

Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов: дилемма выбора между эффективностью и безопасностью

Н. М. Воробьева, д.м.н., с.н.с. лаборатории сердечно-сосудистого старения
О. Н. Ткачева, д.м.н., проф., директор, гл. внештатный гериатр Минздрава России

ОСП — Российский геронтологический научно-клинический центр ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Anticoagulant therapy in elderly patients: dilemma of choice between efficacy and safety

N.M. Vorobyeva, O.N. Tkachyova

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

В статье обсуждаются вопросы эффективности и безопасности применения пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Приводятся результаты рандомизированных контролируемых исследований RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48, включая анализ подгрупп у лиц в возрасте от 75 лет, у пациентов с нарушением функции почек и высоким риском желудочно-кишечных кровотечений; даются рекомендации по оптимальному выбору перорального антикоагулянта у данных категорий пациентов. Также рассматриваются основные положения консенсусного документа FORTA, целью которого является индивидуализация лечения пожилых пациентов на основании клинических характеристик больного с учетом возможных ошибок при использовании лекарственных средств. Междисциплинарный совет экспертов FORTA считает апиксабан наиболее безопасным антикоагулянтом у пожилых пациентов.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, пожилой пациент, фибрилляция предсердий, эффективность, безопасность.

Summary

The article discusses the effectiveness and safety of oral anti-coagulants in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation. The results of randomized controlled trials of RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE and ENGAGE AF-TIMI 48, including subgroup analysis in patients over 75 years of age, in patients with renal dysfunction and a high risk of gastrointestinal bleeding, are given recommendations for optimal choice oral anticoagulant in these patient categories. The main provisions of the FORTA consensus document are also considered, the purpose of which is to individualize the treatment of elderly patients on the basis of clinical characteristics of the patient, taking into account possible mistakes in the use of medicines. The interdisciplinary expert council of FORTA considers apixaban to be the safest anticoagulant in elderly patients.

Key words: anticoagulant therapy, elderly patient, atrial fibrillation, efficacy, safety.

Фибрилляция предсердий (ФП) — самое частое нарушение сердечного ритма в клинической практике, которое ассоциируется с повышенным риском заболеваемости и смертности от инсульта и (или) системных эмболий (СЭ). Одним из значимых факторов риска возникновения ФП является пожилой возраст. Так, по некоторым данным [1, 2], распространенность ФП составляет менее 0,1 % у лиц в возрасте до 55 лет и 9–10 % — у пациентов старше 80 лет. По результатам собственного исследования, частота встречаемости ФП среди 283 пациентов в возрасте 75–98 лет (средний возраст 87 лет; 25 % мужчин), проживающих в г. Москве и Московской области, была 27%. У пациентов с ФП пожилой возраст является фактором риска кардиоэмболического инсульта: при увеличении возраста на десять лет риск инсульта возрастает в 1,45 раза [3]. Помимо этого, у пожилых пациентов также повышен риск кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии.

Для профилактики инсульта и (или) СЭ при ФП используют пероральные антикоагулянты: антагонист витамина К варфарин и так называемые новые антикоагулянты, которые в последнее время стали именовать пероральными антикоагулянтами прямого действия (ППОАК). К ним относят четыре препарата: ингибитор тромбина дабигатран этексилат (далее дабигатран) и ингибиторы фактора Ха ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (последний в нашей стране не зарегистрирован). Несмотря на то что антикоагулянтная терапия приводит к существенному снижению риска инсульта и (или) СЭ и смерти при ФП, многие пожилые пациенты тем не менее не получают антикоагулянты даже при отсутствии явных противопоказаний [4]. Основной причиной отказа от назначения антикоагулянтов пожилым пациентам считается неблагоприятное соотношение риска и пользы, которое, по мнению некоторых врачей, заключается в том, что

эффект антикоагулянтов в отношении предотвращения инсульта и (или) СЭ нивелируется высоким риском кровотечений.

Еще в 2007 году были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) BAFTA [5], в котором была продемонстрирована эффективность и безопасность варфарина у пожилых пациентов. В этой работе у 973 пациентов с неклапанной ФП в возрасте от 75 лет (в среднем 81,5 года) сравнили терапию варфарином (целевые значения международного нормализованного отношения [МНО] 2,0–3,0) и аспирином (75 мг в сутки) в течение 2,7 года. Первичной конечной точкой была сумма неблагоприятных событий (ишемический или геморрагический инсульт, внутричерепное кровоизлияние, клинически значимый эпизод артериальных СЭ). За время наблюдения зарегистрировали 24 (1,8%) неблагоприятных события (21 инсульт, 1 эпизод СЭ, 2 внутричереп-

ных кровоизлияния) в группе варфарина и 48 (3,8%) событий (44 инсульта, 3 эпизода СЭ, 1 внутричерепное кровоизлияние) в группе аспирина. Таким образом, лечение варфарином оказалось значительно эффективней терапии аспирином и ассоциировалось со снижением риска неблагоприятных событий на 52% (относительный риск [ОР]: 0,48; 95%-й доверительный интервал [ДИ]: 0,28–0,80; $p = 0,003$) при сопоставимой частоте больших внечерепных кровотечений (1,4 против 1,6% соответственно; ОР: 0,87; 95% ДИ: 0,43–1,73).

Возможности использования ППОАК при неклапанной ФП были изучены в четырех РКИ III фазы: дабигатран — в RE-LY [6], ривароксабан — в ROCKET-AF [7], апиксабан — в ARISTOTLE [8], эдоксабан — в ENGAGE-AF TIMI 48 [9], в которых каждый из ППОАК сравнивали с варфарином. Исследования показали, что эффективность ППОАК в предотвращении инсульта и (или) СЭ либо не уступает, либо превосходит таковую варфарина, а риск большого кровотечения сопоставим или ниже, чем при лечении варфарином, при этом все ППОАК снижали риск геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния.

В каждом из РКИ участвовало значительное количество пожилых пациентов, доля которых варьировала от 31 до 44% от общего числа участников, а суммарная численность превысила 27 тысяч человек. В каждом исследовании исходно был запланирован анализ эффективности и безопасности ППОАК в зависимости от возраста. Во всех РКИ [10] у пациентов старше 75 лет частота инсульта и (или) СЭ и большого кровотечения была выше, чем у больных в возрасте до 75 лет (табл. 1).

