

Явелов И. С.

ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России, Москва, 101000, Петроверигский пер., 10

ПРИМЕНЕНИЕ РИВАРОКСАБАНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; пожилой возраст; старческий возраст; прямые пероральные антикоагулянты; ривароксабан; варфарин

Ссылка для цитирования: Явелов И. С. Применение ривароксабана для профилактики инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий у больных пожилого и старческого возраста. *Кардиология*. 2019;59(12S):4–11

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены данные об эффективности и безопасности прямого перорального антикоагулянта ривароксабана в профилактике инсульта у пожилых полиморбидных больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. В этом аспекте анализируются результаты рандомизированного контролируемого исследования ROCKET-AF по прямому сопоставлению ривароксабана и варфарина у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. Рассматриваются результаты применения ривароксабана у больных пожилого и старческого возраста в повседневной врачебной практике.

Yavelov I. S.

National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, 10 Petroverigskiy lane, Moscow, Russia, 101000

RIVAROXABAN IN PREVENTION OF STROKE IN ELDERLY PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

Keywords: atrial fibrillation, elderly, direct oral anticoagulants, rivaroxaban, warfarin

For citation: Yavelov I. S. Rivaroxaban in prevention of stroke in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation. *Kardiologiya*. 2019;59(12S):4–11

SUMMARY

Data regarding efficacy and safety of direct oral anticoagulant rivaroxaban in prevention of stroke in elderly polymorbid patients with non-valvular atrial fibrillation are presented. In this aspect results of randomized clinical trial in direct comparison of rivaroxaban and warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation ROCKET-AF are discussed. Results of rivaroxaban use in elderly patients in real medical practice are also considered.

Information about the corresponding author: Yavelov I. S., e-mail: iyavelov@gnicpm.ru

Известно, что распространенность фибрилляции предсердий (ФП) увеличивается с возрастом [1]. Согласно современным представлениям пожизненное применение пероральных антикоагулянтов для профилактики инсульта при ФП показано при наличии механических протезов клапанов сердца, умеренном или тяжелом митральном стенозе, а при их отсутствии (при так называемой «неклапанной» ФП) – при достаточно высоком риске инсульта, оцененного с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc (сумма баллов ≥ 2 для мужчин или ≥ 3 для женщин) [2, 3]. Возраст является самостоятельным ФР, входящим в состав этой шкалы. При этом у больных 65–74 лет (1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc), не имеющих дополнительных сердечно-сосудистых ФР,

рекомендуется рассмотреть использование перорального антикоагулянта, а в возрасте ≥ 75 лет (2 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc) применение пероральных антикоагулянтов считается необходимым, если к ним нет противопоказаний. Кроме того, у пожилых обычно имеются сопутствующие заболевания, учитываемые при оценке риска инсульта (АГ, атеросклеротическое сосудистое заболевание, ХСН, СД, ишемический инсульт в анамнезе). В итоге большинство из них будет иметь сумму баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 для мужчин или ≥ 3 для женщин. Соответственно, в повседневной врачебной практике именно больные пожилого и старческого возраста – основной контингент нуждающихся в профилактике инсульта при ФП.

Вместе с тем антикоагулянтная терапия у пожилых сопряжена с многочисленными трудностями. Так, наряду с риском инсульта у них повышен риск кровотечений, часто имеются сочетание нескольких заболеваний (полиморбидность) с необходимостью приема многих лекарственных средств (полипрагмазия), ИБС, нарушенная функция почек с риском ее дальнейшего ухудшения, когнитивные нарушения, проблемы с приверженностью к лечению, а также проявления старческой «хрупкости», повышающие риск возникновения осложнений и снижающие вероятность использования надлежащей антитромботической терапии [4–6].

Однако несмотря на все эти обстоятельства антикоагулянты способны принести существенную пользу больным с ФП и в преклонном возрасте. Так, по данным рандомизированного контролируемого исследования ВАФТА, включавшего 973 больных в возрасте ≥ 75 лет (в среднем 81,5 года) сумма случаев инсульта, внутричерепных кровотечений или системных (артериальных) тромбоэмболий в группе варфарина (время нахождения МНО в границах целевого диапазона 67%) составила 1,8% в год, в то время как в группе ацетилсалициловой кислоты – 3,8% в год, что соответствовало снижению относительного риска (ОР) на 52% ($p=0,003$) [7]. Результат в подгруппах больных 75–79, 80–84 и ≥ 85 лет был аналогичным. При этом статистически значимых различий по частоте внутричерепных и крупных внечерепных кровотечений между группами не было.

