

doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-9-16



Обзорная статья/Review article

Фибрилляция предсердий у пожилых пациентов. Особенности использования ривароксабана

А.Д. Эрлих, ORCID: 0000-0003-0607-2673, e-mail: alexeyerlikh@gmail.com

Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Москвы; 123001, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2

Резюме

Проблема антикоагулянтного лечения пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) является очень актуальной для ежедневной медицинской практики, так как, с одной стороны, доля пожилых пациентов среди тех, у кого имеется ФП, постоянно возрастает, а с другой, несомненно то, что лечение пожилых сопряжено с множеством проблем, связанных с большим числом осложнений. В этом материале рассматриваются вопросы выбора оптимальной антикоагулянтной терапии пожилых пациентов с ФП и делается акцент на использование ривароксабана. Данные клинических исследований показывают, что ривароксабан является одним из оптимальных препаратов выбора именно для лечения пожилых пациентов. Так, сравнительный метаанализ безопасности различных не-витамин-К-ассоциированных оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов ≥ 75 лет (при ФП и тромбозе глубоких вен) показал, что прием ривароксабана в сравнении с варфарином был связан с почти двукратной достоверно меньшей частотой развития фатальных кровотечений (ОР 0,53; 95% ДИ 0,30–0,93; $p = 0,03$). По данным исследования ROCKET-AF, у пожилых пациентов прием ривароксабана по профилю эффективности и безопасности был сопоставим с варфарином. Так как у пожилых пациентов с ФП распространена почечная дисфункция, вопросы безопасности являются очень важными. Известно, что в исследовании ROCKET-AF применение ривароксабана у пациентов с умеренной почечной дисфункцией было ассоциировано с меньшей, чем на варфарине, частотой фатальных кровотечений (0,28 vs. 0,74 на 100 пациентов/год; ОР 0,39; 95% ДИ 0,15–0,99; $p = 0,047$). Учитывая высокую вероятность развития обострения ИБС у пожилых пациентов с ФП, им необходим антикоагулянт, максимально защищающий от острых коронарных осложнений. В метаанализе 28 рандомизированных исследований с НОАК только ривароксабан был связан со значимым снижением риска инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома на 22% в сравнении с другими препаратами контроля. В заключение можно утверждать, что ривароксабан может быть хорошим выбором антикоагулянтного лечения именно для пожилых пациентов с ФП, особенно с учетом его профиля эффективности и безопасности и приверженности пациентов к терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянт, не-витамин-К-ассоциированные оральные антикоагулянты, ривароксабан, пожилые пациенты, почечная дисфункция, приверженность, безопасность

Для цитирования: Эрлих А.Д. Фибрилляция предсердий у пожилых пациентов. Особенности использования ривароксабана. *Атеротромбоз*. 2020;(1):9–16. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-9-16.

Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР». Поддержка не повлияла на результаты исследования.

Atrial fibrillation in elderly patients. Features of using rivaroxaban

Alexey D. Ertikh, ORCID: 0000-0003-0607-2673, e-mail: alexeyerlikh@gmail.com

City Clinical Hospital No. 29 them. NE Bauman of Moscow Health Department; 2, Gospitalnaya Ploshchad, Moscow, 123001, Russia

Abstract

The problem of anticoagulant treatment of elderly patients with atrial fibrillation (AF) is very topical for everyday medical practice because, on the one hand, the proportion of elderly patients among those who have AF is constantly increasing, and, on the other hand, there is no doubt that treatment of elderly patients involves many problems associated with a large number of complications. This material reviews the choice of optimal anticoagulant therapy for older AF patients and focuses on the use of rivaroxaban. Clinical research data show that rivaroxaban is one of the optimal drugs of choice for older patients. Thus, a comparative meta-analysis of the safety of various non-vitamin-K oral anticoagulants (NOAC) in patients of ≥ 75 years of age (in AF and deep vein thrombosis) showed that administration of rivaroxaban in comparison with warfarin was associated with an almost twofold significantly lower frequency of fatal bleedings (HR 0.53; 95% CI 0.30–0.93; $p = 0.03$). According to the ROCKET-AF study, intake of rivaroxaban in elderly patients was comparable in efficiency and safety profile to warfarin. Since renal dysfunction is

