

Новые данные в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий

При поддержке компании «Пфайзер».

Для цитирования: Новые данные в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 102–109. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200583

Symposium

New data in the treatment of patients with atrial fibrillation

Prepared with the support of Pfizer.

For citation: New data in the treatment of patients with atrial fibrillation. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 102–109. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200583

И очевидно, и факт: выбор антикоагулянта при риске желудочно-кишечного кровотечения

Первый доклад, с которым выступил профессор Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Ю.М. Лопатин, посвящен актуальной проблеме практической медицины – выбору антикоагулянта при риске желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Докладчик отметил, что главным принципом при решении этой проблемы должно быть соблюдение баланса эффективности (профилактика тромboэмболических осложнений) и безопасности (уменьшение риска больших кровотечений, среди которых особое место занимают ЖКК) проводимой терапии.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению ФП от 2016 г. сказано: при начале пероральной антикоагуляции пациента с ФП, которому подходят прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), рекомендуется отдавать предпочтение ПОАК, нежели антагонистам витамина К – АВК (класс IA); при контроле у пациентов с высоким риском ЖКК назначение АВК или сниженных дозировок ПОАК более предпочтительно по сравнению с назначением ПОАК в полной дозе (класс IIa B) [1].

В обновленных рекомендациях 2020 г. ESC приоритет ПОАК при назначении оральные антикоагулянтов (ОАК) у пациентов с ФП становится неоспоримым – ПОАК рекомендуются в качестве препаратов 1-й линии; также говорится, что даже высокие показатели риска кровотечения не следует принимать за причину для отказа от приема ПОАК [2]. В этих рекомендациях при выборе дозы ПОАК сохраняется деление на стандартную и сниженную дозы, и одним из критериев для снижения дозы указан высокий риск кровотечений. В случае тяжелого активного кровотечения у пациентов с ФП рекомендуется прервать терапию ОАК до определения причины кровотечения и устранения источника кровотечения – например, кровоточащая язва или полип при ЖКК (класс IC), после чего как можно быстрее возобновить прием ОАК по решению консилиума врачей. Предпочтение нужно отдать таким препаратам, как апиксабан или дабигатран 110 мг 2 раза в день, которые не связаны с увеличением ЖКК в сравнении с варфарином. То же самое сказано в отношении ведения пациентов с ФП и показаниями к применению сопутствующей антитромбоцитарной терапии (АТТ). У этой категории пациентов ПОАК являются предпочтительным выбором по сравнению с АВК в комбинации с АТТ (класс IA); при высоком риске кровотечений (HAS-BLED \geq 3) рекомендуется прием сниженных доз ПОАК (класс IIa B).

Механизмы развития ЖКК, ассоциированные с ПОАК, могут быть обусловлены как системным антикоагулянтным эффектом, так и местными эффектами препарата, например, разъедающим эффектом (наличие винной кислоты в

дабигатране) [3]. Факторы риска (ФР) ЖКК, связанные с приемом ПОАК, включают более высокую дозу дабигатрана (150 мг) и эдоксабана (60 мг), пожилой возраст (\geq 75 лет), анамнез язвенной болезни или ЖКК, инфекцию *Helicobacter pylori* и др. [3].

Таким образом, ЖКК, связанные с приемом антикоагулянтов, диктуют необходимость раннего выявления доброкачественных и злокачественных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4]. Согласно данным исследования COMPASS, среди общего числа новых случаев рака любой локализации почти каждый 4-й выявлен рак желудочно-кишечной локализации, из них 22,8% выявлены после кровотечения [5].

По данным субанализов 3 основных исследований, частота больших ЖКК в популяции пациентов с неклапанной ФП на ПОАК значительно ниже в сравнении с варфарином: дабигатран (n=6076) 150 мг 2 раза в сутки – 1,85% в год (отношение рисков – ОР 1,49; 95% доверительный интервал – ДИ 1,21–1,84), ривароксабан (n=7131) 20 мг в сутки – 2,00% в год (ОР 1,62; 95% ДИ 1,30–1,99), апиксабан (n=9088) 5 мг 2 раза в сутки – 0,76% в год (ОР 0,89; 95% ДИ 0,70–1,15) [6]. Как видим, в самом выигрышном положении в отношении снижения риска больших кровотечений среди всех ПОАК находится апиксабан. Поэтому неслучайно при индивидуальном подборе ПОАК в зависимости от характеристик больного и его предпочтений в случае высокого риска развития ЖКК рекомендовано использовать сниженную дозу дабигатрана (110 мг) или стандартную дозу апиксабана [7].

В более поздних рекомендациях по выбору конкретного ОАК и дозы для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП при выборе ПОАК у пациентов с высоким риском ЖКК говорится [8]:

- препараты первого выбора: апиксабан 5 мг 2 раза в сутки, дабигатран 110 мг 2 раза в сутки;
- препараты второго выбора: дабигатран 150 мг 2 раза в сутки, эдоксабан 60 мг 1 раз в сутки, ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки.

Почему так важен выбор конкретного ПОАК и дозы? В крупном исследовании в условиях реальной клинической практики (n=61 205) оценивали безопасность (инсульт/системная тромboэмболия) и эффективность (кровотечение, приведшее к госпитализации) по сравнению с фенпрокумоном, в том числе стандартной и сниженной дозы ПОАК у пациентов с ФП [9]. Показано, что при использовании апиксабана в сниженной дозе риск развития ЖКК ниже в сравнении с АВК, так же, как и при стандартной дозировке [9]. В противоположность этому при использовании дабигатрана у пациентов с ФП риск развития больших кровотечений, включая ЖКК, выше на дозе 150 мг 2 раза в сутки (3,31% vs 3,57% на варфарине; $p=0,32$), чем на дозе 110 мг 2 раза в сутки (2,87% vs 3,57% на варфарине; $p=0,002$) [10].

Дабигатран увеличивает риск развития ЖКК [11]. Так, после переключения с варфарина на дабигатран у больных с ФП вероятность любого кровотечения увеличилась на 36% ($p < 0,001$) и ЖКК – на 71% ($p < 0,001$), ЖКК составили 80% всех кровотечений у стационарных больных.

В большом популяционном когортном исследовании ($n=92\ 816$) сравнивали риск развития ЖКК на терапии дабигатраном ($n=85\ 78$), ривароксабаном ($n=16\ 253$) и варфарином ($n=67\ 975$), было показано, что риск ЖКК на ПОАК и варфарине не отличался, однако с осторожностью следует назначать ПОАК пожилым людям, особенно старше 75 лет [12].

