

Антикоагулянтная терапия для профилактики повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий: комплексное управление рисками

Сорокоумов В. А.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И. П. Павлова». Санкт-Петербург, Россия

Эффективная вторичная профилактика ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) подразумевает длительное лечение оральными антикоагулянтами. Доказано, что применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) является более эффективным, безопасным и удобным для пациента по сравнению с антагонистами витамина К. Однако выбор наиболее эффективного и безопасного из ПОАК, в отсутствие прямых сравнений в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), не может быть надежным из-за неизбежных различий в когортах обследованных пациентов и различий в методических подходах. Следует отметить, что популяция пациентов в РКИ ривароксана (ROCKET AF — The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) по базовым характеристикам была максимально приближена к популяции российских пациентов с ФП по сравнению с популяциями исследований других ПОАК, а полученные в РКИ результаты дополняются согласующимися данными проспективных исследований реальной клинической практики. Большое значение для обеспечения суммарной пользы от применения ПОАК имеет возможность комплексной защиты пожилого пациента с ФП. При таком подходе, наряду с риском повторного инсульта и возможных геморрагических осложнений, учитываются и другие риски, спо-

собные существенно ухудшать прогноз жизни и здоровья больного с ФП, такие как риск коронарных осложнений, ухудшения фильтрационной функции почек, когнитивных нарушений, способных приводить к низкой приверженности лечению. Терапия ривароксаном дает возможность одновременно снижать перечисленные риски, обеспечивая комплексную защиту пожилого пациента с ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, прямые оральные антикоагулянты, вторичная профилактика ишемического инсульта.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР» 12.2021 (PP-XAR-RU-0865-1).

Поступила 09/11-2021

Рецензия получена 09/12-2021

Принята к публикации 16/12-2021



Для цитирования: Сорокоумов В. А. Антикоагулянтная терапия для профилактики повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий: комплексное управление рисками. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):3122. doi:10.15829/1728-8800-2022-3122

Anticoagulant therapy for the prevention of recurrent stroke in patients with atrial fibrillation: a comprehensive risk management

Sorokoumov V. A.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. St. Petersburg, Russia

Effective secondary prevention of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation (AF) implies long-term oral anticoagulant therapy. It has been proven that the use of direct oral anticoagulants (DOACs) is more effective, safer and more convenient for a patient than vitamin K antagonists. However, the selection of most effective and safe DOAC represented without direct comparisons in randomized controlled trials (RCTs) cannot be reliable due to the inevitable differences in the cohorts of studied patients and differences in methodological approaches. It should be noted that the population of patients 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) in terms of basic characteristics was as close as possible to the Russian population of AF patients compared with study populations of other DOACs. Of great importance for ensuring the overall benefit from DOACs is the possibility of

comprehensive protection of the elderly patient with AF. This approach, along with the risk of recurrent stroke and possible bleeding events, takes into account other risks that can significantly worsen the prognosis and health of a patient with AF, such as the risk of coronary events, impairment of renal function, and cognitive impairment that can lead to low adherence to treatment. Rivaroxaban therapy makes it possible to simultaneously reduce the listed risks, providing comprehensive protection for an elderly patient with AF.

Keywords: atrial fibrillation, ischemic stroke, direct oral anticoagulants, secondary prevention of ischemic stroke.

Relationships and Activities. This publication was supported by AO BAYER dated 12.2021 (PP-XAR-RU-0865-1).

Sorokoumov V. A. ORCID: 0000-0001-7527-1882.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vasorokoumov@yandex.ru

Тел.: +7 (911) 980-97-39

[Сорокоумов В. А. — д. м. н., профессор кафедры неврологии, ORCID: 0000-0001-7527-1882].

Corresponding author: vasorokoumov@yandex.ru

Received: 09/11-2021

Revision Received: 09/12-2021

Accepted: 16/12-2021

For citation: Sorokoumov V.A. Anticoagulant therapy for the prevention of recurrent stroke in patients with atrial fibrillation: a comprehensive risk management. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):3122. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3122

ABK — антагонисты витамина К, ДИ — доверительный интервал, ИИ — ишемический инсульт, ИМ/ОКС — инфаркт миокарда/острый коронарный синдром, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ОАК — оральные антикоагулянты, ОР — отношение рисков, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ARISTOTLE — Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, CHADS₂ — Congestive Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), HAS-BLED — Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly, RE-LY — The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, ROCKET AF — The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation.