common in older patients with AF, safety issues are very important. In a ROCKET-AF study, the use of rivaroxaban in patients with moderate renal dysfunction was known to be associated with a lower frequency of fatal bleeding (0.28 vs. 0.74 per 100 patients/year; HR 0.39; 95% CI 0.15–0.99; $p = 0.047$) than that of warfarin. Given the high probability of development of exacerbation of IHD in elderly patients with AF, they need an anticoagulant that maximally protects them from acute coronary complications. In the meta-analysis of 28 randomized trials with NOAC, only rivaroxaban was associated with a significant reduction by 22% in the risk of myocardial infarction and acute coronary syndrome compared to other control drugs. In conclusion, it can be stated that rivaroxaban may be a good choice for anticoagulant treatment specifically for elderly patients with AF, especially given its efficacy and safety profile and the adherence of patients to therapy.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulant, non-vitamin-K oral anticoagulants, rivaroxaban, elderly patients, kidney dysfunction, adherence, safety

For citation: Erlikh A.D. Atrial fibrillation in elderly patients. Features of using rivaroxaban. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(1):9–16. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-9-16.

Conflict of interest: the publication was prepared with the support of Bayer AG. Support did not affect the study results.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема адекватного и полноценного ведения фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов старших возрастных групп (≥ 75 лет) является одной из самых актуальных в современной кардиологии. Эта актуальность обусловлена, во-первых, высокой распространенностью ФП у пожилых людей [1]. Хорошо известно, что доля лиц с ФП в популяции прямо пропорциональна возрасту, и в группе 75 лет и старше составляет около 9–10% [2]. Много пожилых пациентов с ФП и в России. Так, например, по данным исследования РЕКВАЗА, средний возраст пациентов с ФП составил 72 года [3]. Во-вторых, актуальность проблемы лечения пожилых пациентов с ФП, в первую очередь касающаяся выбора полноценного антикоагулянтного лечения, обусловлена большой сложностью и неоднозначностью выбора лечения этой группы пациентов. Хорошо известно, что пожилые пациенты с ФП отличаются особенно высоким риском инсульта (как минимум лишний балл по шкале CHA2DS2-VASc из-за возраста ≥ 75 лет), высоким риском коронарных осложнений, высокой встречаемостью почечной дисфункции и высоким риском ее развития, а также значительной частотой когнитивных нарушений и нередко «хрупкостью» [4–5].

В этом контексте наиболее важной частью лечения становится выбор оптимальной дозы

антикоагулянта для каждого пожилого пациента с ФП с обязательным учетом особенностей этого конкретного пациента.

НЕОБХОДИМОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ФП

Так как в настоящем материале будет сделан акцент на особенностях применения антикоагулянтов у пожилых пациентов с ФП, хочется начать с ответа на относительно провокационный вопрос: а нужны ли вообще антикоагулянты очень пожилым пациентам с ФП? Не будет ли их назначение/использование более опасным для них из-за повышения вероятности развития различных кровотечений, в том числе внутричерепных (ВЧК)?

Когда этот вопрос задали себе ученые из Тайваня, они провели ретроспективный анализ данных страховых компаний с 1996 по 2011 г. («эра до не-витаминов-К-ассоциированных оральных антикоагулянтов – НОАК») и с 2012 по 2015 гг. («эра НОАК»), в котором оценивали частоту ишемических инсультов и ВЧК у пациентов 90 лет и старше ($n > 15,5$ тысяч). Было выявлено, что у пациентов с ФП частота ишемического инсульта была значимо выше, чем у пациентов без ФП (5,8% vs. 3,0%; относительный риск [ОР] 1,93; 95% доверительный интервал 1,74–2,14), при статистически

незначимом различии по частоте ВЧК (0,54% vs. 0,97%; ОР 0,85; 95% ДИ 0,66–1,09). При этом было показано, что использование варфарина у пациентов с ФП 90 лет и старше было ассоциировано с достоверным снижением риска развития ишемического инсульта, но не увеличивало риск ВЧК по сравнению с антиагрегантом. Анализ также выявил, что в более поздний период («эру НОАК») использование любого НОАК по сравнению с варфарином у пациентов 90 лет и старше было ассоциировано со значимо меньшей частотой развития ВЧК и схожей частотой больших кровотечений и случаев ишемического инсульта [6].

