

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Габитова Мария Александровна

**Факторы, определяющие риск развития геморрагических осложнений у
пациентов старше 75 лет с фибрилляцией предсердий неклапанной
этиологии на терапии прямыми пероральными антикоагулянтами**

14.01.05 - кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Напалков Д.А.

Москва - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Актуальность проблемы.....	5
Степень разнообразности темы.....	7
Цель исследования.....	7
Задачи исследования.....	7
Научная новизна исследования.....	8
Практическая значимость исследования.....	8
Краткая характеристика методов исследования.....	8
Основные положения, выносимые на защиту.....	8
Степень достоверности и апробация результатов.....	9
Личный вклад автора.....	9
Внедрение результатов исследования в практику.....	10
Соответствие диссертации паспорту научной специальности.....	10
Публикации.....	10
Объем и структура диссертации.....	10
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Эпидемиология ФП у пациентов старше 75 лет.....	12
1.2 Терапия ПОАК у пациентов старше 75 лет.....	16
1.3 Факторы риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию	27
1.4 Старческая астения и риск развития геморрагических событий на фоне антикоагулянтной терапии.....	34

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	43
2.1 Общая характеристика обследованных больных.....	43
2.2 Критерии включения и исключения из исследования.....	44
2.3 Дизайн исследования.....	45
2.4 Оценка риска развития инсульта и системных ТЭО у больных с ФП по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc.....	51
2.5 Расчет индекса «хрупкости».....	53
2.6 Статистическая обработка данных.....	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	60
3.1 Клинические характеристики всех включенных в исследование пациентов.....	60
3.2 Сравнительный анализ пациентов в зависимости от принимаемого ПОАК.....	66
3.2.1 Клинические характеристики групп.....	66
3.2.2 Стратификация пациентов в зависимости от риска развития инсульта.....	76
3.2.3 Стратификация рисков геморрагических осложнений.....	79
3.3 Сравнительный анализ пациентов с кровотечениями и без геморрагических событий.....	84
3.3.1 Геморрагические события, состоявшиеся на фоне приема разных ПОАК.....	84
3.3.2 Сравнительные характеристики групп пациентов, перенесших и не перенесших геморрагические события.....	86
3.4 Оценка вклада старческой астении в развитие осложнений терапии ПОАК.....	91

3.4.1 Стратификация геморрагического и ишемического рисков в зависимости от индекса старческой астении.....	91
3.4.2 Реализация геморрагического риска в группах разной степени старческой астении.....	94
3.5 Оценка вклада возраста в развитие осложнений терапии ПОАК.....	95
3.5.1 Стратификация геморрагического и ишемического рисков в зависимости от возраста пациентов.....	95
3.5.2 Реализация геморрагического риска в группах разного возраста пациентов.....	97
3.6 РОС - анализ и корреляционный анализ.....	99
3.6.1 Прогнозирование геморрагических событий.....	99
3.6.2 Вклад возраста в усугубление степени тяжести синдрома старческой астении.....	100
3.6.3 Вклад возраста в увеличение риска развития ишемического инсульта	103
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ.....	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	116
ВЫВОДЫ.....	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	123

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений ритма среди взрослого населения Европы и Америки (около 2% населения), имеющее тенденцию к быстрому росту [10,8,123]; число пациентов увеличивается по мере старения населения: чем старше пациент, тем более вероятна ФП [34,101,80,63]. По-видимому, настоящее их количество значительно больше, поскольку течение аритмии часто бывает бессимптомным [45] либо длительность пароксизмов крайне мала и не мотивирует пациента обратиться за медицинской помощью.

Для профилактики тромбоэмболических осложнений как одного из наиболее угрожающих осложнений ФП применяются пероральные антикоагулянты [46,79,156,128,142,61,13]. Возможен выбор одного из двух вариантов терапии: антагонисты витамина К (варфарин) или ПОАК. Форма и длительность ФП при выборе терапии значения не имеет, однако старческий возраст может вносить сложности в ее выбор. Во-первых, такие пациенты отличаются полиморбидностью, во-вторых, они реже обращаются к кардиологу по поводу беспокоящей их аритмии (это отмечено в исследовании EHS-AF) [113]. В результате антикоагулянтная терапия не назначается, назначается в некорректной дозе или отменяется без показаний [58].

Субанализы крупных исследований (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE) позволяют говорить о превосходстве ПОАК над варфарином и в отношении предотвращения ишемических катастроф, и в отношении большей безопасности их длительного приема [45,114]. Проведенные в последние годы исследования, ставившие своей целью сравнить варфарин и ПОАК у пациентов пожилого и старческого возраста, а также долгожителей [119,68,36,33,166], полностью подтверждают данные субанализов. Кроме

того, прием ПОАК сам по себе гораздо удобнее, поскольку не требует регулярного лабораторного контроля. Ряд работ были посвящены сравнению варфарина и всего класса ПОАК, другие – с отдельными представителями данного класса: на финальный результат это никак не влияло. Анализ данных реальной клинической практики демонстрирует аналогичный результат [87,122]. Несмотря на такое положительное для ПОАК сравнение с варфарином, остается ряд нерешенных вопросов, связанных с их применением. Прежде всего, это касается предпочтительного выбора препарата у пациентов 75 лет и старше.

Говоря о пациентах старческого возраста, исследователи все чаще сходятся во мнении, что возраст пациента сам по себе не всегда определяет геморрагический и ишемический риск [53,17,81,158]. Гораздо важнее определить степень выраженности синдрома старческой астении (синдрома «хрупкости») [3]. Это собирательное понятие, включающее данные о сопутствующих патологиях, психическом статусе пациента и физическом состоянии [3,30,25,96,78]. В европейской популяции около 14% всех пожилых пациентов относятся к категории «хрупких» [35]. По данным российского исследования, на сегодняшний день единственного, в российской популяции «хрупкими» признаются от 21 до 44% популяции [74].

До настоящего времени не проводилось прямых сравнительных исследований, ставящих своей целью напрямую сопоставить эффективность и безопасность ПОАК у пациентов ≥ 75 лет с ФП неклапанной этиологии. Также ранее не проводилось оценки вклада степени старческой астении в провокацию геморрагических и ишемических осложнений у пациентов старческого возраста.

В нашем проспективном когортном исследовании сравниваются эффективность и безопасность применения ПОАК (дабигатрана, апиксабана и ривароксабана) у пациентов с ФП неклапанной этиологии ≥ 75 лет; также

проводилась оценка вклада синдрома старческой астении в развитие геморрагических и ишемических осложнений.

Степень разработанности темы

В ходе исследования проведено клиническое обследование и наблюдение за 102 пациентами с ФПНЭ старческого возраста (≥ 75 лет). Выводы и практические рекомендации, приведенные в настоящей диссертации, основаны на достаточном количестве наблюдений за пациентами с ФПНЭ ≥ 75 лет. Протокол обследования и наблюдения за пациентами соответствовал целям и задачам исследования. Результаты исследования являются научно обоснованными.

Цель исследования

Определить прогностическую ценность немодифицируемых и частично модифицируемых факторов риска в развитии геморрагических осложнений у пациентов старше 75 лет с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии.

Задачи исследования

1. Определить продолжительность приема ПОАК до возникновения первого геморрагического события на различных препаратах данной группы (дабигатран, ривароксабан, апиксабан).
2. Оценить соответствие доз ПОАК, назначаемых пациентам ≥ 75 лет, инструкциям по применению.
3. Сопоставить частоту развития геморрагических осложнений на фоне приема ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан).
4. Выявить прогностическую значимость индекса «хрупкости» у пациентов с ФП старше 75 лет для риска развития геморрагических событий.
5. Выявить клинические и лабораторные факторы, обуславливающие риск кровотечений у пациентов с ФП ≥ 75 лет, принимающих ПОАК.

Научная новизна исследования

1. Впервые в параллельных группах проведена оценка риска геморрагических событий на основании оценки индекса «хрупкости».
2. Впервые проведена оценка безопасности терапии ПОАК в зависимости от длительности приема антикоагулянтов у пациентов 75 лет и старше.
3. Впервые проведена оценка вклада лабораторных показателей и сопутствующих патологий в развитие геморрагических и ишемических осложнений в данной возрастной группе.

Практическая значимость исследования

Продemonстрирован хороший профиль безопасности для ПОАК при лечении пациентов с ФП ≥ 75 лет. Выявлен период «настороженности» при приеме ПОАК у пациентов старческого возраста – первые 12 месяцев с момента начала терапии. Обнаружена взаимосвязь между степенью выраженности синдрома старческой астении и риском развития геморрагических событий у исследуемой группы пациентов.

Краткая характеристика методов исследования

Проведено открытое нерандомизированное неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование в параллельных группах. В ходе работы использованы: теоретический анализ, наблюдение и сравнение, статистическая обработка материала.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Все представители класса прямых оральных антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) при назначении в рекомендуемых дозах пациентам с ФП ≥ 75 лет обладают хорошим профилем безопасности.
2. Степень старческой астении ассоциирована с высоким риском геморрагических событий у пациентов с ФП ≥ 75 лет и требует оценки

перед началом терапии ПОАК и, как минимум, на протяжении первых 12 месяцев лечения.

3. Возраст, сопутствующие заболевания и лабораторные маркеры (включая состояние почечной функции) не обладают прогностической значимостью в отношении риска развития кровотечений у пациентов с ФП ≥ 75 лет.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается проведенной статистической обработкой. Также проведена проверка достоверности первичной документации (журнал учета больных, результаты лабораторных и инструментальных исследований, копии выписок из историй болезней, база данных). Апробация диссертации состоялась 26 декабря 2019 г. на научно-методическом заседании кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в определении темы исследования. Автором самостоятельно проводился подбор пациентов, осуществлялось динамическое наблюдение за ними, при необходимости – коррекция проводимой терапии, по показаниям назначалось дообследование. Автору также принадлежит ведущая роль в статистической обработке, анализе и обобщении полученных результатов. Самостоятельно проделана работа по донесению результатов исследования до медицинского сообщества путем публикаций в научных изданиях и выступлений на конференциях по теме диссертации.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в работе терапевтического отделения Клиники факультетской терапии №1 им. В. Н. Виноградова, а также лечебно-диагностического отделения УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 — «кардиология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно — пунктам паспорта кардиологии 13, 14, 15.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работы, 5 из которых представлены в изданиях, включенных в утвержденный ВАК «Перечень периодических изданий, а также представлены в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ), в международных базах данных Web of Science и Scopus, в PubMed. Также опубликованы тезисы в European Stroke Journal supplement (2018 год). Материалы диссертации были доложены на Европейском неврологическом конгрессе (ESOC, Гётеборг, 2018), конгрессе “Belt and Road” Association of Sino-Russian Medical Universities (Харбин, 2018 год).

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех стандартных глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов), выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и списка литературы.

Диссертация написана на русском языке в объеме 146 страниц, иллюстрирована 27 таблицами и 21 рисунком. В списке литературы указано 166 источников: 12 отечественных и 154 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология ФП у пациентов старше 75 лет

Фибрилляция предсердий (ФП) занимает одну из лидирующих позиций в структуре нарушений ритма сердца. По данным статистики патологией страдают около 2% взрослого населения. В Европе насчитывают около 6 млн. пациентов с ФП, и к 2050 году эксперты ожидают, что их станет вдвое больше [10,8]. Специалисты Американского общества сердца прогнозируют такой же высокий рост числа пациентов с ФП и в США [123]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что количество лиц, страдающих таким нарушением ритма, значительно выше. Получить реальную картину сложно, прежде всего, из-за часто бессимптомного характера аритмии, а также нежелания пациентов обращаться за медицинской помощью при коротких и не влияющих на качество жизни пароксизмах [45].

Структура заболеваемости неоднородна: среди лиц моложе 40 лет ФП обнаруживается у 0,4% населения, в то время как у более пожилых пациентов – гораздо чаще (у лиц старше 80 лет частота выявления колеблется от 5 до 15%) [8]. Все исследователи сходятся в одном: вероятность возникновения ФП прямо пропорциональна возрасту пациента [34,101,80,63]. Это отношение особенно ярко продемонстрировано в исследовании ATRIA, в которое было включено около 1,9 млн пациентов [63]. В возрастной группе моложе 55 лет ФП выявлялась примерно в 0,1% случаев, в то время как у пациентов старше 80 лет – уже около 9%. В среднем примерно 70% среди всех пациентов с ФП были старше 65 лет, число пациентов в возрасте 75 лет и старше составило 45%. Еще одним исследованием, в котором наглядно было представлено возрастное распределение пациентов с ФП, оказалось шведское STROKESTOP [150]. Авторы выяснили, что среди пациентов 75-76 лет вероятность выявления аритмии составляет примерно 12%. Роттердамское

исследование, опубликованное в 2006 году, также содержит информацию о прямой зависимости ФП от возраста: среди пациентов старше 85 лет их количество составило более 17,8% [80]. Таким образом, среди лиц старшей возрастной группы (65 лет и более) прирост заболеваемости особенно велик; в течение последних 20 лет диагноз данного нарушения ритма в мире выставляется чаще на 13% [8]. Причем многие исследователи сходятся во мнении, что данный факт связан не с прогрессированием патологии в популяции, а с частым использованием суточного мониторинга ЭКГ по Holter. В отличие от рутинной регистрации ЭКГ, длительное мониторирование позволяет обнаружить более короткие пароксизмы, а также эпизоды ФП, происходящие в ночное время. Также можно выделить ряд заболеваний, создающих субстрат для развития аритмии: их наличие не гарантирует развитие ФП, но может спровоцировать ее дебют. К таким состояниям относятся артериальная гипертензия, структурные поражения миокарда (прежде всего, затрагивающие проводящую систему), хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Также возможна манифестация ФП на фоне гормональных нарушений, главным образом, при патологии щитовидной железы.