В исследовании ROCKET AF пожилые (≥ 75 лет) пациенты демонстрировали более высокий риск развития больших кровотечений на терапии ривароксабаном (4,86% vs 4,40% на варфарине на 100 пациенто-лет; ОР 1,11; 95% ДИ 0,92–1,34) по сравнению с более молодыми (< 75 лет) пациентами (2,69% vs 2,79% на варфарине на 100 пациенто-лет; ОР 0,96; 95% ДИ 0,78–1,19; $p=0,336$) [13].

В японском исследовании безопасности ривароксабана vs варфарина у пациентов с ФП показано, что в структуре больших кровотечений основное место занимают ЖКК и внутричерепные кровотечения [14]. В другом японском исследовании ($n=16\ 977$) провели анализ риска развития ЖКК после выполнения эндоскопических процедур у больных, принимающих варфарин или ПОАК (ривароксабан, апиксабан, дабигатран, эдоксабан), наиболее высокий риск ЖКК наблюдался на ривароксабана [15]. Авторы исследования пришли к следующим выводам:

- пациенты после эндоскопических процедур, принимающие варфарин, имели более высокий риск ЖКК, чем пациенты, получающие ПОАК;
- терапия моста (гепарин) связана с повышенным риском как кровотечения, так и тромбоемболий;
- риск кровотечения варьировал в зависимости от эндоскопической процедуры.

Метаанализ, включивший 43 рандомизированных клинических исследования (РКИ) и 151 587 пациентов, принимавших ПОАК, показал преимущество апиксабана по эффективности (инсульты/системные эмболии) и безопасности (большие кровотечения) над другими ПОАК [16].

Очень важный аспект профилактики инсультов/тромбоемболий – возобновление антикоагуляции после ЖКК у больных с ФП. Показано, что возобновление антикоагуляции после ЖКК у этой категории больных ($n=1329$, средний возраст 76 лет, женщины 45%, возобновление антикоагуляции варфарином в 49,1% случаев) приводило к уменьшению числа неблагоприятных исходов, увеличению выживаемости по сравнению с пациентами, не возобновившими антикоагуляцию [17]. Наиболее опасная в отношении развития повторного кровотечения после возобновления антикоагуляции варфарином после ЖКК – 1-я неделя: частота повторного кровотечения составляла 20% (ОР 3,27; 95% ДИ 1,82–5,91).

В недавнем метаанализе 10 РКИ (проанализировано 5354 исследования), включившем 2080 больных с возобновлением антикоагулянтной терапии после ЖКК vs 2296 больных, прекративших лечение после ЖКК, показано, что возобновление антикоагулянтной терапии после ЖКК связано со значительным увеличением частоты рецидивов ЖКК, но также и со значительным снижением тромбоемболических событий и смерти от всех причин [18].

С учетом сказанного выбор конкретного препарата для антикоагуляции приобретает первостепенное значение. В исследовании ARISTOTLE показано, что анамнез предшествующих ЖКК не влияет на преимущество апиксабана над варфарином в отношении снижения риска смерти [19]. С точки зрения снижения риска развития инсульта/системной эмболии и снижения риска большого кровотечения по сравнению с варфарином апиксабан превосходит другие

ПОАК, что продемонстрировано в крупном исследовании ARISTOPHANES [20].

Таким образом, при практическом выборе конкретного антикоагулянта у пациентов с ФП и высоким риском ЖКК следует руководствоваться следующими выводами [8]:

- ЖКК, даже в условиях антикоагуляции, как правило, не приводят к смерти или стойкой инвалидности. Выбор ОАК должен определяться главным образом необходимостью профилактики инсульта.
- Термин «высокий риск ЖКК» не всегда точно отражает клиническую ситуацию. Например, пациенты с язвенным кровотечением, связанным с *H. pylori*, после эрадикации инфекции уже не могут считаться больными с высоким риском кровотечения.
- Риск ЖКК, связанный с любым из антикоагулянтов, повышается при одновременном использовании АТТ, в том числе ацетилсалициловой кислоты.
- Как и с варфарином, терапия ПОАК должна быть возобновлена так скоро, как это будет считаться безопасным после остановки ЖКК.
- Риск ЖКК на терапии дабигатраном или эдоксабаном зависит от дозы препарата.
- Повышенный риск ЖКК на терапии дабигатраном и ривароксабаном наиболее очевиден у пациентов ≥ 75 лет.
- Использование стратегии поиска рака ЖКТ уменьшает у пациентов, получающих терапию ОАК, частоту ЖКК, связанных с новообразованиями.
- Скрининг колоректального рака у пожилых пациентов должен проводиться до начала терапии ОАК.

Терапия при ХБП: очевидно, но недостаточно

Директор Клиники кардиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) профессор Д.А. Андреев представил доклад о терапии хронической болезни почек (ХБП) у кардиологических больных. В начале своего выступления докладчик отметил, что распространенность ХБП у больных с кардиологической патологией очень высокая. Так, согласно регистру, куда включены 2983 больных с неклапанной ФП, поступивших в кардиологические стационары больниц скорой помощи в г. Москве за период 06.2016–06.2017, ХБП «продвинутых» стадий (скорость клубочковой фильтрации – СКФ < 45 мл/мин) обнаруживается у каждого 3-го больного ($n=794$) [21]. При этом также хорошо известно, что риск развития инсультов и риск кровотечений у больных с ФП и ХБП значительно выше, чем у больных без ХБП [22].

ФР геморрагических осложнений подразделяются на модифицируемые и немодифицируемые [1]. В качестве примера лектор привел исследование, где провели оценку риска геморрагических осложнений для коррекции модифицируемых ФР у больных с ФП и ХБП ($n=3587$) по сравнению с больными с ФП без ХБП ($n=127\ 884$) [22]. Первое, что обращает на себя внимание в этом исследовании, – такие факторы, как артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление > 160 мм рт. ст.), лабильное международное нормализованное отношение – МНО (время пребывания в терапевтическом диапазоне $< 60\%$) у больных на варфарине, имеющие прогностическую ценность в отношении риска кровотечений, не оценивались у больных ХБП. Второе: такой независимый фактор, как прием нестероидных противовоспалительных средств, не влиял на риск развития кровотечений у больных с ФП и ХБП ни до диализных стадий, ни после диализа, что опровергает существовавшее до сих пор мнение о том, что нестероидные противовоспалительные средства повышают риск геморрагических осложнений у этой категории больных. Злоупотребление алкоголем и нарушение функции печени также не оказывали влияния на риск развития кровотечений у больных с ФП и ХБП. В отношении такого ФР, как анемия, показано, что нет необходимости стремиться к достижению целевого уровня гемоглобина у больных с ФП и ХБП, требующих диализа.