В этом же контексте очень интересными выглядят данные о риске ишемического инсульта и кровотечений у так называемых «хрупких» пациентов с ФП. По данным V. Parera et al. (2009), у «хрупких» пациентов с ФП вероятность развития ишемического инсульта статистически значимо в 3,5 раза выше по сравнению с «нехрупкими» (ОР 3,5; 95% ДИ 1,0–12,0), а вероятность развития большого кровотечения, хотя и в 1,5 раза выше, но это различие не является достоверным (ОР 1,5; 95% ДИ 0,7–3,0) [7].

Таким образом, кажется вполне очевидным ответ на вопрос о необходимости антикоагулянтного лечения у пожилых и даже очень пожилых пациентов с ФП: потенциальная польза применения ОАК у этих пациентов заметно превышает потенциальный риск.

При этом вопросы эффективности и безопасности применения ОАК у пожилых пациентов с ФП особенно важны, а оптимальный выбор препарата и дозы препарата для предотвращения тромбоэмболических осложнений является довольно трудным клиническим решением ежедневной врачебной практики.

ПРОФИЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РИВАРОКСАБАНА

Говоря об имеющейся доказательной базе возможности использования ривароксабана

у пожилых пациентов с ФП, необходимо, конечно же, обратиться к той части клинического исследования ROCKET-AF, в которой анализировались исходы у этой подгруппы пациентов. Как известно, в этом исследовании доля пациентов 75 лет и старше была 44% (n = 6229), и это было выше, чем в аналогичных рандомизированных исследованиях с другими НОАК (RE-LY и ARISTOTLE) [8]. При том, что частота тромбоэмболических и геморрагических неблагоприятных событий среди пожилых пациентов была очевидно выше, чем у молодых, ривароксабан в группе лиц 75 лет и старше продемонстрировал благоприятный в сравнении с варфарином профиль эффективности и безопасности. Так, годовая частота тромбоэмболических осложнений среди принимавших варфарин пожилых пациентов была 2,85%, а среди принимавших ривароксабан – 2,29% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,63–1,02), а годовая частота больших кровотечений в группах ривароксабана и варфарина составила 2,79 и 2,69% соответственно (ОР 0,96; 95% ДИ 0,78–1,19).

При этом сравнительный метаанализ безопасности различных НОАК у пациентов 75 лет и старше (при ФП и ТГВ) показал, что только прием ривароксабана в сравнении с варфарином был связан с почти двукратной достоверно меньшей частотой развития фатальных кровотечений (ОР 0,53; 95% ДИ 0,30–0,93; p = 0,03) [9].

Косвенное подтверждение данных рандомизированного исследования было получено в нескольких наблюдательных исследованиях, результаты одного из которых были недавно доложены на Европейском конгрессе кардиологов 2019 г. В этом проспективном многоцентровом исследовании оценивались исходы у пациентов 80 лет и старше с ФП (n = 1045). Прием ривароксабана по сравнению с варфарином у пожилых пациентов в этом исследовании был ассоциирован с достоверно меньшей частотой развития больших кровотечений (ОР 0,53; 95% ДИ 0,37–0,75; p < 0,001), а также с меньшей частотой ВЧК (ОР 0,37; 95% ДИ 0,18–0,82;

$p < 0,05$). Частота развития ишемических инсультов у пожилых пациентов, принимавших ривароксабан и варфарин, была сопоставима (ОР 0,62; 95% ДИ 0,29–1,33) [10].