Исследователи сходятся во мнении, что впервые диагноз ФП может быть выставлен при реализации нескольких клинических сценариев [126]:

- во время рутинного физического обследования пациента, если пароксизм возник в процессе осмотра;
- при регистрации ЭКГ, которая выполнялась не из-за кардиологических жалоб пациента, а по любой другой причине (например, перед плановым хирургическим вмешательством);
- у пациента, перенесшего ишемическое событие или артериальный тромбоз (в этом случае выявляется уже осложнившаяся ФП);

- во время 24-часового мониторингирования ЭКГ вне зависимости от причины проведения исследования;
- во время госпитализации по любой другой причине, не относящейся к ФП.

В течение последних 25 лет проблема нарушений ритма сердца в целом и ФП в частности получила широкое развитие. Опубликовано много клинических рекомендаций, выполнено значительное количество исследований, посвященных проблемам возникновения, развития, лечения и последствий ФП. Однако даже при таком уровне изученности остается много нерешенных вопросов, прежде всего в вопросах терапии и профилактики осложнений аритмии. Одной из наиболее острых проблем, обсуждаемых исследователями, является антикоагулянтная терапия. У лиц среднего возраста, имеющих сопутствующие кардиологические заболевания, назначение препаратов и схемы их назначения изучены в большом количестве исследований и являются рутинным мероприятием для врача. В случае же с пожилыми пациентами все несколько сложнее. Пожилые пациенты чаще всего страдают не изолированной ФП, а комбинацией аритмии с другими соматическими заболеваниями, что может служить причиной более высокого уровня общей смертности в данной возрастной группе [157]. Как правило, возраст сам по себе является фактором риска при назначении антикоагулянтов не зависимо от механизма действия последних. Прежде всего, это связано со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а также более высоким риском развития кровотечений любой локализации. Усугубляет ситуацию один немаловажный фактор: пациенты старшей возрастной группы (более 75 лет) значительно реже обращаются к кардиологу по поводу беспокоящей их аритмии, что было продемонстрировано в исследовании EHS-AF (European Heart Survey on Atrial Fibrillation) [113]. Следствием этого становится неадекватное кардиологическое обследование, несвоевременное выявление ФП и неназначение антикоагулянтной и противоаритмической терапии, что и

приводит к развитию тяжелых тромбоэмболических событий [58]. Даже если антикоагулянт назначается, то пожилой возраст сам по себе может привести к назначению неадекватной сниженной дозы или необоснованной отмены.

Наиболее изученным препаратом среди оральных антикоагулянтов остается варфарин, поскольку сама молекула имеется в арсенале врачей гораздо дольше. Данных по прямым пероральным антикоагулянтам (ПОАК) значительно меньше. Сами производители рекомендуют назначать препараты в меньших дозах или по достижении пациентом определенного возраста, или при снижении СКФ, или в случае низкой массы тела больного в зависимости от молекулы. Информации о применении ПОАК у пациентов старше 75 лет, полученной при ретроспективном анализе данных ключевых исследований и регистров, немного. Более точных данных в отношении адекватности доз, профилактики тромботических осложнений и предотвращения их последствий (ишемический инсульт и т.п.), а также безопасности приема препарата при наличии геморрагических осложнений в анамнезе у пациентов пожилого возраста по-прежнему недостаточно, несмотря на активную научную работу, ведущуюся в этом направлении [45,114].

Являясь по сути неопасным нарушением ритма сердца, ФП значительно ухудшает прогноз больных. Одновременно возникает вероятность ряда осложняющих течение аритмии ситуаций. Во-первых, далеко не всегда клиническая картина до такой степени бывает явной (очень редкие и/или очень короткие пароксизмы), что заставляет пациента обратиться за медицинской помощью и, следовательно, не способствует своевременному назначению адекватной антикоагулянтной терапии. Во-вторых, в случаях классической развернутой симптоматики нарушения ритма (выраженной тахикардии и неритмичного сердцебиения) качество жизни больных значительно страдает. И, в-третьих, ФП, не являясь летальной сама по себе, имеет массу осложнений, наиболее грозным из которых признано тромбообразование, влекущее за собой тромбозы и тромбоэмболии разной степени тяжести, способные

приводить в том числе к летальным исходам. И здесь возраст пациента снова вносит свою лепту: результаты одного из крупнейших международных регистров по ФП – EORP-AF – доказывают, что летальность после ишемического инсульта или другой тромбоэмболии в течение первого года достоверно выше именно у пациентов старше 75 лет по сравнению с более молодыми больными [59]. Таким образом, в условиях постарения населения в мире, высокий темп роста ФП в данной возрастной группе требует более углубленного изучения проблемы для своевременного принятия мер профилактики инвалидизации пациентов старшего возраста.

1.2. Терапия ПОАК у пациентов старше 75 лет

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) пациенты 75-89 лет относятся к группе старческого возраста, вплоть до перехода в группу долгожителей (≥ 90 лет). Именно этих больных целесообразно рассматривать как когорту наибольшего риска не только в отношении возникновения ФП и ее осложнений, но и повышенного риска побочных эффектов от приема большинства препаратов. По достижении 75 лет пациент получает дополнительный балл при оценке шкале риска развития ишемического инсульта CHA₂DS₂-VASc, а по основной шкале риска больших кровотечений HAS-BLED уже два балла. [165,38]. В то же время, данных реальной клинической практики, позволяющих однозначно говорить о степени безопасности применения ПОАК в этой многочисленной возрастной группе, недостаточно [139]; доля пациентов ≥ 75 лет в рандомизированных клинических исследованиях обычно не превышает 20% [149;40].

Из всех осложнений ФП наиболее грозными, по данным научных исследований, признаны артериальные тромбозы и, прежде всего, ишемический инсульт [50,102]. Доказано, что инсульт на фоне ФП чаще всего

имеет большую зону поражения, что значительно увеличивает смертность. Так, если риск по шкале вероятности развития инсульта CHA₂DS₂-VASc у пациента составляет 0, 1 или 2 балла, то шанс возникновения ишемического инсульта в отсутствии адекватной антикоагулянтной терапии оценивается как 0,2%, 0,6% и 2,2% в год, соответственно [112]. Динамика на первый взгляд кажется незначительной, но при более высоких значениях CHA₂DS₂-VASc риск увеличивается, достигая 11% у пациентов при 8 баллах и более. Стоит отметить, что риск развития осложнений ФП не зависит от того, являются ли эпизоды аритмии периодическими, или же она носит постоянную форму. Периферические тромбозы на фоне ФП составляют не более 10% от всех случаев тромбоэмболических событий [97,62]. Особое место в структуре осложнений у пациентов с ФП старше 75 лет занимают ишемические события. Известно, что риск их возникновения увеличивается по мере старения пациента: для пациентов старше 65 лет он возрастает ежегодно примерно на 1,5%, а для пациентов старше 75 лет прирост риска достигает 3% в год [89]. Добавляя сюда имеющиеся почти у каждого пожилого пациента факторы риска (артериальную гипертензию, сахарный диабет и т.д.) получается более высокая, чем в средневозрастной популяции, вероятность развития ишемических событий [159,147].

Антитромботическая терапия пероральными антикоагулянтами у пациентов с ФП доказала свою эффективность в отношении значимого снижения рисков развития артериальных тромбозов любой локализации вне зависимости от формы аритмии [46,79,156,128,142,61,13]. В более ранних исследованиях речь шла исключительно об антагонистах витамина К (и, прежде всего, о варфарине), в последние годы гораздо более активно разрабатывается именно возможность применения ПОАК. Крупные исследования, стартовавшие еще в начале 1990-х годов и продолжающиеся до сих пор, а также проведенные по их итогам мета-анализы, однозначно указывают на необходимость применения именно новой группы препаратов

[46,79,156,128,142]. Антикоагулянты значительно снижают риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. В случае, если ишемическое событие все же происходит, его последствия для пациента оказываются не столь драматичными (объем поражения значительно меньше, а показатель смертности в течение первых 30 дней после инсульта ниже) [79,84]. В четырех ретроспективных рандомизированных исследованиях, включивших в себя почти 40 тысяч пациентов, было продемонстрировано, что на 91 746 пациенто-лет пришлось 221 событие: общее количество системных эмболий составило 0,24 на 100 пациенто-лет, количество инсультов – 1,92 на 100 пациенто-лет [21].

Сейчас на российском рынке представлены три препарата из группы ПОАК: дабигатран («Прадакса»), ривароксабан («Ксарелто») и апиксабан («Эликвис»). Первый из них представляет группу прямых ингибиторов тромбина, два других – ингибиторы Ха фактора свертывания крови. Эти препараты появились в медицинской практике около 10 лет назад, но успели зарекомендовать себя в качестве адекватной замены варфарину, не уступающей ему по эффективности, и, в целом, превосходящей по безопасности. Подтверждением тому стали крупные рандомизированные клинические исследования RE-LY [37], ROCKET AF [121] и ARISTOTLE [70].

Регулярно обновляющиеся литературные данные предоставляют новую информацию о правилах назначения антикоагулянтных препаратов. Одной из наиболее интересных публикаций последнего времени стало ретроспективное исследование, опубликованное научной группой из Тайваня. Уникальность его состоит в том, что возраст включенного контингента составил 90 лет и более, и у пациентов данной возрастной группы оценивалась эффективность и безопасность применения антикоагулянтов (варфарина и ПОАК) [33]. Конечными точками были ишемические события, внутричерепные кровоизлияния и большие кровотечения. На первом этапе сравнивались между собой пациенты без антитромботической терапии, а также получавшие

антиагреганты и варфарин соответственно. В этом сравнении варфарин оказался наиболее эффективным препаратом для предотвращения инсульта. Вторым этапом стало сравнение группы варфарина и группы ПОАК. И здесь прямые оральные антикоагулянты продемонстрировали большую безопасность: в группе ПОАК риск развития внутричерепных кровоизлияний в группе ПОАК оказалась ниже значительно ($P=0,044$).

В течение последнего времени было опубликовано 4 исследования, посвященных применению ингибиторов Ха фактора и варфарина, в которых приняли участие в общей сложности более 20 000 пациентов старше 75 лет с ФП. Результаты работ свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности ПОАК в сравнении с антагонистами витамина К [119,68,36]. Интересное ретроспективное исследование, посвященное применению ПОАК и АВК, представили сотрудники университета г. Падуи [166]. В анализ включались только пациенты старше 80 лет, принимавшие один из четырех препаратов: варфарин, дабигатран, ривароксабан или апиксабан, по поводу ФП. Анализировались первые 12 месяцев приема антикоагулянта. В исследование вошло 15 136 пациентов, из которых 2 882 принимали ПОАК; все пациенты ранее не имели опыта приема антикоагулянтов. В результате количество инсультов и кровотечений между группами ПОАК и АВК значимо не отличались, однако риск внутричерепного кровоизлияния среди принимавших ПОАК оказался меньше, хотя и недостоверно [166]. При этом риск ЖКК оказался достоверно ниже среди пациентов, принимающих варфарин (ОШ 1.73, 95% ДИ 1,17-2,56). Отличие продиктовано главным образом большим количеством кровотечений из нижних отделов ЖКТ (ОШ 2.52, 95% ДИ 1,28-4,95). Что касается кровотечений любой другой локализации, в том числе из мочеполовых органов, то здесь ПОАК превосходят варфарин по степени безопасности (ОШ 0.86, 95% ДИ 0,32-2,33). Еще одно исследование, также посвященное сравнению эффективности и безопасности АВК и ПОАК у пациентов старше 80 лет, было проведено в

Южной Корее [85]. Из 687 пациентов, ретроспективно включенных в исследование, 403 получали ПОАК, 284 – варфарин. Достоверно более низкий риск тромбоэмболических осложнений выявлен в группе ПОАК ($p=0,002$), как и больших кровотечений ($p=0,001$) и общей смертности ($p=0,02$).

Еще одним большим достоинством прямых оральных антикоагулянтов является отсутствие необходимости регулярного лабораторного контроля, что в значительной мере повышает приверженность к терапии (факт, который часто становится определяющим при выборе препарата у пожилых пациентов). Ежемесячный контроль МНО «привязывает» пациента к врачу и кабинету контроля антикоагулянтной терапии, что не способствует повышению приверженности к терапии. Если же речь идет об удаленных территориях, данные о безопасности приема варфарина, встречающиеся в литературе, весьма неоднозначны. С одной стороны, опыт некоторых регионов (например, Архангельской и Курской областей) оказался успешным [2,11]. Комплексные мероприятия по организации кабинетов контроля антикоагулянтной терапии на базе медицинских учреждений разного уровня значительно повышают приверженность к терапии варфарином и позволяют удерживать МНО в пределах целевых значений длительное время [2,11]. С другой стороны, если подобные мероприятия в регионе не организованы надлежащим образом (малый охват населения из-за недостаточного количества кабинетов контроля и/или недостаточная материально-техническая база), то возможности удерживать целевые показатели МНО среди пациентов, получающих варфарин, ограничены, а значит, безопасность терапии снижается. Не способствует адекватному контролю антикоагулянтной активности и нежелание пациентов соблюдать диету, обязательную для больных, принимающих антагонисты витамина К. В этом смысле ПОАК явно находятся в выигрышном положении.

