



АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Антикоагулянтная терапия у пациентов в возрасте 75-80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий

С.В. Моисеев

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет),
Кафедра внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

У пациентов в возрасте 75 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий риск ишемического инсульта значительно увеличивается по сравнению с таковым у людей более молодого возраста и перевешивает риск кровотечения при лечении антикоагулянтами, что приводит к нарастанию абсолютной пользы антикоагуляции. Эффективными средствами профилактики ишемического инсульта у пациентов в возрасте 75 лет и старше с неклапанной ФП являются новые пероральные антикоагулянты, в том числе ривароксабан, апиксабан и дабигатран, которые оказывают прямое ингибирующее действие на факторы свертывания крови и имеют преимущества перед варфарином не только по удобству применения, но и эффективности и/или безопасности.

Ключевые слова. *Неклапанная фибрилляция предсердий, новые пероральные антикоагулянты, ривароксабан, дабигатран, апиксабан.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (4), 5-14.

Фибрилляция предсердий (ФП) остается одной из основных причин инсульта, сердечной недостаточности, внезапной смерти и сердечно-сосудистой заболеваемости в развитых странах. В 2010 году расчетное число мужчин и женщин с ФП в мире составляло 20,9 и 12,6 млн, соответственно [1,2]. В Европе и США эта аритмия развивается у каждого четвертого взрослого человека, а к 2030 году число больных с ФП в Европейском Союзе достигнет 14-17 млн человек, прежде всего за счет постарения населения и

распространения причин и факторов риска ФП, таких как артериальная гипертония, ИБС, сахарный диабет, ожирение и др. [3].

К числу главных причин инвалидизации и смертности больных с ФП относится ишемический инсульт, риск которого у таких больных увеличивается в 5 раз. Результаты исследований свидетельствуют о том, что в общей популяции 20-30% случаев ишемического инсульта связаны с ФП, в том числе недиагностированной [3]. Более того, ишемический инсульт у больных с ФП характеризуется более тяжелым течением, чаще рецидивирует и нередко заканчивается смертью [4]. Соответственно, у всех больных с ФП, в том числе пароксизмальной или персистирующей, необходимо обсуждать целесообразность назначения антикоагулянтов с целью профилактики ишемического инсульта и системных тромбоэмболий. Антикоагулянтную терапию у пациентов с неклапанной ФП считают обоснованной, если значение индекса CHA₂DS₂-VASc составляет ≥ 2 у мужчин и ≥ 3 у женщин, т.е. при наличии по крайней мере двух факторов риска, таких как пожилой возраст, артериальная гипертония, сахарный диабет и др. [3].

Эффективными средствами профилактики ишемического инсульта у пациентов с неклапанной ФП являются антагонисты витамина К (варфарин и др.) и новые пероральные антикоагулянты (НПОАК), в том числе ривароксабан, апиксабан, дабигатран и эдоксабан (по состоянию на 01.09.2017 препарат не зарегистрирован в РФ), которые оказывают прямое ингибирующее действие на факторы свертывания крови (фактор Ха или тромбин). В европейских рекомендациях по лечению

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

ФП, опубликованных в 2016 году, предпочтение отдается НПОАК, учитывая их более высокую эффективность и безопасность [3]. Например, по данным мета-анализа основных рандомизированных клинических исследований в целом более чем у 71000 пациентов, НПОАК в стандартных высоких дозах по сравнению с варфарином достоверно снижали риск развития инсульта и системных эмболий (на 19%), геморрагического инсульта (на 51%) и смертность (на 10%), причем выявленные преимущества прямых антикоагулянтов были сходными в различных подгруппах пациентов [5].

Риск ишемического инсульта у пожилых пациентов с неклапанной ФП

Распространенность и заболеваемость ФП увеличиваются с возрастом. По данным очень крупного ($n=2\,420\,000$) американского исследования, распространенность ФП в общей популяции среди взрослых людей составила около 3% и у мужчин была выше, чем у женщин. У мужчин она увеличилась с 0,2% в возрасте до 35 лет до 15,2% в возрасте старше 85 лет, а у женщин – с 0,15% до 12,6% [6]. Сходные результаты были получены при анализе заболеваемости ФП, которая в тех же возрастных группах увеличилась с 0,5 до 44 на 1000 пациенто-лет у мужчин и с 0,4 до 38 на 1000 пациенто-лет у женщин. В европейских исследованиях распространенность ФП составляла 0,12-0,16% в возрасте до 49 лет, 3,7-4,2% в возрасте 60-70 лет и 10-17% в возрасте 80 лет и старше [7]. Риск развития инсульта у больных с неклапанной ФП также увеличивается с возрастом. Например, в упомянутом выше американском исследовании частота развития инсульта в течение около 5 лет у пациентов с ФП увеличилась с 3,9 на 1000 пациенто-лет в возрасте до 55 лет до 16,4 на 1000 пациенто-лет в возрасте 75-84 года [6]. В шведском когортном исследовании ($n=182\,678$) у пациентов в возрасте 65-74 года и ≥ 75 лет с неклапанной ФП риск развития ишемического инсульта был примерно в 3 и 5 раз, соответственно, выше, чем у больных в возрасте до 65 лет, а суммарный риск инсульта, транзиторной ишемической атаки и системных эмболий – в 4 и 8 раз выше [8]. В том же исследовании было показано, что практически у всех пациентов с ФП, не получающих антикоагулянтную терапию, риск ишемического инсульта значительно превышает риск внутричерепного кровотечения на фоне лечения антикоагулянтами, причем эта разница была выявлена при увеличении как индекса $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, так и HAS-BLED , который используется для оценки риска геморрагических осложнений у пациентов с ФП [9]. Например, у пациентов с самыми высокими значениями индекса HAS-BLED (≥ 5) ежегодная частота внутричерепных кровотечений составила около 2% и была примерно сопоставимой у больных, получавших и не получавших пероральные антикоагулянты, в то время как ежегодная частота инсульта без антикоагулянтной терапии достигла 12%. Похожие данные были получены и при анализе частоты любых кровотечений.