Данные наблюдательных исследований хотя и менее ценны, чем результаты, полученные в РКИ, но также интересны, особенно учитывая тот факт, что многие категории пожилых пациентов традиционно оказываются за рамками крупных рандомизированных исследований. В первую очередь это касается так называемых «хрупких» пациентов, о которых уже говорилось выше. Несмотря на кажущийся высокий риск осложнений от антикоагулянтной терапии, эта категория пациентов, имея необычайно высокий риск инсульта из-за ФП, в первую очередь нуждается в приеме ОАК. И сложность выбора препарата у «хрупких» пациентов вероятно высока. В ретроспективном анализе базы данных пациентов с 2011 по 2016 гг. были изучены «хрупкие» пациенты с ФП, которым впервые был назначен ОАК. Исследователи применили процедуру уравнивания данных о пациентах, которым были назначены апиксабан ($n = 2700$), дабигатран ($n = 2784$), ривароксабан ($n = 5270$) или варфарин. Средний возраст в исследуемой группе составил 85 лет. За 2 года наблюдения удалось установить, что у «хрупких» пациентов использование апиксабана и дабигатрана было сравнимо с варфарином по частоте случаев развития ишемического инсульта: ОР 0,78; 95% ДИ 0,46–1,35 и ОР 0,94; 95% ДИ 0,60–1,45 соответственно, а также по частоте случаев больших кровотечений: ОР 0,42; 95% ДИ 0,49–1,06 и ОР 0,87; 95% ДИ 0,63–1,19 соответственно. Из прочих НОАК только ривароксабан в сравнении с варфарином в исследуемой группе «хрупких» пациентов с ФП показал связь с достоверно меньшей частотой развития ишемического инсульта (ОР 0,69; 95% ДИ 0,48–0,99) при сравнимой частоте больших кровотечений (ОР 1,07; 95% ДИ 0,81–1,32) и ВЧК (ОР 0,74; 95% ДИ 0,31–1,75) [11].

Отдельным важным аспектом использования ОАК у пожилых пациентов с ФП является высокая распространенность у них почечной дисфункции. Каждому врачу известно, что зачастую даже при визуальном нормальном значении уровня креатинина сыворотки его расчетный клиренс у пожилых, особенно у женщин, особенно у лиц с низкой массой тела (а это важная особенность лиц старшего возраста), будет снижен. И это будет определять потенциально плохой прогноз не только в отношении повышенного риска развития кровотечения, но также в отношении высокой опасности любых серьезных сердечно-сосудистых заболеваний.

РИВАРОКСАБАН У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ И ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

При использовании ривароксабана у пожилых пациентов нужно обязательно помнить, что препарат хотя и метаболизируется преимущественно в печени, примерно 1/3 его выводится почками [12]. В свою очередь, умеренно сниженная почечная функция с клиренсом креатинина (КлКр) 49–30 мл/мин оказывается связана с повышением концентрации ривароксабана в крови на 25–30% [13]. Именно поэтому в исследовании ROCKET-AF, а затем и в рутинной клинической практике у пациентов со сниженным КлКр используется сниженная на 25% доза ривароксабана – 15 мг 1 раза в день.

Среди всех включенных в исследование ROCKET-AF пациентов доля тех, у кого был сниженный КлКр (30–49 мл/мин) составила почти 21% ($n = 2950$). Пациенты с сниженной почечной функцией были в среднем старше тех, у кого почечной дисфункции не было: 79 лет vs. 73 года. Применение ривароксабана в дозе 15 мг/сут по сравнению с варфарином у пациентов с почечной дисфункцией не имело статистически значимых различий ни в отношении развития тромбозных неблагоприятных событий (2,23 vs. 2,77 на 100 пациентов/год; ОР 0,84; 95% ДИ

0,57–1,23), ни в отношении развития больших или клинически значимых кровотечений (17,82 vs. 18,28 на 100 пациентов/год; ОР 0,98; 95% ДИ 0,84–1,14) у этих пациентов. При этом важно отметить, что применение ривароксабана у пациентов с умеренной почечной дисфункцией было ассоциировано с меньшей, чем на варфарине, частотой фатальных, то есть приводивших к смерти, кровотечений (0,28 vs. 0,74 на 100 пациентов/год; ОР 0,39; 95% ДИ 0,15–0,99; $p = 0,047$) [14].

В контексте проблемы почечной дисфункции у пациентов с ФП интересно рассмотреть результаты одного, хотя и ретроспективного, но довольно показательного анализа, в котором авторы оценивали связь использования различных ОАК с развитием признаков почечной недостаточности. За 2 года наблюдения использование ривароксабана по сравнению с варфарином было связано с уменьшением риска снижения КлКр на 30% и более, с риском увеличения уровня креатинина в 2 раза и с уменьшением риска развития острой почечной недостаточности. Схожие тенденции в этом исследовании были выявлены для дабигатрана, но не для апиксабана, хотя, конечно, ретроспективный характер этой работы не должен быть основанием для клинических решений [15]. Данные других подобных исследований подтверждают возможность использования ривароксабана у пожилых и очень пожилых пациентов [16–17].