Таким образом, многие традиционные модифицируемые ФР в этой популяции больных «не работают», в связи с чем возникает закономерный вопрос: можно ли реально повлиять (снизить) на риск кровотечения у больных с ФП и ХБП? Для иллюстрации подобной ситуации докладчик предложил разобрать возможный клинический случай.

Клинический случай: больной, 68 лет, страдает артериальной гипертензией, ФП, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохранной фракцией выброса левого желудочка, декомпенсирован, СКФ 60 мл/мин. Больной пролечен в клинике, выписан в удовлетворительном состоянии. Следующая декомпенсация случилась через год – СКФ 30–40 мл/мин, затем на больших дозах диуретиков в клинике снизилась ниже 30 мл/мин, отмена спиронолактона, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента позволила стабилизировать функцию почек (СКФ 60 мл/мин). Однако вскоре у больного на высоких дозах петлевых диуретиков развивается приступ подагры, он получает инъекцию НПВП однократно, что снова приводит к декомпенсации функции почек, которую удалось восстановить. После выписки из клиники больной 2 года живет без декомпенсации, затем на фоне анемии (гемоглобин 74 г/л), не связанной с кровопотерей, снова наступает декомпенсация. Больной пролечен в клинике, удалось поднять уровень гемоглобина и стабилизировать функцию почек, и следующий год больной живет без декомпенсации, однако в августе 2018 г. снова попадает в клинику по поводу очередной декомпенсации. Во время последней госпитализации у больного случается внезапная сердечная смерть, его реанимируют, проводят экстренную коронарографию – значимый стеноз ствола левой желудочковой артерии, проводят стентирование, у больного развивается контраст-индуцированная нефропатия, его помещают на диализ на 5 дней, что позволяет стабилизировать функцию почек.

Как видим, за 4 года наблюдения этот больной перенес 4 эпизода острого повреждения почек. Невольно возникает вопрос: существует ли понятие «стабильная функция почек» при ХБП? Согласно данным крупного регистра, включившего 9769 больных с ФП, принимающих антикоагулянты, средняя СКФ 67 мл/мин: в течение 11 мес наблюдения у каждого 5-го больного произошло событие, нарушающее функцию почек (10,4% больных – падение СКФ на $\geq 30\%$, 7,9% больных – госпитализация, «острое повреждение почек», 1,4% больных – удвоение креатинина, 0,9% больных – диализ или трансплантация) [23]. Другими словами, больные с ФП и сохранной функцией почек не застрахованы от эпизодов «острого повреждения почек», и это случается в популяции гораздо чаще, чем принято считать. Можно ли реально повлиять/снизить риск развития кровотечения у этой категории больных?

Сегодня экспертами предложен фармакокинетический подход к решению данной проблемы, который учитывает почечный клиренс препарата [24]. Так, почечный клиренс дабигатрана составляет 80%, ривароксабана – 35%, апиксабана – 27%. На этом основании у больных ХБП прием дабигатрана не рекомендуется при СКФ < 30 мл/мин, апиксабана и ривароксабана – при СКФ < 15 мл/мин (инструкции к препаратам).

Анализ крупного исследования RE-LY показал, что у больных с ФП и ХБП, принимающих дабигатран, риск кровотечений увеличивается по мере снижения функции почек, и при СКФ 30–50 мл/мин риск геморрагических осложнений на дабигатране 110 мг и на варфарине практически не отличается [25]. Аналогичные результаты получены и для ривароксабана [26]. В противоположность этому апиксабан демонстрировал снижение риска кровотечений (лучшую безопасность) по сравнению с варфарином у больных с ФП и ХБП, различие тем более выраженное, чем больше снижалась СКФ [27].

Возвращаясь к нашему клиническому случаю, можно отметить, что если пациент с ХСН принимает антикоагулянт с высоким почечным клиренсом, то он неоднократно подходит к опасной черте, когда может начаться кумуляция препарата, что увеличивает риск развития геморрагических осложнений. Наш пациент принимал препарат с низким почечным клиренсом (апиксабан), поэтому препарат не накапливался в плазме.

Далее докладчик акцентировал внимание слушателей на том, что у больных ХБП важно обращать внимание не только на исходную СКФ, поскольку каждый эпизод острого повреждения почек повышает риск последующего снижения СКФ до < 30 мл/мин. Показано, что если эпизод острого повреждения почек случается у больных с исходной СКФ > 60 мл/мин, то через 5 лет 25% из них будут иметь ХБП IV стадии, а если такой эпизод случается у больных с исходной СКФ < 60 мл/мин, то через 5 лет 35% из них будут иметь ХБП IV стадии [28]. Важно помнить, что у больных ХБП эпизод острого повреждения почек:

- повышает риск прогрессирования ХБП;
 - повышает риск повторного острого повреждения почек при любом провоцирующем факторе!
- В недавнем исследовании изменения функции почек у пациентов с ФП, получающих различные антикоагулянты (n=1667), показано, что по сравнению с варфарином все ПАОК [29]:
- снижают скорость прогрессирования ХБП (ежегодное падение СКФ);
 - уменьшают вероятность класс-снижения СКФ до < 50 мл/мин;
 - уменьшают вероятность перехода в следующую стадию ХБП.

Таким образом, ренопротективное действие, по-видимому, является эффектом ПАОК.

Нарушение функции почек является важным фактором при принятии решения, когда отменять антикоагулянты, если больному предстоит хирургическое/диагностическое вмешательство. В случае вмешательства с низким риском кровотечения (коронарография, эндоскопия с биопсией, биопсия простаты и т.п.) сабаны отменяют за 1 сут до операции; дабигатран – за 2 сут до операции, если клиренс креатинина (КК) < 50 мл/мин, за 36 ч, если КК 50–80 мл/мин, за 24 ч, если КК > 80 мл/мин. В случае вмешательства с высоким риском кровотечения (абдоминальная хирургия, торакальная хирургия, большая ортопедия и т.п.) сабаны отменяют за 2 сут до операции, независимо от СКФ; дабигатран – за 4 сут, если КК 30–40 мл/мин, за 3 сут, если КК 50–80 мл/мин и за 2 сут, если КК > 80 мл/мин.