При ретроспективном анализе базы данных больных с неклапанной ФП в возрасте ≥ 80 лет (в среднем 83,4 года), последовательно поступивших в Сеульский национальный университетский госпиталь с 2012 по 2016 гг., оказалось, что при среднем сроке наблюдения в 14 месяцев при назначении прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) ($n=403$) отмечался более низкий риск тромбоэмболий, крупных кровотечений, внутричерепных кровотечений, а также смерти от всех причин по сравнению с назначением варфарина ($n=284$) [8]. Ретроспективный анализ более крупной базы данных национальной страховой компании Тайваня за 1996–2015 гг. ($n=15\,756$) показал, что при ФП у больных ≥ 90 лет по сравнению с отсутствием антитромботического лечения назначение варфарина было сопряжено с меньшим риском ишемического инсульта при том, что частота внутричерепных кровотечений не увеличилась [9]. При сравнении с варфарином назначение ПОАК было сопряжено с меньшим риском внутричерепных кровотечений при сопоставимой частоте ишемического инсульта и крупных кровотечений.

Очевидно, что при выборе перорального антикоагулянта у пожилых разумно учитывать не только общие данные об эффективности и безопасности препарата

в этой возрастной группе, но и возможности его применения с учетом других особенностей больных преклонного возраста. Ниже в этом аспекте будет рассмотрено использование ривароксабана.

Доказательства, позволившие рекомендовать ривароксабан к широкому применению при неклапанной ФП, были получены в исследовании ROCKET AF. В это крупное многоцентровое (1178 лечебных учреждений в 45 странах) двойное слепое плацебо-контролируемое исследование рандомизировано 14 264 больных с наличием ФП [10, 11]. Критерии включения способствовали отбору лиц с наиболее высоким риском инсульта. В итоге были изучена группа больных с высокой частотой сердечно-сосудистых ФР (артериальная гипертензия отмечалась в 91% случаев, ХСН у 63% больных, СД у 40%, ИМ в анамнезе у 17%, периферический атеросклероз у 6%) и инсультом, транзиторной ишемической атакой или системной (артериальной) тромбоэмболией в анамнезе в половине случаев. Соответственно, средний балл по шкале CHADS₂ составил 3,5; 3 балла и выше по этой шкале имели 87% больных. Медиана возраста больных в исследовании ROCKET AF составила 73 года (межквартильный размах 65–78 лет), 44% были в возрасте ≥ 75 лет. Таким образом, контингент больных, изученных в исследовании ROCKET AF, наиболее близок к современным представлениям о пожилом полиморбидном больном.

Основные критерии невключения в это клиническое испытание – наличие гемодинамически значимого митрального стеноза, механического протеза клапанов сердца, клиренс креатинина < 30 мл/мин, а также потребность в использовании сочетания ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела.

Ривароксабан использовали в дозе 20 мг 1 раз в сутки; у больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин дозу следовало уменьшить до 15 мг 1 раз в сутки. Медиана длительности наблюдения составила 1,96 года.

При анализе суммы случаев инсульта или артериальных тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы во время приема исследуемых препаратов в группе ривароксабана отмечено снижение риска, достаточное, чтобы констатировать превосходство ривароксабана над варфарином (табл. 1). Однако при анализе «по намерению лечить» статистически значимых различий между группами не было и имелись основания говорить только об их эквивалентности. Причина такого несоответствия скорее всего заключается в особенностях проведения данного клинического испытания, которые, как представляется, стали причиной того, что преимущество ривароксабана перед варфарином по эффективности оказалось завуалированным. Так, согласно протоколу исследования ROCKET AF после окончания двойной слепой фазы клинического изучения больных

Таблица 1. Основные результаты исследования ROCKET AF [10]