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) составляет >80% всех острых нарушений мозгового кровообращения [1]. Для возникновения ИИ, как и для транзиторной ишемической атаки (ТИА), имеется много причин, которые могут вызывать острую очаговую ишемию головного мозга: как основные — артериальная гипертензия, атеросклероз, заболевания сердца, в первую очередь, фибрилляция предсердий (ФП), так и более редкие, в т.ч. наследственно обусловленные.

Частая причина ИИ и ТИА — кардиогенная эмболия, прежде всего вследствие ФП, особенно у пожилых пациентов, т.к. с возрастом число пациентов с ФП закономерно увеличивается, и в то же время сам возраст является одним из самых сильных предикторов и факторов риска (ФР) инсульта [2].

Самостоятельная проблема — пациент с уже перенесенным инсультом. Инсульт в анамнезе — наиболее значимый ФР повторного инсульта, как правило, более тяжелого и инвалидизирующего, с высоким риском летального исхода. Значительная часть таких инсультов у пожилых людей возникает вследствие ФП, и их выявление часто требует сложной и длительной регистрации ритма сердца [3].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2020г, для комплексного управления ФП рекомендуется алгоритм ABC (Atrial fibrillation Better Care includes A (avoid stroke), B (better symptom control), and C (cardiovascular risk factors and comorbid conditions management)), где А — это антикоагулянтная терапия/профилактика инсульта, В — это лучший контроль симптомов, а С — сопутствующие заболевания и управление ФР [4]. Важно помнить, что необходимо одновременно снижать ряд рисков, каждый из которых может разрушить жизнь пожилого пациента с ФП: риски инсульта, кровотечений и коронарных событий, риск ухудшения функции почек, снижение приверженности, влияющей на профиль эффективности и безопасности принимаемой терапии. Оптимизация профилактики инсульта и включение пациента в диалог играют ключевую роль в комплексном подходе управления ФП.

Пациент с ИИ на фоне ФП нуждается в своевременном начале вторичной профилактики ИИ, а именно проведении антикоагулянтной терапии. Длительное лечение с помощью оральных антикоагулянтов (ОАК) является сегодня единственно эффективным для профилактики повторных эпизодов кардиогенной эмболии при ФП. Предпочтительным выбором, согласно действующим клиническим рекомендациям, являются, при отсутствии противопоказаний, прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) в сравнении с антагонистами витамина К (ABK) (варфарин) [5].

Однако выбор определенного ПОАК для конкретного пациента — непростая задача. С позиции доказательной медицины следует в первую очередь опираться на результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и их мета-анализы [6].

Практикующему врачу важно понимать, какая выборка пациентов была включена в то или иное РКИ, насколько эта популяция близка к его ежедневной практике. Поэтому при изучении результатов РКИ следует обращать внимание на средний возраст больных, включенных в исследование, а также на число пациентов в возрасте >75-80 лет; степень риска инсульта на входе в исследование по шкале CHADS₂ (Congestive Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke (2 ball)) или CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category) и риска кровотечений по шкале HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly); количество пациентов с инсультом в анамнезе, а также размеры выборок пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Сразу можно отметить, что общая выборка пациентов в РКИ ROCKET AF (The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), изучавшем

профиль эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов с ФП, оказалась наиболее приближенной к реальной клинической практике российского врача [7]. Пациенты, включенные в исследование ROCKET AF, были старше, с более высоким риском инсульта (средний балл по шкале CHADS2 = 3,5) и кровотечений (средний балл по шкале HAS-BLED = 3), с наибольшей долей пациентов, уже перенесших инсульт, а также с наибольшей долей коморбидных больных с ХБП, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью, в сравнении с пациентами в исследованиях RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) (дабигатран) и ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) (апиксабан) [8-10].