В исследование RE-LY [6] включили 18 113 пациентов (средний возраст 71,5 года; средний балл по шкале CHADS₂ 2,2), в том числе 7258 (40%) старше 75 лет. Две дозы дабигатрана (110 или 150 мг два раза в день) сравнили с индивидуально подобранными дозами варфарина (МНО 2,0–3,0) и между собой. У всех больных дабигатран 150 мг два раза в день сни-

Таблица 1
Частота инсульта и (или) СЭ и больших кровотечений у пациентов с ФП в зависимости от возраста [10]

РКИ	Инсульт и (или) СЭ (процент в год)		Большие кровотечения (процент в год)	
	65–74 года	≥ 75 лет	65–74 года	≥ 75 лет
RE-LY Дабигатран 150 мг Варфарин	0,9 1,4	1,4 2,1	2,1 3,0	5,1 4,4
ROCKET-AF Ривароксабан Варфарин	2,0 2,1	2,3 2,9	2,7 2,8	4,9 4,4
ARISTOTLE Апиксабан Варфарин	1,2 1,7	1,6 2,2	2,0 2,8	3,3 5,2
ENGAGE-AF TIMI 48 Эдоксабан 60 мг Эдоксабан 30 мг Варфарин	1,7 2,6 1,8	1,9 2,6 2,3	2,5 1,6 3,3	4,0 2,3 4,8

Примечание: РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; СЭ — системные эмболии.

жал риск инсульта и (или) СЭ на 34% (ОР: 0,66; 95% ДИ: 0,53–0,82; $p < 0,001$) при сопоставимом с варфарином риске большого кровотечения (ОР: 0,93; 95% ДИ: 0,81–1,07; $p = 0,31$). В подгруппе больных в возрасте от 75 лет дабигатран 150 мг два раза в день подтвердил свою эффективность и снижал риск инсульта и (или) СЭ на 33% (ОР: 0,67; 95% ДИ: 0,49–0,90) по сравнению с варфарином; дабигатран в дозе 110 мг был столь же эффективен, как и варфарин (ОР: 0,88; 95% ДИ: 0,66–1,17). Было обнаружено взаимодействие между возрастом и риском большого кровотечения. У пациентов в возрасте до 75 лет лечение дабигатраном 150 мг два раза в день было ассоциировано со снижением риска большого кровотечения на 30% (ОР: 0,70; 95% ДИ: 0,57–0,86) по сравнению с варфарином, тогда как у пациентов старше 75 лет, напротив, имелась тенденция к повышению риска на 18% (ОР: 1,18; 95% ДИ: 0,98–1,42; p для взаимодействия $< 0,001$). Среди принимавших дабигатран в дозе 110 мг по сравнению с варфарином риск больших кровотечений оказался ниже у пациентов в возрасте до 75 лет и практически таким же у пациентов старше 75 лет.

В исследовании ROCKET-AF [7] участвовали 14 264 пациента (средний возраст 73 года; средний балл по шкале CHADS₂ 3,5), в том числе 6 229

(44%) старше 75 лет. У всех больных ривароксабан (20 мг один раз в день; 15 мг один раз в день при клиренсе креатинина [КК] 30–49 мл/мин.) снижал риск инсульта и (или) СЭ на 21% (ОР: 0,79; 95% ДИ: 0,66–0,96; $p < 0,001$) при подобном риске большого или клинически значимого малого кровотечения (ОР: 1,03; 95% ДИ: 0,96–1,11; $p = 0,44$) по сравнению с варфарином. В подгруппе больных в возрасте старше 75 лет ривароксабан продемонстрировал тенденцию к снижению риска инсульта и (или) СЭ на 20% (ОР: 0,80; 95% ДИ: 0,63–1,02) по сравнению с варфарином. В отличие от исследования RE-LY, в ROCKET-AF в качестве первичной конечной точки безопасности оценивали риск большого или клинически значимого малого кровотечения, который не зависел от возраста. Так, у пациентов до 75 лет лечение ривароксабаном сопровождалось таким же риском большого или клинически значимого малого кровотечения (ОР: 0,96; 95% ДИ: 0,78–1,19), как и терапия варфарином, а у пациентов старше 75 лет обнаружили тенденцию к повышению риска (ОР: 1,11; 95% ДИ: 0,92–1,34) [7, 11].

В исследование ARISTOTLE [8] включили 18 201 пациента (средний возраст 70 лет; средний балл по шкале CHADS₂ 2,1), в том числе 5 678 (31%) старше 75 лет. Апиксабан применяли в дозе 5 мг два раза в день; сниженную

дозу 2,5 мг два раза в день назначали при наличии 2 из 3 критериев: возраст более 80 лет, масса тела до 60 кг, креатинин сыворотки выше 1,5 мг/дл (более 133 мкмоль/л). У всех больных лечение апиксабаном было ассоциировано со снижением риска инсульта и (или) СЭ на 21 % (ОР: 0,79; 95 % ДИ: 0,66–0,95; $p = 0,01$) и большого кровотечения на 31 % (ОР: 0,69; 95 % ДИ: 0,60–0,80; $p < 0,001$) по сравнению с варфарином. У больных в возрасте старше 75 лет апиксабан оказался столь же эффективен и снижал риск инсульта и (или) СЭ на 29 % (ОР: 0,71; 95 % ДИ: 0,53–0,95) по сравнению с варфарином. Риск большого кровотечения на фоне приема апиксабана был ниже в обеих подгруппах пациентов: у пациентов до 75 лет на 29 % (ОР: 0,71; 95 % ДИ: 0,56–0,89) и у больных старше 75 лет на 36 % (ОР: 0,64; 95 % ДИ: 0,52–0,79), чем у леченных варфарином [8, 12, 13].

В исследовании ENGAGE-AF TIMI 48 [9] принимали участие 21 105 пациентов (средний возраст 72 года; средний балл по шкале CHADS₂ 2,8), в том числе 8474 (40 %) старше 75 лет. Использовали высокую (60 мг один раз в день) и низкую (30 мг один раз в день) дозы эдоксабана; дозу уменьшали вдвое (до 30 и 15 мг один раз в день соответственно) при массе тела до 60 кг, КК 30–50 мл/мин., сопутствующем приеме верапамила, хинидина или дронедарона. У всех больных эдоксабан 60 мг снижал риск инсульта и (или) СЭ на 21 % (ОР: 0,79; 95 % ДИ: 0,63–0,99; $p < 0,001$) и большого кровотечения на 20 % (ОР: 0,80; 95 % ДИ: 0,71–0,91; $p < 0,001$) по сравнению с варфарином. У пациентов в возрасте старше 75 лет обе дозы эдоксабана не имели преимуществ перед варфарином в отношении профилактики инсульта и (или) СЭ (ОР: 0,83 [95 % ДИ: 0,66–1,04] для эдоксабана 60 мг; ОР: 1,12 [95 % ДИ: 0,91–1,37] для эдоксабана 30 мг). Риск большого кровотечения у пациентов, принимавших эдоксабан в дозах 60 и 30 мг, был ниже, чем в группе варфарина, в обеих подгруппах пациентов: до 75 лет (ОР: 0,77 [95 % ДИ: 0,64–0,93] для эдоксабана 60 мг; ОР: 0,47 [95 % ДИ: 0,38–0,58] для эдоксабана 30 мг) и старше 75 лет (ОР: 0,83

[95 % ДИ: 0,70–0,99] для эдоксабана 60 мг; ОР: 0,47 [95 % ДИ: 0,38–0,58] для эдоксабана 30 мг) [14].