Как вести больного с кровотечением, развившимся на фоне терапии антикоагулянтами? Варфарин подавляет синтез полноценных факторов свертывания, вызывая дефицит факторов свертывания в крови, поэтому при кровотечении, возникшем на фоне варфарина, лечение заключается в восполнении прокоагулянтов (переливание свежезамороженной плазмы). В отличие от варфарина, ПАОК не вызывают дефицита прокоагулянтов, их механизм действия заключается в ингибировании активированных факторов II и X, и препарат будет действовать, пока находится в сосудистом русле; поэтому при кровотечении, возникшем на ПАОК, принципиально важно уточнить время приема последней дозы и от него рассчитать время нормализации гемостаза. Для рива-, апиксабана это время (время, за которое препарат выводится из сосудистого русла) составляет 12–24 ч, для дабигатрана – зависит от СКФ: 12–24 ч, если КК > 80 мл/мин, 24–36 ч, если КК 50–80 мл/мин, 36–48 ч, если КК 30–50 мл/мин и > 48 ч, если КК < 30 мл/мин.

В заключение доклада автор остановился на вопросе применения ПАОК при диализе, отметив, что на сегодняшний день рандомизированные исследования по профилактике инсульта с помощью варфарина и ПАОК при диализе от-

сутствуют. Рекомендации базируются на данных регистров и очень разнятся для кардиологических и нефрологических пациентов. Если в европейских и американских кардиологических рекомендациях очень аккуратно говорится о назначении антикоагулянтов: «можно рассмотреть назначение варфарина у больных с ФП на диализе», «решение о назначении антикоагулянтов должно быть индивидуализировано», то в нефрологических рекомендациях сказано: «рутинная антикоагуляция у больных ХБП V стадии при ФП для профилактики не показана». С чем это связано?

Опубликовано несколько регистров сравнительной эффективности варфарина при ФП у больных на диализе vs без антикоагулянтной терапии, и только в двух из них показано снижение риска ишемического инсульта (ИИ) или инсульта/смерти на варфарине, в остальных 6 регистрах на варфарине наблюдается повышение риска инсульта или инсульта/смерти [30]. То есть в этой популяции варфарин не защищает пациентов, а, наоборот, способствует инвалидизации и смерти.

Таким образом, вопрос, что назначить больным с ФП, находящимся на диализе, на сегодня остается открытым.

Подводя итоги, можно сделать следующие выводы:

Очевидно	Недостаточно
<ul style="list-style-type: none"> • ХБП широко распространена при ФП • Функция почек нестабильна • Предложен фармакокинетический подход к выбору антикоагулянтов • По данным РКИ только у аписабана частота кровотечений ниже, чем на варфарине, независимо от функции почек 	<ul style="list-style-type: none"> • Оценка риска кровотечений затруднена • Не проводились РКИ для оценки фармакокинетического подхода • РКИ при СКФ < 30 мл/мин (в том числе при ХБП диализных стадий) отсутствуют

«Хрупкий» пациент: как не «разбить»?

Профессор Медицинского научно-образовательного центра (Университетская клиника) и факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» В.Ю. Мареев продолжил тему лечения ФП, посвятив свой доклад применению антикоагулянтов у пожилых («хрупких») пациентов с ФП. С увеличением продолжительности жизни (после 65 лет) частота встречаемости ФП в популяции возрастает [2]. Так, например, в возрасте 90 лет ФП встречается у 23,4% населения, т.е. у каждого 4-го, при этом, если не контролировать хотя бы один ФР, частота ФП возрастает до 33,4%, а если не контролировать больше одного ФР, то до 38,4% [2].

Сегодня предложен новый подход к лечению ФП – интегрированный ABC (от CC к ABC) [2]. Он подразумевает, что вначале следует:

1. Подтвердить – С (confirm) – ФП: зарегистрировать ФП ≥ 30 с на 12-канальной электрокардиограмме.
2. Охарактеризовать – С (characterize) – тяжесть ФП по схеме 4S-AF:
 - 1) риск инсульта по шкале CHA2DS2VASc;
 - 2) симптомы по оценке Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA);
 - 3) бремя ФП (продолжительность, спонтанное прекращение);
 - 4) дополнительные ФР (возраст, сопутствующие заболевания, увеличение предсердий/фиброз).

После выполнения этих действий (CC) следует перейти к лечению, которое включает триединый подход (ABC):

1. Антикоагуляция, чтобы избежать – А (avoid) – инсульта.
2. Лучший – В (better) – контроль симптомов.
3. Коморбидность – С (comorbidities) – и контроль сердечно-сосудистых ФР.

В исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге (n=1000, 416 мужчин, средний возраст 77±2,4 года), которое показало, что в российской популяции среди больных ХСН

старше 75 лет 68% имеют ≥ 2 коморбидностей, и 38% имеют ≥ 5 коморбидностей [32]. Из этого следует, что 89% с ХСН получают не сердечно-сосудистые препараты (до 5 групп).

Взаимодействие различных препаратов играет важную роль. К примеру, у больных сахарным диабетом/нарушением толерантности к глюкозе прием бигуанидов или тиазolidиновых снижает риск развития новой ФП (ОР 0,82; 95% ДИ 0,71–0,95 и ОР 0,72; 95% ДИ 0,63–0,83 соответственно), а прием инсулина (ОР 1,19; 95% ДИ 1,06–1,35) – увеличивает в сравнении с больными, не принимающими сахароснижающие препараты [33].

Что влияет на прогноз у таких больных? Выживаемость пациентов с ФП зависит, в первую очередь, от размеров левого предсердия (ЛП) – чем больше объем ЛП, тем больше смертность [34], поскольку в гемодинамически неактивных областях предсердия образуются тромбы. Выявляемость тромбов в ушке ЛП значительно повышается при использовании чреспищеводного ультразвукового исследования.

В РФ риск смерти от инсульта у больных с ФП примерно в 5,34 раза (6,2 у мужчин и 4,5 у женщин) выше, чем в общей популяции [35]; 80,3% всех инсультов составляет ИИ, т.е. вызванный тромбоэмболией, при этом 21,2% больных (19,6% мужчин и 23% женщин) умирают в течение первых 28 дней после инсульта, и только 15% больных, перенесших инсульт, к концу первого года живы и не инвалиды [36].

Таким образом, необходимость проведения антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с ФП очевидна. Какой препарат выбрать?

Оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у больных с ФП показала, что при использовании варфарина польза заключается в снижении на 64% риска развития инсультов + системных эмболий, а риск – в увеличении вероятности развития кровотечений (при МНО 2–3) до 2,2% в год.

У варфарина есть ряд особенностей, которые затрудняют его применение в реальной клинической практике [37, 38], в том числе у пожилых пациентов с ФП, а именно:

- 1) медицинские характеристики пациента (возраст, сниженное всасывание в ЖКТ, злокачественные новообразования и пр.);
- 2) связанные с препаратом (узкое терапевтическое окно, взаимодействие с препаратами и пр.);
- 3) возможности или предпочтения пациента (низкая приверженность лечению, неудобства, связанные с мониторингом МНО и пр.).