Тем не менее, несмотря на высокий риск инсульта по шкале CHADS2, у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата и наблюдавшихся до момента развития события, весь период, пока они получали лечение в соответствии с группой рандомизации или в течение 2 дней после прекращения терапии, в сравнении с терапией варфарином, наблюдалось снижение отношения рисков (ОР) инсульта на 21% (ОР — 0,79, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,66-0,96; $p=0,02$) наряду с меньшим риском фатальных (ОР — 0,50, 95% ДИ: 0,31-0,79; $p=0,003$), внутричерепных кровотечений (ОР — 0,67, 95% ДИ: 0,47-0,93; $p=0,02$) и кровотечений в жизненно-важных органах (ОР — 0,69, 95% ДИ: 0,53-0,91; $p=0,007$) [8].

Инсульт в анамнезе

Принимая решение о выборе того или иного антикоагулянта пациенту с ФП для вторичной профилактики ИИ, важно обратить внимание на следующий факт: в исследовании ROCKET AF доля пациентов с инсультом/ТИА/системной эмболией в анамнезе была наибольшей — 55% (3916 пациентов в группе ривароксабана), в исследовании RE-LY — 20% (1195 в группе дабигатрана) и в исследовании ARISTOTLE — 19% (1748 пациентов в группе апиксабана) [8-10].

Заранее запланированный субанализ профиля эффективности и безопасности ривароксабана во вторичной профилактике инсульта в сравнении с варфарином показал, что кумулятивная частота инсультов и системных эмболий на 100 пациенто-лет у пациентов с этими событиями в анамнезе выше (2,87%), чем у пациентов без этих событий (1,66%) (ОР — 1,70, 95% ДИ: 1,44–2,02; $p<0,0001$).

По результатам субанализа исследования ROCKET AF профиль эффективности ривароксабана в сравнении с варфарином был сопоставим у пациентов, перенесших ИИ или ТИА (ОР — 0,94, 95% ДИ: 0,77-1,16), и у пациентов без этих событий (ОР — 0,77, 95% ДИ: 0,58-1,01; p взаимодействия

=0,23). При этом профиль безопасности ривароксабана в сравнении с варфарином оставался таким же благоприятным у пациентов с ФП и ИИ/ТИА в анамнезе (ОР — 0,96, 95% ДИ: 0,87-1,07), как и у пациентов без таких событий (ОР — 1,10, 95% ДИ: 0,99-1,21; p взаимодействия =0,08).

Таким образом, профили эффективности и безопасности ривароксабана, в сравнении с варфарином, у пациентов с ФП не зависели от наличия или отсутствия ИИ/ТИА в анамнезе, что свидетельствует о том, что препарат подходит как для первичной, так и для вторичной профилактики ИИ у пациентов с ФП.

Данные российского проспективного когортного многоцентрового наблюдательного исследования NEURO-XAR дополнили доказательства благоприятного профиля эффективности и безопасности применения ривароксабана для вторичной профилактики инсульта при неклапанной ФП, продемонстрированные в субанализе РКИ ROCKET-AF [11]. Так же, как и в РКИ ривароксабана, в данном исследовании участвовали пациенты с ФП и высоким риском инсульта. Согласно результатам исследования NEURO-XAR, частота повторного ИИ и геморрагических осложнений у пациентов с ФП и инсультом в анамнезе в реальной практике была низкой и составила <1%.

Возраст — один из основных ФР инсульта у пациентов с ФП. В субанализах РКИ ROCKET AF, RE-LY и ARISTOTLE число пациентов в возрасте ≥ 75 лет составляло 44, 40 и 31%, соответственно; уже эти различия могли определять риски инсультов и системных эмболий, а также кровотечений в каждой из этих популяций [8-10]. Тем не менее, субанализ пациентов в исследовании ROCKET AF показал увеличение общей клинической пользы (комбинированная частота жизнеугрожающих кровотечений, негеморрагических инсультов и смертности от всех причин) при назначении ривароксабана (в сравнении с варфарином) пациентам с ФП в возрасте >75 лет в сравнении с более молодыми пациентами [12].

