These data are confirmed by both the results of randomized clinical trials and data from real clinical practice. The review discusses the literature data describing the condition of patients with atrial fibrillation while taking direct oral anticoagulants, according to the search query "Atrial fibrillation, effectiveness and safety of rivaroxaban, warfarin, comorbidity, atrial fibrillation, efficacy and safety of rivaroxaban, warfarin, comorbid status" for the period from 2010 to 2020 in open sources PubMed and e-library, and a strategy for the comprehensive protection of patients with atrial fibrillation when using rivaroxaban is proposed for consideration.

For citation: Zolotovskaya I.A., Sabanova V.D., Davydkin I.L. The Role of Rivaroxaban in a Comprehensive Protection Strategy for Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):294-302. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-17.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): zolotovskay@list.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) как заболевание остается одним из самых значимых факторов риска развития негативных клинических исходов, ассоциированных с высокой смертностью в популяции [1-4]. Ведение пациентов с ФП требует целостного подхода с учетом фенотипических особенностей заболевания, которые определяются рядом параметров, включая

возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний, образ жизни и психоэмоциональный статус. Одним из основополагающих компонентов стратегии лечения ФП является комплексная оценка коморбидного статуса в целях улучшения прогноза пациента в долгосрочном периоде наблюдения. Нам представляется важным оценить возможности мероприятий и лечебных технологий комплексной защиты пациентов с ФП в свете новых клинических рекомендаций.

Целью данного обзора является обсуждение материалов исследований и накопленного клинического

Received/Поступила: 23.03.2021

Accepted/Принята в печать: 24.03.2021

опыта, касающихся изучения факторов риска у пациентов с ФП, а также вопроса профилактики тромбоэмболических событий. Для реализации поставленной цели нами проведен поисковый запрос в открытых источниках PubMed и eLibrary по ключевым словам: «atrial fibrillation, effectiveness, safety of rivaroxaban, warfarin, comorbidity, фибрилляция предсердий, эффективность, безопасность, ривароксабан, варфарин, коморбидный статус» за период с 2010 по 2020 гг. В обзоре рассматривались преимущественно оригинальные публикации.

Мультипликативные эффекты и профилактическая стратегия раннего выявления ФП

Основа профилактической стратегии в отношении пациентов с ФП направлена, в первую очередь, на изучение факторов риска развития тромбоэмболических событий [5]. Данное направление имеет неограниченную практическую значимость, так как позволяет специалисту вовремя принять решение в отношении начала антикоагулянтной терапии.

Накопленные знания свидетельствуют о том, что антикоагулянтную терапию при ФП нельзя рассматривать как эффективную только в аспекте уменьшения частоты возникновения кардиоэмболического инсульта – этого недостаточно, особенно в рамках вторичной профилактики, так как в популяции по мере увеличения средней продолжительности жизни развивается мультипликативный эффект риска развития негативных клинических исходов при ФП [6].

Мультипликативный эффект развития негативных клинических исходов у пациентов с ФП – это накопление рисков, когда их совокупное влияние будет гораздо выше, чем каждого фактора по отдельности, что провоцирует развитие множества событий первичного и последующего порядков.

Следовательно, необходимо изменить подход диагностических критериев риска негативного клинического события, включая не только развитие кардиоэмболического инсульта, но и сердечно-сосудистых осложнений, прогрессирование хронической болезни почек (ХБП), влияние неспецифического воспаления сосудистой стенки при сахарном диабете. Мультипликативный подход с учетом совокупности всех множественных факторов – это профилактическая стратегия, которая персонифицирована в зависимости от количества и характеристик факторов риска у пациента с ФП, с пониманием, что они нарастают, накапливаются и видоизменяются во времени и с возрастом.

В 2016 г. M. Jawad-Ul-Qamar и соавт. на страницах журнала Heart опубликовали работу, посвященную анализу публикаций по ФП в данном издании в 2015 г. [7]. За указанный период изучено 60 статей,

содержащих данные оригинальных исследований, на основании которых авторы проанализировали факторы риска развития ФП в популяции в целом и в отдельных возрастных группах, особенно, среди лиц старшей возрастной группы. Известно, что существует четкая корреляция между распространенностью ФП в популяции и возрастом [8]. Более того, возраст является некорректируемым фактором риска развития инсульта, включая кардиоэмболический инсульт. Однако ряд клинико-диагностических параметров, таких как наличие артериальной гипертензии, гипергликемии, атеросклеротические изменения экстракраниального отдела сосудов, гипертрофия левого желудочка, изменения липидного спектра влияют на вероятность развития негативного клинического исхода при ФП [9]. Несколько ранее, в 2015 г., на Европейском конгрессе кардиологов были представлены результаты исследования, проведенного пекинскими кардиологами под руководством Y. Guo, которые привлекли внимание специалистов, так как характеризовались анализом большой выборки китайских пациентов, что позволило с высокой статистической значимостью рассчитать частоту развития инсульта в разных возрастных группах с выделением приоритетных факторов риска и/или их совокупности у больных с ФП [10]. В исследовании подчеркивается, что наиболее часто ФП встречается у пациентов старших возрастных групп. В то же время число диагностированных пациентов с ФП по оценкам экспертов может быть значительно меньше, чем есть в реальности.