Современный алгоритм назначения ОАК больному с ФП состоит в следующем (Рекомендации ESC/EHRA от 2020 г.) [2]:

При наличии механического протеза клапанов или митрального стеноза средней и высокой степени:

- назначить варфарин под контролем МНО (время нахождения в терапевтическом диапазоне ≥ 70%).

Этапы в отсутствие механического протеза клапанов или митрального стеноза средней и высокой степени:

- 1) идентифицировать больных низкого риска инсульта по шкале CHA2DS2VASc: 0 (М), 1 (Ж) – антикоагуляция не нужна;
- 2) думать о ПОАК у всех больных с CHA2DS2VASc > 1 (М) и > 2 (Ж). Определить риск кровотечений и устранить все модифицируемые ФР. Важно: HAS-BLED ≥ 3 – не причина для отказа от ОАК. CHA2DS2VASc = 1 (М) и 2 (Ж) – рассмотреть назначение ОАК (класс IIa). CHA2DS2VASc ≥ 2 (М) и 3 (Ж) – рекомендованы ОАК (класс I);
- 3) начинать прием ПОАК (или варфарина с контролем МНО с временем нахождения в терапевтическом диапазоне ≥ 70%). ПОАК, как правило, рекомендуются в качестве терапии 1-й линии.

Что мы знаем о типичном российском пациенте с ФП? По данным исследования РЕКВАЗА (n=530), среди амбулатор-

ных пациентов с ФП большинство составляют пациенты старше 75 лет, средний балл по шкале CHA2DS2VASc $4,62 \pm 1,57$ [39]. Таких пациентов обычно сложно лечить в связи с высоким риском как инсульта, так и кровотечений, большим количеством сопутствующих диагнозов и принимаемых препаратов.

В крупном исследовании ARISTOTLE показано, что апиксабан – единственный ПОАК, имеющий большую эффективность, чем варфарин (МНО 2–3), по всем трем из следующих исходов [40]:

- частоте развития инсультов/системной эмболии – 1,27% vs 1,60% в год у апиксабана и варфарина соответственно (снижение ОР на 21%, $p=0,01$);
- частоте развития больших кровотечений – 2,13% vs 3,09% в год у апиксабана и варфарина соответственно (снижение ОР на 31%, $p<0,001$);
- смертности от всех причин – 3,52% vs 3,9% в год у апиксабана и варфарина соответственно (снижение ОР на 11%, $p=0,047$).

Анализ в подгруппах (<65 лет, 65–74 года и ≥ 75 лет) показал, что по мере увеличения возраста больных апиксабан демонстрировал больше преимуществ в достижении первичной конечной точки эффективности (профилактика инсульта + тромбоэмболий) и безопасности (число больших кровотечений) в сравнении с варфарином [40].

Пожилым возрастом является важным ФР как инсульта (65–74 года – 1 балл и ≥ 75 лет – 2 балла по шкале CHA2DS2VASc) [1], так и кровотечений (>65 лет – 1 балл по шкале HAS-BLED) у пациентов с ФП [41]. Однако риск развития инсульта у пожилых пациентов с ФП растет быстрее, чем риск развития кровотечений. Так, например, в сравнении с пациентами без ФП риск развития инсульта у пациентов в возрасте 65–69 лет увеличен примерно в 4 раза [42], в то время как риск развития больших кровотечений – только в 1,8 раза [43]. В сравнении с пациентами без ФП у пациентов с ФП в возрасте >85 лет риск кровотечений увеличен в 3 раза [43] и антикоагулянты давать опасно, но если антикоагулянты не давать, то пациент может умереть от инсульта, поскольку риск инсульта в этой возрастной группе увеличен в 12 раз [42]. Таким образом, пожилому пациенту с ФП требуется эффективная и безопасная защита от инсульта с благоприятным профилем безопасности.

Синдром старческой астении (англ. fragility – хрупкость) – это ассоциированный с возрастом синдром, сопровождающийся снижением физической и функциональной активности систем организма. Не все пожилые люди относятся к «хрупким», однако распространенность синдрома увеличивается с возрастом: 14% в общей популяции и 26% среди больных ≥ 85 лет [44–46].

«Хрупкие» пациенты с ФП имеют более высокий риск развития инсульта в сравнении с «крепкими» пациентами с ФП. Риск кардиоэмболических инсультов у «хрупких» пациентов с ФП в 3,5 раза выше (95% ДИ 1,0–12,0, $p<0,05$), а частота смерти от всех причин – в 2,8 раза выше (95% ДИ 1,2–6,5, $p<0,05$), чем у «крепких» пациентов с ФП [47].

Кроме того, больные с ФП склонны забывать принимать таблетки, что особенно ясно прослеживается в старческом возрасте (>75 лет) по сравнению со средним возрастом: 97,0% vs 78,4% соответственно ($p=0,021$) [48].

Ретроспективный анализ эффективности и безопасности различных ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) в сравнении с варфарином у пожилых пациентов ≥ 75 лет с ФП (исследование провели по запросу и при финансировании Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в условиях реальной клинической практики, включены 448 944 пациента) показал: все 3 ПОАК эффективнее варфарина в отношении снижения риска тромбоэмболического инсульта и внутричерепного кровоизлияния [49]. Однако частота больших внечерепных и желудочных кровотечений (что особенно важно у пожилых пациентов) снижалась только на апиксабане.

Субанализ исследования ARISTOPHANES в группе пациентов с неклапанной ФП ≥ 80 лет показал, что апиксабан снижал частоту инсульта/системной эмболии на 42% (ОР 0,58; 95% ДИ 0,49–0,69, $p<0,001$) и больших кровотечений – на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,54–0,67) в сравнении с варфарином [50]. Более того, в этой возрастной группе апиксабан ассоциировался с более низким риском инсульта/системной эмболии и больших кровотечений по сравнению с другими ПОАК – дабигатраном (инсульт/системная эмболия: ОР 0,65; 95% ДИ 0,47–0,89; большие кровотечения: ОР 0,60; 95% ДИ 0,49–0,73) и ривароксабаном (инсульт/системная эмболия: ОР 0,72; 95% ДИ 0,59–0,86; большие кровотечения: ОР 0,50; 95% ДИ 0,45–0,55).