Событий на 100 человеко-лет	Варфарин	Ривароксабан	ОР	р
Эффективность				
Инсульт или артериальная ТЭ не в сосуды ЦНС: intention-to-treat = у всех включенных больных, наблюдение до окончания исследования	2,4%	2,1%	0,88	<0,001 для эквивалентности; 0,12 для преимущества
Инсульт или артериальная ТЭ не в сосуды ЦНС: анализ per-protocol, on-treatment = у получивших как минимум 1 дозу, наблюдение во время лечения и 2 дня после его прекращения, без крупных отклонений от протокола	2,2%	1,7%	0,79	<0,001 для эквивалентности
Инсульт или артериальная ТЭ не в сосуды ЦНС: анализ safety, on-treatment = у получивших как минимум 1 дозу, наблюдение во время лечения и 2 дня после его прекращения	2,2%	1,7%	0,79	0,01 для преимущества
Инсульт:				
– любой	1,96%	1,65%	0,85	0,09
– геморрагический	0,44%	0,26%	0,59	0,02
– ишемический	1,42%	1,34%	0,94	0,58
– не уточненный	0,10%	0,06%	0,65	0,37
– смертельный	0,59%	0,42%	0,71	0,07
– инвалидизирующий	0,50%	0,39%	0,77	0,19
– не инвалидизирующий	0,77%	0,79%	1,03	0,86
Артериальная тромбоэмболия не в сосуды центральной нервной системы	0,19%	0,04%	0,73	0,003
Смертность:				
– общая	2,21%	1,87%	0,85	0,07
– сосудистая	1,71%	1,53%	0,89	0,29
ИМ	1,12%	0,91%	0,81	0,12
Безопасность				
Крупные и клинически значимые некрупные кровотечения	14,5%	14,9%	1,03	0,44
Любые крупные	3,4%	3,6%	1,04	0,58
– со снижением гемоглобина >2 г/дл	2,3%	2,8%	1,22	0,02
– требующие переливания крови	1,3%	1,6%	1,25	0,04
– крупные желудочно-кишечные	1,24%	2,0%	1,66	<0,001
– в критические анатомические области (внутричерепные, спинальные, внутриглазные, в перикард, в суставы, в мышцы со вдавлением, ретроперитонеальные)	1,2%	0,8%	0,69	0,007
– смертельные	0,5%	0,2%	0,50	0,003
Внутричерепные	0,7%	0,5%	0,67	0,02
Клинически значимые некрупные	11,4%	11,8%	1,04	0,35

ТЭ – тромбоэмболия; ЦНС – центральная нервная система.

следовало перевести на «открытый» прием антагонистов витамина К с целевым МНО 2–3. Соответственно, если в период двойного слепого изучения больной получал варфарин, он продолжил прием этого лекарственного средства в фактически уже подобранной дозе (уже на третьи сутки более 60% подобных больных имели значения МНО 2–3). После прекращения приема ривароксабана подбор дозы антагонистов витамина К был начат заново, и доля больных со значениями МНО как минимум 2 на 15-е сутки составляла менее 40%, а к 30-м суткам – только 48,8% [12]. Соответственно, во многих случаях больные из группы ривароксабана после окончания двойной слепой фазы исследования надолго оставались фактически без адекватной защиты антикоагулянтами, поскольку период полувыведения у ривароксабана составляет около 12 часов. В итоге в ближайший

месяц после окончания двойной слепой фазы частота тромбоэмболических осложнений в группе ривароксабана оказалась существенно выше, чем в группе варфарина (22 против 6; $p=0,004$). Очевидно, выявленная закономерность иллюстрирует опасность прекращения надлежащего применения антикоагулянтов у больных с неклапанной ФП и высоким риском инсульта даже на сравнительно короткое время. При исключении этого периода из анализа преимущество ривароксабана перед варфарином было продемонстрировано и при анализе «по намерению лечить». Кроме того, в пользу преимущества ривароксабана перед варфарином по эффективности свидетельствует более низкая частота артериальных тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы (0,04% против 0,19% в год соответственно; $p=0,003$).

В целом совокупная частота крупных и клинически значимых некрупных кровотечений у получавших ривароксабан и варфарин существенно не различалась. Однако при более детальном анализе структуры геморрагических осложнений оказалось, что в группе ривароксабана реже отмечались смертельные кровотечения и кровотечения в критический орган (включая внутричерепные) и чаще – крупные желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения с выраженным снижением уровня гемоглобина в крови, а также кровотечения, требующие переливания крови (табл. 1). Иначе говоря, при использовании ривароксабана ожидается более редкое возникновение кровотечений с фатальными или мало обратимыми клиническими последствиями и более частое – не столь угрожающих и потенциально обратимых геморрагических осложнений. С практической точки зрения важно, что, несмотря на достоверное увеличение риска кровотечений на ривароксабана, в абсолютном выражении это превышение было небольшим (в частности, в отношении крупных желудочно-кишечных кровотечений – 8 дополнительных случаев на каждую 1000 леченных в год). Таким образом, в изученной группе полиморбидных пожилых больных ривароксабан продемонстрировал достаточно благоприятный профиль эффективности и безопасности в сравнении с варфарином.