В 2014 году стали доступны результаты первого мета-анализа [15], включившего 71 683 пациента с ФП из всех четырех РКИ (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48), из них 42411 человек принимали ППОАК и 29272 — варфарин. По данным мета-анализа, у всех больных терапия ППОАК снижала риск инсульта и (или) СЭ на 19 % (ОР: 0,81; 95 % ДИ: 0,73–0,91; $p < 0,001$) с тенденцией к снижению риска большого кровотечения на 14 % (ОР: 0,86; 95 % ДИ: 0,73–1,00; $p = 0,06$) по сравнению с варфарином. У больных в возрасте старше 75 лет, получавших ППОАК, риск инсульта и (или) СЭ был на 22 % ниже (ОР: 0,78; 95 % ДИ: 0,68–0,88), чем в группе варфарина, при сопоставимом риске большого кровотечения (ОР: 0,93; 95 % ДИ: 0,74–1,17).

Апиксабан — единственный из ППОАК, изученный у пациентов с ФП в двух РКИ III фазы — ARISTOTLE и AVERROES. В исследовании AVERROES [16] принимали участие пациенты, имеющие противопоказания или отказывающиеся от приема варфарина, которым назначали либо апиксабан 5 мг два раза в день (2,5 мг два раза в день при наличии 2 из 3 критериев: возраст старше 80 лет, масса тела менее 60 кг, креатинин сыворотки выше 133 мкмоль/л) либо аспирин 81–324 мг в сутки. Как и в других РКИ с ППОАК, пропорция пожилых пациентов в AVERROES оказалась существенной, поэтому это исследование предоставляет дополнительную информацию по эффективности и безопасности апиксабана у лиц пожилого возраста, укрепляя тем самым доказательную базу препарата. Всего в AVERROES включили 5599 пациентов (средний возраст 70 лет; средний балл по шкале CHADS₂ 2,0), в том числе 1898 (34 %) старше 75 лет. Исследование было прекращено досрочно из-за несомненных преимуществ апиксабана: у всех больных снижение риска инсульта и (или) СЭ составило 55 % (ОР: 0,45; 95 % ДИ: 0,32–0,62; $p < 0,001$) при сопоставимом с аспирином риске большого кровотечения (ОР: 1,13;

95 % ДИ: 0,74–1,75; $p = 0,57$). В подгруппе пациентов до 75 лет ежегодная частота инсульта и (или) СЭ была значительно ниже в группе апиксабана (2,0 против 6,1 % в группе аспирина), а снижение риска инсульта и (или) СЭ достигло 67 % (ОР: 0,33; 95 % ДИ: 0,20–0,54; $p < 0,001$). При этом эффективность апиксабана оказалась выше именно у пожилых пациентов: риск инсульта и (или) СЭ у пациентов старше 75 лет был ниже на 67 % (ОР: 0,33; 95 % ДИ: 0,18–0,56), в то время как у пациентов до 75 лет имела тенденция к снижению риска на 32 % (ОР: 0,68; 95 % ДИ: 0,42–1,08; p для взаимодействия $< 0,001$). Ежегодная частота большого кровотечения составила 2,6 и 2,2 % в группах апиксабана и аспирина соответственно (ОР: 1,21; 95 % ДИ: 0,69–2,12; $p = 0,5$).

Таким образом, анализ подгрупп всех РКИ продемонстрировал, что у пациентов в возрасте старше 75 лет дабигатран в дозе 150 мг эффективнее варфарина, но с тенденцией к повышению риска большого кровотечения; дабигатран в дозе 110 мг и ривароксабан имели схожие с варфарином показатели эффективности и безопасности; обе дозы эдоксабана были так же эффективны, как и варфарин, но более безопасны, и только апиксабан превосходил варфарин и по эффективности, и по безопасности.

В соответствии с согласительными рекомендациями экспертов Европейского кардиологического общества (ЕКО) по выбору перорального антикоагулянта у отдельных групп пациентов с неклапанной ФП [17], у лиц в возрасте старше 75 лет препаратом первого выбора является апиксабан 5 мг два раза в день (2,5 мг два раза в день при наличии двух и более критериев: возраст более 80 лет, масса тела до 60 кг, креатинин сыворотки выше 133 мкмоль/л). Второй выбор: дабигатран 110 мг два раза в день, ривароксабан 20 мг один раз в день или эдоксабан 60 мг один раз в день.

Хроническая болезнь почек

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одним из факторов риска возникновения ФП, а также фактором риска инсульта и кровотечения у пациентов с ФП, получающих анти-

Таблица 2
Снижение дозы ППОАК при нарушении функции почек [17]

ППОАК	Критерий снижения дозы	Сниженная доза
Дабигатран	КК < 50 мл/мин.	110 мг 2 раза в день*
Ривароксабан	КК < 50 мл/мин.	15 мг 1 раз в день
Апиксабан	Наличие 2 из 3 критериев: возраст ≥ 80 лет; вес ≤ 60 кг; уровень креатинина ≥ 1,5 мг/дл (≥ 133 мкмоль/л)	2,5 мг 2 раза в день
Эдоксабан	КК ≤ 50 мл/мин.	30 мг 1 раз в день

Примечание: * — в соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества [28]; ППОАК — пероральные антикоагулянты прямого действия; КК — клиренс креатинина.

коагулянтную терапию. Частота выявления ХБП, как и ФП, с возрастом увеличивается, поэтому у пожилых пациентов эти две патологии встречаются часто. Однако, несмотря на высокий риск инсульта, такие пациенты не всегда получают антикоагулянтную терапию из-за опасности геморрагических осложнений. Несмотря на то что варфарин не имеет почечного пути выведения, тем не менее была установлена взаимосвязь между величиной клиренса креатинина и частотой кровотечений на фоне его приема [18].