Данные реальной клинической практики, опубликованные в течение последних трех лет свидетельствуют о несомненном превосходстве ПОАК над

непрямыми антикоагулянтами в том числе среди пациентов ≥ 75 лет. Недавно опубликованы результаты многоцентрового исследования, включившего более 3 000 пациентов из баз данных регистров PREFER in AF и PREFER in AF PROLONGATION [87]. Пациентов ≥ 75 лет разделяли на две группы в зависимости от принимаемого антикоагулянта (ПОАК или варфарин) и наблюдали за ними в течение одного года [122]. В результате группа ПОАК показала лучший результат по суммарной конечной точке (общее число тромботических и геморрагических событий), 6,6% против 9,1% ($P=0,042$). При сопоставлении отдельных конечных точек ПОАК также продемонстрировали свое превосходство ($P=0,013$ при сравнении геморрагических событий). При сравнении ишемических событий превосходство ПОАК было номинальным ($P=0,05$). В случае пациентов высокого риска развития больших кровотечений (с низким индексом массы тела или в возрасте ≥ 85 лет) разница между группами была статистически незначима ($P=0,07$ и $P=0,17$, соответственно); сами исследователи объясняют такой результат меньшим количеством пациентов в подгруппе. Что касается сравнения отдельных ПОАК с варфарином, то ни один из них не показал отличного от других уровня эффективности и/или безопасности. Также не наблюдалось разницы в уровне больших кровотечений между группами пациентов младше и старше 85 лет.

К числу сложностей, связанных с приемом ПОАК, можно отнести отсутствие в широкой клинической практике антидотов для группы ксабанов, применение которых становится необходимым в случае массивного кровотечения. Андексанет альфа – разработанный антидот к препаратам из группы ингибиторов Ха фактора, был разрешен к применению на территории США только в мае 2018 года, в клиники впервые поступил в июне этого же года. Компания-производитель признает, что выпуск препарата пока крайне ограничен, что не позволит в ближайшие годы ожидать достоверных результатов о его эффективном применении [41,162]. Идаруцизумаб –

специфический антидот дабигатрана, представляющий собой фрагмент человеческого моноклонального антитела, применяемый при геморрагических событиях на фоне приема дабигатрана [75], хотя и разрешен к использованию на территории России, не имеет широкого распространения, поскольку перечень зарегистрированных показаний к его применению ограничивается массивными жизнеугрожающими кровотечениями. Говоря о пациентах пожилого возраста, не стоит забывать также еще об одной особенности назначения ПОАК: как правило, препараты используются в сниженной дозировке. Причина уменьшения дозы может быть обусловлена исключительно возрастом (как в случае с дабигатраном) и другими причинами (например, снижением скорости клубочковой фильтрации, уровня креатинина или низкой массой тела пациента, что учитывается при назначении ксабанов). Поэтому далее речь будет идти только о таких дозировках препаратов, которые разрешены у пациентов исследуемой возрастной группы, поскольку в ряде ситуаций врачи осознанно снижают дозу по собственному усмотрению [49].

Для дабигатрана редуцированная доза составляет 110 мг (в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов). В исследовании RE-LY было доказано, что только в такой дозировке препарат был признан более безопасным по сравнению с варфарином в отношении риска развития крупных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний [37]. Доля пациентов ≥ 75 лет в исследовании составила 40% от общего числа включенных [47]. Профиль эффективности в обеих группах статистически не различался. Кроме того, в исследовании RE-LY не включались пациенты со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин, что не позволяет однозначно говорить о безопасном применении антикоагулянта у соответствующей группы больных. Стоит отдельно отметить, что на территории США дабигатран в качестве препарата для профилактики инсульта у пациентов с ФП разрешен только в дозе 150 мг. В Канаде сниженная доза дабигатрана

назначается, если пациент достиг возраста 75 лет и более и имеет дополнительно один фактор риска кровотечений или более [23].

Два года назад был опубликован субанализ исследования RE-LY, в котором сравнивалось применение дабигатрана и варфарина в подгруппах пожилых пациентов (<75 лет, 75-79 лет, 80-84 года и пациенты ≥ 85 лет) [90]. Прежде всего исследователи показали, насколько разными по численности были возрастные группы: так пациентов (<75 лет оказалось более 10 000, в то время как ≥ 85 лет всего 722. Лучшая эффективность дабигатрана по сравнению с варфарином обнаружена во всех возрастных подгруппах вне зависимости от дозы ПОАК (полной или сниженной), при этом различия между группами были статистически не значимы. Что касается безопасности, то здесь дабигатран также показал преимущество по сравнению с варфарином, однако его степень разнилась в зависимости от возраста. При сравнении количества больших кровотечений наблюдалась стойкая тенденция: чем старше пациенты, тем большую эффективность демонстрирует дабигатран; наименьшее число кровотечений наблюдалось среди пациентов ≥ 80 лет, принимавших дабигатран в дозировке 110 мг дважды в сутки [90].

Дозировка апиксабана в исследовании ARISTOTLE корректировалась в случаях, если пациент был старше 80 лет, уровень креатинина в крови был выше 1,5 мг/дл (133 ммоль/л), а также при низком весе пациента (менее 60 кг): при наличии двух критериев из трех доза составляла 2,5 мг 2 раза в сутки вместо стандартных 5 мг 2 раза в сутки [24]. В исследовании 31% пациентов были ≥ 75 лет – самое малое количество среди всех исследований [69]. Полученные результаты свидетельствовали о значительной эффективности и безопасности препарата для пожилых пациентов при адекватном режиме дозирования. Результаты продемонстрировали, что апиксабан в дозе 5 мг дважды в сутки не уступает варфарину в эффективности: количество ишемических и криптогенных инсультов в группе ПОАК было на 8% ниже, чем в группе варфарина. При сравнении препаратов апиксабан показал

значительное превосходство: количество геморрагических инсультов в группах отличалась на 49%. При этом по числу крупных желудочно-кишечных кровотечений достоверных различий не было, в то время как в отношении внутричерепных кровоизлияний они были значительными [43]. При последующем анализе данных исследования ARISTOTLE и сравнении результатов, полученных в разных возрастных группах (<80 и ≥ 80 лет), апиксабан также продемонстрировал большую эффективность и безопасность [22]. Среди пациентов ≥ 75 лет разница между группами апиксабана и варфарина статистически недостоверна. С увеличением возраста наблюдается тенденция к увеличению степени безопасности ПОАК по сравнению с варфарином (особенно после 80 лет), а также степени эффективности антикоагулянтной терапии [22].

Назначение ривароксабана, в отличие от остальных ПОАК, не требует коррекции дозы при достижении определенного возраста. Сниженная дозировка (15 мг вместо 20 мг) назначается при снижении клиренса креатинина менее 50 мл/мин. По результатам исследования ROCKET-AF препарат показал высокую эффективность: частота развития ишемических событий в группе ривароксабана была достоверно ниже, чем в группе варфарина. При этом общий риск геморрагических событий, равно как и вероятность больших кровотечений в группах ривароксабана и варфарина достоверно не различались. В то же время при возникновении больших кровотечения все же случались, уровень смертности среди пациентов, принимавших ПОАК, был значимо ниже по сравнению с варфарином [121]. Однако именно у пациентов старше 75 лет значительно возрастало количество малых кровотечений [52,77]. Доля пожилых пациентов в исследовании была самой большой по сравнению с другими – 44% [120]. Кроме того, исследователи сходятся во мнении, что, поскольку в исследовании было больше коморбидных пожилых пациентов, сама популяция больных в исследовании ROCKET-AF оказалась более тяжелой с клинической точки

зрения по сравнению с популяциями исследований ARISTOTLE и RE-LY [1]: у них в анамнезе гораздо чаще встречались сахарный диабет, ХСН и перенесенные ишемические события. То же самое касается и риска кровотечений по шкале HAS-BLED. Несомненный плюс ривароксабана, с точки зрения многих исследователей – однократный прием препарата. Чем меньше количество приемов лекарства, тем выше приверженность к терапии (немаловажный момент для пожилых пациентов). Однако это не защищает пациентов с когнитивными нарушениями от вероятности «забыть принять таблетку».

В 2014 году Jonathan L. Halperin et al. опубликовали вторичный субанализ исследования ROCKET-AF, посвященный сравнению ривароксабана и варфарина именно в популяции ≥ 75 лет [76]. В результате в группе пожилых пациентов было выявлено большее количество ишемических событий и больших геморрагических событий, в сравнении с более молодыми пациентами, что выглядит вполне закономерно. При анализе пациентов ≥ 75 лет не обнаружено статистически достоверных различий между пациентами, принимавшими варфарин и ривароксабан ни в отношении геморрагических, ни в отношении ишемических событий [76]; при этом уровень летальных и внутричерепных кровотечений с указанной возрастной группе был ниже именно среди пациентов, принимавших ПОАК (хотя и статистически незначимо). Таким образом, исследователи подтвердили, что ривароксабан вне зависимости от дозы может эффективно и безопасно применяться у пожилых пациентов с ФП. Аналогичные результаты по безопасности ривароксабана продемонстрировали Nakaya Y et al., опубликовав в 2018 году сравнительное ретроспективное исследование Shikoku Rivaroxaban Registry Trial (SRRT) пациентов пожилого возраста (старше и младше 80 лет), принимающих ривароксабан [18]. В мультицентровом исследовании приняли участие 8 клиник Японии, предоставив данные о 1339 пациентах, причем максимальный возраст включенных пациентов составил 100 лет. Обращает на

себя внимание показатель шкалы HAS-BLED в обеих группах: несмотря на статистически достоверное различие показатель в группе ≥ 80 лет оказался невысоким ($2,3 \pm 1,1$). Результаты свидетельствуют о том, что группы достоверно не различались по количеству ишемических и геморрагических осложнений ФП, а значит и в специфической азиатской популяции ривароксабан может применяться у пожилых пациентов [18].

Интересны результаты ретроспективного исследования, в котором использовались базы данных RE-LY и ROCKET-AF [67]. Научная группа сравнивала пожилых пациентов, принимавших оба ПОАК в полной и сниженной дозировках по первичным конечным точкам: общая смертность, ишемические и геморрагические события. В результате выяснилось, что среди пациентов ≥ 75 лет вне зависимости от дозы ривароксабан продемонстрировал значительно меньшую степень эффективности и безопасности по сравнению с дабигатраном [67]. Однако, сами же исследователи признают, что полученные ими данные хоть и воспроизводимы (например, аналогичный результат получен в небольшом датском исследовании по данным реальной клинической практики) [66], однако нуждаются в уточнении. Прежде всего потому, что пациенты, принимавшие ривароксабан в исследовании ROCKET-AF, были старше принимавших дабигатран в RE-LY и имели более высокий уровень риска ишемических событий [32,95,136]. Сами исследователи предполагают, что ривароксабан является аналогичным двум остальным ПОАК по эффективности и безопасности [95,136].

В дальнейшем, чтобы получить более конкретные данные относительно каждого препарата в отдельности, целесообразно проводить исследования, включающие узкоспециализированные подгруппы, а также подразумевающие прямое сравнение препаратов между собой [148,138]. Подобные сведения необходимы, поскольку в сами исследования в соответствии с критериями включения и невключения попадали очень разнородные категории пациентов;

с точки зрения практического врача необходимо понимать, на какие группы больных можно экстраполировать результаты исследований [12].

1.3 Факторы риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию

Несмотря на то, что масса научных исследований, опубликованных в течение последних 15 лет, приводят данные о несомненном положительном эффекте от назначения антикоагулянтов пациентам с ФП (у пожилых в особенности) [141,103], в реальной клинической практике частота назначения антикоагулянтной терапии имеет обратную корреляцию с возрастом пациента [59]. Это можно объяснить несколькими причинами. Прежде всего, врачи опасаются геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов. Таким образом, возникает порочный круг: у пожилых больных чаще фиксируются тромботические события в отсутствии антикоагулянтной терапии, однако назначение антикоагулянтов сопряжено с более высоким риском кровотечений, в том числе летальных и клинически значимых. Часто врачи не назначают препараты потому, что шкалы риска демонстрируют высокую вероятность геморрагических осложнений. Однако такое мнение не находит поддержки экспертов: цель применения этих шкал не в том, чтобы решить, можно ли назначать антикоагулянты или нет, а в том, чтобы улучшить контроль за проводимой антикоагулянтной терапией и, возможно, сделать её выбор более индивидуализированной [41]. Выход обновленных рекомендаций Европейского общества кардиологов, посвященных ФП, стал самым весомым информационным поводом окончательно пересмотреть подходы к терапии со времен исследования EHS-AF [113], в том числе у пациентов старшей возрастной группы [29]. Также хорошо известно, что пожилые пациенты вследствие развития когнитивных нарушений более склонны к частым пропускам препарата или же его самостоятельной отмене и возобновлению, что также можно расценивать как фактор риска [60].

Некоторые исследователи считают, что польза от назначения антикоагулянтных препаратов для предотвращения ишемических событий практически полностью нивелируется вероятностью развития кровотечений, поскольку риск геморрагических осложнений у пациентов данной возрастной группы значительно превышает таковой у более молодых [116]. И это несмотря на то, что в возрасте 75 лет и старше пациент сразу получает 2 балла по шкале риска развития инсульта CHA₂DS₂-VASc [28]. Но тщательный анализ литературных и клинических данных свидетельствует об обратном, и подобная тактика практически изжила себя.