Ряд работ демонстрируют, что раннее использование диагностических технологий, включая современные устройства регистрации ЭКГ в длительном режиме, позволяет диагностировать ФП за долго до появления субъективных ощущений нарушений ритма у пациента [11]. Данные шведского скринингового исследования STROKESTOP II по применению метода прерывистого ЭКГ-мониторирования у пожилых (включено более 28000 пациентов) в возрасте 75-76 лет достоверно демонстрируют наличие ранее не выявленной ФП у 4,4% участников в группе высокого риска [12]. Группу высокого риска составили пациенты с уровнем NT-proBNP ≥ 125 нг/л, т.е. априори имеющие проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН). Скрининг позволил выявить большую распространенность ФП в этой группе пациентов, чем это было известно ранее: от 8,1% до 10,5%.

Однократного измерения ЭКГ в качестве диагностики может быть недостаточно для выявления у пациента имеющейся ФП [13]. Это значит, что «недодиагностированные» пациенты не начнут вовремя принимать антикоагулянтную терапию, что может значительно увеличить риск развития негативного клинического исхода. Более того, исследования, в которых исполь-

зуются имплантируемые устройства, демонстрируют крайне высокую частоту эпизодов диссинхронизации сердечного ритма, в том числе, эпизоды ФП у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [14]. Полученные результаты в целом свидетельствуют о недооценке числа случаев ФП в популяции.

Российские рекомендации указывают на то, что систематический скрининг ЭКГ должен рассматриваться у пожилых пациентов и у пациентов с перенесенным инсультом [15]. Одним из методов периодического контроля ЭКГ является холтеровское мониторирование, которое может проводиться от суток до недели. Более длительное холтеровское мониторирование закономерно позволяет увеличить частоту выявления ФП [16].

По результатам анализа зарубежных и российских исследований возможно говорить о том, что мультипликативный эффект развития негативных клинических исходов у пациентов с ФП ассоциирован со многими факторами: с возрастом, длительностью анамнеза сердечно-сосудистых событий, наличием АГ, ХСН, сахарного диабета, ХБП, каждый из которых увеличивает риски тромбоэмболических событий при ФП [17-19]. В связи с этим необходимо не только научное, но и клиническое понимание влияния каждого фактора в отдельности и их совокупности на тяжесть состояния, возможность развития тромбоэмболических осложнений, в том числе, с летальными исходами, а также коррекцию этих факторов риска в аспекте антикоагулянтной профилактической стратегии [6].

В 2016 г. М. Fisher и соавт. опубликовали результаты своего ретроспективного наблюдения за когортой пациентов ($n=274$), перенесших ишемический инсульт, имеющих в анамнезе гиперлипидемию, артериальную гипертензию, ФП, часть больных принимала антитромботические препараты [20]. На наш взгляд интересны выводы представленного исследования: по результатам проведенного многофакторного анализа авторы показали, что в большинстве случаев была возможность предотвратить развитие инсульта при условии проведения своевременной коррекции основных факторов риска. Данная работа подтверждает, что для снижения риска развития неблагоприятных клинических событий у пациента с ФП необходимо применение антикоагулянтной терапии в комплексе с индивидуальной программой коррекции факторов риска у конкретного пациента.

Фибрилляция предсердий и инсульт: антикоагулянтная терапия

Достаточно длительное время в исследованиях и в условиях реальной клинической практики изучался вопрос риска развития кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП, чему есть свое научное обоснование и широкая доказательная база [21,22]. Однако на се-

годняшний день на данный вопрос следует обратить внимание с точки зрения развития ФП у пациентов, перенесших инсульт любого типа, а, следовательно, это вопрос вторичной профилактики. С периода публикаций работ L.A. Sposato и соавт. (2014 г., 2015 г.) известно, что повышение приверженности к проведению кардиомониторинга и совершенствование его технологии привели к увеличению диагностированной ФП у пациентов, перенесших ишемический инсульт, включая инсульт атеротромботического типа, и транзиторную ишемическую атаку [23,24]. Авторы показали, что у 23,7% пациентов, у которых до острого нарушения мозгового кровообращения никогда не были зафиксированы эпизоды аритмии, после проведения кардиомониторинга диагностируется ФП. Следовательно, внедрение программ длительного кардиомониторинга для выявления ФП с целью предотвращения развития инсульта поможет своевременно адаптировать схемы лечения к профилям риска пациентов, что, в конечном итоге, улучшит результаты лечения [25]. Риск инсульта у пациентов с ФП ассоциирован с увеличением возраста: чем старше пациент, тем выше риск.

В настоящее время большинство клинических рекомендаций предлагают использовать оценочную шкалу CHA₂DS₂-VASc для принятия решения об антикоагулянтной терапии [26,27]. Интерпретация риска зависит от количества набранных баллов: чем выше балл, тем выше риск развития инсульта, что предполагает старт антикоагулянтной терапии. На сегодняшний день всем пациентам с ФП и риском инсульта, оцененным по шкале CHA₂DS₂-VASc и имеющим 1 и более балла для мужчин и 2 и более балла для женщин следует рассмотреть назначение антикоагулянтов, позволяющих снизить вероятность развития острого нарушения мозгового кровообращения и смерти [28,29].