Очевидная проблема пожилых пациентов – высокая степень коморбидности, то есть большое число различных сопутствующих заболеваний, которые требуют приема большого (иногда очень большого) числа медикаментов [18]. Нередко именно необходимость приема одновременно различных препаратов обуславливает высокую частоту медикаментозных осложнений, более выраженных у пожилых пациентов. Это касается также и развития геморрагических осложнений, частота которых значительно повышается при одновременном использовании нескольких лекарств. Данные дополнительного

анализа исследования ROCKET-AF показывают, что у пациентов, принимающих одновременно 5–9 медикаментов, риск больших кровотечений выше на 16%, а у тех, кто принимает более 10 препаратов одновременно – на 47% по сравнению с теми, кто принимает одновременно 4 и менее препарата [19]. При этом профиль безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином был значимо лучше в первую очередь у тех пациентов, которые принимали 4 и менее препарата одновременно (ОР 0,71; 95% ДИ, 0,52–0,95; $p = 0,0074$) [20].

Учитывая эту особенность, лечащие врачи в своей практической деятельности должны всячески способствовать уменьшению числа препаратов для своих пожилых пациентов. Этого удастся достичь несколькими способами: во-первых, стремлением к использованию комбинированных препаратов (poly-pill), во-вторых, неназначением (или своевременной отменой) медикаментов с недоказанной эффективностью.

Учитывая тот факт, что мы обсуждаем пожилых пациентов с ФП, стоит упомянуть, что они отличаются не только высоким риском инсульта (как минимум лишний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc из-за возраста ≥ 75 лет), но и высоким риском коронарных осложнений. И на сегодняшний день по данным ряда мета-анализов, опубликованных в открытых источниках, ривароксабан показал снижение риска инфаркта миокарда и/или острого коронарного синдрома по сравнению с контролем [21–23].

В крупном метаанализе, включившем 28 рандомизированных клинических исследований новых пероральных антикоагулянтов – ривароксабана, апиксабана и дабигатрана, только ривароксабан показал статистически значимое снижение риска инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома на 22% (отношение рисков 0,78, 95%-й доверительный интервал 0,69–0,89, $p < 0,001$) в сравнении с различными препаратами контроля (АВК, АСК, НМГ, плацебо) [21–22].

ПРОБЛЕМЫ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ФП

Важный аспект лечения пожилых пациентов с ФП состоит и в высокой встречаемости у этой подгруппы пациентов признаков когнитивных нарушений и проявлений деменции [24]. Насколько метаанализов крупных наблюдательных исследований показали, что именно наличие ФП у пожилых людей является важным фактором, определяющим развитие деменции и когнитивных нарушений. В одном из них почти у 78 тыс. пациентов наличие ФП было ассоциировано со значимым более высоким риском развития деменции на 42% [25], а в другом – у почти 86 тыс. пациентов ФП была связана с более высоким риском развития деменции на 40% [26].

Эти обстоятельства вынуждают с особой внимательностью относиться к лечению пожилых пациентов с ФП и к контролю их антикоагулянтной терапии. В это должны быть вовлечены не только врачи, но и медсестры, и близкие пациентов, и административные органы управления здравоохранением. При этом роль врача, конечно же, является ключевой, так как именно врач должен быть инициатором всех мер помощи, которые помогают пожилому пациенту в правильном лечении.