Большой объем информации о факторах риска, встречающихся у пациентов с ФП, представлен в исследовании EORP-AF [94]. Оценивались как клинические характеристики, так и проводимая терапия, а также проводилась оценка качества жизни с помощью профильного опросника, разработанного для пациентов с ФП [15]. Помимо большого количества полученных данных, ценность работы заключается в том, что пациенты распределялись в группы сравнения в зависимости от возраста (младше или старше 75 лет), что дает возможность оценить прогностическую важность факторов риска кровотечений именно у пожилых. Исследование подтвердило закономерность: в «группе 75+» кровотечений было достоверно больше, что вновь дает исследователям право внести возраст в число факторов геморрагического риска. Выявилась еще одна закономерность: само по себе количество пожилых пациентов, получающих ОАК хотя и увеличилось (по сравнению с данными EHS-AF), однако в группе пожилых пациентов вместо антикоагулянтов чаще назначались антиагреганты или же антитромботическая терапия не фигурировала в назначениях вовсе что подтверждают данные Loire Valley AF Project [65] и ATA-AF [60]. В первом исследовании ретроспективно оценивали данные пациентов с ФП на предмет корректности назначения антикоагулянтной терапии. Выяснилось, что среди всех включенных лишь 53% больных получали лечение, соответствующее национальным

рекомендациям. Около 30% пациентов не получали лечения в полном объеме, а еще в 16% случаев имела место чрезмерная терапия. Часто недостаточные дозы препаратов назначались больным с пароксизмальной формой ФП или трепетанием предсердий. При этом наименьшее количество осложнений, связанных с применением антикоагулянтов, выявилось именно в группе адекватной терапии [65]. Во втором исследовании сравнивали, насколько соответствовали рекомендациям схемы ведения пациентов в кардиологическом и общетерапевтическом отделениях клиники. Речь шла в основном о пожилых пациентах (средний возраст составил 77 лет). Результаты показали, что антикоагулянты назначались в профильном отделении на 17% чаще. Но даже в отделении кардиологии частота адекватных схем лечения не превышала 60% [60]. Что касается ПОАК, то уже в момент выхода исследования в 2015 году, когда срок применения препаратов в клинической практике был невелик, они рассматривались как наиболее перспективная замена варфарину именно в группе пожилых пациентов [42,135] с точки зрения безопасности: количество кровотечений на фоне терапии при использовании прямых пероральных антикоагулянтов было достоверно меньше.

Исследование EORP-AF, упомянутое выше, среди прочей информации представляет интересные данные относительно частоты назначения различных препаратов у пожилых пациентов. Среди наиболее распространенных группа антиагрегантов (все ее представители), диуретики (группа не уточняется), а также антагонисты минералокортикоидных рецепторов [94]. Основание для их назначения приводятся здесь же: у больных в возрасте 75 лет и старше достоверно чаще встречался ряд сопутствующих заболеваний. Среди наиболее распространенных, выделяют ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), ХБП и АГ; о двух последних заболеваниях упоминалось ранее.

Косвенно можно сделать выводы и о том, какая сопутствующая патология может стать фактором риска развития геморрагических осложнений. Большая часть госпитализаций пациентов, страдающих ФП, напрямую с аритмией не связана. Существуют те или иные состояния, которые способны усугубить течение нарушения ритма или стать реальной причиной кровотечения вплоть до летального исхода. Перечень клинических состояний, повышающих риск кровотечений, можно найти в шкале HAS-BLED, позволяющей предсказать вероятность развития у пациента больших геморрагических событий в течение 1 года на постоянной антикоагулянтной терапии. В шкале HAS-BLED упоминается неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) с повышением систолического артериального давления (АД) выше 160 мм рт.ст. Среди пациентов в возрасте от 75 лет и старше патология встречается значительно чаще, чем у более молодых пациентов с ФП, и способна оказывать неблагоприятное воздействие опосредованно. В шкале CHA₂DS₂-VASc, позволяющей определить риск развития ишемического инсульта и системных тромбоэмболий, также фигурирует АГ, но пациент получает балл в случае, если у него уже имеется диагноз АГ. Степень повышения АД в этом случае роли не играет. Вообще проблема АГ у пациентов старческого возраста давно удостоилась внимания исследователей. В 2008 году были опубликованы результаты крупного проспективного плацебо-контролируемого исследования Hypertension in the Very Elderly Trial HYVET: в работе, включившей 3845 пациентов, изучался гипотензивный эффект индапамида самого по себе и в комбинации с периндоприлом [20].

Проблема ХБП у пациентов пожилого возраста стоит особенно остро, распространенность патологии в данной группе достигает 35% [39], а значит и вклад ее как фактора риска весом. Применение ПОАК у пациентов с патологией почек остается дискуссионным вопросом. Данные исследований, как правило, говорят о большей безопасности ПОАК по сравнению с варфарином в отношении развития кровотечений [4], но только если речь идет

о пациентах с хронической болезнью почек (ХБП) 1, 2 и 3 стадий, то есть со снижением СКФ не менее 30 мл/мин [100]. Последняя группа пациентов пока не включалась в крупные проспективные исследования, что, вероятно, и не позволяет однозначно судить о безопасности у них ПОАК.

Большое внимание в последние годы уделяется исследованию хронической патологии печени как фактору риска. Из всех шкал риска она фигурирует только в HAS-BLED, где среди нарушений функции печени упомянуты цирроз или значительные сдвиги в печеночных пробах (прямой билирубин, АСТ, АЛТ) с повышением в 2-3 раза от верхней границы нормы. Данные литературы, как и в случае патологии почек, свидетельствуют о том, что в крупные рандомизированные исследования пациенты с циррозом печени и/или значительными изменениями трансаминаз не включались, а клиническая информация получалась либо ретроспективно, либо путем наблюдения за небольшими группами больных. Так в трёх обзорах, опубликованных в 2018 году, говорится о том, что у пациентов с заболеваниями печени и нуждающимися в антикоагулянтной терапии, предпочтение должно отдаваться ПОАК, так как при прямом сравнении их с варфарином количество кровотечений, в том числе больших, в группе прямых антикоагулянтов было достоверно меньше [64,118]. По результатам одного из исследований экспертная группа даже предложила алгоритм выбора перорального антикоагулянта в зависимости от степени тяжести патологии печени [130]. Среди исследователей отдельно обсуждается использование группы ксабанов у пациентов со значимой патологией печени, учитывая их преимущественный печеночный клиренс (около 65% для ривароксабана и 75% для апиксабана, соответственно) [41].

Продолжая тему лабораторных показателей нельзя не упомянуть среди факторов риска кровотечений изменения в общем анализе крови (ОАК): анемию и/или снижение гематокрита. Речь идет о снижении уровня гемоглобина ниже 13 мг/дл у мужчин и 12 мг/дл у женщин и уровня

гематокрита ниже 40% для мужчин и 36% для женщин, соответственно (данные приводятся в соответствии с критериями шкалы ORBIT) [115]. Возвращаясь к критериям исключения пациентов из пилотных исследований, посвященным ПОАК (RE-LY [37], ROCKET AF [121], ARISTOTLE [70]), в них фигурирует уровень гемоглобина <10 мг/дл.

Целесообразность определения уровня гемоглобина состоит в том, чтобы выявить, каков объем кровотечения, если оно уже состоялось, а также в оценке необходимости переливания пациенту эритроцитарной массы [41]. Аналогичным образом обстоит ситуация с тромбоцитопенией. В стартовые исследования с ПОАК не включали пациентов с уровнем тромбоцитов менее $90-100 \cdot 10^9$. В дальнейшем тромбоцитопению стали расценивать как одно из состояний, предрасполагающих к развитию большого кровотечения [165]. В случае состоявшегося кровотечения в ряде случаев также рекомендовано выполнить переливание тромбоцитарной массы [41]. Речь идет об уровне тромбоцитопении ниже $50 \cdot 10^9$, а в случае внутричерепных кровотечений – ниже $100 \cdot 10^9$ [164]. Если же говорить о том, при каких значениях тромбоцитов переливание тромбоцитарной массы оправдано именно в качестве профилактического мероприятия для недопущения кровотечения, то достоверных литературных данных недостаточно. Чаще всего речь идет об уровне тромбоцитов от $5 \cdot 10^9$ до $50 \cdot 10^9$ [164].

Вполне логичным кажется принцип расценивать имевшее место ранее геморрагическое событие как предиктор кровотечения в будущем. Перечень самих событий, то есть их тяжесть и локализация, незначительно менялся в зависимости от конкретного исследования или шкалы. Так, например, в исследовании ROCKET-AF с ривароксабаном речь идет о желудочно-кишечных кровотечениях, зафиксированных не более чем за 6 месяцев до включения пациента в исследование, а также о неблагоприятном геморрагическом анамнезе (внутричерепные, внутриорбитальные и спинномозговые кровоизлияния, хронические геморрагические патологии, а

также гемартрозы в течение жизни) [121]. Среди критериев кровотечения, фигурирующих в шкале HAS-BLED, есть не только уже упомянутые интракраниальные, но любые геморрагические события, приведшие к госпитализации пациента, снизившие уровень гемоглобина ниже 2 г/л или же потребовавшие гемотрансфузии [165].

Сочетание ФП с ХСН, на первый взгляд, не способствует повышению риска развития кровотечений, поскольку лечение сердечной недостаточности не требует назначения препаратов, потенциально способных спровоцировать геморрагическое событие. В то же время, данные исследований реальной клинической практики говорят о том, что не все препараты одинаково безопасны. При прямом сравнении ПОАК, проведенном американскими кардиологами, среди пациентов с комбинацией ФП и ХСН, выявилось достоверное различие между препаратами. У пациентов из группы ривароксабана достоверно чаще фиксировались большие и клинически значимые небольшие кровотечения. Дабигатран и апиксабан показали сопоставимую с варфарином вероятность развития геморрагических событий [99]. Обратный результат продемонстрирован в субанализе флагманского исследования ROCKET-AF, посвященного сравнению эффективности и безопасности терапии ривароксабаном и варфарином у пациентов с ХСН. Именно в этой фокусной группе ривароксабан продемонстрировал большую безопасность в сравнении с антагонистами витамина К. В группе пациентов без ХСН такого эффекта не выявили [155].

Новые литературные источники все чаще помимо лабораторных и анамнестических данных в числе факторов риска представляют информацию относительно оценки качества жизни пациента, и пытаются провести параллели с возможными геморрагическими событиями. Речь идет не только об оценке физического, но и психического состояния пациента: насколько ясно он мыслит, насколько он ориентирован в пространстве и времени, ощущает ли ухудшение памяти [94,16]. Закономерны и результаты: пациенты

старше 75 лет демонстрируют более низкий уровень удовлетворенности жизнью, чем более молодые больные с ФП. В литературе не представлено достаточного количества достоверных данных, позволяющих говорить о прогностической роли психических и психологических затруднений пациента в развитии кровотечений. Также считается, что пациент, не удовлетворенный своим статусом (вплоть до состояния депрессии), становится в меньшей степени приверженным к терапии, что может стать причиной ишемических и геморрагических событий. Важным для врача в этом случае становится необходимость понять, имеется ли у пациента психологическая неудовлетворенность и/или депрессия, которые корректируются совместной работой с психиатром, или же клиницист имеет дело с прогрессированием когнитивных нарушений.

1.4 Старческая астения и риск развития геморрагических событий на фоне антикоагулянтной терапии

В зарубежной и отечественной литературе при обсуждении пожилых пациентов уже более 30 лет звучит понятие старческой астении, особенно в ситуациях, когда авторы обсуждают частые госпитализации, коморбидность и большое количество неблагоприятных исходов у этой возрастной группы [132,144,160]. Для поиска путей преодоления всех упомянутых сложностей в течение более 20 лет проводятся многочисленные гериатрические исследования [160,133,14,31,19], однако основной проблемой является отсутствие стандартизованных валидизированных скрининговых методик определения старческой астении [132,160]. И это несмотря на то, что синдром старческой астении, или, как его еще называют, синдром «хрупкости», является одним из ведущих в геронтологии [3]. Нередко понятие «хрупкость» путают с инвалидностью [132,161,30], пожилым возрастом [160] и мультиморбидностью [161], что представляется не совсем верным. Гериатры описывают старческую астению как биологический синдром, связанный со

снижением физической активности, выраженной общей слабостью, низкой способностью противостоять любым стрессам, потерей веса и т.п. Иными словами, это состояние постепенного угасания всех физических способностей человека [3,30,25,96,78], требующее частичной или полной зависимости от посторонней помощи в быту, и представляет собой неблагоприятный, патологический вариант старения. Таким образом приравнивать синдром «хрупкости» к инвалидизации некорректно [30,25,57].

Уровень старческой астении в популяции, помимо возраста, может сильно варьировать в зависимости от этнических особенностей, среднего материального уровня жителей той или иной страны, а также от того, какими методами пользовались исследователи для его определения. В среднем около 14% взрослого населения можно отнести к «хрупким», в возрастной группе от 85 лет и старше их количество достигает 26%. Достоверно известно, что наибольшее число «хрупких» пациентов встречается в специализированных учреждениях для престарелых; женщины в среднем чаще демонстрируют синдром астении по сравнению с мужчинами [35]. Первое в Российской Федерации исследование, посвященное синдрому «хрупкости», было проведено в Санкт-Петербурге; результаты исследования «Хрусталь» продемонстрировали высокий уровень синдрома старческой астении в российской популяции: от 21 до 44% [74].

Попытки объективизировать синдром старческой астении и составить удобную в использовании и информативную классификацию предпринимались с конца 90-х годов. В 2001 году научная группа медицинской школы университета Джона Хопкинса представила фенотипическую модель «хрупкости» [54]. Она была разработана на основании базы данных исследования Cardiovascular Health Study [54], проспективного исследования, включившего более 5000 пациентов в возрасте от 65 лет и старше. Проводилась комплексная оценка физического состояния пациентов, собиралась информация о сопутствующих заболеваниях и

медикаментозной терапии, оценивалась способность пациентов обходиться без посторонней помощи в вопросах быта. Также изучалось психическое состояние пациентов и наличие у них депрессии (для этого применялись специализированные опросники). Для оценки «хрупкости» использовались пять признаков:

- Самопроизвольная потеря веса (более 4,5кг за предыдущий год и/или более 5% от исходной массы тела в проспективной части наблюдения).
- Снижение силы сжатия кисти более чем на 20% от эталонного уровня, который определялся индивидуально в зависимости от пола и возраста.
- Утомляемость (в исследовании оценивалась самостоятельно на основании двух вопросов из шкалы CES–D scale [117]). Пациента спрашивали, не требует ли его повседневная активность дополнительных усилий и бывает ли ощущение, что он не может ходить. В зависимости от интенсивности симптомов испытуемому присваивали 0, 1, 2 или 3 балла. Положительным считается результат в 2 и 3 балла.
- Медлительность (исследователи вычленили 20% испытуемых, показавших самое высокое время в тесте с ходьбой на 4,5 метра). Пограничные значения для мужчин: при росте ≤ 173 см – $\leq 0,6$ м/с; при росте более 173 см – $\leq 0,7$ м/с. Пограничные значения для женщин: при росте ≤ 159 см – $\leq 0,6$ м/с; при росте более 159 см – $\leq 0,7$ м/с.
- Низкий уровень физической активности (на основании данных о физической активности, предоставленных пациентом, оценивался уровень затрат килокалорий за неделю [151,51]). Для оценки использовали опросник MLPAS. Для мужчин границей нормы стало значение < 383 ккал/неделю, для женщин < 270 ккал/неделю.