Отсутствие почечной экскреции позволяет назначать варфарин пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (в том числе находящимся на гемодиализе). Однако результаты наблюдательных исследований указывают на некоторые проблемы при использовании варфарина у этих пациентов. Например, проспективное когортное исследование [19], включившее 631 пациента со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин./1,73м², показало, что эти пациенты имели более низкие значения показателя TTR (Time in the Therapeutic Range — время пребывания значений МНО в терапевтическом [2,0–3,0] диапазоне), более высокий риск чрезмерной (МНО > 4,0) антикоагуляции ($p = 0,05$) и потребность в более низких поддерживающих дозах варфарина при сравнении с пациентами с СКФ > 30 мл/мин./1,73м².

Сведения об эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП и ХБП были получены в результате запланированного анализа подгрупп РКИ. Все ППОАК имеют почечный путь выведения: у дабигатрана почечная экскреция достигает 80%, у ривароксабана — 33%, у апиксабана — 27%, у эдоксабана — 50%. Была установлена взаимосвязь

между состоянием функции почек (величиной КК или СКФ) и концентрацией ППОАК в крови. Например, у пациента с КК 30 мл/мин. площадь под кривой для концентрации дабигатрана в крови в 3,2 раза больше, чем при КК 80 мл/мин. [20]. Именно эта взаимосвязь положена в основу рекомендации для снижения дозы ППОАК при нарушении функции почек (табл. 2) [17].

Возможности применения ППОАК у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (в том числе находящихся на гемодиализе) в РКИ не изучены, поскольку пациентов с IV–V стадией ХБП в них не включали. Так, в исследованиях RE-LY, ROCKET AF и ENGAGE-AF TIMI 48 критерием исключения являлась величина КК менее 30 мл/мин., а в ARISTOTLE и AVERROES — КК менее 25 мл/мин. или уровень креатинина сыворотки выше 2,5 мг/дл. Однако в эти исследования включили достаточное количество пациентов с ХБП III стадии (КК 30–49 мл/мин.). В 3 из 4 РКИ протокол исследования регламентировал снижение дозы ППОАК у таких пациентов.

В исследовании RE-LY [6] участвовали 3505 пациентов с ХБП III стадии, которые принимали дабигатран 150 или 110 мг два раза в день (протокол исследования не предусматривал снижения дозы у пациентов с нарушением функции почек). Анализ подгрупп показал, что у пациентов с ХБП III стадии дабигатран 150 мг два раза в день значительно снижал частоту инсульта и (или) СЭ (1,5 против 2,8% в год; $p < 0,01$) при подобной частоте большого кровотечения (5,44 против 5,51% в год; $p = 0,12$) по сравнению с варфарином [6, 21].

В ROCKET AF [7] принимали участие 2950 пациентов с ХБП III ста-

дии, которые получали сниженную дозу ривароксабана (15 мг один раз в день). Рекомендация по снижению дозы ривароксабана была основана на исследованиях концентрации препарата в плазме крови, продемонстрировавших увеличение концентрации ривароксабана на 23–30% у пациентов с КК 30–49 мл/мин. В подгруппе пациентов с ХБП III стадии ривароксабан в дозе 15 мг существенно снижал частоту инсульта и (или) СЭ (1,7 против 2,2% в год; $p < 0,001$) при сопоставимой частоте большого кровотечения (4,49 против 4,70% в год; $p = 0,5$) по сравнению с варфарином [22].

Пациенты с ХБП были включены в оба РКИ с апиксабаном. Так, в исследовании AVERROES [16] участвовали 1697 пациентов с КК 25–50 мл/мин. Обычная доза апиксабана составила 5 мг два раза в день; дозу снижали до 2,5 мг два раза в день при наличии любых 2 из 3 критериев: возраст более 80 лет, масса тела до 60 кг, креатинин сыворотки выше 1,5 мг/дл (более 133 мкмоль/л). Важно отметить, что повышение креатинина сыворотки при отсутствии двух других критериев не являлось основанием для снижения дозы апиксабана, поэтому пациенты с КК 25–50 мл/мин. могли получать апиксабан в дозе как 2,5, так и 5,0 мг два раза в день. В подгруппе пациентов с КК 30–49 мл/мин. частота инсульта и (или) СЭ была значительно ниже в группе апиксабана (2,5 против 5,8% в год; $p < 0,001$) при сопоставимой частоте большого кровотечения (3,2 против 2,5% в год; $p = 0,9$) по сравнению с аспирином [21].

В исследовании ARISTOTLE [8, 23] включили 3017 пациентов с КК 25–50 мл/мин. Критерии для снижения дозы апиксабана соответствовали таковым в AVERROES. У пациентов с КК 25–50 мл/мин. частота инсульта

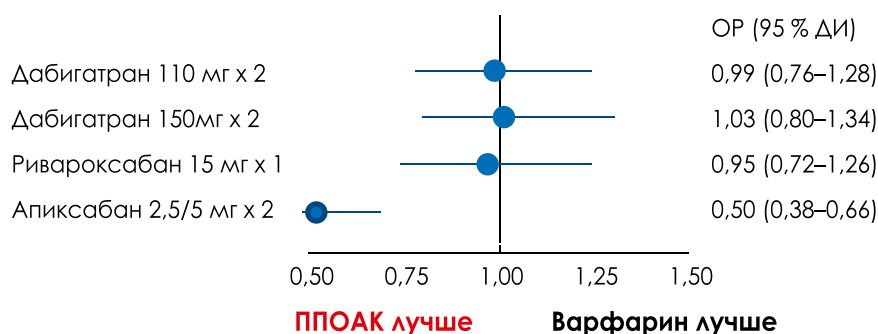


Рисунок 1. Риск большого кровотечения у пациентов с ФП и нарушением функции почек (КК <50 мл/мин) по данным субанализа РКИ [6, 8, 22].

Примечания: ППОАК — пероральные антикоагулянты прямого действия; КК — клиренс креатинина; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

и (или) СЭ в группе апиксабана была сопоставима с таковой варфарина (1,3 против 2,1 % в год; $p = 0,4$), тогда как частота большого кровотечения оказалась в два раза ниже в группе апиксабана (3,2 против 6,4 % в год; $p = 0,03$). В оба исследования с апиксабаном также включили небольшое количество пациентов с КК 15–29 мл/мин. (270 человек в ARISTOTLE и 70 — в AVERROES), но эти данные не были опубликованы.

По данным резюмирующего документа Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) [24], в исследовании ENGAGE-AF TIMI 48 у больных с КК выше 80 мл/мин., принимавших эдоксабан в дозе 60 мг,

была выявлена тенденция к повышению риска инсульта и (или) СЭ (ОР: 1,10; 95 % ДИ: 0,58–2,12) по сравнению с варфарином. Причем у пациентов с высоким нормальным КК (более 95 мл/мин.) эдоксабан значительно уступал варфарину по эффективности: риск инсульта и (или) СЭ у принимавших эдоксабан оказался в 2,2 раза выше (ОР: 2,16; 95 % ДИ: 1,17–3,97). У больных с КК 50–80 мл/мин. частота инсульта и (или) СЭ в группе эдоксабана была сопоставима с таковой варфарина (1,49 против 2,17 % в год). У пациентов с КК 30–50 мл/мин. частота инсульта и (или) СЭ в группах эдоксабана и варфарина также была подобна (2,34 против 2,70 % в год). Данные по влиянию эдоксабана

на риск большого кровотечения в зависимости от величины КК не представлены [9].