В заключение доклада автор привел алгоритм выбора конкретного ОАК и дозы для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП, в котором представлены 3 группы больных, у которых следует предпочесть апиксабан: 1) больные с высоким риском кровотечений; 2) больные ХБП/хронической почечной недостаточностью; 3) пожилые и старые [51].

Острый коронарный синдром и ФП – лечебная дилемма

В начале своего доклада профессор ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Д.А. Затеищиков акцентировал внимание слушателей на том, что сочетание мерцательной аритмии (МА) и инфаркта миокарда (ИМ) довольно часто встречается в реальной клинической практике. Докладчик привел собственные данные (не опубликовано) из исследования ОРАКУЛ II, которое проведено в период 2014–2018 гг. в нескольких центрах РФ (Москва, Астрахань, Казань, Краснодар), включены 1803 пациента с острым коронарным синдромом (ОКС) с показаниями для чрескожного вмешательства (ЧКВ); согласно полученным данным, частота МА у этой категории больных составляла 17%.

В чем главная проблема в лечении таких пациентов? Оба эти заболевания – ОКС и МА – лечатся антитромботической терапией: одно заболевание требует интенсивного использования антиагрегантов, другое – применения антикоагулянтов. Однако увеличение компонентов антитромботической терапии неизбежно сопровождается ростом числа геморрагических осложнений.

Совсем недавно опубликованы обновленные рекомендации ESC по лечению ОКС без подъема сегмента ST – ОКСбпST (2020 г.) [52], предписывающие тактику ЧКВ у больных, принимавших антикоагулянты до развития ОКС:

- ЧКВ выполняется без отмены варфарина или ПОАК.
- У больных на варфарине при МНО >2,5 не используется нефракционированный гепарин.
- У больных на ПОАК вне зависимости от времени приема последней дозы используются низкие дозы парентеральных антикоагулянтов (эноксапарин 0,5 мг/кг внутривенно или нефракционированный гепарин 60 МЕ/кг).

Далее докладчик привел собственные данные исследования ФР развития ИИ у больных, перенесших ОКС. Показано, что среди прочих (повышенного артериального давления, сердечной недостаточности, ХБП, сахарного диабета и пр.) МА оказалась наиболее сильным независимым ФР (+3 балла), но, если пациент принимает антикоагулянты (-3 балла), этот риск нивелируется. Такие данные подчеркивают необходимость профилактики инсульта у пациентов с ОКС.

В небольшом исследовании WOEST ($n=573$) сравнивали клопидогрел vs клопидогрел + ацетилсалициловая кислота после ЧКВ на коронарных артериях у пациентов, получающих ОАК (варфарин) [53]. Согласно полученным данным двойная антитромботическая терапия (ДАТ) статистически значимо снижала частоту развития любых кровотечений по сравнению с тройной антитромботической терапией – ТАТ (19,5% vs 44,9% соответственно, $p<0,001$), при этом, что

принципиально важно, частота тромбоэмболических эпизодов в обеих группах не отличалась. Таким образом, показано, что ДАТ (антикоагулянт + антиагрегант без ацетилсалициловой кислоты) превосходит по безопасности ТАТ (антикоагулянт + антиагрегант + ацетилсалициловая кислота), но в рекомендации эти данные не решались включать, пока не пришла эра ПАОАК и последовала целая серия исследований со всеми ПАОАК.

В первом из таких исследований – PIONEER AF-PCI (n=2124) показано, что у больных с ФП, которым выполнили ЧКВ на коронарных артериях, сочетание малых (15 мг 1 раз в день) доз ривароксабана с монотерапией антиагрегантом или очень малых (2,5 мг 2 раза в день) доз ривароксабана с двойной (антиагрегант + ацетилсалициловая кислота) ДАТ безопаснее стандартной терапии варфарином, клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой, не уступая последней по эффективности [54].

В исследовании RE-DUAL PCI (n=2725) сравнивали безопасность и эффективность двух режимов ДАТ (дабигатран 110 или 150 мг 2 раза в день + блокатор рецепторов P2Y12) и ТАТ (варфарин + ДАТ) у пациентов с ФП после проведенного ЧКВ с имплантацией стента [55]. Первичная конечная точка – развитие большого или клинически значимого небольшого кровотечения в соответствии с критериями ISTH. Согласно полученным данным, назначение двойной терапии с дабигатраном пациентам с ФП после ЧКВ значительно безопаснее традиционной ТАТ при сопоставимой эффективности (предотвращение тромбоэмболических эпизодов).

Исследование AUGUSTUS (n=4614) отличалось от исследований PIONEER AF-PC и RE-DUAL PCI уникальным дизайном с двухфакторной оценкой 2 независимых гипотез:

- 1) сравнение безопасности апиксабана vs АВК в сочетании с ДАТ или с монотерапией ингибитором P2Y12;
- 2) сравнение безопасности ДАТ и монотерапии ингибитором P2Y12 (ацетилсалициловая кислота vs плацебо) у пациентов с ФП и ОКС и/или ЧКВ [56].

Первичная конечная точка безопасности – частота развития больших и клинически значимых небольших кровотечений по ISTH. Благодаря использованию такого дизайна удалось получить ответ сразу на 2 вопроса:

1. Что лучше – ДАТ или ТАТ?
2. Имеет ли апиксабан преимущества перед АВК в составе ДАТ и ТАТ? Показали, что использование апиксабана (5 мг 2 раза в день) в сочетании с ингибиторами P2Y12 в монотерапии (ДАТ) или в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (ТАТ) приводит к снижению риска развития всех кровотечений на 31% по сравнению с варфарином в сочетании с ингибиторами P2Y12 в монотерапии (ДАТ) или в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (ТАТ) – 10,5 и 14,7% соответственно; ОР 0,69; 95% ДИ 0,58–0,81; $p < 0,001$. Также установили, что добавление ацетилсалициловой кислоты (81 мг 1 раз в день) к ингибитору P2Y12 сопровождается увеличением риска развития всех кровотечений (16,1 и 9,0% соответственно; ОР 1,89; 95% ДИ 1,59–2,24; $p < 0,001$), независимо от вида использованного антикоагулянта – апиксабана или варфарина. Вторичная конечная точка эффективности в этом исследовании – суммарное количество смертей и госпитализаций. Показано, что лечение апиксабаном в составе ДАТ и ТАТ приводит к снижению частоты данного исхода по сравнению с использованием АВК в таких же режимах антитромботической терапии (23,5 и 27,4% соответственно; ОР 0,83; 95% ДИ 0,74–0,93, $p = 0,002$). Таким образом, исследование доказало, что у пациентов с ФП и ОКС и/или ЧКВ лечение апиксабаном в составе ДАТ ассоциируется с достоверным снижением частоты больших и клинически значимых небольших кровотечений, что свидетельствует о высоком профиле безопасности апиксабана в сравнении с АВК.