Положительный результат по каждому из пунктов шкалы присуждает испытуемому один балл. Если пациент набирал 3 и более балла, то признавался «хрупким», при наборе 1-2 баллов состояние расценивалось как

пограничное или «предхрупкое», при нулевом результате испытуемый признавался «нехрупким» [55]. Шкала является качественной, то есть позволяет выявить у пациента синдром старческой астении, однако не дает возможности оценить степень его выраженности. Еще одна сложность заключается в том, что результаты исследований, включенные в опросный лист, трудно назвать рутинными. В рамках обычного терапевтического приема врач не располагает ими в полном объеме, а значит не может применять фенотипическую шкалу в повседневной практике.

Еще одним инструментом выявления синдрома старческой астении стала шкала «Возраст не помеха» [9], разработанный в 2011 году на основании результатов исследования «Хрусталь». Опросный лист состоит из 7 вопросов:

- Похудел ли пациент за последние полгода более чем на 5 кг?
- Есть ли у пациента снижение зрения и слуха, ограничивающее повседневную активность?
- Были ли в течение последнего полугодия травмы и/или падения?
- Отмечает ли пациент резкие изменения настроения?
- Отмечает ли пациент значимое снижение памяти?
- Страдает ли пациент недержанием мочи?
- Трудно ли пациенту ходить и подниматься по лестнице?

За положительный ответ на каждый из пунктов присуждается один балл. Высокая вероятность старческой астении наблюдается у пациентов, набравших ≥ 3 балла, в случае 1-2 баллов состояние признается пограничным (предхрупким), 0 баллов набирают «крепкие» пациенты. Геронтологи рекомендуют проводить скрининговое обследование всех пациентов в возрасте ≥ 60 лет [3,9]. В отличие от фенотипической шкалы, применение данного опросника не требует специфических инструментальных данных, что делает ее более удобной в применении. Однако, опросник «Возраст не помеха»

по-прежнему не дает представления о степени «хрупкости» пациента, а лишь указывает на ее вероятное наличие.

Возможность количественной оценки степени старческой астении дает модель накопления дефицита или индекс «хрупкости», известная также как шкала K. Rockwood [137]. Она была разработана в процессе исследования Canadian Study of Health and Aging [91]. Полная оценочная шкала состоит из 92 пунктов и включает в себя вопросы о психоэмоциональном статусе пациента, уровне его физической и умственной активности, данные инструментальных исследований, а также наличия сопутствующих заболеваний. Для получения результата необходимо включить в опросный лист минимум 30 пунктов. Вариантов ответа на каждый из вопросов может быть несколько в зависимости от выраженности симптомов или результатов исследований. Результат принимает значения от 0 до 1, где каждый квартиль отражает степень тяжести старческой астении. Таким образом, модель когнитивного дефицита не только удобна в использовании врачам, поскольку не требует большого количества результатов специфических исследований, но и позволяет судить о тяжести состояния пациента.

Литературные данные последних 10 лет свидетельствуют о необходимости скрининга всех пожилых пациентов на предмет синдрома «хрупкости», поскольку степень риска развития тромботических и геморрагических осложнений, а также уровень смертности у таких пациентов выше, в том числе в отсутствии сопутствующей кардиологической патологии [53,17,81,158]. Уровень протромботической активности у пациентов со старческой астенией выше, чем при отсутствии признаков последней. У пациентов, исходно имеющих ФП, ситуация выглядит еще более опасной: по данным ретроспективной оценки некоторых исследований, например, ONTARGET и TRANSCEND [105], включивших в себя 1016 пациентов с ФП, нарушение ритма способно усугублять некоторые проявления синдрома старческой астении. У хрупких пациентов с ФП за время исследования в

большей степени снижался уровень когнитивных способностей (ОШ 1.14, 95%ДИ 1,03-1,26) и чаще развивалась деменция (ОШ 1.30, 95% ДИ1,14-1,49) вплоть до полной потери способности к самообслуживанию. Исследователи также утверждали, что ФП способствует снижению когнитивной активности не зависимо от того, перенес пациент инсульт или нет [105].

Несмотря на такое количество усугубляющих факторов, данные одного недавно проведенного южнокорейского исследования, посвященного клиническим проявлениям старческой астении у пациентов с ФП, продемонстрировали, что «хрупким» пациентам (доля которых в исследовании составила 48%) реже назначается адекватная антикоагулянтная терапия [86]. Из 365 пациентов антикоагулянтная терапия была назначена только 33,2%, все остальные пациенты вовсе не получали антикоагулянты, либо им были назначены антиагреганты. В этом же исследовании было показано, что уровень смертности (за 23 месяца наблюдения умерло 38,6% всех больных) напрямую коррелировал с индексом «хрупкости»: в группе «хрупких» пациентов показатель общей смертности был гораздо выше ($P=0,001$). Кроме того, исследователи установили высокую достоверность между высокой степенью «хрупкости» и высоким уровнем риска по шкалам CHA₂DS₂-VASc ($p<0.001$) и HAS-BLED ($p=0.01$). Похожие данные были представлены в проспективном исследовании, посвященном назначению антикоагулянтной терапии хрупким пациентам с ФП [125]. В одной из клиник Сиэтла отобрали 220 пациентов старше 70 лет, страдающих ФП, и наблюдали за ними в течение 6 месяцев. Из всех включенных 64% (140 пациентов) были признаны «хрупкими». Риск общей смертности в группе пациентов с синдромом старческой астении ($P = 0.01$), а также риск развития кардиоэмболического инсульта (ОШ 3.5, 95% ДИ 1.0-12.0, $P < 0.05$) превышал таковой у «крепких» и «предхрупких» пациентов в 3 и 3,5 раза, соответственно. Поэтому «хрупкие» пациенты гораздо больше менее уязвимых пациентов с ФП нуждаются в назначении адекватной

антикоагулянтной терапии [3]. В этом же австралийском исследовании подтвердили предположение о том, что «хрупким» пациентам и в стационаре ($P=0.002$), и амбулаторно ($P<0.001$) достоверно реже назначают антикоагулянты (в данном исследовании - варфарин) [125]. Современные клиническая практика свидетельствуют о сохранении данной тенденции: «хрупким» пациентам достоверно реже назначают антикоагулянты. Induruwa I et al. в своем исследовании, выполненном на базе клиники Кэмбриджского университета, продемонстрировали, что пациенты с синдромом старческой астении достоверно реже получают антикоагулянты (ОШ 0.77, 95% ДИ 0.70-0.85, $P < 0.001$), вне зависимости от значений шкал CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED [82]. Возраст хрупких пациентов также был достоверно выше (ОШ 0.98, 95% ДИ 0.97-0.98, $P < 0.001$).

Флагманские рандомизированные клинические исследования, посвященные ПОАК [37,70,121], не предоставляют отдельных данных относительно пациентов с синдромом старческой астении. Более позднее ретроспективные исследования, посвященные использованию ПОАК в рамках профилактики венозных ТЭО и их сравнению с антагонистами витамина К и НМГ, основывались в основном на регистре RIETE (Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbolica) [109,83,108,153]. Однако, критерии расчета индекса «хрупкости» были принципиально другими. «Хрупкими» признавались пациенты, выполняющие следующие условия: возраст ≥ 75 лет, масса тела ≤ 50 кг и клиренс креатинина < 50 мл/мин. Среди пациентов, отнесенных в группу «хрупких», гораздо чаще встречались все варианты сопутствующих патологий [107]. Антагонисты витамина К в этой группе назначались достоверно чаще по сравнению с ПОАК; среди ПОАК предпочтение отдавалось ривароксабану [107]. В рамках другого исследования, проведенного с использованием той же базы пациентов, проведено сравнение эффективности и безопасности ПОАК и антагонистов витамина К. Здесь также наблюдалась тенденция к назначению ПОАК более

молодым и «крепким» пациентам [98]. Кроме того, доказана не только связь «хрупкости» пациентов с более высоким риском больших геморрагических событий, ЖКК и общей смертности, но и связь этих событий с неадекватным назначением антикоагулянтной терапии в изучаемой группе. В открытом рандомизированном исследовании, посвященном применению антикоагулянтов при ВТЭО, EINSTEIN-PE [26], вне зависимости от вида антикоагулянтной терапии (варфарин/эноксапарин или ривароксабан) у «хрупких» пациентов чаще возникали кровотечения и тромбоэмболические события [129]. Интересно, что разница в эффективности между ПОАК и стандартной терапией в группе хрупких пациентов оказалась статистически достоверна (ОР 0.27; 95% ДИ 0.13 – 0.54). «Хрупкость» в данном исследовании определялась теми же критериями, что и в регистре RIETE; всего таких пациентов было 1573, большая часть из которых попала в эту группу из-за возраста [129].

Несмотря на большое количество результатов клинических исследований, свидетельствующих о более высоком тромботическом риске у пациентов с синдромом старческой астении, по ряду причин необходимо интерпретировать их с осторожностью. Прежде всего, критерии, которые применяли авторы для вычленения группы «хрупких» пациентов, не входят ни в одну из моделей подтверждения синдрома, а также не учитывают психоэмоциональный и физический статус пациентов. По мнению ряда исследователей, набор критериев, примененных в рандомизированных исследованиях, продиктован тем, что именно среди пациентов пожилого возраста, низкой массы тела и сниженного клиренса креатинина встречаемость синдрома «хрупкости» выше, чем в остальной популяции. В свою очередь, комплексная гериатрическая оценка, необходимая для максимально надежного отбора пациентов в специализированную группу, весьма трудоемка в проведении, поэтому исследователи чаще всего ей пренебрегают [3].

Более надежную информацию можно получить из результатов исследований, основанных на реальной клинической практике. В 2018 году было опубликовано ретроспективное исследование, выполненное на основе базы данных US MarketScan, куда отбирались «хрупкие» пациенты ≥ 65 лет с ФП и не принимавшие антикоагулянты в течение последнего года [104]. Для отбора применялся алгоритм Johns Hopkins Claims-based Frailty Indicator. Пациентам назначали один из ПОАК (дабигатран, апиксабан или ривароксабан) и каждому из них подбирали в пару пациента, которому назначали варфарин. В исследование вошло более 10 000 пациентов с разной степенью «хрупкости». По истечении 2 лет при сравнении ПОАК и варфарина только ривароксабан продемонстрировал достоверное преимущество по сравнению с антагонистами витамина К в отношении предотвращения ишемического инсульта (на 31%, ОШ 0.68; 95% ДИ 0.49-0.95) при практически идентичном уровне геморрагического риска (ОШ 1.07; 95% ДИ 0.81-1.32).

Таким образом, обширные литературные данные, посвященные применению ПОАК у пациентов старческого возраста, хотя и свидетельствуют о преимуществе их назначения по сравнению с антагонистами витамина К, не отвечают на вопрос, какой из препаратов (дабигатран, апиксабан или ривароксабан) наиболее безопасен и эффективен в данной возрастной группе. Кроме того, достоверно не установлена степень влияния синдрома старческой астении на вероятность развития геморрагических и ишемических событий у пациентов ≥ 75 лет, страдающих ФП. Оба эти аспекта вошли в цели и задачи диссертационной работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика обследованных больных

Диссертационная работа представляет собой открытое проспективное, нерандомизированное, наблюдательное, когортное, неинтервенционное исследование, проводимое в параллельных группах. Исследование проводилось в три этапа:

1. Отбор пациентов;
2. Анализ предшествующей истории приема ПОАК (если таковой был);
3. Наблюдение и анализ полученных проспективных данных.

В исследование были включены пациенты с ФП в возрасте от 75 лет и получающие антикоагулянтную терапию одним из ПОАК (дабигатран, апиксабан, ривароксабан) в полной или сниженной дозе. В случае, если антикоагулянт был назначен пациенту до его включения в исследования, мы анализировали этот период приема ПОАК, и исследование проводилось в три этапа. Более ранняя история антикоагулянтной терапии (до момента достижения пациентом 75 лет) не анализировалась. Пациентам, имеющим опыт приема ПОАК, терапия была назначена врачами лечебно-диагностического отделения УКБ № 1 или клиники факультетской терапии имени В.Н. Виноградова УКБ №1 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова. Части пациентов антикоагулянтная терапия во время исследования назначалась впервые, при этом некоторые из пациентов ранее имели опыт приема варфарина, в то время как другие не принимали антикоагулянтной терапии вовсе); в этом случае исследование состояло из двух этапов.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в наблюдении. Проведение исследования было одобрено локальным комитетом по этике (протокол № 10-16 заседания от 09.11.2016).

2.2. Критерии включения и исключения из исследования

В исследование включались пациенты в возрасте старше 75 лет с подтвержденной по данным 12-канальной ЭКГ или суточного мониторинга ЭКГ по Holter фибрилляцией предсердий. Для исключения клапанной этиологии ФП (умеренного/тяжелого митрального стеноза) или протеза митрального клапана всем пациентам выполнялось ЭХО-КГ.