Приведенные эпидемиологические данные обосновывают

необходимость адекватной антикоагуляции у пожилых пациентов с ФП. При расчете индекса $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ возрасту ≥ 75 лет соответствуют 2 балла, а возрасту 65-74 года – 1 балл. Как указано выше, антикоагулянтную терапию считают целесообразной, если значение этого индекса составляет по крайней мере 2 у мужчин и 3 у женщин (так как женский пол сам по себе является одним из факторов риска ишемического инсульта у пациентов с ФП). Соответственно, антикоагуляция при наличии неклапанной ФП показана всем пациентам в возрасте ≥ 75 лет даже при отсутствии дополнительных факторов риска и пациентам в возрасте 65-74 года, у которых имеется по крайней мере один дополнительный фактор риск ишемического инсульта. Однако фактически у пациентов пожилого и старческого возраста имеются более высокие значения индекса $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, так как распространенность артериальной гипертонии, сердечной недостаточности и заболеваний, связанных с атеросклерозом, также увеличивается с возрастом. Например, в регистр EORP-AF были включены 3119 пациентов из 9 стран Европы. Около трети из них были в возрасте ≥ 75 лет [10]. У пациентов старшего возраста была достоверно выше частота хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии и хронической обструктивной болезни почек. При этом доля пациентов с индексом $\text{CHA}_2\text{DS}_2 \geq 2$ среди больных в возрасте ≥ 75 лет вдвое превышала таковую среди пациентов более молодого возраста (91,3% и 44,5%, соответственно; $p < 0,0001$).

Препятствия к антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста

Существует ряд факторов, которые могут препятствовать адекватной антикоагуляции у людей пожилого и особенно старческого возраста или снижают эффективность антикоагулянтной терапии.

Низкая приверженность. У пожилых людей нередко встречаются когнитивные расстройства вплоть до деменции, частота которых увеличивается у пациентов с ФП [11]. Деменция ассоциируется со снижением частоты назначения пероральных антикоагулянтов даже при отсутствии прямых противопоказаний к их применению [12,13]. Пациенты с когнитивными расстройствами нередко забывают принимать таблетки или контролировать международное нормализованное отношение (МНО) при лечении варфарином. У таких больных трудно рассчитывать на адекватную коррекцию дозы в случае отклонения МНО от целевых значений. В подобной ситуации препаратами выбора являются НПОАК, учитывая простоту схемы их применения, прежде всего отсутствие необходимости в мониторинге антикоагуляции и титровании дозы препарата. Все НПОАК назначают в фиксированных дозах один (ривароксабан) или два раза (дабигатран, аликсабан) в день, что способствует повышению приверженности к лечению и, соответственно, улучшению его результатов.

Например, в исследовании XANTUS, которое проводилось в обычной клинической практике, около 80% пациентов с ФП продолжали прием ривароксабана один раз в день в течение по крайней мере одного года [14].

Сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия. Пожилые пациенты с ФП обычно страдают несколькими заболеваниями и, соответственно, принимают большое число лекарственных препаратов, что создает угрозу взаимодействия с антикоагулянтами, прежде всего варфарином [15]. В инструкции по применению варфарина указаны десятки препаратов, которые могут оказывать действие на его фармакокинетику и/или фармакодинамику. Антикоагулянтное действие этого препарата может усилиться под влиянием некоторых сахароснижающих средств (глибенкламида), антиаритмических препаратов (амиодарона, пропафенона), дигоксина, статинов и других лекарственных средств, которые часто назначают пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. С другой стороны, продукты питания, содержащие витамин К, некоторые лекарственные травы (зверобой, женьшень), витамины К и С ослабляют антикоагулянтный эффект варфарина. На практике учесть возможные изменения применения сопутствующих препаратов, особенно отпускающихся без рецепта, бывает сложно, что может привести к непредсказуемому усилению или снижению антикоагуляции и, соответственно, к увеличению риска кровотечений или тромбоземболических осложнений. Избежать нежелательных последствий позволяет регулярное мониторирование МНО, однако даже при тщательном контроле за этим показателем поддерживать его в целевом диапазоне в значительном проценте случаев не удается [16], в том числе даже в рандомизированных клинических исследованиях, предполагающих лечение в условиях строгих требований протокола.

При лечении любыми антитромботическими средствами риск кровотечений возрастает при одновременном назначении нестероидных противовоспалительных препаратов, применение которых следует ограничивать, хотя это не всегда возможно у пожилых пациентов с остеоартритом, нуждающихся в анальгетических средствах.

Отдельного обсуждения заслуживает вопрос о лечении аспирином, который получают многие пациенты пожилого и старческого возраста, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями. Врачи нередко избегают назначения пероральных антикоагулянтов таким больным, с одной стороны, резонно опасаясь дополнительного увеличения риска геморрагических осложнений, а с другой стороны, считая аспирин достаточно эффективной и более безопасной альтернативой антикоагуляции. Эффективность и безопасность аспирина и НПОАК (апиксабана) сравнивали в рандомизированном исследовании AVERROES у 5599 пациентов с неклапанной ФП. В это исследование были включены 1898 больных в возрасте ≥ 75 лет и 366 пациентов в возрасте ≥ 85 лет [17]. Частота инсульта и системных эмбо-

лий в группе апиксабана несколько увеличивалась с возрастом (1,5% и 2,0% в год у пациентов в возрасте < 75 лет и ≥ 75 лет, соответственно), однако оставалась достоверно ниже, чем в группе аспирина (2,3% и 6,1% в год, соответственно). Снижение относительного риска развития этих неблагоприятных исходов при лечении НПОАК по сравнению с аспирином у пациентов в возрасте ≥ 75 лет оказалось более выраженным (на 67%), чем у больных более молодого возраста (на 37%). Частота больших кровотечений также увеличивалась с возрастом, однако в обеих возрастных подгруппах она была сопоставимой при лечении аспирином и апиксабаном. Частота внутримозговых кровотечений у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, получавших аспирин и апиксабан, составила 0,7% и 0,6% в год, соответственно. Сходные результаты были получены у пациентов в возрасте ≥ 85 лет. В этой выборке лечение апиксабаном привело к снижению относительного риска инсульта и системных эмболий на 86% против 50% у пациентов в возрасте < 85 лет. При этом частота больших кровотечений у пациентов в возрасте ≥ 85 лет была сходной при лечении апиксабаном и аспирином (4,9% и 4,7% в год, соответственно), а частота внутримозговых кровотечений была даже ниже в группе апиксабана (0,5% и 2,9% в год; $p=0,05$). Таким образом, это исследование показало, что преимущество апиксабана перед аспирином в профилактике инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной ФП увеличивается с возрастом. Частота инсульта при лечении апиксабаном оставалась фактически неизменной в различных возрастных подгруппах, в то время как при применении аспирина она значительно увеличивалась в старческом возрасте. При этом исследование AVERROES не подтвердило более высокую безопасность аспирина у пациентов как более молодого, так и пожилого и старческого возраста. Более того, у пациентов в возрасте старше 85 лет НПОАК вызывал внутримозговые кровотечения достоверно реже, чем аспирин.