Результаты всех перечисленных исследований положены в основу рекомендаций ESC по лечению ОКСбпСТ (2020 г.) [52], где написано, что у пациентов с сочетанием ОКСбпСТ и МА после ЧКВ по поводу ОКСбпСТ следует придерживаться следующей тактики антитромботической терапии:

- Трехкомпонентная терапия (ОАК + ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) не должна превышать 7 дней (в стационаре).
- При высоком риске ишемических событий трехкомпонентная терапия продлевается еще на 1 мес с последующим переходом на двухкомпонентную терапию сроком до 1 года.
- При высоком риске кровотечений после ранней трехкомпонентной терапии (до 7 дней, в стационаре) больного переводят на двухкомпонентную терапию (ОАК + клопидогрел) в течение 6 мес с последующим переходом на монотерапию антикоагулянтом.

Факторы высокого риска ишемических событий хорошо известны и включают: сахарный диабет, анамнез ОКС, многосудистое поражение, мультифокальный атеросклероз, «раннюю» ИБС, почечную недостаточность, сложности со стентированием (ЧКВ нескольких артерий, стентирование хронической окклюзии и др.), анамнез тромбоза стента, технические проблемы при ЧКВ.

Для оценки риска кровотечений используют несколько шкал – CRUSADE, PRECISE DAPT, ОРАКУЛ. Среди них, по мнению докладчика, отечественная шкала ОРАКУЛ имеет наибольшие преимущества, поскольку, в отличие от двух других, учитывает не только пациентов с ОКС после ЧКВ, но и тех, кому ЧКВ не проводили, но кто тем не менее нуждается в проведении антитромботической терапии. Достоинством шкалы ОРАКУЛ является и то, что она разработана на основании данных, полученных в условиях реальной клинической практики.

Объединенный анализ двух российских исследований (РЕКОРД-3 и ОРАКУЛ II), проведенных с целью валидации шкал риска кровотечений у больных с ОКС, получивших антикоагулянты в дополнение к дезагрегантам, показал, что шкала ОРАКУЛ имеет преимущества в оценке риска кровотечений над шкалами CRUSADE, HAS-BLED и ORBIT [57].

В рекомендациях ESC по лечению ОКСбпСТ (2020 г.) [52] также говорится, что у пациентов с ОКСбпСТ и МА, которые имеют высокий риск кровотечений, рекомендуется снижать дозу дабигатрана до 110 мг 2 раза в день и ривароксабана до 15 мг 1 раз в день (т.е. применять менее эффективный способ профилактики тромбоэмболических осложнений). В отличие от этого дозу апиксабана у таких пациентов снижать не нужно.

Далее лектор остановился на проблеме безопасности интенсивной антикоагулянтной терапии. Согласно рекомендациям ESC (2020 г.) [52], тактика лечения кровотечений на фоне интенсивной антикоагулянтной терапии должна быть следующей:

- При развитии кровотечения на фоне ингибиторов фактора Ха (апиксабана, эдоксабана, ривароксабана) – терапия 1-й линии – концентрат протромбинового комплекса. Возможно применение специфического антидота (аднексанет-α).
- При развитии кровотечения на фоне дабигатрана – терапия 1-й линии – специфический антидот идаруцизумаб.

Источником кровотечений при использовании дабигатрана являются кровотечения из ЖКТ (преимущественно из верхних отделов); при использовании ривароксабана – кровотечения из ЖКТ (преимущественно из нижних отделов), гематурия, носовые кровотечения. По данным крупного исследования реальной клинической практики, апиксабан имеет преимущество по безопасности над варфарином в отношении развития кровотечений из ЖКТ (ОР 0,62, 95% ДИ 0,55–0,71, $p < 0,001$) [58].

У пожилых пациентов апиксабан безопаснее других ПООК по сравнению с варфарином [10, 13, 40]. При оценке риска геморрагических осложнений у пожилых пациентов шкала CRUSADE неэффективна, в то время как шкала ОРАКУЛ имеет большое диагностическое значение как в группе больных моложе 75 лет, так и в группе старше 75 лет (собственные данные, не опубликовано). При оценке суммарной клинической пользы от апиксабана и варфарина у пожилых пациентов показано, что при лечении варфарином риск и польза начинают соответствовать друг другу при возрасте пациента 87 лет, при лечении апиксабаном – значительно позже (92 года) [59].