Критерии включения в исследование:

- наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании
- возраст пациента 75 лет и старше
- фибрилляция предсердий неклапанной этиологии с риском по шкале CHA₂DS₂-VASc >2 баллов у мужчин и 3 баллов у женщин

Критерии невключения в исследование:

- возраст младше 75 лет
- пациенты с клапанной этиологией фибрилляции предсердий (механические протезы клапанов, гемодинамически значимые пороки митрального клапана)
- обратимые причины фибрилляции предсердий (тиреотоксикоз, оперативные вмешательства на сердце)
- планирующееся интервенционное лечение фибрилляции предсердий

- клинически значимое активное кровотечение (внутричерепные кровоизлияния и кровотечения из ЖКТ) в течение последних 6 месяцев
- наличие сопутствующей патологии:
 - ✓ пациенты с системными аутоиммунными заболеваниями
 - ✓ пациенты с ХБП 4-5 стадии (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²)
 - ✓ тромбоцитопения/тромбоцитопатия любой этиологии
 - ✓ цирроз печени
 - ✓ пациенты с тяжелыми психическими расстройствами, влияющими на комплаентность
 - ✓ пациенты с заболеваниями крови, влияющие на гемостаз
 - ✓ пациенты, получающие двойную и тройную антитромботическую терапию

Критерии исключения из исследования:

- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.
- несоблюдение протокола исследования.
- отмена антикоагулянтной терапии по любым причинам

2.3. Дизайн исследования

Все пациенты были распределены на группы, в зависимости от принимаемого на момент включения ПОАК. Первую группу (n=32, 31,4%) составили пациенты, принимающие дабигатран в сниженной дозировке 110 мг 2 р/сутки, что соответствует рекомендациям. Вторую группу составили пациенты, принимающие апиксабан (n=34; 33,3%) в полной и сниженной дозировках (4 и 30 пациентов, соответственно). В третью группу были включены пациенты, принимающие ривароксабан (n=36; 35,29%) также в полной и сниженной дозировках (14 и 22 пациента, соответственно) (рис. 1).

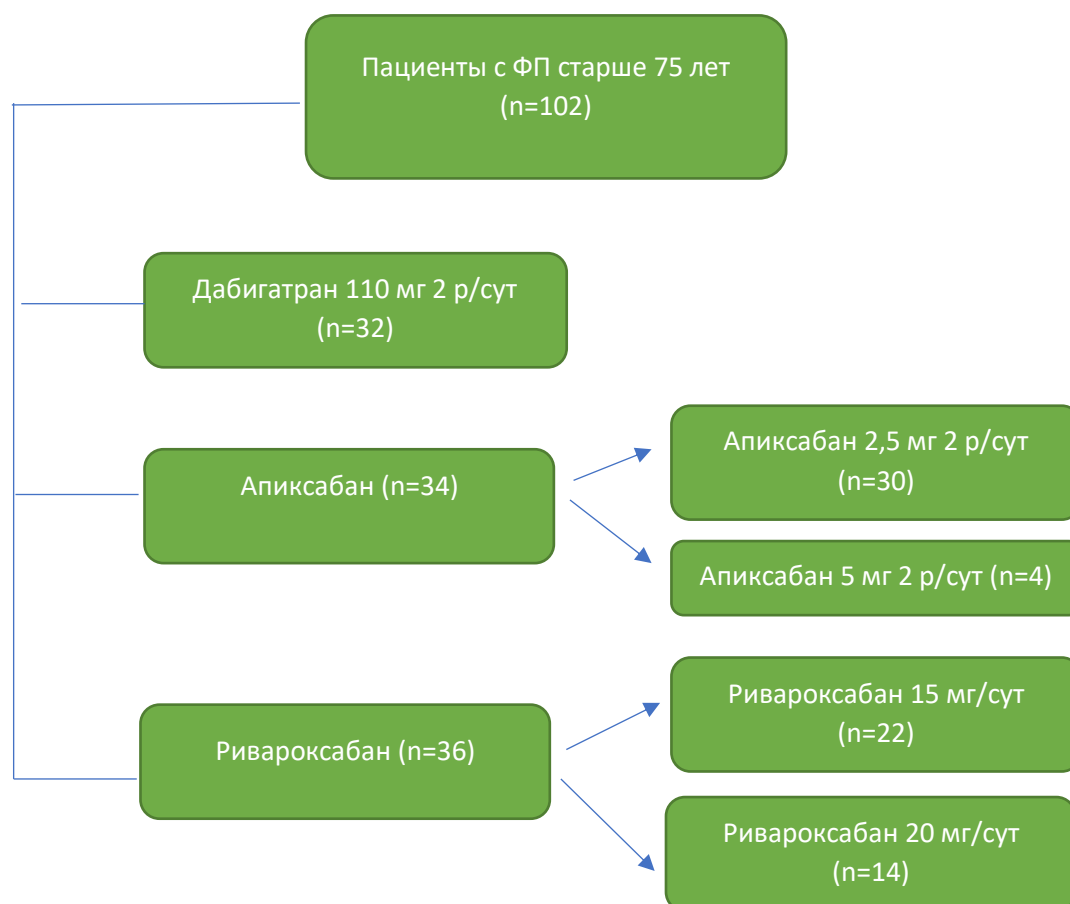
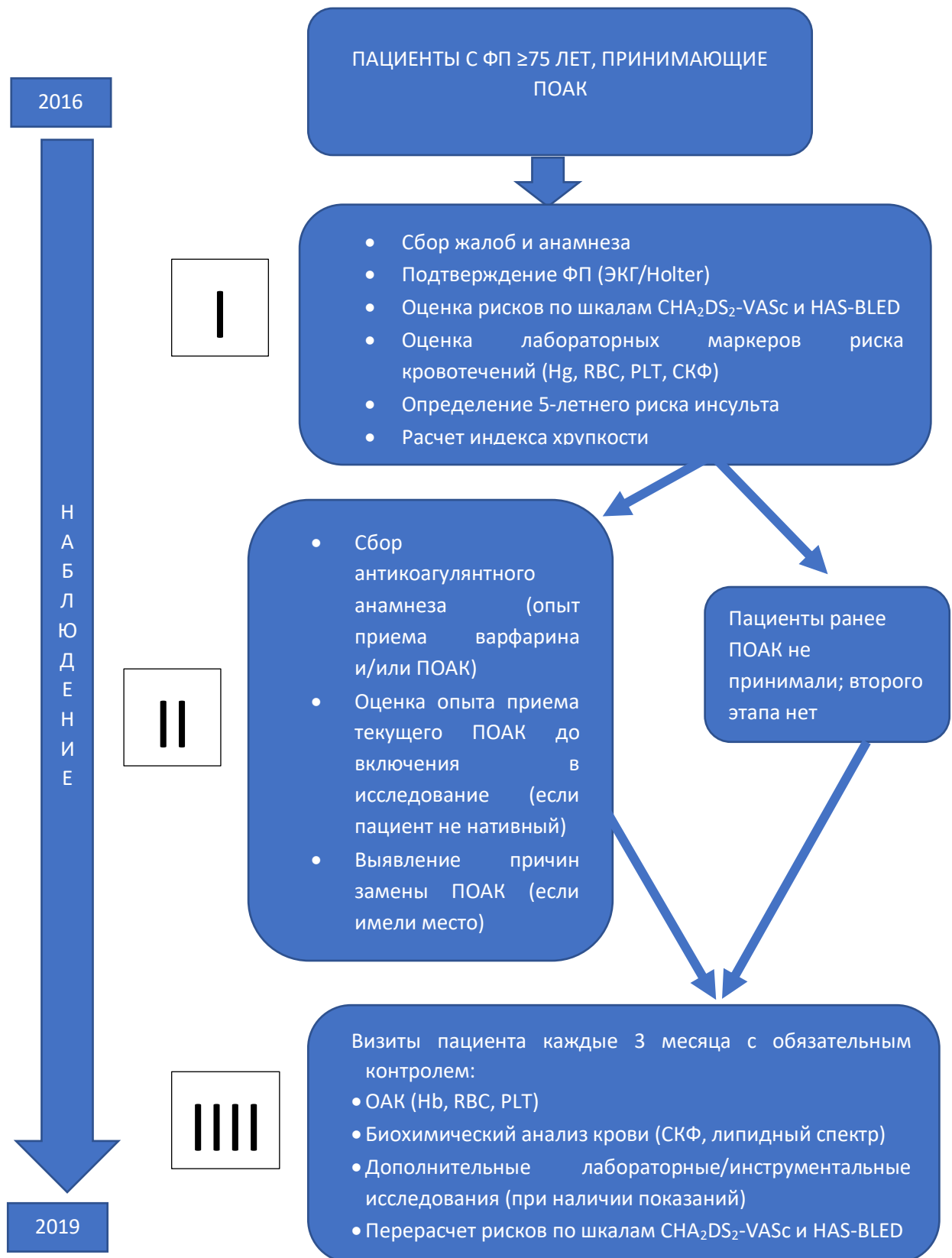


Рис. 1 Распределение пациентов с ФП 75 лет и старше по группам в зависимости от получаемой антикоагулянтной терапии.

Пациенты распределялись на группы в зависимости от того, какой ПОАК они принимали на момент включения в исследование. Если анамнестически выявлялся эпизод приема другого ПОАК, а также связанные с ним неблагоприятные явления (кровотечения, кардиоэмболические инсульты, замена препарата и т.п.), эти данные относились к ретроспективной части исследования. При включении в исследование проводился полный осмотр пациента, подробный сбор анамнеза, определялся риск развития ишемического инсульта и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при помощи шкалы CHA₂DS₂-VASc, а также риск развития кровотечений при помощи шкалы HAS-BLED. У каждого пациента оценивалось наличие/отсутствие сопутствующих патологий: артериальной

гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) или острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и/или транзиторной ишемической атаки (ТИА), сахарного диабета (СД), а также язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖ/ДПК). Также при включении пациента в исследование проводилась оценка пятилетнего риска инсульта при помощи калькулятора «Рискометр инсульта». Часть пациентов обследовались на предмет определения индекса «хрупкости» при помощи аналоговой опросной шкалы Rockwood.

Повторные визиты проводились каждые 3 месяца, в случае необходимости – чаще. На каждом визите проводился перерасчет рисков ТЭО и геморрагических событий в соответствии со шкалами CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED на основании представленных пациентом данных лабораторных и инструментальных исследований, а также новых данных анамнеза. По мере возможностей проводилась модификация доступных факторов риска развития осложнений (геморрагических и ишемических). Схематический дизайн исследования представлен на рисунке 2.



Примечание: ОАК – общий анализ крови, Hb – гемоглобин, RBC – эритроциты, PLT – тромбоциты, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Рис. 2 Дизайн исследования.

Всем пациентам как при включении в исследование, так и при повторных визитах проводилось ЭКГ и/или суточное мониторирование ЭКГ по Holter. Пациентам с подозрением на ЯБЖ/ДПК выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). По мере необходимости выполнялся ряд дополнительных лабораторных и инструментальных исследований (ЭХО-КГ, УЗИ сосудов нижних конечностей и сонных артерий), а также проводились консультации специалистов (невролог, сосудистый хирург). Средний период наблюдения с учетом ретроспективной фазы исследования составил $27,6 \pm 16,29$ месяцев (т.е. примерно от 1 года до 3,5 лет)

Стратификация риска развития геморрагических осложнений проводилась при помощи шкалы риска HAS-BLED, поскольку именно она признана эталонным инструментом у пациентов с ФП, о чем свидетельствуют рекомендации Европейского общества кардиологов 2016 года [88]. Применение шкалы не вызывает трудностей и позволяет не только прогнозировать развитие кровотечений у пациентов, принимающих ПОАК, но и снизить их вероятность путем частичной или модификации отдельных факторов (АГ, СКФ, лабильность МНО, прием некоторых препаратов).

Таблица 1

Шкала HAS-BLED [165]

Факторы риска	Баллы
Артериальная гипертензия (САД>160 мм рт. ст.)	1
Нарушение функции почек (диализ, трансплантация или уровень сывороточного креатинина ≥ 200 мкмоль/л) или печени (тяжелое хроническое заболевание или уровень билирубина плазмы > 2 ВГН в сочетании с повышенными АсТ/АлТ/ЩФ >3 ВГН) (по 1 баллу)	1 или 2
Инсульт в анамнезе	1
Кровотечение/предрасположенность к кровотечениям в анамнезе (в т.ч. анемия)	1
Лабильное МНО (<60% времени в ТД)	1
Возраст>65 лет	1
Прием препаратов, повышающих риск кровотечения (НПВС, антиагреганты), или алкоголя (по 1 баллу)	1 или 2

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ВГН – верхняя граница нормы, ТД – терапевтический диапазон, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

Стратификация риска развития ишемического инсульта и/или других ТЭО осуществлялась с помощью шкалы риска CHA₂DS₂-VASc [38]. Её использование у пациентов с ФП также рекомендовано, поскольку на основании степени риска, выраженной в баллах, врач принимает решение о назначении антикоагулянтной терапии. При наличии 1 и более балла у мужчин и 2 и более баллов у женщин пациенту рекомендуется лечение антикоагулянтами [88,38].

Таблица 2

**2.4. Оценка риска развития инсульта и системных ТЭО у больных с
ФП по шкале CHA₂DS₂-VASc [38]**

Фактор риска	Баллы
Сердечная недостаточность – клиника СН или объективное снижение ФВ ЛЖ (Congestive Heart Failure)	1
Артериальная гипертензия – как минимум 2-кратная регистрация АД в покое > 140/90 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов (Hypertension)	1
Возраст 75 лет или старше (Age)	2
Сахарный диабет – гликемия натощак >125 мг/дл (7 ммоль/л) или терапия пероральными гипогликемическими препаратами и/или инсулином (Diabetes Mellitus)	1
Инсульт, ТИА или системная тромбоэмболия в анамнезе (Stroke/TIA/Thromboembolism)	2
Сосудистое заболевание – перенесенный инфаркт миокарда, поражение периферических сосудов или атеросклеротические бляшки в аорте (Vascular Disease)	1
Возраст 65-74 года (Age)	1
Женский пол (Sex category)	1

Примечание. АД – артериальное давление, СН – сердечная недостаточность, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Стратификация 5-летнего риска возникновения инсульта проводилась с помощью онлайн калькулятора «Рискометр инсульта» [163]. Оценка проводилась на основе опросного листа, состоящего из 20 вопросов и требующего исключительно анамнестические данные пациента.