Лечение аспирином в сочетании с клопидогрелом также менее эффективно, чем антикоагулянтная терапия. В рандомизированном исследовании ACTIVE W у 6706 больных с ФП комбинированная терапия двумя антиагрегантами ассоциировалась с более высоким риском развития инсульта (1,72; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,24-2,37; $p=0,001$) и системных эмболий (4,66; 95% ДИ 1,58-13,8; $p=0,005$) по сравнению с таковым при лечении антагонистами витамина К [18]. Одновременное лечение аспирином не увеличивает эффективность антикоагулянтной терапии в профилактике ишемического инсульта у больных с ФП. В рандомизированном исследовании ROCKET AF около трети больных, рандомизированных на группы ривароксабана и варфарина, получали аспирин [19]. Относительная эффективность и безопасность ривароксабана в профилактике инсульта и системных эмболий по сравнению с варфарином были сопоставимыми у пациентов, получавших и не получавших аспирин.

Доводом в пользу назначения аспирина одновремен-

но с пероральным антикоагулянтом может служить наличие коронарной болезни сердца, хотя по крайней мере у трети пациентов с ФП, получающих комбинированную терапию антитромботическими препаратами, отсутствуют какие-либо обоснованные показания к лечению антиагрегантами [20]. Необходимость в присоединении аспирина к антикоагулянтной терапии у пациентов со стабильной ИБС (т.е. перенесших острый коронарный синдром или стентирование коронарной артерии более года назад) вызывает сомнения, так как антикоагулянты эффективны в профилактике не только ишемического инсульта, но и других сердечно-сосудистых осложнений, в частности инфаркта миокарда. М. Lamberts и соавт. [21] с помощью модели регрессии Кокса изучали риск сердечно-сосудистых осложнений и серьезных кровотечений, потребовавших госпитализации у 8700 пациентов с ФП и стабильной коронарной болезнью сердца. Средняя длительность наблюдения составила 3,3 года. У пациентов, получавших антагонисты витамина К в сочетании с аспирином или клопидогрелом, не было выявлено снижения риска инфаркта миокарда или смерти от ИБС по сравнению с таковым у больных, которые принимали только пероральные антикоагулянты. В то же время применение как аспирина, так и клопидогрела в сочетании с антикоагулянтом приводило к увеличению риска кровотечений (отношение рисков 1,50 и 1,84, соответственно, по сравнению с монотерапией антагонистом витамина К).

В исследовании AVERROES частота инфаркта миокарда у пациентов с ФП была сопоставимой при лечении апиксабаном и аспирином, хотя длительность наблюдения и число зарегистрированных исходов были небольшими [22]. В исследовании ROCKET AF у 17% больных имелся инфаркт миокарда в анамнезе [23]. В этой выборке риск смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии был примерно в 3 раза выше, чем у пациентов без инфаркта миокарда в анамнезе. При лечении ривароксабаном было отмечено снижение риска коронарных осложнений на 14% по сравнению с таковым в группе варфарина (отношение рисков 0,86, 95% ДИ 0,74-1,00; $p=0,0509$). Относительная эффективность ривароксабана в профилактике неблагоприятных исходов по сравнению с варфарином была сопоставимой у пациентов, перенесших и не перенесших инфаркт миокарда. Таким образом, ривароксабан по крайней мере не уступал непрямому антикоагулянту по эффективности в профилактике инфаркта миокарда и других ишемических осложнений у пациентов с ФП и коронарной болезнью сердца. Y. Loke и соавт. провели мета-анализ 27 рандомизированных клинических исследований ($n=132\ 445$), в которых НПОАК сравнивали с контролем (плацебо, гепарин или антагонист витамина К) по различным показаниям [24]. Риск коронарных осложнений достоверно снизился при лечении ривароксабаном по сравнению с контролем (на 19%) и недостоверно – при лечении апиксабаном (на 11%), в то время как при применении дабигатрана он значи-

тельно увеличился. Лечение как ривароксабаном, так и апиксабаном ассоциировалось с более низким риском коронарных исходов по сравнению с таковым при применении дабигатрана. Сходные результаты были получены при мета-анализе исследований, в которых пациенты контрольной группы получали антагонисты витамина К. Более того, применение ривароксабана одобрено для профилактики смерти от сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов с синусовым ритмом, перенесших острый коронарный синдром, хотя следует отметить, что по этому показанию препарат назначают в более низкой дозе (2,5 мг два раза в сутки), чем пациентам с ФП.

В соответствии с европейскими рекомендациями пациентам с неклапанной ФП и стабильной ИБС (при отсутствии острого коронарного синдрома и/или вмешательства на коронарных артериях в течение предыдущих 12 мес) рекомендуется монотерапия пероральным антикоагулянтом [3]. Кратковременная комбинированная антитромботическая терапия пероральным антикоагулянтом, аспирином и клопидогрелом обоснована только после острого коронарного синдрома и стентирования коронарных артерий.

Риск кровотечений. Основным препятствием для назначения антикоагулянтов пациентам пожилого и старческого возраста чаще всего служат опасения по поводу геморрагических осложнений, частота которых у таких больных увеличивается при лечении любыми антитромботическими препаратами. Хорошо известно, что у пожилых людей врачи стараются придерживаться более консервативной тактики ведения и нередко отказываются от эффективных вмешательств, создающих потенциальную угрозу для больного, даже если это не совсем оправдано. Эта особенно актуально для применения профилактических лекарственных средств, когда пользу лечения можно оценить только на основании опубликованных клинических исследований, а возможные осложнения могут создавать проблемы для пациента и врача. При решении вопроса об антикоагулянтной терапии необходимо учитывать следующие обстоятельства. Во-первых, у пациентов пожилого и старческого возраста с ФП увеличивается риск не только кровотечений, но и инсульта и системных эмболий, поэтому коэффициент польза/риск антикоагуляции в целом остается положительным. Во-вторых, кровотечения, развивающиеся при применении антикоагулянтов, обычно небольшие и контролируемые, в то время как инсульт у человека старческого возраста нередко приводит к значительному и необратимому снижению функциональной активности или полной инвалидизации. НПОАК обладают относительно непродолжительным периодом полувыведения, поэтому их действие прекращается в течение суток. Соответственно, для остановки кровотечений во многих случаях достаточно перерыва в лечении или при необходимости отмены антикоагулянта. В-третьих, как указано выше, аспирин нельзя считать адекватной альтернативой антикоагулянтной терапии как по эффективности, так и безопасности.