В условиях реальной клинической практики пероральный антикоагулянт, выбранный в качестве лекарственного средства для профилактической стратегии, должен обеспечивать надежную профилактику инсульта у пациентов с ФП и, в то же время, иметь благоприятный профиль безопасности. Последние крупные мета-анализы показали, что прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) как класс лекарственных средств имеют лучший профиль безопасности с меньшим количеством жизнеугрожающих кровотечений по сравнению с варфарином [30]. В связи с этим интересно представить к рассмотрению результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) ROCKET AF по изучению эффективности и безопасности ривароксабана [31]. В исследование ROCKET AF было включено 14264 пациента, средний возраст которых составил 73 года, медиана наблюдения – 707 дней. Стоит отметить высокую полиморбидность пациентов, включенных в исследование: 55,0% пациентов уже имели в анамнезе

предшествующий инсульт, транзиторную ишемическую атаку или системную эмболию, более чем у 60% пациентов имелась ХСН, у 40% – сахарный диабет и другие сопутствующие заболевания. Стоит отметить, что пациенты в исследовании ROCKET AF имели более высокие риски инсульта (средний балл по шкале CHADS₂ – 3,5 балла) и кровотечений (62% пациентов имели по HAS-BLED > 3 баллов). Высокие риски инсульта и коморбидность пациентов в исследовании ROCKET AF, в отличие от характеристик пациентов в рандомизированных клинических исследованиях других пероральных антикоагулянтов, являются чрезвычайно важным фактом, потому что изучение лекарственного препарата в наиболее типичной популяции позволяет ожидать воспроизводимости результатов исследования в реальной практике. Пациенты получали лечение в среднем 590 дней, и в ходе исследования риск инсульта на фоне лечения ривароксабаном снизился на 21,0% в сравнении с группой, получающей варфарин (популяция безопасности). Кроме этого, обращает на себя внимание факт значимого снижения частоты кровотечений из жизненно важных органов – на 31,0%, внутричерепных кровотечений – на 33,0%, смертельных кровотечений – на 50,0% в группе пациентов, получавших ривароксабан в сравнении с варфарином. Частота больших и небольших клинически значимых кровотечений при применении ривароксабана и варфарина была сопоставима.

Стоит отметить, что риск инсульта у пациентов с ФП и ХБП превышает риск таких исходов у пациентов с ФП без ХБП [32]. Благоприятный профиль эффективности и безопасности у пациентов с ФП и умеренной почечной недостаточностью, принимающих ривароксабан в сниженной дозе (15 мг 1 р/д), сохраняется, как и у пациентов с сохраненной функцией почек, получающих 20 мг ривароксабана ежедневно. Так, в субанализе исследования ROCKET AF, в котором принимали участие коморбидные больные ФП с высоким риском кровотечений, в популяции пациентов с умеренным снижением функции почек (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) применение ривароксабана было связано с меньшим риском смертельных кровотечений на 61% (отношение рисков [ОР] 0,39, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,15-0,99) в сравнении с варфарином при благоприятном профиле эффективности [33]. Показатели эффективности и безопасности ривароксабана и варфарина были сопоставимы у пациентов с ФП, независимо от возраста, но при этом применение ривароксабана у пожилых пациентов старше 75 лет позволяет предотвратить больше нежелательных событий (ишемический инсульт, жизнеугрожающие кровотечения и смерть от всех причин) в сравнении с данными группы пациентов, принимающих варфарин, и данными группы более молодых пациентов [34].

Таким образом, ривароксабан показал высокие показатели эффективности в самой «тяжелой» популяции пациентов, имеющих наиболее высокий риск инсульта, что соответствует повседневной клинической практике.

Данные, полученные в рандомизированном исследовании, дополняются результатами реальной клинической практики. В наблюдательном крупномасштабном проспективном исследовании Xantus Pooled с участием более 11 тысяч пациентов из 47 стран мира большая часть пациентов с ФП также, как и в исследовании ROCKET AF, была пожилого возраста (средний возраст 71 год) [35,36]. Результаты исследования показали, что более чем у 96,0% пациентов не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления, частота инсультов была низкой – менее 1 события/100 пациенто-лет, а количество больших кровотечений было небольшим – 1,5%. В проспективном исследовании SAFIR у пациентов с ФП старческого возраста прием ривароксабана сопровождался значимым снижением частоты развития внутримозговых кровотечений на 62%, фатальных кровотечений на 58%, а больших кровотечений на 47% в сравнении с антагонистами витамина К (АВК) [37]. Следует отметить, что безопасность ривароксабана в этом исследовании была продемонстрирована у наиболее уязвимой группы пациентов: средний возраст пациентов составил 86 лет, самому молодому пациенту было 80 лет, а почти четверть всех участников исследования была старше 90 лет. Уникальность исследования SAFIR заключается в том, что оно является единственным проспективным исследованием показателей безопасности и эффективности ПОАК у пациентов гериатрической возрастной группы, и подобные данные отсутствуют среди других ПОАК. При этом выигрыш в безопасности при применении ривароксабана у пациентов старческого возраста не компенсировался снижением эффективности. При высоком риске ишемических событий (средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc – 4,6 баллов) и высокой коморбидности (индекс Чарльсона – 6,7 баллов) частота развития ишемических инсультов имела тенденцию к снижению в сравнении с варфарином. В наблюдательных исследованиях Coleman и Martinez, в которых также изучалась терапия ривароксабаном у гериатрических пациентов (средний возраст более 80 лет), терапия ривароксабаном сопровождалась значимым снижением риска инсульта и системной эмболии на 39% и 32% соответственно по сравнению с варфарином без значительного увеличения риска больших кровотечений [38,39].