Таблица 3

Шкала «Рискометр инсульта»

1	Возраст пациента
2	Пол
3	Раса
4	Рост и вес
5	Курение в течение последнего года
6	Количество алкоголя (выпиваете ли вы больше 1 стандартной порции алкоголя в день?)
7	Количество употребляемых порций фруктов и/или овощей в день (более/менее 6 порций)
8	Объем физической нагрузки в неделю (более/менее 2,5 часов)
9	Значительные психические или эмоциональные стрессы в течение последнего года
10	Наличие инсульта у родителей/близких родственников в возрасте до 65 лет
11	Систолическое АД
12	Прием лекарственных средств для снижения АД
13	Выявление СД (если да, то давность диагноза более/менее 12 месяцев)
14	ИБС или ИМ в анамнезе (если да, то давность диагноза более/менее 12 месяцев)
15	Выявление кардиомегалии (если да, то давность диагноза более/менее 12 месяцев)
16	Выявление ФП (если да, то давность диагноза более/менее 12 месяцев)
17	Снижение интеллектуальных способностей или деменция (если да, то давность диагноза более/менее 12 месяцев) по мнению врача

18	Существенное ухудшение памяти и внимания по мнению близких
19	ЧМТ в анамнезе (если да, то давность диагноза более/менее 12 месяцев)
20	Ишемический инсульт или ТИА в анамнезе (если да, то давность диагноза более/менее 12 месяцев)

Примечание. АД – артериальное давление, СД – сахарный диабет, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЧМТ – черепно-мозговая травма, ТИА – транзиторная ишемическая атака.

2.5. Расчет индекса «хрупкости»

Определение индекса «хрупкости» проводилось с использованием шкалы модели накопления дефицита K.Rockwood. Шкала была разработана в исследовании Canadian Study of Health and Aging [91] и представляет собой перечень из 92 различных тестов и включает в себя данные анамнеза (установленные диагнозы), результаты текущего осмотра и инструментальных исследований (функции внешнего дыхания, различных вариантов манометрии, определение скорости ходьбы и бега и т.п.). В отличие от других используемых опросных листов, посвященных выявлению степени старческой астении, таких как шкала «Возраст не помеха» [9], фенотипической модели «хрупкости» по L.P. Fried [56], использованная шкала позволяет врачу самостоятельно выбирать доступные ему на приеме данные для постановки первичного диагноза, достаточно выбрать минимум тридцать пунктов, по которым специалист располагает достоверной информацией. Еще одним большим достоинством шкалы является четкое цифровое отображение результата.

Модели накопления дефицита К. Rockwood, адаптировано из [137]

№	Дефициты	Оценка	Баллы
1	Помощь при принятии ванны	Требуется Не требуется	1 0
2	Помощь при одевании	Требуется Не требуется	1 0
3	Помощь при вставании с кресла	Требуется Не требуется	1 0
4	Помощь при прогулке вокруг дома	Требуется Не требуется	1 0
5	Помощь при принятии пищи	Требуется Не требуется	1 0
6	Помощь при умывании	Требуется Не требуется	1 0
7	Помощь при походе в туалет	Требуется Не требуется	1 0
8	Помощь при ходьбе по лестнице	Требуется Не требуется	1 0
9	Помощь подъеме груза 5 кг	Требуется Не требуется	1 0
10	Помощь при походе за покупками	Требуется Не требуется	1 0
11	Помощь при работе по дому	Требуется Не требуется	1 0

12	Помощь при приготовлении пищи	Требуется Не требуется	1 0
13	Помощь при принятии лекарств	Требуется Не требуется	1 0
14	Помощь в вопросах финансов	Требуется Не требуется	1 0
15	Потеря в весе $\geq 5\text{кг}$ за последний год	Да Нет	1 0
16	Вынужденный постельный режим более половины дня (последний месяц)	Да Нет	1 0
17	Снижение повседневной активности (последний месяц)	Да Нет	1 0
18	Оценка своего здоровья пациентом	Плохое Относительно плохое Хорошее Очень хорошее Отличное	1 0,75 0,5 0,25 0

19	Изменение состояния здоровья за последний год	Ухудшилось Улучшилось Не изменилось	1 0 0
20	Прогулки на улице	<1 раза в 3 дня 1 раз в 3 дня и чаще	1 0
21	Любые действия требуют усилий	Постоянно Иногда Редко	1 0,5 0
22	Депрессивное состояние	Постоянно Иногда Редко	1 0,5 0
23	Ощущение счастья	Постоянно Иногда Редко	1 0,5 0
24	Чувство одинокости	Постоянно Иногда Редко	1 0,5 0
25	Ощущение бесконечно продолжающихся трудностей	Постоянно Иногда Редко	1 0,5 0
26	Высокое АД	Да Может быть Нет	1 0,5 0
27	Стенокардия	Да Может быть Нет	1 0,5 0
28	ХСН	Да	1

		Может быть	0,5
		Нет	0
29	Инсульт	Да	1
		Может быть	0,5
		Нет	0
30	Опухоли	Да	1
		Может быть	0,5
		Нет	0
31	СД	Да	1
		Может быть	0,5
		Нет	0
32	Остеоартрит	Да	1
		Может быть	0,5
		Нет	0
33	Хронические заболевания легких	Да	1
		Может быть	0,5
		Нет	0

Примечание. АД – артериальное давление, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет

Индекс «хрупкости» может иметь любое значение от 0 до 1, где 0 – полное отсутствие старческой астении, а 1 – ее крайне тяжелая степень.

2.6. Статистическая обработка данных

Формирование базы данных осуществлялся с помощью программы MS Access 2013. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ MS Excel и программы SPSS (версия 26.0.0) с использованием стандартных методов вариационной статистики.

Данные в таблицах представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое значение, SD — среднеквадратичное отклонение, в некоторых случаях указана медиана [25-й; 75-й перцентили] или % от общего числа пациентов.

Графический анализ позволил наглядно представить динамику изучаемых явлений и различие их структуры по классам и группам. При оценке достоверности различий между выборочными долями совокупности использовали критерий «хи-квадрат» (χ^2) К. Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса и F-критерий Фишера. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$ с учетом числа степеней свободы. При оценке достоверности различий между выборочными долями совокупности использовали критерий «хи-квадрат» (χ^2) К. Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса и F-критерий Фишера. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$ с учетом числа степеней свободы.

Корреляционный анализ совокупность основанных на математической теории корреляции методов обнаружения корреляционной зависимости между двумя случайными признаками или факторами. Были использованы следующие критерии: критерий Пирсона, Фишера (ϕ), V Крамера, R Спирмана, Гамма и Тау Кендала. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$. Непараметрические методы - методы непосредственной оценки теоретического распределения вероятностей и тех или иных его общих свойств (симметрии и т.п.) по результатам наблюдений. При ненормальном распределении и малом количестве респондентов для подтверждения результатов использовался непараметрических критерий Манна-Уитни (нормированную случайную величину (Z) с поправкой Йейтса). Дисперсионный анализ использован для определения влияния отдельных факторов на результат эксперимента, при этом исходят из положения о том, что существенность фактора в определенных условиях характеризуется его

вкладом в дисперсию результата. Регрессионный анализ статистический метод, используемый для установления соотношений между зависимой переменной и одной или более независимыми переменными. Измеряет величину и вес каждой независимой переменной по отношению к зависимой переменной.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Клиническая характеристика всех включенных в исследование пациентов

В исследование было включено 102 пациента: 39 мужчин (38,2%) и 63 женщины (61,8%). Средний возраст составил $79,4 \pm 4,1$ лет (минимальный возраст – 75 лет, максимальный возраст – 95 лет). Подробная эпидемиологическая характеристика выборки представлена в таблице 5.

Таблица 5

Эпидемиологическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика выборки	Все пациенты (n=102)
Общее описание группы	
Мужской пол	39 (38,24%)
Женский пол	63 (61,76%)
Средний возраст	$79,39 \pm 4,1$ лет
Средний ИМТ	$27,74 \pm 4,5$ кг/м ²
Средний показатель CHA ₂ DS ₂ -VASc	$4,85 \pm 2,12$
Средний показатель HAS-BLED	$1,6 \pm 0,7$
Средний показатель 5-летнего риска развития инсульта	$43 \pm 22,04$ %
Средний показатель индекса «хрупкости»	$0,352 \pm 0,16$
Средние лабораторные показатели	
СКФ (CKD-EPI)	$57,6 \pm 15,83$
Гемоглобин	$13,0 \pm 1,86$
RBC	$4,4 \pm 1,13$

НТС	38,8±5,49
PLT	223.00±61,75 *10 ⁹
Форма ФП	
Пароксизмальная	64 (62,7%)
Персистирующая	9 (8,82%)
Постоянная	29 (28,4%)
Сопутствующие заболевания	
АГ	97 (95,1%)
ИБС	41 (40,2%)
ХСН	26 (25,49%)
СД	26 (25,49%)
ИМ	14 (13,73%)
ОНМК	14 (13,73%)
ТИА	7 (6,86%)
ЯБЖ/ДПК	14 (13,73%)
МКБ	6 (5,88%)
Принимаемый ПОАК	
Дабигатран	32 (31,37%)
Апиксабан	34 (33,3%)
Ривароксабан	36 (35,29%)
Сопутствующая терапия	
Ингибиторы АПФ/АТ ₂	84 (82,35%)
Бета-адреноблокаторы	65 (63,73%)
Диуретики (суммарно)	62 (60,78%)
Блокаторы Ca ²⁺ каналов	41 (40,2%)
ИПП	32 (34,3%)
Петлевые диуретики	30 (29,4%)
АМКР	17 (16,67%)

Антиаритмические препараты (без учета амиодарона)	14 (13,7%)
Амиодарон	14 (13,7%)
Дигоксин	7 (6,86%)
Альфа-адреноблокаторы	5 (4,9%)

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Гемоглобин – гемоглобин, RBC – эритроциты, НТС – гематокрит, PLT – тромбоциты, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, - ЯБЖ/ДПК язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ИПП – ингибиторы протонной помпы, АМКР – антиминералкортикоидные препараты.

По шкале CHA₂DS₂-VASc пациенты имели число баллов от 2 до 8. Среднее значение составило 4,9±2.12. Подобный результат говорит о высоком риске развития ишемического инсульта и/или других ТЭО в выборке. Распределение по группам представлена на рисунке 3.

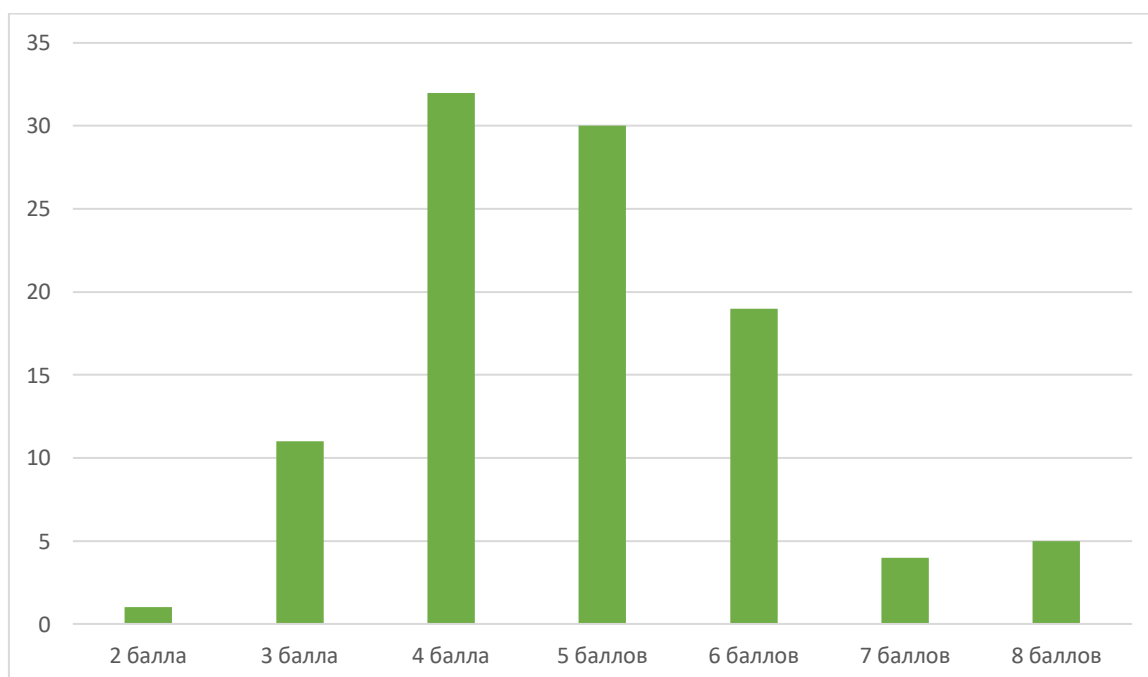


Рис. 3 Распределение всех пациентов в зависимости от набранных баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc в абсолютных значениях.

Распределение пациентов в зависимости от количества набранных баллов по шкале HAS-BLED представлено на рисунке 4.