Оценивать возможные пользу и нежелательные последствия антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с неклапанной ФП следует индивидуально. Для оценки риска кровотечений на фоне антикоагуляции предлагают рассчитывать различные индексы, например, HAS-BLED, хотя высокое его значение само по себе не может служить основанием для отказа от лечения. Доводом против назначения НПОАК пожилому пациенту с неклапанной ФП, особенно с более низкими значениями индекса CHA₂DS₂-VASc, могут служить частые падения в анамнезе, так как по данным ретроспективного анализа у таких больных антикоагуляция ассоциировалась с увеличением риска смерти по сравнению с пациентами, не получавшими пероральные антикоагулянты [25]. Следует отметить, что другие исследования не подтвердили, что падения значительно увеличивают риск внутричерепного кровотечения у пациентов с неклапанной ФП [26]. В европейских рекомендациях указано, что от антикоагулянтной терапии следует воздерживаться только у пациентов с тяжелыми неконтролируемыми падениями, например, при эпилепсии [3]. Некоторые факторы риска кровотечений являются контролируемыми (высокая артериальная гипертония, лабильное МНО при лечении варфарином, сопутствующий прием антитромботических препаратов или нестероидных противовоспалительных препаратов, злоупотребление алкоголем), а их устранение позволяет сделать антикоагулянтную терапию более безопасной.

Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с неклапанной ФП

Эффективность и безопасность непрямых антикоагулянтов у пожилых пациентов с неклапанной ФП в крупных плацебо-контролируемых исследованиях не изучались. Тем не менее, опубликованы результаты исследований, которые позволяют судить об их зависимости от возраста больных. В рандомизированном исследовании ВАFTA у пациентов в возрасте ≥75 лет с

неклапанной ФП лечение варфарином ассоциировалось со снижением относительного риска комбинированной конечной точки, включавшей в себя инсульт, системную эмболию и внутричерепное кровотечение, на 52% по сравнению с аспирином [27]. Сходные данные были получены в других исследованиях [28,29].

В когортное исследование ATRIA были включены 13559 пациентов (медиана возраста – 73 года; интерквартильный размах от 63 до 80 лет) с неклапанной ФП, общая длительность наблюдения которых составила 66000 пациенто-лет (медиана – 6 лет) [30]. Около половины из них исходно получали варфарин. Авторы анализировали частоту ишемического инсульта/системных эмболий и внутричерепных кровотечений и рассчитывали “чистый” клинический эффект антикоагуляции как разницу частоты указанных исходов у пациентов, не получавших и получавших варфарин, с поправкой на тяжесть внутричерепного кровотечения (для этого разницу частоты его между группами умножали на 1,5). Абсолютная частота ишемического инсульта/системных эмболий значительно увеличивалась с возрастом, однако одновременно возрастала и абсолютная разница частоты неблагоприятных исходов между группами пациентов, получавших и не получавших варфарин (рис. 1). В то же время увеличение частоты внутричерепных кровотечений в зависимости от возраста было умеренным. В результате было выявлено значительное увеличение “чистого” клинического эффекта варфарина, который достиг максимума у пациентов в возрасте ≥85 лет (рис. 2).

Сходный анализ был недавно проведен G. Patti и соавт. на основании данных проспективного регистра PREFER in AF, в который включены 6412 пациентов с неклапанной ФП, в том числе 505 больных в возрасте ≥85 лет [31]. Авторы сравнивали риск неблагоприятных исходов у больных, получавших и не получавших пероральные антикоагулянты (в подавляющем большинстве случаев применялись антагонисты витамина К). Следует отметить, что около 2/3 пациентов, которым не

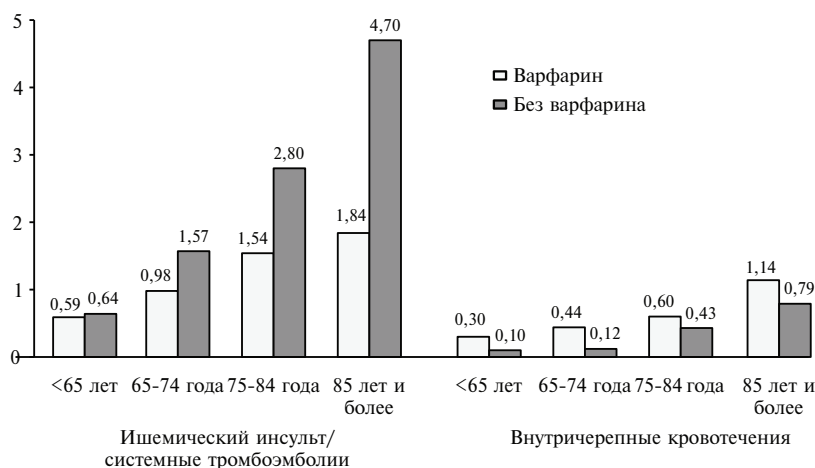


Рис. 1. Ежегодная частота ишемического инсульта/инсульта и внутричерепных кровотечений (на 100 пациенто-лет) в зависимости от возраста