Известно, что для стратификации риска инсульта у пациентов с ФП рекомендуется использовать шкалу CHA₂DS₂-VASc, для оценки риска кровотечений –

шкалу HAS-BLED [3,40-42]. Многие факторы риска инсульта также связаны с повышенным риском кровотечений, и в ряде случаев трудно принять компромиссное решение в отношении длительной антикоагулянтной терапии. Согласно современным рекомендациям риск кровотечений в отсутствии абсолютных противопоказаний к применению оральных антикоагулянтов не должен сам по себе влиять на решение о их назначении при наличии показаний к применению. Для снижения риска кровотечения рекомендуется своевременно выявлять факторы, его провоцирующие, и модифицировать их. Кроме того, оценка риска кровотечений позволяет выявить пациентов, нуждающихся в пристальном наблюдении лечащего врача.

Фибрилляция предсердий и риски развития сердечно-сосудистых событий

В метаанализе четырех регистрационных рандомизированных исследований ПОАК было показано, что большинство смертей пациентов с ФП, принимающих антикоагулянтную терапию, связаны с сердечно-сосудистыми причинами, в то время как инсульт и кровотечение представляют собой лишь небольшую долю в структуре причин летальных исходов [43]. Это может быть связано с тем, что большинство пожилых пациентов с ФП имеют высокий риск коронарных событий. В ходе 2-х летнего наблюдения в программе EORP-AF отмечался высокий уровень нежелательных явлений, особенно – смертности от всех причин, причем, высокий риск был связан с основными сердечно-сосудистыми сопутствующими заболеваниями, отличными от ФП [44]. Так, 5,0% пациентов умерли в течение наблюдения, в основном, из-за сердечно-сосудистых причин (61,8%). Ведущими причинами кардиальной смертности стали ХСН, острый инфаркт миокарда и аритмии.

Негативное влияние ХСН на прогноз пациента с ФП очевидно. ФП и ХСН часто представлены у одного больного, и оказывают друг на друга негативное влияние. Данные А. Макуби и соавт. показывают, что не менее 16,0% случаев госпитализации с ХСН в стационары спровоцированы ФП [45], это важный момент, который нуждается в дополнительном обсуждении. Так, в условиях реальной клинической практики пациент с ХСН также нуждается в дополнительном кардиомониторинге для выявления ФП, как и ранее описанная ситуация пациентов, перенесших инсульт. Совершенно очевидно, что риск развития ФП при ХСН крайне высок, что обусловлено наличием морфологического субстрата, а именно – кардиомиоцитов, готовых к возникновению быстрой и дезорганизованной электрической активности в предсердиях [46,47]. В исследовании, проведенном D.D. McManus и соавт., также показано, что среди всех пациентов (n=9748),

госпитализированных с декомпенсацией ХСН, 39,7% в анамнезе имели ФП, а у 4,6% ФП впервые диагностирована в период госпитализации [48]. Если ХСН развивается у пациентов с ФП, то следует проводить тщательный мониторинг основных клинических критериев (одышки, массы тела, диуреза, сатурации крови) с целью своевременного контроля возможной декомпенсации состояния. Декомпенсация ХСН при ФП всегда приводит к госпитализации пациента с последующими низкими шансами на восстановления синусового ритма [49].

Фундаментальные работы, проведенные в XX веке, демонстрируют, что при ФП может происходить снижение сердечного выброса до 25,0% [50]. В условиях ХСН дополнительная потеря возможности сокращения миокарда от ФП усугубляет такие симптомы, как одышка и снижение толерантности к физической нагрузке [51]. Сердечная недостаточность приводит к ремоделированию кальциевого цикла и структурным изменениям в предсердиях, которые поддерживают ФП, в свою очередь, ФП усугубляет сердечную недостаточность, снижая сердечный выброс [52].

В условиях реальной клинической практики оценить риск развития коронарных событий у пациента с ФП возможно с помощью шкалы 2MACE [53]. Значение шкалы 2MACE ≥ 3 баллов позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью предсказать развитие коронарных событий у пациентов с ФП (ОР 3,92, 95%ДИ 2,41-6,40; $p < 0,001$) [53]. При многофакторном анализе не только ФП, а любая иная сердечно-сосудистая причина госпитализации была статистически значимо связана с увеличением смертности в течение 2-х летнего наблюдения. Данные EORP-AF согласуются с результатами мета-анализа четырех РКИ: основными причинами смерти пациентов с ФП на фоне приема пероральных антикоагулянтов являлись осложнения со стороны сердца, например – инфаркт миокарда, а не ишемические инсульты. По данным отечественных регистров 2/3 российских пациентов с ФП имеют сопутствующую ишемическую болезнь сердца, что практически в 5 раз повышает риск инфаркта миокарда у пациентов с ФП [55], поэтому для них важно выбрать антикоагулянт, который будет способствовать не только защите от инсульта, но и дополнительно обладать способностью снижать риск коронарных событий.