Ривароксабан и особенности больных пожилого и старческого возраста

В исследовании ROCKET-AF 44% больных были в возрасте ≥ 75 лет. Сопоставление эффективности и безопасности ривароксабана и варфарина в под-

группе больных ≥ 75 лет представлено в таблице 2 [13]. Статистически значимых различий по эффективности ривароксабана и варфарина между подгруппами больных моложе 75 лет и ≥ 75 лет не было [10, 13]. Аналогичный результат получен при учете частоты и структуры крупных кровотечений. При этом так же, как в исследовании в целом, у пожилых имела тенденция к менее частому возникновению кровотечений в критический орган, приводящих к смерти, внутричерепных и более редкому – со снижением уровня гемоглобина в крови, требующих переливания крови. А поскольку частота неблагоприятных исходов в пожилом возрасте была выше, применение ривароксабана приводило к предотвращению большего числа наиболее тяжелых неблагоприятных исходов, чем варфарин (примерно 7 на каждую 1000 леченных в год при учете суммарной частоты смерти от всех причин, негеморрагического инсульта и угрожающих жизни кровотечений). Таким образом, результаты анализа подгруппы пожилых в исследовании ROCKET AF указывают на пользу от применения ривароксабана вместо варфарина для профилактики инсульта в том числе у полиморбидных больных ≥ 75 лет.

У больных пожилого и старческого возраста часто нарушена функция почек. В исследовании ROCKET AF больные с клиренсом креатинина 30–59 мл/мин вне зависимости от проводимого лечения имели более высокую частоту ишемических осложнений и кровотечений, чем при более высоком клиренсе креатинина [14]. При этом результаты сопоставления эффективности и безопасности ривароксабана и варфарина у больных с нарушенной и относительно сохранной функцией почек оказались

Таблица 2. Основные результаты исследования ROCKET AF у больных ≥ 75 лет [13]

Событий на 100 человеко-лет	Варфарин	Ривароксабан	ОР	95% ДИ
Эффективность				
Инсульт или артериальная ТЭ не в сосуды ЦНС: intention-to-treat = у всех включенных больных, наблюдение до окончания исследования	2,85%	2,29%	0,80	0,63–1,02
Инсульт:				
– геморрагический	0,49%	0,34%	0,70	0,39–1,25
– ишемический	1,95%	1,71%	0,88	0,67–1,16
– не уточненный	0,16%	0,09%	0,55	0,19–1,65
Безопасность				
Крупные и клинически значимые некрупные кровотечения	17,55%	19,83%	1,13	1,02–1,25
Любые крупные	4,40%	4,86%	1,11	0,92–1,34
– со снижением гемоглобина >2 г/дл	2,98%	3,85%	1,29	1,03–1,61
– требующие переливания крови	1,86%	2,28%	1,23	0,93–1,64
– в критические анатомические области (внутричерепные, спинальные, внутриглазные, в перикард, в суставы, в мышцы со вдавлением, ретроперитонеальные)	1,42%	1,07%	0,75	0,52–1,08
– смертельные	0,61%	0,28%	0,45	0,23–0,87
Внутричерепные	0,83%	0,66%	0,80	0,50–1,28
Клинически значимые некрупные	16,2%	16,7%	1,04	0,35

ТЭ – тромбоэмболия; ЦНС – центральная нервная система.

аналогичными и полностью воспроизводили результаты исследования в целом (включая меньшую частоту кровотечений в критический орган и смертельных кровотечений). Сопоставимая с варфарином частота инсультов, крупных и клинически значимых некрупных кровотечений с тенденцией к меньшей частоте геморрагических инсультов и внутрисердечных кровотечений отмечалась и при учете дополнительных градаций клиренса креатинина – от 30 до <50 мл/мин, от 50 до <80 мл/мин и ≥80 мл/мин [15]. При учете функции почек как непрерывной величины не было зависимости эффекта вмешательства от клиренса креатинина как для суммы случаев инсульта и системных тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы, так и для суммы случаев крупных и клинически значимых некрупных кровотечений. Соответственно, очевидно, что уменьшение дозы ривароксабана у больных с хронической болезнью почек способствовало поддержанию безопасности лечения без потери его эффективности.