По данным метаанализа, опубликованного в 2019г, препараты из группы ПОАК существенно снижали риск инсульта и эмболии без увеличения числа случаев больших кровотечений. Степень снижения риска инсульта (по сравнению с варфарином) была существенно выше у пожилых пациентов в сравнении с более молодыми пациентами [13].

Кроме того, важным ФР развития геморрагических осложнений при приеме ОАК является возраст. В отношении благоприятного профиля безопасности ПОАК, а именно ривароксабана, в сравнении с АВК особенно показательны результаты крупномасштабного проспективного исследования реальной практики SAFIR-AC (Bleeding risk in Elderly Subjects Aged more than 80 years in atrial

Fibrillation treated by Rivaroxaban AntiCoagulant), дополняющего результаты применения ПОАК у мало представленной в РКИ этих препаратов популяции пациентов с ФП старческого возраста [14]. Средний возраст пациентов составил $86,0 \pm 4,3$ года, а 23% пациентов были в возрасте ≥ 90 лет; 995 пациентов в группе ривароксабана и 908 в группе варфарина наблюдались до 1 года. Пациенты в группе ривароксабана имели высокий риск инсульта — средний балл по CHA₂DS₂-VASc составил $4,6 \pm 1,4$, при этом средний балл по шкале HAS-BLED — $2,0 \pm 0,9$ (пациенты групп сравнения были сбалансированы по ряду ковариат в рамках модели регрессии Кокса). Лечение ривароксабаном сопровождалось меньшим риском больших ОР $0,53$, 95% ДИ: $0,37-0,75$ ($p < 0,001$), внутримозговых — ОР $0,38$, 95% ДИ: $0,18-0,82$ ($p < 0,05$), и смертельных — ОР $0,42$, 95% ДИ: $0,18-0,99$ ($p = 0,04$) кровотечений в сравнении с АВК, с тенденцией к уменьшению количества инсультов и смертности. Надо отметить, что на сегодняшний день проспективные данные реальной клинической практики применения ПОАК для столь возрастной популяции пациентов получены только для ривароксабана.

Еще одним из важнейших ФР, влияющим в зависимости от стадии на частоту неблагоприятных исходов в виде как инсультов, так и кровотечений, является ХБП, что крайне важно учитывать при назначении антикоагулянтной терапии [15]. Поэтому у всех больных с ФП особенно важен регулярный контроль за динамикой выделительной функции почек, даже если на начальном этапе антикоагулянтной терапии диагноза ХБП как такового у пациента нет.

Только в исследовании ROCKET AF было проспективно запланировано изучение сниженной дозы ривароксабана 15 мг 1 раз/сут. для пациентов с ФП и ХБП ($n = 1474$, 21% от общей популяции). В уязвимой популяции пациентов с ФП и сниженной функцией почек (клиренс креатинина 30–49 мл/мин), средний возраст которой составил 79 лет, благоприятный профиль эффективности ривароксабана сопровождался статистически значимо меньшим риском смертельных кровотечений по сравнению с варфарином [16]. При этом единственным критерием для назначения сниженной дозы служил клиренс креатинина 30–49 мл/мин. В РКИ RE-LY выбор сниженной дозы изучаемого препарата осуществлялся случайным образом, а в РКИ ARISTOTLE сниженная доза назначалась при наличии 2-х критериев из 3-х: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, креатинин сыворотки ≥ 133 мкмоль/л [9, 10]. Наличие одного четкого критерия удобно для повседневной практики, поскольку уменьшается вероятность врачебной ошибки в выборе дозы ПОАК.

Правильная и своевременная оценка выделительной функции почек — важный аспект в ве-

дении пациента с ФП и в вопросе выбора ПОАК и его корректной дозы. А как показывает анализ реальной практики, такая проблема существует; пожилые пациенты и пациенты с высоким риском кровотечений чаще получают необоснованно сниженную дозу ПОАК, и, значит, не получают надежной защиты от ишемических событий [17].

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что при правильном подборе дозы препарата профиль эффективности и безопасности ривароксабана не зависит от клиренса креатинина [16].