К этим мерам можно отнести следующие:

- тщательное и подробное объяснение как самому пациенту, так и его родственникам и близким необходимости строгой приверженности к антикоагулянтному лечению;
- предпочтительное использование ОАК, которые возможно принимать один раз в день (особенно при возможности сочетать их с другими препаратами однократного использования, особенно удобно использование календарного блистера);
- рекомендации использовать различные системы для напоминания о необходимости принять препарат в определенный день и в определенное время;

- вовлечение в контроль за лечением социальных работников и своевременное информирование служб социальной защиты о пожилым пациенте со сниженной когнитивной функцией, который принимает ОАК, для помощи в лечении пациента;

- информирование пациента и его близких о правилах, позволяющих избежать осложнений в случае пропуска приема того или иного ОАК или в случае приема лишней дозы препарата (рис.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фибрилляция предсердий у пациента пожилого возраста является очень важной и актуальной проблемой, так как правильное лечение пожилых пациентов особенно сложно и требует комплексного подхода, который может обеспечить их защиту от ишемических осложнений,

РИСУНОК. Ошибки приема или дозирования НОАК и действия в случае ошибок (адаптировано из [20])
FIGURE. Mistakes in taking or dosing NOAC and measures in case of mistakes (adapted from [20])

Пропущен прием:	Пропущенная доза может быть принята до истечения 50% интервала дозирования: Прием 2 р/д: Принять пропущенную дозу в течение 6 часов после запланированного приема. В противном случае следует принять следующую запланированную дозу Прием 1 р/д: Принять пропущенную дозу в течение 12 часов после запланированного приема. В противном случае следует принять следующую запланированную дозу
Принята двойная доза:	Прием 2 р/д: Пропустить следующую запланированную дозу и возобновить прием 2 р/д через 24 часа Прием 1 р/д: Продолжить прием по обычной схеме
Пациент не уверен, принял ли препарат:	Прием 2 р/д: Продолжить прием по обычной схеме Прием 1 р/д: (принять еще одну дозу), затем продолжить прием по обычной схеме
Передозировка:	Рекомендуется госпитализация

сердечно-сосудистых событий и сохранение функции почек.

Правильный выбор антикоагулянта для пожилого пациента с фибрилляцией предсердий – довольно трудная задача. Многие имеющиеся данные различных клинических исследований, в которых изучался ривароксабан, показывают, что он может быть хорошим выбором именно для пожилых пациентов с ФП, особенно с учетом его профиля эффективности,

безопасности и приверженности пациентов к терапии.

Несколько анализов продемонстрировали связь ривароксабана со значительно меньшей частотой развития фатальных кровотечений по сравнению с варфарином.

Поступила/Received 15.04.2020

Поступила после рецензирования/Revised 29.04.2020

Принята в печать/Accepted 06.05.2020

PP-XAR-RU-0440-1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Díez-Villanueva P., Alfonso F. Atrial fibrillation in the elderly. *J Geriatr Cardiol.* 2019;16(1):49–53. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.01.005.
- Go A.S., Hylek E.M., Henault L.E., Selby J.V., Singer D.E. 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. doi: 10.1001/jama.285.18.2370.
- Колбин А.С., Татарский Б.А., Бисерова И.Н., Загородникова К.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А., Белоусов Д.Ю. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. *Клиническая фармакология и терапия.* 2010;19(4):17–22. Режим доступа: <https://medi.ru/info/12328/>
Kolbin A., Tatarsky B., Biserova I., Zagorodnikova K., Balykina Yu., Proskurin M., Belousov D. Socio-economic burden of atrial fibrillation in the Russian Federation. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2010;19(4):17–22. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/12328/>
- Ansell J. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in the Very Elderly: Anticoagulant Therapy Is No Longer a Sin. *Journal of the American Heart Association.* 2017;6(7):e006864. doi: 10.1161/JAHA.117.006864.
- Zathar Z., Karunatilike A., Fawzy A.M., Lip G.Y.H. Atrial Fibrillation in Older People: Concepts and Controversies. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:175. doi: 10.3389/fmed.2019.00175.
- Chao T.F., Liu C.J., Lin Y.J., Chang S.L., Lo L.W., Hu Y.F. et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation – A Nationwide Cohort Study. *Circulation.* 2018;138(1):37–47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031658.
- Perera V., Bajorek B.V., Matthews S., Hilmer S.N. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age and Ageing.* 2009;38(2):156–162. doi: 10.1093/ageing/afn293.
- Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M., Piccini J.P., Lokhnygina Y., Patel M.R. 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
- Sharma M., Cornelius V.R., Patel J.P., Davies J.G., Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2015;132(3):194–204. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013267.
- Hanon O., Vidal J., Chaussade E., David J.P., Boullouche N., Vinsonneau U. et al. Direct oral anticoagulant rivaroxaban in very old and frail patients: A one-year prospective follow-up of a large-scale cohort (SAFIR-AC). Abstract session on ESC Congress 2019. Available at: <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-CONGRESS-2019/Atrial-fibrillation-from-drugs-to-ablation/195700-direct-oral-anticoagulant-rivaroxaban-in-very-old-and-frail-patients-a-one-year-prospective-follow-up-of-a-large-scale-cohort-safir-ac>.
- Martinez B.K., Sood N.A., Bunz T.J., Coleman C.I. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(8). doi: 10.1161/JAHA.118.008643.