Поскольку в РКИ не включали пациентов с КК менее 25–30 мл/мин., эффективность и безопасность ППОАК у этой категории пациентов неизвестны. Поэтому в отсутствии доказательной базы у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и находящихся на гемодиализе рекомендуется использовать варфарин [25, 26], а не ППОАК. Однако FDA одобрила применение апиксабана у пациентов, находящихся на гемодиализе, на основании фармакодинамического и фармакокинетического исследования [27]. Нужно отметить, что в нашей стране разрешено применять ривароксабан и апиксабан у больных с КК 15–29 мл/мин., а дабигатран — только при КК выше 30 мл/мин.

Таким образом, анализ подгрупп РКИ показал, что у больных с ФП и ХБП III стадии эффективность ППОАК в отношении предотвращения инсульта и (или) СЭ как минимум не уступала таковой варфарина (за исключением эдоксабана в дозе 60 мг у пациентов с КК более 95 мл/мин.). Дабигатран и ривароксабан не имели преимуществ перед варфарином по безопасности (дабигатран снижал риск большого кровотечения только у пациентов с КК более 80 мл/мин. вне зависимости от дозы). Только апиксабан оказался безопаснее варфарина в отношении снижения риска большого кровотечения у больных со сниженной функцией почек (рис. 1).

Эксперты ЕКО [28] рекомендуют у всех пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, оценивать функцию почек (посредством определения креатинина сыворотки или клиренса креатинина) для выявления ХБП и необходимости коррекции дозы антикоагулянта. Дозы ППОАК в зависимости от величины КК представлены на рис. 2 [29].

В соответствии с рекомендациями экспертов ЕКО по выбору перорального антикоагулянта у отдельных групп пациентов с неклапанной ФП [17], пациентам с ФП и III стадией ХБП (КК 30–49 мл/мин.) могут быть назначены апиксабан 5 мг два раза в день (2,5 мг два раза в день при наличии одного и более дополнительных критерия: возраст более

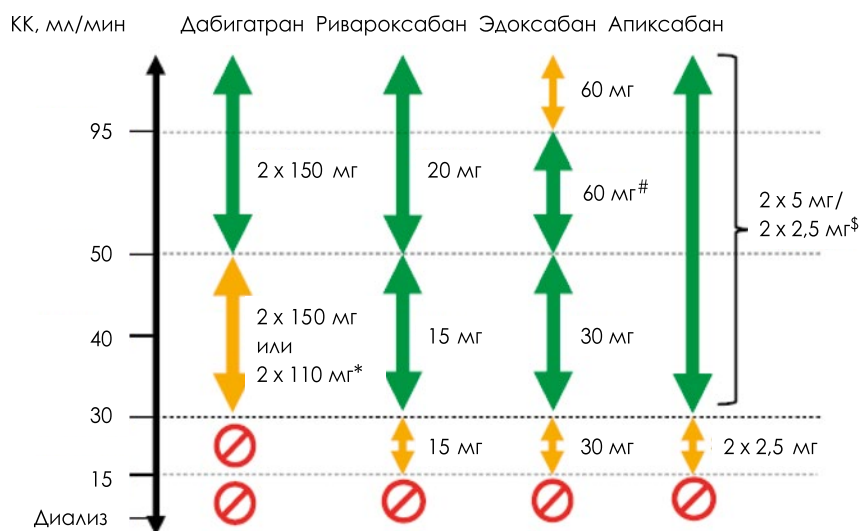


Рисунок 2. Дозирование ППОАК в зависимости от величины клиренса креатинина [29].

Примечания: КК — клиренс креатинина; красный цвет — не рекомендовано; желтый цвет — применять с осторожностью; зеленый цвет — рекомендовано; * — 110 мг x 2 раза в день у больных с высоким риском кровотечения; # — могут применяться другие критерии снижения дозы (вес ≤ 60 кг, сопутствующая терапия мощным ингибитором Р-гликопротеина; \$ — 2,5 мг x 2 раза в день только при наличии как минимум 2 из 3 критериев (возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин ≥ 133 мкмоль/л).

80 лет, масса тела до 60 кг, креатинин сыворотки выше 133 мкмоль/л), ривароксабан 15 мг один раз в день или эдоксабан 30 мг один раз в день. Второй выбор: дабигатран 110 мг два раза в день. Не рекомендованы: дабигатран 150 мг два раза в день, ривароксабан 20 мг один раз в день или эдоксабан 60 мг один раз в день.

Высокий риск желудочно-кишечного кровотечения

Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) — серьезная проблема у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты, особенно у лиц пожилого возраста, поскольку риск ЖКК у них выше, чем у молодых людей. Систематические обзоры, РКИ и наблюдательные исследования продемонстрировали увеличение риска большого ЖКК на 25–30 % на фоне терапии ППОАК по сравнению с варфарином. Так, в вышеупомянутом мета-анализе четырех РКИ [15] было показано, что терапия ППОАК ассоциируется с повышением риска большого ЖКК на 25 % (ОР: 1,25; 95 % ДИ: 1,01–1,55; $p = 0,043$).

В исследовании RE-LY [6] лечение дабигатраном 150 мг два раза в день было ассоциировано с повышением риска большого ЖКК на 50 % (ОР: 1,50; 95 % ДИ: 1,19–1,89; $p < 0,001$) по сравнению с варфарином, а риск ЖКК у получавших дабигатран 110 мг два раза в день оказался сопоставим с таковым варфарина (ОР: 1,10; 95 % ДИ: 0,86–1,41; $p = 0,43$). При этом повышение риска большого ЖКК было характерно только для пожилых пациентов (ОР: 1,79, 95 % ДИ: 1,35–2,37 для пациентов старше 75 лет; ОР: 1,19, 95 % ДИ: 0,87–1,63 для пациентов до 75 лет; p для взаимодействия = 0,06) [11], а также для ЖКК из нижних, но не верхних отделов ЖКТ [11].