Со временем функция почек может ухудшаться. В ряде наблюдательных исследований было показано, что использование ПОАК, в том числе ривароксабана, сопровождалось меньшей частотой нежелательных исходов со стороны почек (снижения скорости клубочковой фильтрации на 20%, удвоения сывороточного креатинина и развития острого почечного повреждения) в сравнении с варфарином [16]. Эта способность ривароксабана отмечена в обновлении рекомендаций Американских Коллегии кардиологов, Ассоциации сердца и Общества сердечного ритма по ведению пациентов с ФП, опубликованном в начале 2019 г. [3]. Комитет экспертов указал, что «с течением времени применение ПОАК (в частности, дабигатрана и ривароксабана) у больных с ФП может ассоциироваться с более низким риском неблагоприятных событий со стороны почек в сравнении с варфарином». В исследовании ROCKET AF у больных с увеличением клиренса креатинина более 20% от исходного ривароксабан оказался эффективнее варфарина (обеспечивал более низкую сумму случаев инсульта и системной тромбоэмболии не в сосуды центральной нервной системы), в то время как при отсутствии указанного ухудшения заметных различий между группами ривароксабана и варфарина не было. При дальнейшем анализе продемонстрировано, что при увеличении степени ухудшения функции почек частота инсульта или системных тромбоэмболий нарастала в группе варфарина и не менялась в группе ривароксабана. По сумме случаев крупных и клинически значимых некрупных кровотечений достоверных различий между ривароксабаном и варфарином у больных с ухудшением функции почек и без него не было. Таким образом, применение ривароксабана не сопряжено с какими-либо дополнительными нежела-

тельными эффектами не только при исходно нарушенной функции почек, но и при ее ухудшении в процессе лечения.

С возрастом наряду с ростом распространенности ФП растет распространенность ИБС и заболеваемость ИМ [17]. При этом по некоторым данным сумма баллов по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc сопряжена с риском возникновения ИБС, наличием и тяжестью коронарного атеросклероза, а также прогнозом у больных с ИБС [18–20]. По данным мета-анализа 4-х крупных рандомизированных контролируемых исследований, включавших в совокупности 71 683 больных с клапанной ФП, получавших пероральные антикоагулянты, ведущей причиной смертности оказались не инсульты или кровотечения, а сердечная патология, в том числе внезапная сердечная смерть и ИМ [21]. Соответственно, у больных пожилого и старческого возраста особую роль приобретает способность пероральных антикоагулянтов снижать риск не только кардиоэмболических, но и тромботических осложнений прогрессирующего коронарного атеросклероза.

При анализе суммы случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ и нестабильной стенокардии в исследовании ROCKET AF ОР совокупности указанных событий на ривароксабана оказался ниже на 14% по сравнению с варфарином ($p=0,0509$) без существенных различий в выраженности эффекта у больных с ИМ в анамнезе и без него ($p_{\text{для взаимодействия}}=0,1$) [22]. В мета-анализе 28 рандомизированных контролируемых исследований использования ПОАК по различным показаниям, включавших в совокупности 138 948 больных, продемонстрировано, что при использовании ривароксабана наблюдается статистически значимое снижение риска ИМ/ОКС в сравнении с различными препаратами контроля (АСК, низкомолекулярные гепарины, плацебо) [23]. Аналогичные наблюдения были сделаны и в ряде других мета-анализов [24–26]. В настоящее время в сравнении с другими ПОАК ривароксабан имеет наибольшее число свидетельств эффективности в предотвращении коронарного тромбоза, полученных на разных контингентах больных.

Из-за роста частоты сопутствующих заболеваний больные пожилого и старческого возраста часто вынуждены принимать достаточно много лекарственных средств. В исследовании ROCKET AF исходно помимо антикоагулянтов до 4 лекарственных средства получали 36% больных, от 5 до 9–51%, 10 и более – 15% [27]. В целом, увеличение числа принимаемых препаратов, особенно до 10 и более, было сопряжено с более высоким риском кровотечений и смерти, однако результаты сравнения ривароксабана и варфарина по первичным конечным точкам, характеризующим эффективность и без-

опасность, не зависели от числа лекарственных средств, применявшихся в начале лечения. У исходно принимавших до 4 дополнительных лекарственных средств частота крупных кровотечений оказалась достоверно ниже на ривароксабане. Одновременный прием как минимум одного ингибитора изофермента цитохрома P4503A4 и гликопротеина P не сказывался на результатах сравнения ривароксабана и варфарина.