В ряде крупных мета-анализов клинических исследований ривароксабан значительно снижал риск развития инфаркта миокарда/острого коронарного синдрома для широкого круга пациентов, более того, смертность от всех причин в данной группе пациентов также была существенно ниже [56-59]. У пациентов с ФП и ишемической болезнью сердца/болезнью периферических артерий терапия ривароксабаном значительно снижала

риск инсульта, инфаркта миокарда и ампутаций/реваскуляризаций нижних конечностей без значительного увеличения риска больших кровотечений в сравнении с пациентами, принимавшими варфарин [60].

Фибрилляция предсердий и ренальные риски

У многих пациентов с ФП может развиваться прогрессирующее ухудшение функции почек, усиливающееся с возрастом. ХБП и ФП имеют много общих факторов риска, что затрудняет определение вклада отдельных факторов в состояние или связанные с ним исходы [61-63].

Применение антагонистов витамина К у пациентов с ФП может еще больше усугублять снижение функции почек, вероятно, из-за усиления кальцификации стенок артерий [64,65]. По данным сравнительного анализа влияния ривароксабана, апиксабана, дабигатрана и варфарина Х. Yao с соавт. на функцию почек у пациентов с неклапанной ФП (n=9769, средний возраст 73 года) риск снижения функции почек у пожилого пациента с ФП может быть ниже на терапии ПОАК, чем на терапии варфарином. Объединенный сравнительный анализ трех ПОАК в сравнении с варфарином продемонстрировал уменьшение риска ухудшения фильтрационной функции почек на 23% (95%ДИ 0,66-0,89; $p<0,001$), удвоения креатинина – на 38% (95%ДИ 0,40-0,95; $p=0,03$), развития острого почечного повреждения – на 32% (95%ДИ 0,58-0,81; $p<0,001$). При сопоставлении каждого ПОАК с варфарином оказалось, что вклад ривароксабана в полученные результаты оказался наибольшим. Назначение ривароксабана было ассоциировано со снижением риска ухудшения фильтрационной функции почек (ОР 0,73, 95%ДИ 0,62-0,87; $p<0,001$), удвоения уровня креатинина (ОР 0,46, 95%ДИ 0,28-0,75; $p<0,01$) и острого почечного повреждения (ОР 0,69, 95%ДИ 0,57-0,84; $p<0,001$). Применение дабигатрана по сравнению с варфарином ассоциировалось со снижением лишь двух показателей – уменьшением риска ухудшения фильтрационной функции почек (ОР 0,72, 95%ДИ 0,56-0,93; $p=0,01$) и острого почечного повреждения (ОР 0,55, 95%ДИ 0,40-0,77; $p<0,001$). Статистически значимого снижения частоты неблагоприятных воздействий на функцию почек в сравнении с варфарином при применении апиксабана не было установлено [66]. Эти результаты отражены в рекомендациях American College of Cardiology по ФП 2019 г. [67]. По данным исследования THE RIVAL STUDY у пациентов с ФП терапия ривароксабаном была связана со статистически значимым снижением риска развития терминальной ХБП и острым почечным повреждением в сравнении с варфарином за счет более предсказуемого антикоагулянтного действия [68].

Данные российского исследования профиля эффективности и безопасности ривароксабана у 9725 пациентов с ФП и ХБП 4 стадии, опубликованного в 2020 г., свидетельствуют о снижении концентрации креатинина и улучшении функции почек у пациентов с ФП на фоне приема ривароксабана в сравнении с группой больных, принимающих варфарин [69]. Таким образом, в целом ряде клинических исследований были продемонстрированы убедительные и надежные данные о преимуществах использования ривароксабана у пациентов с ХБП.

Важно отметить, что, в отличие от других ПОАК, почечная дозировка проспективно изучена только у ривароксабана в РКИ ROCKET AF, в которое было включено наибольшее количество больных со сниженным клиренсом креатинина (30-49 мл/мин) [33]. Снижение клиренса креатинина было единственным критерием снижения дозы ривароксабана в исследовании ROCKET AF, в то время как в исследовании RELY доза дабигатрана определялась случайным образом при рандомизации, а в исследовании ARISTOTLE доза зависела от нескольких критериев (возраст старше 80 лет, масса тела менее 60 кг, уровень креатинина сыворотки 1,5 мг/дл или более), что затрудняет ее подбор [70,71]. Ошибки при дозировании ПОАК и использование необоснованно низких доз ПОАК может стать причиной нежелательных явлений и увеличивать риск инсульта и системной эмболии. Наличие отдельно изученной в проспективном исследовании почечной дозировки и более широкая популяция пациентов с ХБП позволяет уверенно применять ривароксабан у этой группы пациентов.

Влияние когнитивных нарушений на приверженность к терапии

ФП является независимым фактором развития когнитивных нарушений. Количество «немых» ишемических инфарктов мозга и когнитивных нарушений значительно выше у пациентов с фибрилляцией предсердий, чем у пациентов с синусовым ритмом. В исследовании Rotterdam Scan Study у 1015 пациентов с ФП в течение 3,6 лет изучалась корреляция между «немыми» инфарктами и риском развития когнитивных нарушений и деменции [72].