Большинство постмаркетинговых исследований подтвердили результаты, полученные в RE-LY. В американском наблюдательном исследовании базы данных Medicare [30] у леченных дабигатраном (объединенный анализ доз 150 и 75 мг) выявили повышение риска большого ЖКК на 28 % по сравнению с варфарином. При этом повышенный риск ЖКК на фоне приема дабигатрана был обнаружен у женщин

старше 75 лет и мужчин старше 85 лет. Анализ базы данных US Veteran's Affairs (объединенный анализ обеих доз дабигатрана) показал повышение частоты большого ЖКК среди пациентов, получавших варфарин и переключившихся на лечение дабигатраном, по сравнению с пациентами, продолжившими прием варфарина [31]. В двух американских популяционных когортных исследованиях [32, 33] было установлено, что риск большого ЖКК на фоне лечения дабигатраном увеличивается в основном у пациентов старше 75 лет. Однако два датских наблюдательных исследования [34, 35] не подтвердили повышения риска большого ЖКК у пациентов, получавших дабигатран. Гонконгское исследование [36] показало, что риск ЖКК на фоне терапии дабигатраном был ниже у пациентов, получавших гастропротекторы.

В исследовании ROCKET AF [7] частота большого ЖКК была выше в группе ривароксабана, чем в группе варфарина (3,2 против 2,2%; $p < 0,001$), однако частота жизнеугрожающих и фатальных ЖКК в этих двух группах оказалась схожей [37]. Риск большого ЖКК в группе ривароксабана был на 61 % выше (ОР: 1,61; 95 % ДИ: 1,30–1,99), чем в группе варфарина. Как и в RE-LY, в ROCKET AF более высокий риск ЖКК на фоне приема ривароксабана был отмечен у больных в возрасте старше 75 лет [11]. Это взаимодействие между возрастом и риском большого ЖКК впоследствии было подтверждено в популяционном когортном исследовании [32]. В отличие от дабигатрана, у пациентов, получавших ривароксабан, частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ была выше, чем из нижних [38]. Однако в двух исследованиях [39, 40] не выявили увеличения риска большого ЖКК у леченных ривароксабаном по сравнению с варфарином.

В отличие от дабигатрана и ривароксабана, апиксабан не повышал риск большого ЖКК. Исследование ARISTOTLE [8] продемонстрировало сопоставимый риск большого ЖКК в группах апиксабана и варфарина (ОР: 0,89; 95 % ДИ: 0,70–1,15; $p = 0,37$).

В исследовании ENGAGE-AF TIMI 48 [9] риск большого ЖКК оказался на 23 % выше в группе эдоксабана

60 мг (ОР: 1,23; 95 % ДИ: 1,02–1,50; $p = 0,03$) по сравнению с варфарином. При этом риск кровотечения из верхних (ОР: 1,27; 95 % ДИ: 0,99–1,63; $p = 0,06$) и нижних (ОР: 1,20; 95 % ДИ: 0,89–1,61; $p = 0,23$) отделов ЖКТ был сопоставим. Лечение эдоксабаном в дозе 30 мг, напротив, было ассоциировано со снижением риска большого ЖКК на 33 % (ОР: 0,67; 95 % ДИ: 0,53–0,83; $p < 0,001$) по сравнению с варфарином.

Представляют интерес результаты недавно опубликованного крупного ретроспективного популяционного исследования реальной клинической практики [41], в котором оценили влияние дабигатрана, ривароксабана и апиксабана на риск большого ЖКК. В этом исследовании участвовали пациенты с ФП, которые принимали дабигатран, ривароксабан или апиксабан с октября 2010-го по февраль 2015 года. Особенностью этого исследования является прямой сравнительный анализ ППОАК: дабигатран сравнили с ривароксабаном ($n = 31\,574$) и апиксабаном ($n = 13\,084$), ривароксабан сравнили с апиксабаном ($n = 13\,130$). Среди всех пациентов в группе ривароксабана риск большого ЖКК был выше на 20 % (ОР: 1,20; 95 % ДИ: 1,00–1,45), чем в группе дабигатрана. В группе апиксабана риск большого ЖКК был ниже на 61 % при сравнении с дабигатраном (ОР: 0,39; 95 % ДИ: 0,27–0,58; $p < 0,001$) и на 67 % — при сравнении ривароксабаном (ОР: 0,33; 95 % ДИ: 0,22–0,49; $p < 0,001$). В подгруппе пациентов старше 75 лет у принимавших ривароксабан риск большого ЖКК был практически таким же, как и у получавших дабигатран (ОР: 1,06; 95 % ДИ: 0,84–1,34), а в группе апиксабана риск большого ЖКК был ниже на 55 % (ОР: 0,45; 95 % ДИ: 0,25–0,71) при сравнении с дабигатраном и на 61 % (ОР: 0,39; 95 % ДИ: 0,25–0,61) при сравнении с ривароксабаном. Таким образом, это исследование показало, что апиксабан имеет наиболее благоприятный профиль безопасности в отношении риска большого ЖКК, а ривароксабан — наименее благоприятный как среди всех больных, так и в подгруппе пожилых пациентов.

В соответствии с согласительными рекомендациями экспертов ЕКО по выбору перорального антикоагу-

Таблица 3
Классификация лекарственных препаратов в соответствии с критериями FORTA [44]

Класс FORTA	Характеристика
Класс A (A-absolutely)	Обязательный (рекомендуемый) препарат Четкое преимущество при определении соотношения эффективности и безопасности является доказанным у пожилых пациентов при данном показании
Класс B (B-beneficial)	Препараты с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых людей, но имеющие некоторые ограничения при оценке эффективности или безопасности
Класс C (C-areful)	Препараты с сомнительным профилем эффективности и безопасности Следует избегать их назначения (или исключать из листа назначения при наличии слишком большого числа лекарств) из-за отсутствия преимуществ или возможных побочных эффектов Рассмотреть или найти альтернативу
Класс D (D-on't)	Препараты, назначения которых пожилым пациентам следует избегать В первую очередь исключать из листа назначений Рассмотреть или найти альтернативу

лянта у отдельных групп пациентов с неклапанной ФП [17], у пациентов с высоким риском ЖКК препаратами первого выбора могут быть апиксабан 5 мг два раза в день или дабигатран 110 мг два раза в день. Второй выбор: дабигатран 150 мг два раза в день, ривароксабан 20 мг один раз в день или эдоксабан 60 мг один раз в день.