У больных с неклапанной ФП и признаками старческой «хрупкости», в предшествующий год не принимавших пероральных антикоагулянтов, эффективность и безопасность назначения ПОАК и варфарина были сопоставлены при ретроспективном анализе базы данных страховых заявок страховой компании US MarketScan за 2011–2016 гг. [28]. За критерий «хрупкости» было принято значение совокупного индекса (John Hopkins Claims-Based Frailty Indicator), включающего 21 критерий (возраст, пол, расу, наличие ограничения подвижности, наличие когнитивных нарушений, госпитализацию в предшествующие 6 месяцев, различные заболевания). Наличие «хрупкости» констатировали при значениях этого индекса $\geq 0,20$. Были сформированы группы, сопоставимые по известным ФР – 2635 при назначении ривароксабана и 2635 при назначении варфарина. В итоге за период наблюдения вплоть до 2 лет ривароксабан при сравнении с варфарином снижал риск суммы случаев инсульта или системных тромбоэмболий, ишемического инсульта при сопоставимой частоте крупных и внутричерепных кровотечений. При всей ограниченности этих данных они не дают оснований опасаться применения ривароксабана у больных с признаками старческой «хрупкости».

Приверженность к лечению имеет важнейшее значение для обеспечения его эффективности. Это в полной мере относится и к пожилым. Так, по данным мета-анализа исследований у больных ≥ 50 лет существует связь между недостаточной приверженностью к лечению и частотой госпитализаций (отношение шансов (ОШ) 1,17; 95% ДИ: 1,12–1,21), а хорошая приверженность к лечению сопряжена с более низкой смертностью (ОШ 0,79; 95% ДИ: 0,63–0,98) [29]. При ретроспективном анализе приверженности к лечению у больных с ФП, перенесших ишемический инсульт, оказалось, что по сравнению с отсутствием антитромботического лечения адекватная приверженность к приему ПОАК сопряжена с меньшей вероятностью возникновения тяжелого инсульта (ОШ 0,24; $p=0,04$) и большими шансами на хорошее восстановление (ОШ 4,89; $p<0,01$) [30].

Вместе с тем у больных пожилого и старческого возраста можно ожидать заметного снижения приверженности к медикаментозной терапии. Так, в исследовании у 118 больных с ФП в возрасте 45–88 лет нерегулярный

прием лекарственных средств отмечался в 56% случаев в возрасте 60–74 лет и 76% случаев в старшей возрастной группе, причем основной причиной является забывчивость (88 и 97% случаев, соответственно) [31]. Это во многом может быть обусловлено когнитивными расстройствами и деменцией, связанными в том числе с наличием ФП, особенно у больных, не получающих надлежащей антикоагулянтной терапии [32–34].

Есть свидетельства, что соблюдение правильного режима лечения связано с кратностью приема пероральных антикоагулянтов. Так, согласно опросу 226 больных, получающих пероральные антикоагулянты, наиболее часто правильная кратность соблюдалась для препаратов с однократным приемом – 86% для варфарина и 94% для ривароксабана (в остальных случаях больные принимали эти лекарственные средства 2 раза в сутки). Намного реже соблюдался правильный режим использования ПОАК с двукратным приемом – в 73% случаев для дабигатрана и 70% случаев для апиксабана (остальные принимали эти препараты 1 раз в сутки) [35]. Необходимость принимать препарат ≥ 2 раз в сутки оказалась единственным независимым предиктором низкой приверженности к лечению у 378 амбулаторных больных в возрасте 69 ± 12 лет в Японии [36]. Аналогичная закономерность отмечена при мета-анализе 26 исследований при сопоставлении однократного и двукратного приема лекарственных средств у больных с хроническими ССЗ [37]. По данным анализа крупной базы данных страховых заявок в США за 2012–2015 гг., у больных с неклапанной ФП назначение ривароксабана было сопряжено с более высокой долей больных, сохранявших хорошую приверженность к лечению, чем назначение апиксабана, дабигатрана или варфарина [38]. Кроме того, принимавшие ривароксабан достоверно реже прекращали лечение.