В РКИ ривароксабана, апиксабана и дабигатрана не включались пациенты с ХБП 4–5 стадии. В этом свете вызывает интерес многоцентровое проспективное рандомизированное исследование (рандомизация в группы ривароксабана и варфарина 2:1), целью которого была оценка параметров безопасности применения ривароксабана у пациентов с ХБП 4-й стадии или устойчивым снижением скорости клубочковой фильтрации до 15–29 мл/мин/1,73 м² при наличии ФП [18]. Примечательно, что помимо таких ФР кровотечений, как пожилой возраст и тяжелое нарушение почечной функции, почти половина пациентов в группе ривароксабана имела дополнительный ФР — анемию. Были получены следующие результаты: у пациентов, принимавших ривароксабан, статистически значимо реже развивались малые кровотечения по шкалам BARC (Bleeding Academic Research Consortium) — $42,4$ vs $72,2\%$ в группе варфарина ($p < 0,01$) и все клинически значимые (малые, клинически значимые и большие) кровотечения по шкале ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis) — $10,9\%$ в группе ривароксабана vs $27,7\%$ в группе варфарина ($p = 0,03$). Число повторных госпитализаций составило 43% пациентов в группе ривароксабана и 48% пациентов в группе варфарина ($p = 0,57$), из них по экстренным причинам $36,9$ vs $40,7\%$ в группах ривароксабана и варфарина, соответственно.

Таким образом, в РКИ и исследованиях в рамках реальной клинической практики был продемонстрирован благоприятный профиль эффективности ривароксабана как в первичной, так и во вторичной профилактике инсульта при ФП, который сопровождался высокими показателями безопасности, полученными для пациентов с различными ФР кровотечений (пожилой и старческий возраст; ХБП, в т.ч. тяжелая и сопровождающаяся анемией; пациенты с высоким риском кровотечений согласно оценке по шкале HAS-BLED).

Тем не менее, отсутствие прямого сравнения профиля эффективности и безопасности различных представителей ПОАК между собой в рамках РКИ не позволяет однозначно ответить на вопрос предпочтительности какого-либо из них [19, 20]. На оптимальный выбор препарата влияет его способ-

ность снижать многие риски одновременно, участвуя в комплексной защите пожилого пациента с ФП и улучшении прогноза жизни.

Одним из серьезных рисков, влияющих на прогноз при ФП, является снижение почечной функции [21]. Учитывая тот факт, что распространенность ХБП среди пациентов с ФП достигает 49%, было бы предпочтительно выбрать такой ПОАК, который не только снижает риск инсульта и имеет надежный профиль безопасности, но помогает сохранить функцию почек, или, как минимум, замедлить ее ухудшение [22]. Такой подход оправдан, т.к. длительный прием ОАК тоже может отрицательно влиять на динамику выделительной функции почек. У пациентов с ФП применение АВК может способствовать ее снижению, что, возможно, обусловлено повышением кальцификации почечных сосудов [23]. Скорость такого снижения может быть неодинакова для разных ПОАК — она меньше, чем при лечении АВК (варфарином), у дабигатрана и ривароксабана, но не у апиксабана, что нашло отражение в рекомендациях АНА/ACC/HRS (American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society) 2019г [24, 25]. Интересные данные были получены в вышеупомянутом рандомизированном клиническом исследовании с участием пациентов с ФП и ХБП 4-й стадии: было выявлено статистически значимое улучшение экскреторной функции почек (уровня креатинина, скорости клубочковой фильтрации (по СКД-EPI и Кокрофту-Голту) в группе ривароксабана по сравнению с варфарином [18].

Полученные данные могут свидетельствовать о благоприятном влиянии ривароксабана на сохранность фильтрационной функции почек по сравнению с варфарином у пациентов с ФП.

Пациентам с ФП необходимо тщательно оценивать риски сердечно-сосудистых заболеваний. Сравнительная оценка смертельных исходов при длительном наблюдении пациентов с ФП, получающих антикоагулянты, показывает, что большая их часть приходится на сердечно-сосудистые причины, в т.ч. на инфаркт миокарда, и сравнительно небольшая доля смертей была вызвана инсультами [26, 27].