Система FORTA

Пожилым возрасту характеризуется рядом особенностей, таких как возрастные изменения в системе гемостаза, снижение функции печени и почек, высокий риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений, когнитивные нарушения, частые падения, высокий риск падений, синдром старческой астении или «хрупкости», низкая приверженность лечению, полипрагмазия и межлекарственные взаимодействия, сенсорный дефицит и т.д. Все эти особенности оказывают существенное влияние как на эффективность, так и (в большей степени) безопасность лечения, однако никак не учтены в действующих рекомендациях, в связи с чем профессиональные медицинские сообщества многих стран в последнее время стали разрабатывать стратегии оптимального назначения лекарств пожилым пациентам. Так, в 2008 году в Германии была предложена система FORTA (Fit-for-The-Aged), которая основывается на принципах доказательной медицины с учетом данных реальной клинической практики и предлагает определенные принципы лекарственной терапии в зависимости от возраста пациентов. Цель системы FORTA — индивидуализация лечения на осно-

Таблица 4
Класс FORTA для пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с ФП [45]

Препарат	Класс FORTA
Аценокумарол	C
Флюиндион	C
Фенпрокумон	C
Варфарин	B
Дабигатран (низкая доза)	B
Дабигатран (высокая доза)	B
Эдоксабан (высокая доза)	(A) B
Ривароксабан	B
Апиксабан	A

вании клинических характеристик больного с учетом возможных ошибок (пропуск приема препарата и т.д.) при использовании лекарственных средств, наиболее часто назначаемых пожилым пациентам [42, 43]. В зависимости от того, насколько тот или иной препарат подходит для использования в пожилом возрасте, выделяют четыре класса FORTA (табл. 3) [44].

В 2016 году в список препаратов, часто назначаемых пожилым пациентам, были внесены пероральные антикоагулянты. Ключевые положения, касающиеся применения антикоагулянтов у лиц пожилого возраста, представлены в консенсусном документе OAC-FORTA 2016 [45]:

- целесообразность назначения антикоагулянтов для длительного лечения ФП в пожилом возрасте до сих пор не определена;
- используя структурированный всесторонний литературный поиск и метод Дельфи (Delphi), междисциплинарная группа экспертов

оценила возможность применения пероральных антикоагулянтов для длительного лечения ФП у пожилых пациентов в отношении эффективности, переносимости и безопасности;

- у пожилых людей ППОАК и варфарин считают полезными или очень полезными, тогда как «старые» АВК следует использовать с осторожностью в связи с отсутствием доказательной базы;
- доказательная база для применения антикоагулянтов у пожилых людей в отношении гериатрических синдромов очень ограничена.

Рассмотрев доступные данные по эффективности и безопасности восьми пероральных антикоагулянтов, использующихся в Европе, междисциплинарный совет из 10 экспертов утвердил документ, в котором присвоил каждому из препаратов соответствующий класс FORTA (табл. 4). Три «старых» антагониста витамина К (фенпрокумон, флюиндион и аценокумарол) были отнесены к классу FORTA-C. По мнению экспертов, назначения данных препаратов у пожилых пациентов следует избегать. Варфарин и все ППОАК были классифицированы как полезные (класс FORTA-B) или очень полезные (класс FORTA-A) для пожилых пациентов. Совет из 10 экспертов единогласно признал, что апиксабан имеет наилучший профиль безопасности среди всех ППОАК. Мнения экспертов в отношении высокой дозы эдоксабана первоначально разделились: пять экспертов присвоили эдоксабану класс FORTA-A и другие пять — FORTA-B. Однако при

Таблица 5
Эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с варфарином
и другими ППОАК у пожилых пациентов с неклапанной ФП [46]

	Апиксабан против варфарина		Апиксабан против дабигатрана		Апиксабан против ривароксабана	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Инсульт и (или) системные эмболии						
Любое событие	0,65 (0,51–0,63)	< 0,001	0,78 (0,51–1,21)	0,27	0,72 (0,55–0,93)	0,003
Ишемический инсульт	0,63 (0,48–0,83)	< 0,001	0,77 (0,46–1,29)	0,32	0,67 (0,49–0,92)	0,012
Геморрагический инсульт	0,66 (0,39–1,12)	0,13	1,10 (0,43–2,85)	0,84	0,87 (0,50–1,53)	0,630
СЭ	1,31 (0,46–3,80)	0,62	0,50 (0,09–2,70)	0,42	1,19 (0,36–3,94)	0,780
Большое кровотечение						
Любое событие	0,53 (0,45–0,63)	< 0,001	0,82 (0,59–1,14)	0,23	0,49 (0,41–0,59)	< 0,001
Внутричерепное кровоизлияние	0,71 (0,43–1,17)	0,18	0,98 (0,39–2,45)	0,97	0,99 (0,58–1,69)	0,960
ЖКК	0,53 (0,42–0,66)	< 0,001	0,68 (0,44–1,04)	0,08	0,43 (0,33–0,54)	< 0,001
Другое	0,48 (0,37–0,62)	< 0,001	0,84 (0,48–1,45)	0,52	0,51 (0,38–0,68)	< 0,001

Примечание: ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; СЭ — системные эмболии; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение.

повторном голосовании голоса распределились уже по-другому: четыре эксперта отнесли эдоксабан к классу FORTA-A и шесть — FORTA-B. При этом эксперты отмечают, что между классами FORTA-A и FORTA-B нет строгих различий по преимуществам и недостаткам препаратов.

Исследования реальной клинической практики подтвердили эффективность и безопасность апиксабана у пожилых людей. Результаты одной из таких работ были опубликованы в 2017 году [46]. В этом ретроспективном наблюдательном когортном исследовании участвовали 35 857 пациентов с ФП в возрасте ≥ 65 лет. Доля пациентов, принимавших варфарин, составила 39,2%, апиксабан — 23%, дабигатран — 6,9%, ривароксабан — 30,9%. Апиксабан сравнили с дабигатраном ($n = 4654$), ривароксабаном ($n = 13620$) и варфарином ($n = 14214$), для чего каждому пациенту, получавшему апиксабан, была подобрана соответствующая пара из других групп, полностью сопоставимая по основным клиническим характеристикам. По сравнению с варфарином лечение апиксабаном снижало риск любого инсульта и (или) СЭ на 35%, ишемического инсульта — на 37%, любого большого кровотечения — на 47%, большого ЖКК — на 47%, другого (кроме ЖКК и внутричерепного) большого кровотечения — на 52% (табл. 5). По сравнению с ривароксабаном лечение апиксабаном снижало риск любого инсульта и (или) СЭ на 28%, ишемического инсульта — на 33%, любого

большого кровотечения — на 51%, большого ЖКК — на 57%, другого большого кровотечения — на 49% (табл. 5). Эффективность и безопасность апиксабана и дабигатрана оказались сопоставимы, но в группе апиксабана была выявлена тенденция к снижению риска большого ЖКК (табл. 5).