Исследование I. Marzona с соавт., включавшее анализ двух рандомизированных контролируемых исследований с участием 31 546 пациентов, показало, что ФП связана с повышенным риском развития когнитивных нарушений (ОР 1,14, 95%ДИ 1,03-1,26), деменцией (ОР 1,30, 95%ДИ 1,14-1,49), потерей самостоятельности в выполнении повседневной жизнедеятельности (ОР 1,35, 95%ДИ 1,19-1,54) и поступлением в учреждения длительного ухода (ОР 1,53, 95%ДИ 1,31-1,79) [73]. Результаты были сопостави-

мыми среди участников с инсультом и без него, а также получавших антигипертензивные препараты.

Мета-анализ восьми проспективных наблюдательных исследований с участием 77668 пациентов включал пожилых пациентов (средний возраст 61-84 года) с нормальными когнитивными функциями на исходном этапе, из которых 11700 (15%) имели ФП [74]. После среднего периода наблюдения 7,7-9,1 года (диапазон от 1,8 до 30 лет) у 6,5% пациентов развилась деменция. В связи с этим очевидно, что терапия антагонистами витамина К является сложной задачей: она требует специфического для пациента титрования и периодической корректировки назначенной дозы на протяжении всей терапии, чтобы контролировать МНО (эффективный и безопасный диапазон – 2-3), что представляется не всегда реализуемым [75].

Пожилые пациенты и пациенты с когнитивными нарушениями склонны забывать и пропускать прием лекарственных средств [76]. Однократный режим дозирования ривароксабана позволяет достичь лучшую приверженность пожилых пациентов с ФП к лечению. Календарная упаковка Ксарелто® помогает не пропустить прием лекарства или не принять лекарство по ошибке дважды даже пациентам с нарушением когнитивных функций.

Высокая приверженность пожилых пациентов с ФП лечению при применении ривароксабана – необходимое условие для более эффективной и безопасной профилактики инсульта.

Закключение

Таким образом, всесторонняя защита пациента с ФП должна обеспечивать не только снижение риска инсульта, транзиторных ишемических атак или системной эмболии, но и снижение риска коронарных событий, защиту почек и обеспечение высокой приверженности пациентов к лечению. Применение ривароксабана позволяет комплексно подходить к решению важной медицинской задачи защиты пожилых и коморбидных пациентов от этих неблагоприятных событий. Удобный режим дозирования, наличие календарной упаковки, снижающей вероятность ошибок при применении этого препарата, безопасность длительного ежедневного приема в полной и/или сниженной дозе, в том числе, при наличии ХБП диктует целесообразность преимущественного выбора Ксарелто® для пациентов с ФП в сравнении с варфарином.

Отношения и Деятельность: Публикация статьи поддержана компанией Байер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Relationships and Activities: The publication of the article is supported by Bayer, but it did not affect his own opinion of the authors.

PP-M_RIV-RU-0042-1

References / Литература

- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, 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.
- Colilla S, Crow A, Petkun W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1142-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.05.063.
- Borre ED, Goode A, Raitz G, et al. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost*. 2018;118(12):2171-87. DOI:10.1055/s-0038-1675400.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129:837-47. DOI:10.1161/CIRCULATION-AHA.113.005119.
- Stakhanovskaya LV, Klochiha OA, Korotkevich IA, et al. Analysis of prognostic indicators-predictors of death in stroke patients. *Astrakhan Medical Journal*. 2018;13(2):97-103 (In Russ.) [Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Короткевич И.А., и др. Анализ прогностических показателей-предикторов летального исхода у больных инсультом. Астраханский Медицинский Журнал. 2018;13(2):97-103]. DOI:10.17021/2018.13.2.97.103.
- Zolotovskaya IA, Davydin IL. The concept of the multiplicative effect of the risk of recurrent thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2016;141(2):28-32 (In Russ.) [Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Концепция мультипликативного эффекта риска развития повторных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий. Сибирский Медицинский Журнал (Иркутск). 2016;141(2):28-32].
- Jawad-Ul-Qamar M, Kirchhof P. Almanac 2015: atrial fibrillation research in Heart. *Heart*. 2016;102:573-80. DOI:10.1136/heartjnl-2015-307809.
- Poteshkina NG, Troshina AA, Maslova MY. Antithrombotic therapy in the prevention of stroke in elderly patients with atrial fibrillation. *Clinical Gerontology*. 2019;25(7-8):54-60 (In Russ.) [Потешкина Н.Г., Трошина А.А., Маслова М.Ю. Анти тромботическая терапия в профилактике инсульта у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий. Клиническая Геронтология. 2019;25(7-8):54-60]. DOI:10.26347/1607-2400201907-08054-060.
- Ibragimova GZ, Sabirova AR, Bilalova RR, et al. Risk factors of ischemic cardioembolic stroke. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019;12(5):20-4 (In Russ.) [Ибрагимова Г.З., Сабирова А.Р., Билалова Р.Р., и др. Факторы риска ишемического кардиоэмболического инсульта. Вестник Современной Клинической Медицины. 2019;12(5):20-4]. DOI:10.20969/VSKM.2019.12(5).20-24.
- Guo Y, Wang H, Tian Y, et al. Multiple risk factors and ischaemic stroke in the elderly Asian population with and without atrial fibrillation. An analysis of 425,600 Chinese individuals without prior stroke. *Thromb Haemost*. 2016;115(1):184-192. DOI:10.1160/TH15-07-0577.
- Y Guo, J Guo, X Shi, et al. Mobile health technology-supported atrial fibrillation screening and integrated care: A report from the mFA-II trial Long-term Extension Cohort. *European Journal of Internal Medicine*. 2020;82:105-11. DOI:10.1016/j.ejim.2020.09.024.
- Gudmundsdottir KK, 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;22:24-32. DOI:10.1093/europace/euz255.
- Devyashina KS, Oganyan KG, Panchoyan SM, et al. The possibility of early diagnostics of atrial fibrillation in patients with high risk of its development. *Russian Family Doctor*. 2018; 22(2):14-8 (In Russ.) [Девяшина К.С., Оганян К.Г., Панчоян С.М., и др. Возможность раннего выявления фибрилляции предсердий у пациентов с высоким риском ее развития. Российский Семейный Врач. 2018; 22(2):14-8]. DOI:10.17816/RFD2018214-18.
- Bertaglia E, Blank B, Blomström-Lundqvist C, et al. Atrial high-rate episodes: prevalence, stroke risk, implications for management, and clinical gaps in evidence. *Europace*. 2019;21(10):1459-67. DOI:10.1093/europace/euz172.
- Atrial fibrillation and flutter in adults. Clinical guidelines. Available from: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-fibrillatsiia-i-trepetanie-predserdii-u/> (In Russ.) [Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. Клинические рекомендации. Доступно на: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-fibrillatsiia-i-trepetanie-predserdii-u/>].
- 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.