Один из сложных вопросов — влияние ОАК на острую коронарную патологию и возможная связь этого влияния с механизмом действия определенного ОАК. Попытка выяснить этот вопрос с помощью наблюдательных исследований указывает на существование такой проблемы, но окончательно ее не решает. Анализ данных 28 РКИ позволил предположить, что частота инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома была выше при лечении дабигатраном и статистически значимо ниже — ривароксабаном в сравнении с группой контроля [28]. В аналогичном более позднем ме-

таанализе 12 РКИ шансы оказаться лучшим выбором с позиции снижения риска коронарных событий у пациентов с ФП составили 53,5% для ривароксабана, 33,8% для апиксабана, 1,2% для АВК, и 0,007% для дабигатрана [29].

Эти данные указывают на возможность значительной неоднородности влияния различных ПОАК на риски коронарных событий у пациентов с ФП или венозными тромбозами, и эти различия могут влиять на выбор лечения.

Геморрагические осложнения у больных с ФП, принимающих ОАК

Общий риск кровотечений у пациентов с ФП, принимающих ОАК, как правило, значительно меньше, чем риск тромбоэмболических осложнений. Поэтому важно в первую очередь обеспечить защиту пациентов с ФП от тромбоэмболических событий [4, 5].

Высокий риск кровотечений не является причиной отказа от терапии ПОАК, если нет абсолютных противопоказаний для такого лечения [2]. Более того, на практике пациенты с ФП чаще сталкиваются с малыми “досаждающими”, клинически незначимыми кровотечениями [30].

По данным регистра ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) малые “досаждающие” кровотечения не приводят к ухудшению прогноза, и не являются предикторами больших, жизнеугрожающих кровотечений. Почти треть пациентов с ФП в реальной практике по данным регистра ORBIT AF прекращает прием антикоагулянтов по причинам, связанным с кровотечениями [31]. Отмена или перерыв в приеме ПОАК может привести к ТИА или ИИ [32]. Согласно российским рекомендациям по ведению пациентов с ФП, малые кровотечения требуют отмены ПОАК лишь на один день. При этом важно объяснить пациенту значение приверженности терапии и необоснованность отказа от приема антикоагулянтной терапии даже в случае рецидивирования малых кровотечений [33].

Одна из задач лечащего врача по профилактике геморрагических осложнений заключается в проведении необходимых исследований. При этом проведение фиброгастродуоденоскопии большинству пациентов перед началом лечения ПОАК и в процессе его значительно снижает риски желудочно-кишечных кровотечений. Важно оценить частично модифицируемые и немодифицируемые ФР и составить индивидуальный план управления рисками в тесном контакте с пациентом и его близкими [7]. Еще до начала лечения пациенту следует объяснить правила поведения для снижения рисков кровотечений и действия в случае urgentных ситуаций. В редких случаях может быть принято решение об отказе от антикоагулянтной терапии и, возможно, об окклюзии ушка левого предсердия.

Особый интерес представляет публикация результатов наблюдения влияния 3-х ПОАК на слизистую желудочно-кишечного тракта, которое показало, что через 3 мес. терапии нет достоверных различий в частоте клинически и эндоскопически значимых кровотечений из желудочно-кишечного тракта ни на одном из ПОАК в сравнении с варфарином, а основной причиной кровотечений авторы называют присутствие *Helicobacter pylori* [34]. Эти данные указывают на первостепенное значение обследования пациентов до начала длительной антикоагулянтной терапии.

Что может влиять на приверженность пациентов с ФП лечению ОАК

Приверженность, особенно в условиях любого длительного (пожизненного) лечения, может зависеть, в первую очередь, от результатов его эффективности и безопасности, доступности и, конечно, от поддержки врачей. Реальную помощь в улучшении приверженности лечению могут оказать календарная упаковка препарата, небольшой размер таблетки/капсулы, а также возможность измельчения таблетки с последующим приемом с жидкой пищей. Эти моменты учтены в форме выпуска ривароксана.

Кроме того, приверженность лечению сильно зависит от состояния когнитивных функций; ухудшение памяти неизбежно снижает приверженность лечению, особенно при недостаточном повседневном контроле со стороны родных. Надо учитывать, что не только пожилой возраст, но и ФП часто сочетается со снижением памяти [35, 36].