В другом крупном ретроспективном исследовании реальной клинической практики [47], результаты которого также были опубликованы в 2017 году, проанализировали 913 165 медицинских карт пациентов с ФП, получавших апиксабан или варфарин, среди которых выбрали 76 940 карт, соответствующих критериям включения. Сформировали две группы пациентов, сопоставимых по всем исследуемым параметрам, с равным количеством участников в каждой группе ($n = 38470$). Среди всех пациентов риск инсульта и (или) СЭ в группе апиксабана был ниже на 33% (ОР: 0,67; 95% ДИ: 0,59–0,76; $p < 0,001$), риск геморрагического инсульта — ниже на 30% (ОР: 0,70; 95% ДИ: 0,50–0,99; $p = 0,041$), чем в группе варфарина. В подгруппе пациентов старше 75 лет получили похожие результаты: в группе апиксабана риск инсульта и (или) СЭ был ниже на 38% (ОР: 0,62; 95% ДИ: 0,52–0,73), риск большого кровотечения — на 35% (ОР: 0,65; 95% ДИ: 0,57–0,73). Таким образом, исследования реальной клинической практики подтвердили данные об эффективности и безопасности апиксабана, полученные в РКИ, в том числе и у пожилых пациентов.

Заключение

Лечение пожилых пациентов с ФП зачастую представляет собой непростую задачу из-за высокого риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений, а также целого ряда особенностей, свойственных пожилому возрасту, которые могут оказывать влияние как на эффективность, так и безопасность антикоагулянтной терапии. Несмотря на то что у пожилых пациентов риск инсульта преобладает над риском кровотечения, в связи с чем для длительного лечения важно подобрать антикоагулянт с доказанной высокой эффективностью в отношении профилактики инсульта и (или) СЭ, вопросам безопасности лечения следует уделять не меньшее внимание. В настоящее время в нашей стране в арсенале врача имеются четыре пероральных антикоагулянта: варфарин, дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Исследования показали, что все они обладают достаточной эффективностью и приемлемой безопасностью, однако складывается впечатление, что у пожилых пациентов апиксабан все же является более безопасным препаратом и при сопоставимой эффективности может иметь преимущества перед другими ППОАК, особенно при нарушении функции почек и высоком риске ЖКК.

Список литературы

1. Go A. S., Hylek E. M., Phillips K. A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001; 285 (18): 2370–2375.

2. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110 (9): 1042–1046.
3. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129 (3): e28–e292.
4. Hylek E.M., D'Antonio J., Evans-Molina C. et al. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006; 37 (4): 1075–1080.
5. Mant J., Hobbs F., Fletcher K. et al., on Behalf of the BAFTA Investigators. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493–503.
6. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361 (12): 1139–1151.
7. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (10): 883–891.
8. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (11): 981–992.
9. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369 (22): 2093–2104.
10. Turagam M.K., Velagapudi P., Flaker G.C. Stroke prevention in the elderly atrial fibrillation patient with comorbid conditions: focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1431–1444.
11. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M. 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): 138–146.
12. Halvorsen S., Atar D., Yang H. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 35 (28): 1864–1872.
13. Lopes R.D., Al-Khatib S.M., Wallentin L. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380 (9855): 1749–1758.
14. Toda Kato E., Giugliano R.P., Ruff C.T. et al. Abstract 16612: Efficacy and Safety of Edoxaban for the Management of Elderly Patients With Atrial Fibrillation: Engage AF-TIMI 48. *Circulation* 2014; 130: A16612.
15. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383 (9921): 955–962.
16. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364 (9): 806–817.
17. Deiner H.-C., 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): 860–868.
18. Reinecke H., Brand E., Mesters R. et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 705–711.
19. Limdi N.A., Beasley T.M., Baird M.F. et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (4): 912–921.
20. Pradaxa® (dabigatran etexilate mesylate) capsules for oral use [prescribing information] Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; 2015.
21. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Gao P. et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21 (6): 429–435.
22. Fox K.A., Piccini J.P., 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): 2387–2394.
23. Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L. et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33 (22): 2821–2830.
24. US Food and Drug Administration. FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC) FDA; 2014. [Accessed July 20, 2015]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM420704.pdf>.
25. Chan K.E., Edelman E.R., Wenger J.B. et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015; 131: 972–979.
26. Shah M., Avgil Tsadok M., Jackevicius C.A. et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014; 129: 1196–1203.
27. Eliquis® (apixaban) tablets for oral use [prescribing information] Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb; 2012.
28. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37 (38): 2893–2962.
29. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018 Mar 17. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
30. Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M. et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015; 131: 157–164.
31. Vaughan Sarrazin M.S., 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: 1179–1185.
32. Abraham N.S., Singh S., Alexander G.C. et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015; 350: h1857.
33. Chang H.Y., Zhou M., Tang W. et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015; 350: h1585.
34. Larsen T.B., Gorst-Rasmussen A., Rasmussen L.H. et al. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med* 2014; 127: 650–656.
35. Larsen T.B., Rasmussen L.H., Skjoth F. et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2264–2273.
36. Chan E.W., Lau W.C., Leung W.K. et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology* 2015; 149: 586–595.
37. Goodman S.G., Wojdyla D.M., Piccini J.P. et al., Investigators RA. Factors associated with major bleeding events: insights 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* 2014; 63: 891–900.
38. Piccini J.P., Garg J., Patel M.R. et al., Investigators RA. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 1873–1880.
39. Hori M., Matsumoto M., Tanahashi N. et al., J-ROCKET AF Study investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation — the J-ROCKET AF study. *Circ J* 2012; 76: 2104–2111.
40. Laliberte F., Cloutier M., Nelson W.W. et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1317–1325.
41. Abraham N.S., Noseworthy P.A., Yao X. et al. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology* 2017; 152: 1014–1022.
42. Wehling M. Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA) [in German]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 2289–2291.
43. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: fit for the aged. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 560–561.
44. Kuhn-Thiel A.M., Weis C., Wehling M. FORTA authors/expert panel members. Consensus validation of the FORTA (Fit for The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging* 2014; 31 (2): 131–140.
45. Wehling M., Collins R., Gil V.M. et al. Appropriateness of oral anticoagulants for the long-term treatment of atrial fibrillation in older people. Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging* 2017; 34 (7): 499–507.
46. Deitelzweig S., Luo X., Gupta K. et al. Comparison of effectiveness and safety of treatment with apixaban vs. other oral anticoagulants among elderly nonvalvular atrial fibrillation patients Current Medical Research and Opinion 2017; 33 (10): 1745–1754.
47. Li X., Deitelzweig S., Keshishian A. et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in «real-world» clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost* 2017; 117: 1072–1082.

Статья подготовлена при поддержке компании «Пфайзер».

В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от мнения компании «Пфайзер».