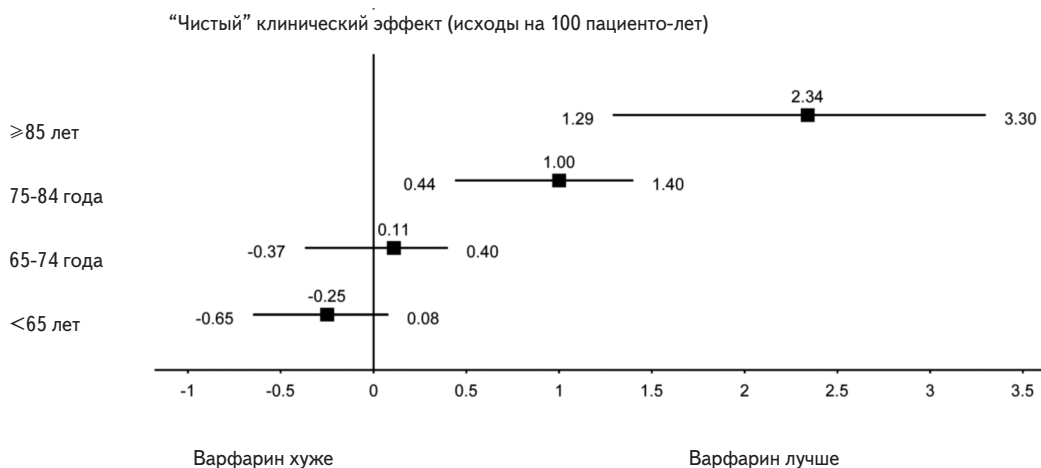


Рис. 2. “Чистый” клинический эффект варфарина у пациентов с неклапанной ФП в зависимости от возраста

проводилась антикоагулянтная терапия, получали антиагреганты. У пациентов в возрасте <85 лет, не получавших и получавших пероральные антикоагулянты, частота тромбоемболических осложнений составила 2,8% и 2,3% в год, соответственно (абсолютная разница 0,5%), а у больных в возрасте ≥85 лет – 6,3% и 4,3% в год (абсолютная разница 2,0%). У пациентов в возрасте ≥85 лет риск развития больших кровотечений был выше, чем у пациентов более молодого возраста, однако частота их была сходной в группах больных, которые принимали пероральные антикоагулянты и не получали препараты этой группы (4,0% и 4,2% в год, соответственно). Следует отметить, что частота больших геморрагических осложнений была сопоставимой у пациентов, получавших пероральные антикоагулянты и антиагреганты (4,1% и 3,9% в год, соответственно), но превышала таковую у больных, которые не принимали антитромботические средства (2,8% в год). Кроме того, авторы рассчитывали “чистый” клинический эффект антикоагуляции с поправкой на тяжесть учитываемых исходов (ишемический инсульт, системная эмболия, инфаркт миокарда, геморрагический инсульт и большое кровотечение). Во всей выборке антикоагулянтная терапия ассоциировалась со снижением скорректированного риска указанных исходов на 2,19% в год ($p=0,036$). В возрасте <85 лет риск неблагоприятных событий снизился на 1,92% в год, а в возрасте ≥85 лет – на 2,78%. Любопытно, что еще более выраженное снижение риска было отмечено у пациентов в возрасте ≥90 лет – на 8,02% в год.

В целом полученные данные свидетельствуют о том, что абсолютная польза антикоагуляции у пациентов старческого возраста с неклапанной ФП нарастает благодаря резкому увеличению риска инсульта, который значительно перевешивает риск кровотечений. В результате “чистая” польза антикоагуляции также увеличивается с возрастом. При этом лечение только аспирином не обеспечивает необходимый профилактический эффект и не имеет преимуществ перед пероральными антикоагулянтами по безопасности.

Роль новых пероральных антикоагулянтов в профилактике ишемического инсульта у пациентов в возрасте ≥75 лет с неклапанной ФП

В крупных контролируемых исследованиях, в которых была установлена эффективность НПОАК в профилактике ишемического инсульта и системных эмболий при неклапанной ФП, принимало участие достаточно большое число пациентов старческого возраста, что позволило провести субанализ эффективности и безопасности антикоагуляции в этой возрастной группе. По данным мета-анализа 4 клинических исследований у пациентов в возрасте ≥75 лет с неклапанной ФП применение дабигатрана, ривароксабана или апиксабана привело к снижению риска инсульта или системных эмболий на 35% по сравнению с контролем (антагонисты витамина К в трех исследованиях и аспирин в одном) [32]. При этом в 10 рандомизированных исследованиях (включая пациентов с ФП и венозными тромбоемболическими осложнениями) в целом не было отмечено увеличения риска кровотечений при применении НПОАК по сравнению со стандартной терапией у больных в возрасте ≥75 лет.

Эффективность и безопасность дабигатрана в дозах 110 и 150 мг два раза в сутки в профилактике ишемического инсульта и системных эмболий изучались в исследовании RE-LY у 18113 пациентов с неклапанной ФП, среди которых было 7258 пациентов в возрасте ≥75 лет, в том числе 4231 – в возрасте 75–79 лет, 2305 – в возрасте 80–84 года и 72 – в возрасте ≥85 лет [33]. Во всей выборке дабигатран в дозе 150 мг два раза в день снижал риск развития инсульта и системных эмболий по сравнению с варфарином, а в дозе 110 мг два раза в день не уступал варфарину по эффективности. При анализе безопасности была выявлена обратная картина: риск больших кровотечений при лечении дабигатраном в более низкой дозе был ниже, чем в контрольной группе, в то время как при применении дабигатрана в более высокой дозе он не отличался от контроля. Результаты оценки эффективности дабигатрана в двух дозах оказа-

ТАБЛИЦА 1. Эффективность и безопасность дабигатрана в дозах 110 и 150 мг два раза в день по сравнению с варфарином у пациентов разного возраста (отношение рисков и 95% доверительный интервал)

Клинические исходы	Возраст, лет	110 мг по сравнению с варфарином	150 мг по сравнению с варфарином
Инсульт/системная эмболия	<75	0,93 (0,70-1,22)	0,63 (0,46-0,86)
	75-79	1,08 (0,73-1,60)	0,65 (0,42-1,01)
	80-84	0,75 (0,46-1,23)	0,67 (0,41-1,10)
	≥85	0,52 (0,21-1,29)	0,70 (0,31-1,57)
Большие кровотечения	<75	0,62 (0,50-0,77)	0,70 (0,57-0,86)
	75-79	0,93 (0,71-1,21)	1,04 (0,91-1,35)
	80-84	1,18 (0,84-1,65)	1,41 (1,02-1,94)
	≥85	1,01 (0,59-1,73)	1,22 (0,74-2,02)
Внутричерепные большие кровотечения	<75	0,22 (0,11-0,45)	0,43 (0,25-0,74)
	75-79	0,51 (0,25-1,04)	0,23 (0,09-0,60)
	80-84	0,30 (0,11-0,82)	0,55 (0,25-1,21)
	≥85	0,13 (0,02-1,04)	0,61 (0,20-1,87)
Внечерепные большие кровотечения	<75	0,72 (0,57-0,90)	0,78 (0,62-0,97)
	75-79	1,03 (0,78-1,37)	1,22 (0,93-1,61)
	80-84	1,50 (1,03-2,18)	1,68 (1,18-2,41)
	≥85	1,32 (0,73-2,38)	1,41 (0,80-2,49)