Перенесенный инсульт, особенно повторный, может значительно ухудшать когнитивные функции, что, в свою очередь сопровождается снижением приверженности лечению, в т.ч. ОАК, и повышает риск ИИ [37]. В целом, показатели эффективности и безопасности лечения ПОАК в значительной мере зависят от создания условий для сохранения высокой приверженности.

Особое значение имеет режим приема ПОАК: 1 или 2 раза/сут. В ряде исследований показано, что ПОАК с однократным режимом дозирования (пре-

жде всего ривароксана) обладают более высокими показателями постоянства приема и приверженности к терапии в сравнении с ПОАК, принимаемыми 2 раза/сут. [38, 39]. Частота случаев некомплаентности у пожилых пациентов с ФП была меньше при применении ривароксана в сравнении с дабигатраном (на 28,8%) и апиксбаном (на 23,9%). Однократный прием и календарная упаковка особенно удобны для пожилых больных с нарушениями памяти и необходимостью принимать ежедневно несколько препаратов.

Заключение

Применение в практике ПОАК, как альтернативы АВК варфарину, сделало длительную антикоагулянтную терапию более эффективной, безопасной и удобной для пациентов с ФП не только для первичной, но и вторичной профилактики инсультов.

Достижение основных целей лечения — снижения заболеваемости, сосудистой смертности и смертности от всех причин — с помощью ПОАК зависит не только от обоснованного их назначения, но и от активного взаимодействия врача и пациента, чему уделяется все больше внимания ведущими экспертами. Необходим комплексный подход, позволяющий нивелировать максимальное количество рисков, которые могут существенно повлиять на жизнь и здоровье пожилого пациента с ФП. Вопросы организации такого подхода занимают все больше места в международных и отечественных Рекомендациях 2020-2021гг.

Защитить пациента комплексно, что подразумевает наряду со снижением риска инсульта при высоких показателях безопасности, снижение риска коронарных осложнений и ухудшения функции почек, а также достижение высокой приверженности терапии, без которой невозможно получение ожидаемых результатов лечения, вполне реально при применении ривароксана.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР» 12.2021 (PP-XAR-RU-0865-1).

Литература/References

1. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24(1):35-41. doi:10.1161/01.str.24.1.35.
2. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA. 1994;271(11):840-4. doi:10.1001/jama.1994.03510350050036.
3. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, et al. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. Thromb Haemost. 2013;110(2):213-22. doi:10.1160/TH13-02-0165.
4. 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 for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: Eur Heart J. 2021;42(5):507. Erratum in: Eur Heart J. 2021;42(5):546-7.
5. Steffel J, Heidbüchel H. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: comment-Authors' reply. Europace. 2021;23(10):1685-6. doi:10.1093/europace/ebab218.