Литература/References

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37 (38): 2893–962.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) OUP accepted manuscript. *Eur Heart J* 2020. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (11): 1954–63.
- Clemens A, Strack A, Noack H et al. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding—could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions? *Ann Med* 2014; 46 (8): 672–78.
- Eikelboom J. Bleeding in patients treated with anticoagulants should stimulate search for cancer. *ESC Congress 2018, Munich*.
- Desai J, Kolb JM, Weitz J et al. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants—defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013; 110 (2): 205–12.
- Lip GYH, Lane DA. Matching the NOAC to the Patient: Remember the Modifiable Bleeding Risk Factors. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66 (21): 2282–4.
- Diener HC, Aisenberg J, Ansell J et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J* 2017; 38 (12): 860–8.
- Hohnloser SH, Basic E, Hohmann C et al. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Comparison to Phenprocoumon: Data from 61,000 Patients with Atrial Fibrillation. *Thromb Haemost* 2018; 118 (3): 526–38.
- 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.
- Vaughan Sarrazin MS, Jones M, Mazur A et al. Bleeding rates in Veterans Affairs patients with atrial fibrillation who switch from warfarin to dabigatran. *Am J Med* 2014; 127 (12): 1179–85.
- Abraham NS, Singh S, Alexander GC et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015; 350: h1857.
- Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014; 130 (2): 138–46.
- Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF study. *Circ J* 2012; 76 (9): 2104–11.
- Nagata N, Yasunaga H, Matsui H et al. Therapeutic endoscopy-related GI bleeding and thromboembolic events in patients using warfarin or direct oral anticoagulants: results from a large nationwide database analysis. *Gut* 2017; 0: 1–8.
- Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145 (1): 105–12.e15.
- Qureshi W, Mittal C, Patsias I et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014; 113 (4): 662–8.
- Tapaskar N, Pang A, Werner DA et al. Anticoagulation Following Hospitalization for Gastrointestinal Bleeding Is Associated with Reduced Thromboembolic Events and Improved Mortality: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2020. DOI: 10.1007/s10620-020-06248-9
- Garcia DA, Fisher DA, Mulder H et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with Apixaban or warfarin: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J* 2020; 221: 1–8.
- Lip GYH, Keshishian A, Li X et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke* 2018; 49 (12): 2933–44.
- Чашкина М.И., Козловская Н. Л., Андреев Д.А. и др. Распространенность хронической болезни почек поздних стадий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологические отделения. *Кардиология*. 2020; 60 (2): 41–6. [Chashkina M.I., Kozlovskaya N. L., Andreev D.A. et al. Rasprostranennost' khronicheskoi bolezni pochek pozdnykh stadii u patsientov s neklapannoi fibrillatsiei predserdii, gosпитализированных в кардиологические отделения. *Kardiologiya*. 2020; 60 (2): 41–6 (in Russian).]
- Olesen JB, Lip GY, Kamper AL et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *New Engl J Med* 2012; 367 (7): 625–35.
- Yao X, Tangri N, Gersh BJ et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70 (21): 2621–32.
- Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48 (1): 1–22.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 Sep 17; 361 (12): 1139–51.
- Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32 (19): 2387–94.
- Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33 (22): 2821–30.
- Thakar CV, Christianson A, Himmelfarb J et al. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (11): 2567–72.
- Pastori D. Modifications of renal function in atrial fibrillation patients treated with different oral anticoagulants: a multicentre cohort study. *ESC Congress 2019*.
- Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014; 129 (11): 1196–203.
- Siontis KC, Zhang X, Eckard A et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation* 2018; 138 (15): 1519–29.
- Ситникова М.Ю., Лелявина Т.А., Шляхто Е.В. и др. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у госпитализированных пациентов старческого возраста. *Сердечная недостаточность*. 2006; 7 (2): 85–7. [Sitnikova M.Yu., Leliavina T.A., Shliakhto E.V. et al. Osobennosti kliniki, diagnostiki i prognoza khronicheskoi serdечноi nedostatochnosti u gosпитализированных patsientov starcheskogo vozrasta. *Serdetshechnaia nedostatochnost'*. 2006; 7 (2): 85–7 (in Russian).]
- Liou YS, Yang FY, Chen HY et al. Antihyperglycemic drugs use and new-onset atrial fibrillation: A population-based nested case control study. *PLoS One* 2018; 13 (8): e0197245.
- Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (9): 1636–44.
- Шальнова С.А., Капустина А.В., Деев А.Д. и др. Факторы, ассоциированные с основными причинами смерти в России. Данные многолетнего проспективного исследования 1977–2001 гг. *Рационал. Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019; 15 (1): 4–16. [Shalnova S.A., Kapustina A.V., Deev A.D. et al. Factors Associated with Cause-Specific Death in Russia. Data from Longitudinal Prospective Study 1977–2001 Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019; 15 (1): 4–16 (in Russian).]
- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России. *Consilium Medicum*. 2003; (5): 5–7. [Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. et al. Epidemiology of stroke in Russia. *Consilium Medicum*. 2003; (5): 5–7 (in Russian).]
- Merli GJ, Tzani G. Warfarin: what are the clinical implications of an out-of-range-therapeutic international normalized ratio? *J Thromb Thrombolysis* 2009; 27 (3): 293–9.
- Haas S. New oral Xa and IIa inhibitors: updates on clinical trial results. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25 (1): 52–60.
- Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2014; 10 (4): 366–77. [Luk'yanov M.M., Boitsov S.A., Iakushin S.S. et al. Diagnostika, lechenie, sochetannaia serdечно-sosudistaia patologiya i soputstvuiushchie zabolovaniia u bol'nykh s diagnozom "fibrillatsiia predserdii" v usloviakh real'noi ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki (po dannym registra kardiovaskulyarnykh zabolovaniy Rekvaza). *Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii*. 2014; 10 (4): 366–77 (in Russian).]
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New Engl J Med* 2011; 365 (11): 981–92.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138 (5): 1093–100.
- Rietbrock S, Heeley E, Plumb J et al. Chronic atrial fibrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age>75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. *Am Heart J* 2008; 156 (1): 57–64.
- Olesen JB, Lip GY, Hansen PR et al. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (8): 1460–7.

44. Turagam MK, Velagapudi P, Flaker GC. Stroke prevention in the elderly atrial fibrillation patient with comorbid conditions: focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1431–44.
45. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56 (3): M146–56.
46. Shamlivan T, Talley KM, Ramakrishnan R et al. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res Rev* 2013; 12 (2): 719–36.
47. Perera V, Bajorek BV, Matthews S et al. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age Ageing* 2009; 38 (2): 156–62.
48. Качковский М.А., Краснослободская О.В. Приверженность медикаментозной терапии больных с фибрилляцией предсердий. *Вестн. РУДН. Сер.: Медицина*. 2010; 4: 229–33. [Kachkovskii M.A., Krasnoslobodskaia O.V. Priverzhennost' medikamentoznoi terapii bol'nykh s fibrillatsiei predsersdii. *Vestnik RUDN. Ser.: Meditsina*. 2010; 4: 229–33 (in Russian).]
49. Graham DJ, Baro E, Zhang R et al. Comparative stroke, bleeding, and mortality risks in older Medicare patients treated with oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med* 2019; 132 (5): 596–604.
50. Deitelzweig S, Keshishian A, Li X et al. Comparisons between Oral Anticoagulants among Older Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67 (8): 1662–71.
51. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J* 2017; 38 (12): 852–9.
52. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; ehaa575. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
53. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381 (9872): 1107–15.
54. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *New Engl J Med* 2016; 375 (25): 2423–34.
55. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377 (16): 1513–24.
56. Lopes RD, Heizer G, Aronson R et al. AUGUSTUS Investigators: Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380: 1509–24.
57. Минушкина Л.О., Эрлих А.Д., Бражник В.А., Затеищиков Д.А. Внешняя валидация шкалы риска кровотечений ОРАКУЛ с помощью базы данных регистра РЕКОРД-3. *Кардиология*. 2019; 59 (12): 5–10. [Minushkina L.O., Erlikh A.D., Brazhnik V.A., Zateishchikov D.A. Vneshniaia validatsiia shkaly riska krovotochenii ORAKUL s pomoshch'iu bazy dannykh registra REKORD-3. *Kardiologiya*. 2019; 59 (12): 5–10 (in Russian).]
58. Li X et al. *Thromb Haemost*. 2017 Mar 16. DOI: 10.1160/TH17-01-0068
59. Shah SJ, Singer DE, Fang MC et al. Net Clinical Benefit of Oral Anticoagulation Among Older Adults With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019; 12 (11). DOI: 10.1161/circoutcomes.119.006212

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020