лись сопоставимыми в различных возрастных группах (табл. 1; значение p для взаимодействия недостоверное). Кроме того, у пациентов как более молодого, так и старческого возраста лечение дабигатраном в обеих дозах ассоциировалось со снижением риска внутричерепных кровотечений. В то же время частота больших внечерепных кровотечений зависела от возраста, и у пациентов в возрасте 80 лет и старше риск их развития при применении дабигатрана в обеих дозах был достоверно выше, чем при лечении варфарином. В предыдущем анализе результатов исследования RE-LY также было выявлено увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений при лечении дабигатраном в дозах 110 и 150 мг два раза в день по сравнению с варфарином у пациентов в возрасте ≥75 лет [34]. Приведенные данные обосновывают снижение дозы дабигатрана у пациентов в возрасте 80 лет и старше до 110 мг два раза в сутки, хотя это нивелирует преимущество препарата перед варфарином по эффективности в профилактике инсульта и системных эмболий. Таким образом, у пациентов старческого возраста с неклапанной ФП дабигатран в рекомендуемой дозе (110 мг два раза в день) сопоставим по эффективности с варфарином в подобранной по МНО дозе, снижает риск внечерепных кровотечений, но увеличивает риск больших внечерепных

кровотечений.

В исследовании ROCKET AF у 14264 пациентов с неклапанной ФП ривароксабан в дозе 20 мг один раз в день (15 мг у пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин) не уступал варфарину по эффективности в профилактике инсульта и системных эмболий в выборке intent-to-treat (т.е. у всех рандомизированных больных) и снижал их риск в выборке пациентов, продолжавших лечение. Частота больших и клинически значимых небольших кровотечений достоверно не отличалась между двумя группами, однако лечение ривароксабаном ассоциировалось со снижением риска смертельных и жизнеугрожающих геморрагических осложнений, а также геморрагического инсульта (на 41%). В исследовании ROCKET-AF принимали участие 6229 пациентов в возрасте ≥75 лет [35]. В этой выборке частота как инсульта/системных эмболий, так и геморрагических осложнений была выше, чем у пациентов более молодого возраста, однако эффективность ривароксабана по сравнению с варфарином не зависела от возраста (p=0,03131; табл. 2). Частота больших кровотечений была сопоставимой в группах ривароксабана и варфарина у пациентов в возрасте как <75 лет, так и ≥75 лет. В то же время суммарная частота больших и клинически значимых небольших кровотечений у паци-

ТАБЛИЦА 2. Частота (на 100 пациенто-лет) и риск неблагоприятных исходов и кровотечений при лечении ривароксабаном по сравнению с варфарином в различных возрастных группах (отношение рисков и 95% доверительный интервал)

Исходы	Возраст ≥75 лет			Возраст <75 лет		
	Ривароксабан (n=3111)	Варфарин (n=3104)	ОР (95% ДИ)	Ривароксабан (n=4000)	Варфарин (n=4021)	ОР (95% ДИ)
Инсульт или системная эмболия	2,29	2,85	0,80 (0,63-1,02)	2,00	2,10	0,95 (0,76-1,19)
Инсульт, эмболия или сосудистая смерть	5,27	5,74	0,92 (0,78-1,08)	3,94	4,12	0,95 (0,81-1,12)
Инсульт, эмболия, ИМ или сосудистая смерть	6,07	6,68	0,91 (0,78-1,06)	4,61	4,89	0,94 (0,81-1,09)
Большие и клинически значимые небольшие кровотечения	19,83	17,55	1,13 (1,02-1,25)	11,58	12,43	0,93 (0,84-1,04)
Большие кровотечения	4,86	4,40	1,11 (0,92-1,34)	2,69	2,79	0,96 (0,78-1,19)
Снижение гемоглобина	3,85	2,98	1,29 (1,03-1,61)	1,99	1,75	1,14 (0,88-1,46)
Трансфузии	2,28	1,86	1,23 (0,93-1,64)	1,19	0,94	1,27 (0,91-1,77)
Жизненноважные органы	1,07	1,42	0,75 (0,52-1,08)	0,63	1,00	0,63 (0,43-0,93)
Со смертельным исходом	0,28	0,61	0,45 (0,23-0,87)	0,22	0,39	0,55 (0,29-1,05)
Внутричерепное кровотечение	0,66	0,83	0,80 (0,50-1,28)	0,37	0,68	0,54 (0,33-0,89)

ТАБЛИЦА 3. Риск неблагоприятных исходов при лечении апиксабаном по сравнению с варфарином в различных возрастных группах (отношение рисков и 95% доверительный интервал)

Исходы	Возраст, лет	Апиксабан (% в год)	Варфарин (% в год)	ОР (95% ДИ)
Инсульт или системная эмболия	<65	1,00	0,86	1,16 (0,77-1,73)
	65-74	1,25	1,73	0,72 (0,54-0,96)
	≥75	1,56	2,19	0,71 (0,53-0,95)
Большое кровотечение	<65	1,17	1,51	0,78 (0,55-1,11)
	65-74	1,99	2,82	0,71 (0,56-0,89)
	≥75	3,33	5,19	0,64 (0,52-0,79)
Любое кровотечение	<65	13,6	19,1	0,73 (0,65-0,81)
	65-74	17,9	25,9	0,70 (0,65-0,77)
	≥75	23,5	33,7	0,71 (0,65-0,78)
Внутричерепное кровотечение	<65	0,31	0,35	0,87 (0,43-1,74)
	65-74	0,28	0,81	0,35 (0,20-0,60)
	≥75	0,43	1,29	0,34 (0,20-0,57)

ентов в возрасте ≥75 лет при лечении ривароксабаном была выше, чем при лечении варфарином, что отражало увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений. Авторы проанализировали также “чистый” клинический эффект антикоагулянтной терапии на основании частоты ишемического инсульта, тяжелого (угрожающего жизни) кровотечения, в том числе внутричерепного, и смертности от любых причин. Польза ривароксабана по сравнению с варфарином оказалась больше у пациентов в возрасте ≥75 лет, в основном за счет профилактики негеморрагического инсульта. Таким образом, у пациентов в возрасте ≥75 лет ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки (15 мг один раз в сутки у пациентов с умеренным нарушением функции почек) по эффективности в профилактике инсульта и системных эмболий по крайней мере сопоставим с варфарином и не увеличивает риск больших кровотечений.