17. Melnikov NP, Yashin SM. Atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease. *Journal of Arrhythmology*. 2019;26(4):47-52 (In Russ.) [Мельников Н.П., Яшин С.М. Фибрилляция предсердий у пациентов с хронической болезнью почек. *Вестник Аритмологии*. 2019;26(4):47-52]. DOI:10.35336/VA-2019-3-47-52.
18. Kirgizova MA, Batalov RE, Tatarsky BA, et al. Atrial fibrillation and hypertension: current understanding of the pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2019;34(3):13-20 (In Russ.) [Киргизова М.А., Баталов Р.Е., Татарский Б.А., и др. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: современное представление о патогенезе, диагностике и лечении. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2019;34(3):13-20]. DOI:10.18087/cardio.2020.7.n1146.
19. Obreza AG, Kulikov NV. Atrial fibrillation and diabetes mellitus: the control of thromboembolic risk. *Kardiologia*. 2020;60(7):108-14 (In Russ.) [Обреза А.Г., Куликов Н.В. Фибрилляция предсердий и сахарный диабет: контроль риска тромбоза. *Кардиология*. 2020;60(7):108-14]. DOI:10.18087/cardio.2020.7.n1146.
20. Fisher M, Moores L, Alsharif MN, et al. Definition and Implications of the Preventable Stroke. *JAMA Neurol*. 2015;73:186-9. DOI:10.1001/jamaneurol.2015.3587.
21. National Clinical Guideline Centre (UK). National Clinical Guideline Centre: Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. Clinical guideline: Methods, evidence and recommendations. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
22. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8. DOI:10.1161/01.STR.22.8.983.
23. Sposato LA, Riccio PM, Hachinski VH. Poststroke atrial fibrillation: cause or consequence? Critical review of current views. *Neurology*. 2014;82:1180-6. DOI:10.1212/WNL.0000000000000265.
24. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14:377-87. DOI:10.1016/S1474-4422(15)70027-X.
25. Cerasuolo JO, Cipriano LE, Sposato LA. The complexity of atrial fibrillation newly diagnosed after ischemic stroke and transient ischemic attack: advances and uncertainties. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(1):28-37. DOI:10.1097/WCO.0000000000000410.
26. Chiang CE, Okumura K, Zhang S, et al. 2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2017;33(4):345-367. DOI:10.1016/j.joa.2017.05.004.
27. 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;37:2893-962. DOI:10.5603/KP.2016.0172.
28. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86. DOI:10.1136/bmj.324.7329.71.
29. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD006186. DOI:10.1002/14651858.CD006186.pub2.
30. Xue Z, Zhang H. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Asians With Atrial Fibrillation: Meta-Analysis of Randomized Trials and Real-World Studies. *Stroke*. 2019;50(10):2819-28. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.026054.
31. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
32. Turakhia MP, Blankenship PJ, Carrero JJ, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J*. 2018;39(24):2314-25. DOI:10.1093/eurheartj/ehy060.
33. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2387-94. DOI:10.1093/eurheartj/ehr342.
34. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, 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) 2014;130(2):138-46. DOI:10.1161/CIRCULATION-AHA.113.005008.
35. Kirchhof P, Radaideh G, Kim YH, et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:141-53. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.058.
36. Camm AJ, 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;37:1145-53. DOI:10.1093/eurheartj/ehv466.
37. Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, et al. Bleeding risk in elderly subjects more than 80 years in atrial fibrillation treated by rivaroxaban anticoagulant. *Heart*. 2020 Dec 1;heartjnl-2020-317923. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317923.
38. Coleman CI, Weeda ER, 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(2):328-9. DOI:10.1093/ehjcco/qcx044.
39. Martinez BK, 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.
40. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 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 Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76. DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.022.
41. Inoue H, Nozawa T, Hirai T, et al. Accumulation of risk factors increases risk of thromboembolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circ J*. 2006;70(6):651-6. DOI:10.1253/circj.70.651.
42. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100. DOI:10.1378/chest.10-0134.
43. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, et al. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis*. 2013;2013:640723. DOI:10.1155/2013/640723.
44. Proietti M, Laroche C, Opolski G, et al. "Real-world" atrial fibrillation management in Europe: observations from the 2-year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase. *Europace*. 2017;19:722-33. DOI:10.1093/eurheartj/ehw112.
45. Makubi A, Hage C, Lwakatare J, et al. Contemporary aetiology, clinical characteristics and prognosis of adults with heart failure observed in a tertiary hospital in Tanzania: the prospective Tanzania Heart Failure (TaHeF) study. *Heart*. 2014;100:1235-41. DOI:10.1136/heartjnl-2014-305599.
46. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133:484-92. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.028235.
47. 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;37:2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
48. McManus DD, Saczynski JS, Lessard D, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and prognosis of patients with heart failure and atrial fibrillation (the Worcester Heart Failure Study). *Am J Cardiol*. 2013;111:1460-5. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.01.298.
49. Odutayo A, Wong CX, Williams R, et al. Prognostic Importance of Atrial Fibrillation Timing and Pattern in Adults With Congestive Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail*. 2017;23(1):56-62. DOI:10.1016/j.cardfail.2016.08.005.
50. Naito M, David D, Michelson EL, et al. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am Heart J*. 1983;106(2):284-91. DOI:10.1016/0002-8703(83)90194-1.
51. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
52. Denham NC, Pearman CM, Caldwell JL, et al. Calcium in the Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Front Physiol*. 2018;9:1380. DOI:10.3389/fphys.2018.01380.
53. Moiseev S. Which scores should use cardiologist to predict outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation? *Clin Pharmacol Ther*. 2020;29(4):5-16 (In Russ.) [Моисеев С.В. Какие шкалы должен использовать кардиолог у пациентов с фибрилляцией предсердий? Что нового? *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2020;29(4):5-16. DOI:10.32756/0869-5490-2020-4-5-16.
54. 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.
55. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(4):366-77 (In Russ.) [Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным Регистра Кардиоваскулярных Заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(4):366-77]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
56. Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2:e001592. DOI:10.1136/bmjopen-2012-001592.
57. 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.0000000000000031.
58. 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 Oct;78(4):707-17. DOI:10.1111/bcp.12376.
59. Kupo P, Szaka Z, Solyma M, et al. Direct Anticoagulants and Risk of Myocardial Infarction, a Multiple Treatment Network Meta-Analysis. *Angiology*. 2020;71(1):27-37. DOI:10.1177/0003319719874255.
60. Coleman CI, Baker WL, Meinecke AK, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary or peripheral artery disease. *Eur Heart J - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020;6:159-66. DOI:10.1093/ehjcvp/pvz047.
61. Sandhu RK, Kurth T, Conen D, et al. Relation of renal function to risk for incident atrial fibrillation in women. *Am J Cardiol*. 2012;109:538-42. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.10.006.
62. Shang W, Li L, Huang S, et al. Chronic kidney disease and the risk of new-onset atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2016;11:e0155581. DOI:10.1371/journal.pone.0155581.
63. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000102. DOI:10.1161/JAHA.112.000102.
64. Brodsky S.V., Nadasy 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.