6. MacMahon S, Collins R. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, II: observational studies. *Lancet*. 2001;357(9254):455-62. doi:10.1016/S0140-6736(00)04017-4.
7. Boytsov SA, Luk'yanov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44-50. (In Russ.) Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр сердечно-сосудистых заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
11. Fonyakin AV, on behalf of the research team. Application rivaroxaban for secondary stroke prevention in clinical practice. Results of Russian prospective, multicenter, observational study Neuro-Xar. *Kardiologiya*. 2016;4:49-53. (In Russ.) Фоныкин А.В. от имени рабочей группы исследователей. Применение ривароксабана для вторичной профилактики инсульта в реальной клинической практике. Результаты российского проспективного многоцентрового наблюдательного исследования Neuro-Xar. *Кардиология*. 2016;4:49-53. doi:10.18565/cardio.2016.4.49-53.
12. 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. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
13. Caldeira D, Nunes-Ferreira A, Rodrigues R, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2019;81:209-14. doi:10.1016/j.archger.2018.12.013.
14. Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107(17):1376-82. doi:10.1136/heartjnl-2020-317923.
15. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625-35. doi:10.1056/NEJMoa1105594. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012;367(23):2262.
16. 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. doi:10.1093/eurheartj/ehr342.
17. Napalkov DA, Sokolova AA, Gabitova MA, et al. Anticoagulant Therapy in Difficult Patients with Atrial Fibrillation: When the Risks of Embolism and Bleeding Are Comparable. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):785-9. (In Russ.) Напалков Д.А., Соколова А.А., Габитова М.А. и др. Антикоагулянтная терапия у сложных пациентов с фибрилляцией предсердий: когда риски эмболий и кровотечений сопоставимы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(5):785-9. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-785-789.
18. Chashkina MI, Andreev DA, Kozlovskaya NL, et al. Safety performance of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Kardiologiya*. 2020;60(11):94-100. (In Russ.) Чашкина М.И., Андреев Д.А., Козловская Н.Л. и др. Показатели безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. *Кардиология*. 2020;60(11):94-100. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1322.
19. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(12):1157-63. doi:10.1016/S1474-4422(10)70274-X. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2011;10(1):27.
20. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):503-11. doi:10.1016/S1474-4422(12)70092-3. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2012;11(12):1021.
21. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J*. 2009;158(4):629-36. doi:10.1016/j.ahj.2009.06.031.
22. Polshakova IL, Povetkin SV. Drug Therapy Structure and Clinical Characteristics of Patients with Atrial Fibrillation According to Data of REKUR-AF Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):733-40. (In Russ.) Польшакова И.Л., Поветкин С.В. Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(5):733-40. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-733-740.
23. Han KH, O'Neill WC. Increased Peripheral Arterial Calcification in Patients Receiving Warfarin. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1):e002665. doi:10.1161/JAHA.115.002665.
24. 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. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
25. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-e151. doi:10.1161/CIR.0000000000000665. Erratum in: *Circulation*. 2019;140(6):e285.
26. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández AI, et al. Causes of Death in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2508-21. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.944.
27. Proietti M, Laroche C, Opolski G, et al. 'Real-world' atrial fibrillation management in Europe: observations from the 2-year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase. *Europace*. 2017;19(5):722-33. doi:10.1093/europace/euw112. Erratum in: *Europace*. 2017;19(4):543.

28. Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. doi:10.1136/bmjopen-2012-001592.
29. Tornøys A, Kehl D, D'Ascenzo F, et al. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Long-Term Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Treatment. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(5):483-94. doi:10.1016/j.pcad.2015.12.001.
30. Salpagarova ZK, Andreev DA, Sichev DA, et al. Anticoagulant therapy control in primary healthcare setting. *Sechenov Medical Journal*. 2016; 2(24):4-7. (In Russ.) Салпагарова З.К., Андреев Д.А., Сычев Д.А. и др. Опыт работы кабинета по контролю антикоагулянтной терапии в клинической практике. *Сеченовский вестник*. 2016;2(24):4-7.
31. O'Brien EC, Simon DN, Allen LA, et al. Reasons for warfarin discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2014;168(4):487-94. doi:10.1016/j.ahj.2014.07.002.
32. Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(6):651-8. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.057.
33. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
34. Mihalkanin L, Stancak B. The Impact of Novel Anticoagulants on the Upper Gastrointestinal Tract Mucosa. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(7):363. doi:10.3390/medicina56070363.
35. Rivard L, Khairy P. Mechanisms, Clinical Significance, and Prevention of Cognitive Impairment in Patients with Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2017;33(12):1556-64. doi:10.1016/j.cjca.2017.09.024.
36. Demenko TN, Chumakova GA, Chugunova YuV. Cognitive function in patients with atrial fibrillation (review). *Annaly aritmologii*. 2015;12(4):215-24. (In Russ.) Деменко Т.Н., Чумакова Г.А., Чугунова Ю.В. Особенности когнитивной функции у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Анналы аритмологии*. 2015;12(4):215-24. doi:10.15275/annaritm.2015.4.3.
37. Ozaki AF, Choi AS, Quan TLe, et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13:e005969. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969.
38. Turov AN, Panfilov SV, Tschiglinzeva OV. The Efficacy, Safety and Adherence to Treatment when New Anticoagulants Taking in Over 75 Years Old Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):10-8. (In Russ.) Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В. Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(1):10-8. doi:10.20996/1819-6446-2020-02-07.
39. Coleman CI, Matthew SR, Diana MS, et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(5):669-80. doi:10.1185/03007995.2012.677419.