Ряд практических особенностей использования ривароксабана может способствовать повышению приверженности к лечению. Помимо однократного приема это наличие календарной упаковки, а также возможность измельчения таблетки для ее смешивания с водой или пищей (в том числе с последующим введением через зонд), что может быть полезным для больных, нежелающих или неспособных регулярно принимать таблетированные препараты [39].

Заключение

Возраст – известный ФР инсульта при ФП. Больные пожилого и старческого возраста как правило имеют заболевания, дополнительно повышающие риск инсульта при ФП, и в большинстве случаев нуждаются в его медикаментозной профилактике. Несмотря на сложности длительного применения антикоагулянтов в преклонном возрасте, в целом пероральные антикоагулянты

приносят этим больным существенную пользу в снижении частоты ишемических событий, которая превосходит риск геморрагических осложнений. По имеющимся данным у больных старческого возраста с неклапанной ФП прямые пероральные антикоагулянты как минимум не уступают по эффективности антагонистам витамина К и способствуют снижению риска внутримозговых кровоизлияний. Ривароксабан изучен преимущественно у пожилых полиморбидных больных с неклапанной ФП. Результаты его сравнения с варфарином в старших возрастных группах, а также при сопутствующей патологии, часто встречающейся у пожилых, указывает на благоприятный профиль эффективности и безопасности. Кроме того, при использовании ривароксабана ожидается сни-

жение риска коронарных осложнений. Среди дополнительных преимуществ ривароксабана, способных положительно сказаться на приверженности к лечению у пожилых – однократный прием в течение суток, календарная упаковка и возможность измельчения таблетки для смешения с водой или пищей. При применении пероральных антикоагулянтов в пожилом и старческом возрасте накопленные факты свидетельствуют о целесообразности оценки состояния желудочно-кишечного тракта для поиска и устранения возможных источников кровотечения.

Конфликт интересов не заявляется.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Boriani G, Diemberger I, Martignani C, Biffi M, Branzi A. The epidemiological burden of atrial fibrillation: a challenge for clinicians and health care systems. The opinions expressed in this article are not necessarily those of the Editors of the European Heart Journal or of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2006;27(8):893–4. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi651
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(1):104–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.011
- Perera V, Bajorek BV, Matthews S, Hilmer SN. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age and Ageing*. 2008;38(2):156–62. DOI: 10.1093/ageing/afn293
- Induruwa I, Evans NR, Aziz A, Reddy S, Khadjooi K, Romero-Ortuno R. Clinical frailty is independently associated with non-prescription of anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: Frailty in atrial fibrillation. *Geriatrics & Gerontology International*. 2017;17(11):2178–83. DOI: 10.1111/ggi.13058
- Lefebvre M-CD, St-Onge M, Glazer-Cavanagh M, Bell L, Kha Nguyen JN, Viet-Quoc Nguyen P et al. The Effect of Bleeding Risk and Frailty Status on Anticoagulation Patterns in Octogenarians with Atrial Fibrillation: The FRAIL-AF Study. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(2):169–76. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.05.012
- Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9586):493–503. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61233-1
- Kim HM, Choi E-K, Park CS, Cha M-J, Lee S-Y, Kwon J-M et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in octogenarian patients with non-valvular atrial fibrillation. *PLOS ONE*. 2019;14(3):e0211766. DOI: 10.1371/journal.pone.0211766
- Chao T-F, Liu C-J, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2018;138(1):37–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031658
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
- Yavelov I.S. Practical Features of Rivaroxaban Use for Prevention of Cardioembolic Complications in Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Difficult patient*. 2014;12(10):16–23. [Russian: Явелов И.С. Практические особенности использования ривароксабана для профилактики кардиоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий. *Трудный пациент*. 2014;12(10):16-23]
- Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Piccini JP, Zhang Z, Mohanty S et al. Outcomes of Discontinuing Rivaroxaban Compared with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(6):651–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.057
- Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared with Warfarin Among Elderly Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa 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
- Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European Heart Journal*. 2011;32(19):2387–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr342
- Lindner SM, Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Piccini JP, Breithardt G et al. Treatment Consistency Across Levels of Baseline Renal Function With Rivaroxaban or Warfarin: A ROCKET AF (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) Analysis. *Circulation*. 2017;135(10):1001–3. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024666
- Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(21):2621–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087
- De Torbal A, Boersma E, Kors JA, van Herpen G, Deckers JW, van der Kuip DAM et al. Incidence of recognized and unrecognized myocardial infarction in men and women aged 55 and older: the Rotterdam Study. *European Heart Journal*. 2006;27(6):729–36. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi707