В исследовании ARISTOTLE 18201 пациент с неклапанной ФП был рандомизирован на группы апиксабана 5 мг два раза в день (дозу снижали до 2,5 мг два раза в день у пациентов по крайней мере с двумя из следующих факторов: возраст ≥80 лет, масса тела ≤60 кг или сывороточный креатинин ≥1,5 мг/дл) и варфарина. В целом апиксабан превосходил варфарин как по эффективности, так и безопасности. В этом исследовании 5678 пациентов были в возрасте ≥75 лет, а 2346 – в возрасте ≥80 лет [36]. Эффективность апиксабана в профилактике инсульта и системных эмболий не зависела от возраста (p=0,43). Частота больших кровотечений, в том числе внутричерепных, у пациентов в возрасте ≥75 лет при лечении апиксабаном была достоверно ниже, чем в группе варфарина (табл. 3). Сходные результаты были получены у пациентов в возрасте ≥80 лет, у которых апиксабан достоверно снижал риск инсульта и системных эмболий, больших кровотечений и внутричерепных кровотечений.

Можно ли сравнивать эффективность и безопасность трех НПОАК на основании трех исследований? Относиться к попыткам сравнительного анализа при отсутствии прямых сравнительных исследований следует осторожно, так как выборки пациентов, которых включали в крупные исследования, значительно отличались, что, несомненно, могло оказать влияние на полученные результаты. Например, в исследовании

ROCKET-AF средний индекс CHADS₂ был выше (3,5), чем в исследованиях RE-LY и ARISTOTLE (2,1). При этом доля пациентов с индексом CHADS₂ от 3 до 6 в исследовании ROCKET-AF была почти в три раза больше, чем в двух других исследованиях. Кроме того, в этом исследовании была выше доля пациентов в возрасте ≥75 лет и чаще встречались хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, а также инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе. Таким образом, в исследовании ROCKET-AF принимали участие “более тяжелые” пациенты, у которых чаще наблюдались различные заболевания, повышающие риск развития инсульта и тромбоэмболических осложнений.

Можно ли переносить результаты рандомизированных клинических исследований на обычную практику? Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо понимать, насколько выборка соответствующего исследования репрезентативна по отношению к общей популяции пациентов с ФП. В Российской Федерации отсутствуют крупные регистры больных с ФП. Тем не менее, о “портрете” амбулаторного пациента позволяют судить данные регистров РЕКВАЗА-Рязань и РЕКВАЗА-Ярославль. В целом российские пациенты с ФП были более всего похожи на больных, включенных в исследование ROCKET-AF, а по ряду показателей, отражающих тяжесть течения болезни, даже превосходили их [37]. Соответственно, можно предположить, что результаты исследования ривароксабана будут более воспроизводимыми в российской популяции пациентов с ФП.

Все НПОАК частично выводятся почками – в большей степени дабигатран (80%) и в меньшей степени ривароксабан (33%) и апиксабан (27%) [38-40]. Соответственно, у пациентов с нарушенной функцией почек можно ожидать более выраженных изменений фармакокинетики дабигатрана по сравнению с таковой ингибиторов факторов Ха. С возрастом почечная функция постепенно ухудшается, поэтому у пациентов пожилого и старческого возраста часто встречается хроническая болезнь почек (ХБП). Например, по данным эпидемиологического исследования NHANES в 2011-2012 гг. в США распространенность ХБП 3 и 4 стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации [СКФ])

15-59 мл/мин/1,73 м²) у людей в возрасте 40-64 года составила 3,8%, в возрасте 64-79 лет – 21,7%, а в возрасте ≥80 лет – 51,1% [41]. Перед началом антикоагулянтной терапии необходимо определять функцию почек, чтобы скорректировать дозу НПОАК. Как указано выше, дозу ривароксабана следует снизить до 15 мг один раз в сутки у пациентов с клиренсом креатинина 15-49 мл/мин, а дозу апиксабана снижают до 2,5 мг два раза в сутки у больных в возрасте ≥80 лет при повышении суточного уровня креатинина ≥1,5 мг/дл. Кроме того, функцию почек следует контролировать во время лечения антикоагулянтами, учитывая возможность ее постепенного ухудшения. В исследовании ROCKET-AF уровень суточного креатинина измеряли в динамике у 12612 пациентов, получавших ривароксабан или варфарин. У 9292 из них функция почек была стабильной, в то время как у 3320 больных было отмечено снижение клиренса креатинина более чем на 20% по сравнению с исходным [42]. Частота ухудшения функции почек была сопоставимой в группах ривароксабана и варфарина (26% и 27%, соответственно), хотя при лечении варфарином было отмечено небольшое, но статистически значимое снижение среднего клиренса креатинина по сравнению с ривароксабаном. Частота инсульта/системных эмболий, инфаркта миокарда и кровотечений была сходной у пациентов со стабильной и ухудшающейся функцией почек, однако снижение клиренса креатинина ассоциировалось с увеличением смертности от сосудистых причин (p=0,026). У пациентов с ухудшающейся функцией почек лечение ривароксабаном привело к достоверному снижению риска развития инсульта и системных эмболий по сравнению с варфарином (1,54 и 3,25 на 100 пациенто-лет, соответственно), в то время как частота больших и клинически значимых небольших кровотечений достоверно не отличалась между двумя группами. По мнению авторов, ривароксабан может быть привлекательной альтернативой варфарину у пациентов с неклапанной ФП, у которых снижается клиренс креатинина и существует угроза ухудшения функции почек.