65. Chatrou ML, Winckers K, Hackeng TM 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.
66. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2621-32. DOI:10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
67. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019;140(2):e125-51. DOI:10.1016/j.hrthm.2019.01.024.
68. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis. *The American Journal of Medicine.* 2019;132(9):1078-83. DOI:10.1016/j.amjmed.2019.04.013.
69. Chashkina MI, Kozlovskaya NL, Andreev DA, et al. Prevalence of Advanced Chronic Kidney Disease in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Hospitalized in Cardiology Departments. *Kardiologiia.* 2020;60(2):12-8 (In Russ.) [Чашкина М.И., Козловская Н.Л., Андреев Д.А., и др. Распространенность хронической болезни почек поздних стадий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологические отделения. *Кардиология.* 2020;60(2):12-8]. DOI:10.18087/cardio.2020.2.n823.
70. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012;33(22):2821-30. DOI:10.1093/eurheartj/ehs274.
71. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and Safety of Dabigatran Compared With Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: A RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) Trial Analysis. *Circulation.* 2014;129(9):961-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.
72. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent Brain Infarcts and the Risk of Dementia and Cognitive Decline. *N Engl J Med.* 2003;348:1215-22 DOI:10.1056/nejmoa022066.
73. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ.* 2012;184(6):E329-36. DOI:10.1503/cmaj.111173.
74. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: A meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2012;9(11):1761-8. DOI:10.1016/j.hrthm.2012.07.026.
75. Ten Cate V, ten Cate H, Verheugt FWA, et al. The Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation (GARFIELD-AF). *Neth Heart J.* 2016;24:574-80. DOI:10.1007/s12471-016-0874-y.
76. O'Brien EC, Simon DN, Allen LA, et al. Reasons for warfarin discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.* 2014;168:487-94. DOI:10.1016/j.ahj.2014.07.002.

About the Authors / Сведения об авторах

Золотовская Ирина Александровна [Irina A. Zolotovskaya]
ORCID 0000-0002-0555-4016

Сабанова Виктория Давыдовна [Victoria D. Sabanova]
ORCID 0000-0003-0296-4236

Давыдкин Игорь Леонидович [Igor L. Davydkin]
ORCID 0000-0003-0645-7645