12. Kubitzka D., Becka M., Voith B., Zuehlsdorf M., Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(4):412–421. doi: 10.1016/j.clpt.2005.06.011.
13. Kubitzka D., Becka M., Mueck W., Halabi A., Maatouk H., Klause N. et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(5):703–712. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03753.x.
14. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D., Becker R.C., Halperin J.L., Nessel C.C. 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehr342.
15. Yao X., Tangri N., Gersh B.J., Sangaralingham L.R., Shah N.D., Nath K.A., Noseworthy P.A. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(21):2621–2632. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
16. Bando S., Nishikado A., Hiura N., Ikeda S., Kakutani A., Yamamoto K. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in extreme elderly patients with atrial fibrillation: Analysis of the Shikoku Rivaroxaban Registry Trial (SRRT). *J Cardiol.* 2018;71(2):197–201. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.08.005.
17. Ikeda T., Camm A.J., Ogawa S., Kitazono T., Nakagawara J., Minematsu K. et al. Xarelto post-authorization safety & effectiveness study in Japanese patients with atrial fibrillation (XaPASS): an update and a comparison with XANTUS. *Circ J.* 2016;80:634.
18. Мальчикова С.В., Максимчук-Колобова Н.С., Казаковцева М.В. Влияние полиморбидности у пожилых больных с фибрилляцией предсердий на «стоимость болезни». *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2019;12(3):191–199. doi: 10.17749/2070-4909.2019.12.3.191-199.
- Malchikova S.V., Maksimchuk-Kolobova N.S., Kazakovtseva M.V. Comorbidity in elderly patients with atrial fibrillation affects the «cost of illness». *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology.* 2019;12(3):191–199. (In Russ.) doi: 10.17749/2070-4909.2019.12.3.191-199.
19. Piccini J.P., Hellkamp A.S., Washam J.B., Becker R.C., Breithardt G., Berkowitz S.D. et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2016;133(4):352–360. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018544.
20. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L. et al. 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;39(16):1330–1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
21. Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large trials. *BMJ Open.* 2012;2(5):e001592. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001592.
22. Loke Y.K., Pradhan S., Yeong J.K., Kwok C.S. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(4):707–717. doi: 10.1111/bcp.12376.
23. Vimalasvaran K., Dockrill S.J., Gorog D.A. Role of rivaroxaban in the management of atrial fibrillation: insights from clinical practice. *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:13–21. doi: 10.2147/VHRM.S134394.
24. Alonso A., de Larriva A.P.A. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline and Dementia. *Eur Cardiol Rev.* 2016;11(1):49–53. doi: 10.15420/ecr.2016:13:2.
25. Santangeli P., Di Biase L., Bai R., Mohanty S., Pump A., Cereceda Brantes M. et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2012;9(11):1761–1768. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.07.026.
26. Kalantarian S., Stern T.A., Mansour M., Ruskin J.N. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;158(5 Pt 1):338–346. doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007.

Информация об авторе:

Эрлих Алексей Дмитриевич, д.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»; 123001, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2; e-mail: alexeyerlikh@gmail.com

Information about the author:

Alexey D. Ertikh, Dr. of Sci. (Med.), Head of Cardiovascular Resuscitation and Intensive Care Unit, State Budget Institution of Health of the city of Moscow "City Clinical Hospital No 29 them. NE Bauman Moscow Health Department"; 2, Gosptalnaya Ploshchad, Moscow, 123001, Russia; e-mail: alexeyerlikh@gmail.com