Заключение

У пациентов в возрасте 75-80 лет и старше с неклапанной ФП значительно увеличивается риск инсульта и системных эмболий по сравнению с таковым у больных более молодого возраста. Одновременно возрастает и абсолютная польза антикоагулянтной терапии, которая перевешивает риск геморрагических осложнений. При лечении пероральными антикоагулянтами у пациентов старческого возраста следует соблюдать осторожность, особенно при наличии факторов риска кровотечений, например, склонности к частым падениям. Следует учитывать, что коррекция модифицируемых факторов риска кровотечений (таких как высокая артериальная гипертензия, сопутствующий прием антиромботических препаратов или нестероидных противовоспалительных препаратов, злоупотребление алкоголем) позволяет сделать антикоагулянтную терапию более

безопасной. НПОАК в целом превосходят варфарин по эффективности и/или безопасности у пациентов с неклапанной ФП и считаются препаратами выбора. Для пациентов в возрасте 75-80 лет и старше, которые часто страдают когнитивными расстройствами, особое значение имеет простота схемы применения НПОАК, в том числе отсутствие необходимости в мониторинговании МНО и титровании дозы препаратов, низкий риск взаимодействия с другими лекарственными средствами, возможность приема один раз в день (ривароксабан). Антиагреганты не могут служить альтернативой НПОАК у пациентов старческого возраста с неклапанной ФП, так как аспирин значительно уступает им по эффективности и не отличается по безопасности. При выборе НПОАК следует учитывать, что прямые сравнительные исследования этих препаратов не проводились. Соответственно, делать какие-то выводы по поводу преимуществ или недостатков того или иного препарата достаточно сложно. По данным некоторых регистров, российские пациенты с ФП были похожи на больных, включенных в исследование ROCKET-AF, поэтому можно предположить, что результаты исследования ривароксабана будут более воспроизводимыми в российской популяции пациентов с ФП.

1. 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.
2. Colilla S, Crow A, PetkunW, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013;112:1142–7.
3. Kirchhoff P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893–962.
4. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. 2012.
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–62.
6. Haim M, Hoshen M, Reges O, et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001486.
7. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213–20.
8. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;33:1500–10.
9. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 2012;125(19):2298–307.
10. Lip GYH, Laroche C, Popescu MI, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme – Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot Registry). *Eur Heart J* 2014;35:3365–76.
11. Graves KG, May HT, Jacobs V, et al. Atrial fibrillation incrementally increases dementia risk across all CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc strata in patients receiving long-term warfarin. *Am Heart J* 2017;188:93–98.
12. Viscogliosi G, Ettore E, Chiriac IM. Dementia correlates with anticoagulation underuse in older patients with atrial fibrillation. *Arch Gerontol Geriatr* 2017 72:108–12.
13. Bahri O, Roca F, Lechani T, et al. Underuse of oral anticoagulation for individuals with atrial fibrillation in a nursing home setting in France: comparisons of resident characteristics and physician attitude. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(1):71–6.
14. 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(14):1145–53.
15. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev* 2017;31(4):193–203.
16. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J* 2015;170(1):141–8.
17. Ng KH, Shestakovska O, Connolly SJ, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age Ageing* 2016;45(1):77–83.
18. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;

- 367:1903-12.
19. Shah R, Hellkamp AS, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban vs. warfarin with concomitant aspirin use in patients with atrial fibrillation: findings from the ROCKET AF trial. *Europ Heart J* 2015;36(Abstract Supplement), 345.
 20. De Caterina R, Ammentorp B, Darius H, et al; PREFER in AF Registry Investigators. Frequent and possibly inappropriate use of combination therapy with an oral anticoagulant and antiplatelet agents in patients with atrial fibrillation in Europe. *Heart* 2014;100(20):1625-35.
 21. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014;129(15):1577-85.
 22. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364(9):806-17.
 23. Mahaffey KW, Stevens SR, White HD, et al; ROCKET AF Investigators. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;35(4):233-41.
 24. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78(4):707-17.
 25. Inui TS, Parina R, Chang DC, et al. Mortality after ground-level fall in the elderly patient taking oral anticoagulation for atrial fibrillation/flutter: a long-term analysis of risk versus benefit. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;76(3):642-9.
 26. Banerjee A, Clementy N, Haguenoer K, et al. Prior history of falls and risk of outcomes in atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Am J Med* 2014;127:972-8.
 27. Mant J, Hobbs R, Fletcher K, 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 randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493-503.
 28. 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 Ageing*. 2009;38:156-62.
 29. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687-91.
 30. Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009;151(5):297-305.
 31. Patti G, Lucerna M, Pecun L, et al. Thromboembolic risk, bleeding outcomes and effect of different antithrombotic strategies in very elderly patients with atrial fibrillation: A sub-analysis from the PREFER in AF (PREvention of Thromboembolic Events-European Registry in Atrial Fibrillation). *J Am Heart Assoc*. 2017 Jul 23;6(7). pii: e005657.
 32. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(5):857-64.
 33. Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart* 2017;103(13):1015-23.
 34. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363-72.
 35. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. 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.
 36. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35(28):1864-72.
 37. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Захарова Н.А., Лукьянов М.М. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015;5:48-52.
 38. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:259-68.
 39. Frost C, Wang J, Nepal S, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:476-87.
 40. Weinz C, Schwarz T, Kubitz D, et al. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37:1056-64.
 41. Murphy D, McCulloch CE, Lin F, et al. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Ann Intern Med* 2016;165(7):473-81.
 42. Fordyce CB, Hellkamp AS, Likhnygina Y, et al. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: insights from ROCKET AF. *Circulation* 2016;134(1):37-47.

Oral anticoagulants in the very elderly patients with atrial fibrillation

S.V. Moiseev

The very elderly patients with atrial fibrillation have a significantly higher risk of ischemic stroke compared with younger patients. The risk of bleedings also increases with age but in a lesser extent. Therefore, a net benefit of oral anticoagulants is higher in older adults with atrial fibrillation. Available evidence suggest that new oral anticoagulants (i.e. rivaroxaban, apixaban, dabigatran and edoxaban) that directly inhibit the coagulation factors effectively reduce the risk of thromboembolic complications in patients over 75 years of age with atrial fibrillation and have advantages over warfarin including safety issues, convenience of use, minor drug and food interactions, a wide therapeutic window, and no need for laboratory monitoring.

Keywords. *Atrial fibrillation, new oral anticoagulants, rivaroxaban, dabigatran, apixaban.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 5-14.