18. Barkas F, Liberopoulos E, Klouras E, Lontos A, Liamis G, Elisaf M. Correlation between the CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc scores and the incidence of cardiovascular disease in individuals without atrial fibrillation and their comparison with hellenic score and ASCVD risk. *Atherosclerosis*. 2017;263:e173. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.553
19. Modi R, Patted SV, Halkati PC, Porwal S, Ambar S, Mr P et al. CHA₂DS₂-VASc-HSF score – New predictor of severity of coronary artery disease in 2976 patients. *International Journal of Cardiology*. 2017;228:1002–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.10.093
20. Zhou X, Cao K, Kou S, Qu S, Li H, Yu Y et al. Usefulness of CHADS₂ score for prognostic stratification of patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *International Journal of Cardiology*. 2017;228:906–11. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.114
21. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández A-I, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Causes of Death in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(23):2508–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.944
22. Mahaffey KW, Stevens SR, White HD, Nessel CC, Goodman SG, Piccini JP et al. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. *European Heart Journal*. 2014;35(4):233–41. DOI: 10.1093/eurheartj/eh428
23. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592
24. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;78(4):707–17. DOI: 10.1111/bcp.12376
25. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, Biondi-Zoccai G, Lichstein E, Mukherjee D. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coronary Artery Disease*. 2013;24(8):628–35. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000031
26. Tornyoos A, Kehl D, D'Ascenzo F, Komócsi A. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Long-Term Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2016;58(5):483–94. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.12.001
27. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, Becker RC, Breithardt G, Berkowitz SD et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2016;133(4):352–60. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018544
28. Martinez BK, Sood NA, Bunz TJ, Coleman CI. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(8):e008643. DOI: 10.1161/JAHA.118.008643
29. Walsh CA, Cahir C, Tecklenborg S, Byrne C, Culbertson MA, Bennett KE. The association between medication non-adherence and adverse health outcomes in ageing populations: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;85(11):2464–78. DOI: 10.1111/bcp.14075
30. Yamashiro K, Kurita N, Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, Hira K et al. Adequate Adherence to Direct Oral Anticoagulant is Associated with Reduced Ischemic Stroke Severity in Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019;28(6):1773–80. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.019
31. Kachkovskiy M.A., Krasnoslobodskaya O.V. Adherence to drug therapy in patients with atrial fibrillation. *RUDN journal of Medicine*. 2010;4:229–33. [Russian: Качковский М.А., Краснослободская О.В. Приверженность медикаментозной терапии больных с фибрилляцией предсердий. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2010;4:229-33]
32. Chen LY, Norby FL, Gottesman RF, Mosley TH, Soliman EZ, Agarwal SK et al. Association of Atrial Fibrillation with Cognitive Decline and Dementia Over 20 Years: The ARIC-NCS (Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study). *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(6):e007301. DOI: 10.1161/JAHA.117.007301
33. Cheng W, Liu W, Li B, Li D. Relationship of Anticoagulant Therapy with Cognitive Impairment Among Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2018;71(6):380–7. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000575
34. Diener H-C, Hart RG, Koudstaal PJ, Lane DA, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Cognitive Function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(5):612–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.077
35. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, Purdham D, Ciaccia A, Connors S. Values and Preferences of Physicians and Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(6):747–53. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.09.023
36. Suzuki T, Shiga T, Omori H, Tatsumi F, Nishimura K, Hagiwara N. Adherence to medication and characteristics of Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Cardiology*. 2017;70(3):238–43. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.11.009
37. Weeda ER, Coleman CI, McHorney CA, Crivera C, Schein JR, Sobieraj DM. Impact of once- or twice-daily dosing frequency on adherence to chronic cardiovascular disease medications: A meta-regression analysis. *International Journal of Cardiology*. 2016;216:104–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.082
38. McHorney CA, Ashton V, Laliberté F, Germain G, Wynant W, Crivera C et al. Adherence to Rivaroxaban Compared with Other Oral Anticoagulant Agents Among Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2017;23(9):980–8. DOI: 10.18553/jmcp.2017.23.9.980
39. State register medicines. Instructions for use of the drug for medical use Xarelto. Av. at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=00d65fd8-a24c-450c-903c-58bb53e5e69d&t=. [Russian: Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® (АП-001457). Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=00d65fd8-a24c-450c-903c-58bb53e5e69d&t=]

Статья поступила 21.10.19 (Received 21.10.19)