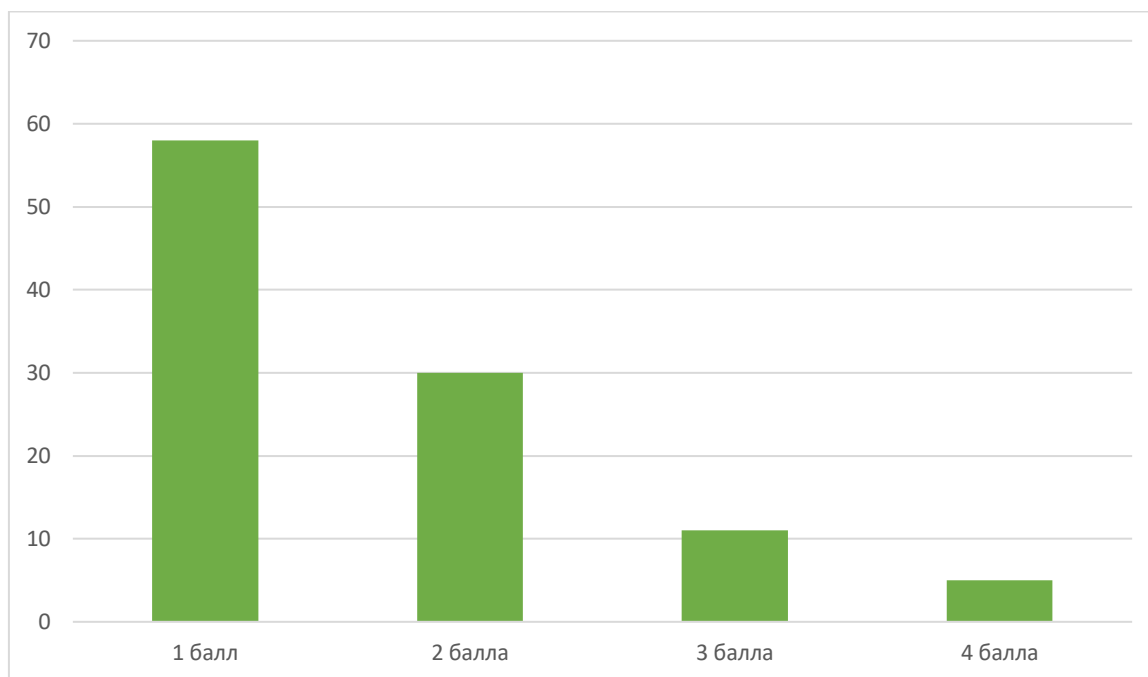


Рис. 4 Распределение всех пациентов в зависимости от набранных баллов по шкале HAS-BLED в абсолютных значениях

Средний показатель в выборке составил $1,6 \pm 0,7$, что соответствует невысокому усредненному риску геморрагических осложнений среди всех включенных в исследование пациентов.

Большинство пациентов имело пароксизмальную форму ФП (62,7%), второй по численности стала группа постоянной формы ФП (28,4%), реже всего в данной возрастной группе встречалась персистирующая форма ФП (8,82%). Возрастное распределение в группах однородно: средний возраст составил $79,9 \pm 4,1$ во всех группах. Средняя длительность приема ПОАК до включения в исследование так же значимо не различалась ($18,3 \pm 16,1$ месяцев в группе пароксизмальной ФП, $17,9 \pm 12$ месяцев в группе персистирующей ФП и $18,4 \pm 16,36$ месяцев в группе постоянной формы ФП).

Среди сопутствующих патологий превалирует АГ, выявленная у 95,1% включенных пациентов. У значительного количества больных также зафиксирована ИБС (40,2%) и ХСН (25,5%).

Сопутствующая терапия, принимаемая пациентами во время включения в исследование, весьма разнообразна. Чаще всего пациенты принимали ингибиторы АПФ и блокаторы АТ₂ (82,4%), бета-адреноблокаторы (63,7%), блокаторы кальциевых каналов (40,2%), а также диуретики (60,8%), в том числе петлевые (29,4%); также многие пациенты принимали ИПП (34,3%).

Распределение пациентов в зависимости от принимаемого ПОАК, а также его дозы, представлено в таблице 6.

Таблица 6

Распределение пациентов в зависимости от ПОАК

ПОАК	Доля от общего числа пациентов
Дабигатран 110 мг (n=32)	31,4%
Апиксабан 5 мг (n=4)	4,9%
Апиксабан 2,5 мг (n=30)	29,4%
Ривароксабан 20 мг (n=14)	13,7%
Ривароксабан 15 мг (n=22)	21,6%

Чаще всего пациентам назначался дабигатран и апиксабан в сниженных дозировках, а также ривароксабан (тоже в сниженной дозировке). Данные представлены на рисунке 5.

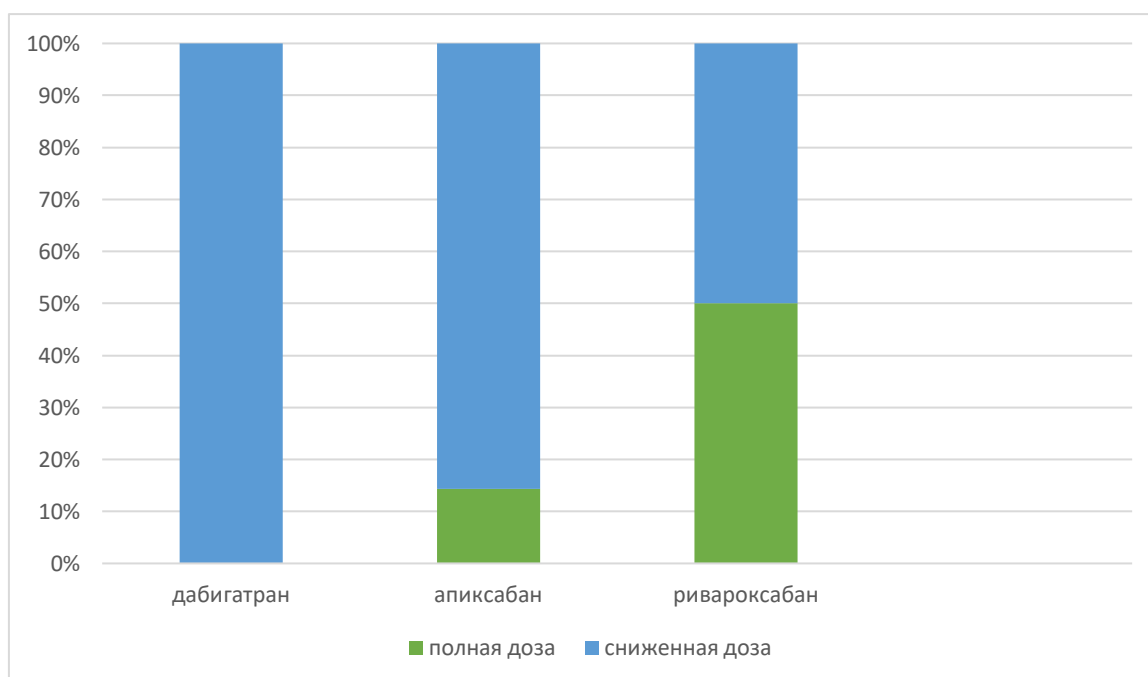


Рис. 5 Распределение пациентов в зависимости от дозы ПОАК в процентах

Из общего числа включенных пациентов 23 (22,55%) имели опыт приема варфарина до назначения ПОАК, 17 (16,7%) пациентов были переведены на с варфарина на ПОАК в связи с лабильностью МНО или не достижением целевого окна.

Средний уровень 5-летней вероятности развития инсульта по шкале «Рискометр инсульта» составил 43%, что говорит о высоком риске его развития. Средний уровень индекса «хрупкости» составил 0,352, т. е. в основном пациентов выборки можно отнести к группе умеренной старческой астении.

Потеря контакта за время исследования

Из 102 пациентов, включенных в исследование, за период наблюдения умерли 7 человек. В 4 случаях летальных исходов причина смерти известна и не связана с приемом антикоагулянтной терапии (один случай острого панкреатита с исходом в панкреонекроз, два случая пищевой токсикоинфекции и один случай внебольничной полисегментарной

пневмонии). Исключено из исследования 4 пациента: двое пациентов самостоятельно отменили ПОАК и перешли на прием ацетилсалициловой кислоты, третий пациент отменил антикоагулянтную терапию без замены на другие группы препаратов, четвертый пациент перенес ишемический инсульт во время плановой тромбэктомии.

На разных этапах выполнения исследования выбыло 13 пациентов: четверо отказались от дальнейшего наблюдения, с девятью пациентами потерял телефонный контакт.

3.2. Сравнительный анализ пациентов в зависимости от принимаемого ПОАК

3.2.1. Клинические характеристики групп

Клинические характеристики пациентов в группах различных ПОАК представлено в таблице 7. В разделе 3.2 представлены данные, полученные при включении пациентов в исследование.

Таблица 7

Клинические характеристики пациентов в группах различных ПОАК

Характеристика пациентов	Дабигатран (n=32)	Апиксабан (n=34)	Ривароксабан (n=36)	Р – достоверность
Мужчины	16 (50%)	12 (35,3%)	11 (30,5%)	
Женщины	6 (50%)	22 (64,7%)	25 (69,5%)	
Средний возраст	78,6±2,9	82,0±5,4	79,2±2,6	P₁=0,003 P ₂ =0,36 P₃=0,008

Средний ИМТ, кг/м ²	27,8±4,7	27,3±4,7	28,1±4,1	P ₁ =0,71 P ₂ =0,76 P ₃ =0,48
Средний показатель «рискометр инсульта»	27,8±18,5%	41,3±27,13%	32,5±17,95%	P₁=0,023 P ₂ =0,28 P ₃ =0,12
Средний показатель индекса» хрупкости»	0,3±0,14	0,5±0,18	0,3±0,16	P ₁ =0,27 P ₂ =0,76 P ₃ =0,43
АГ	29 (90,6%)	33 (97,1%)	35 (97,2%)	P ₁ =0,28 P ₂ =0,25 P ₃ =0,97
ИБС	12 (37,5%)	15 (44,1%)	14 (38,9%)	P ₁ =0,59 P ₂ =0,9 P ₃ =0,66
ИМ	5 (15,6%)	4 (11,8%)	5 (13,9%)	P ₁ =0,65 P ₂ =0,84 P ₃ =0,79
ОНМК	2 (6,3%)	6 (17,7%)	6 (16,7%)	P ₁ =0,16 P ₂ =0,19 P ₃ =0,91
ТИА	0 (0%)	6 (17,7%)	1 (2,8%)	P₁=0,013 P ₂ =0,35 P₃=0,04
СД	9 (28,1%)	9 (26,5%)	8 (22,2%)	P ₁ =0,88 P ₂ =0,58 P ₃ =0,68

ХСН	9 (28,1%)	10 (34,0%)	7 (19,4%)	$P_1=0,9$ $P_2=0,4$ $P_3=0,34$
-----	-----------	------------	-----------	--------------------------------------

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, P_1 – дабигатран/апиксабан; P_2 – дабигатран/ривароксабан; P_3 – апиксабан/ривароксабан.

В группе принимающих дабигатран пациенты распределились равномерно: 16 мужчин и 16 женщин; в группах принимающих апиксабан и ривароксабан преобладали женщины. Средний возраст пациентов в группах дабигатрана и ривароксабана достоверно не отличался ($P=0,31$), в группе апиксабана пациенты были достоверно старше ($P=0,003$ при сравнении дабигатрана и апиксабана; $P=0,08$ при сравнении ривароксабана и апиксабана). Значимых отличий ИМТ между пациентами всех групп не зафиксировано; среднее значение – $27,74 \text{ кг/м}^2$ ($P=0,72$; $P=0,73$; $P=0,43$). Достоверные различия показателя «рискометр инсульта» наблюдались при сравнении групп дабигатрана и апиксабана ($P=0,023$), различий при сравнении других групп не обнаружено.

Среди сопутствующих патологий лидировала АГ, которая встречалась в 90,6% в группе пациентов, принимающих дабигатран, 97,1% в группе принимающих апиксабан и в 97,2% среди принимающих ривароксабан. Также у значительного количества включенных пациентов выявлена ИБС: наиболее часто она встречалась среди принимающих апиксабан (44,1%) и ривароксабан (38,9%); ИБС зафиксирована у 37,5% пациентов, принимающих дабигатран. Наибольшее число пациентов, страдающих ХСН, было включено в группы апиксабана (34%) и дабигатрана (28,13%), в группе ривароксабана таких пациентов было меньше (19,4%). Сахарный диабет встречался в 28,1% случаев среди пациентов, принимающих дабигатран, 26,5% среди принимающих

апиксабан и 22,2% – ривароксабан. Также в группе пациентов, принимающих апиксабан, достоверно большее число перенесенных ТИА ($P_1=0,013$, $P_3=0,04$).

Мы проанализировали соответствие назначенных доз ПОАК их инструкциям по применению. Анализировались только пациенты, принимавшие апиксабан и ривароксабан, так как возраст всех включенных в исследование пациентов сам по себе являлся показанием для назначения дабигатрана в сниженной дозировке (Таб. 8).

Таблица 8

Соответствие назначенных доз ПОАК инструкция к препаратам

Соответствие дозы ПОАК инструкции	Апиксабан 5 мг*2 р/сут	Апиксабан 2,5 мг*2 р/сут	Ривароксабан 20 мг/сут	Ривароксабан 15 мг/сут
Соответствует	4	23	13	9
Не соответствует	0	1	1	12
Назначенная доза дискуссионна	0	6	0	1

Наибольшее количество необоснованных назначений выявлено среди пациентов, принимающих ривароксабан в сниженной дозировке: 12 пациентов не имели показаний для снижения дозы. Среди тех, кому была назначена сниженная дозировка апиксабана, 6 пациентов имели в анамнезе клинически значимое геморрагическое событие на фоне приема других ПОАК: 5 на фоне приема дабигатрана и 1 на фоне приема сниженной дозы ривароксабана. Один из пациентов, принимающих ривароксабана 15 мг, также не имеет показаний к снижению дозы, но имеет в анамнезе кровотечение. В исследовании зафиксирован всего один случай необоснованного назначения полной дозы

ривароксабана. На рисунке 6 представлены сводные данные относительно корректности подобранных доз ПОАК в выборке.

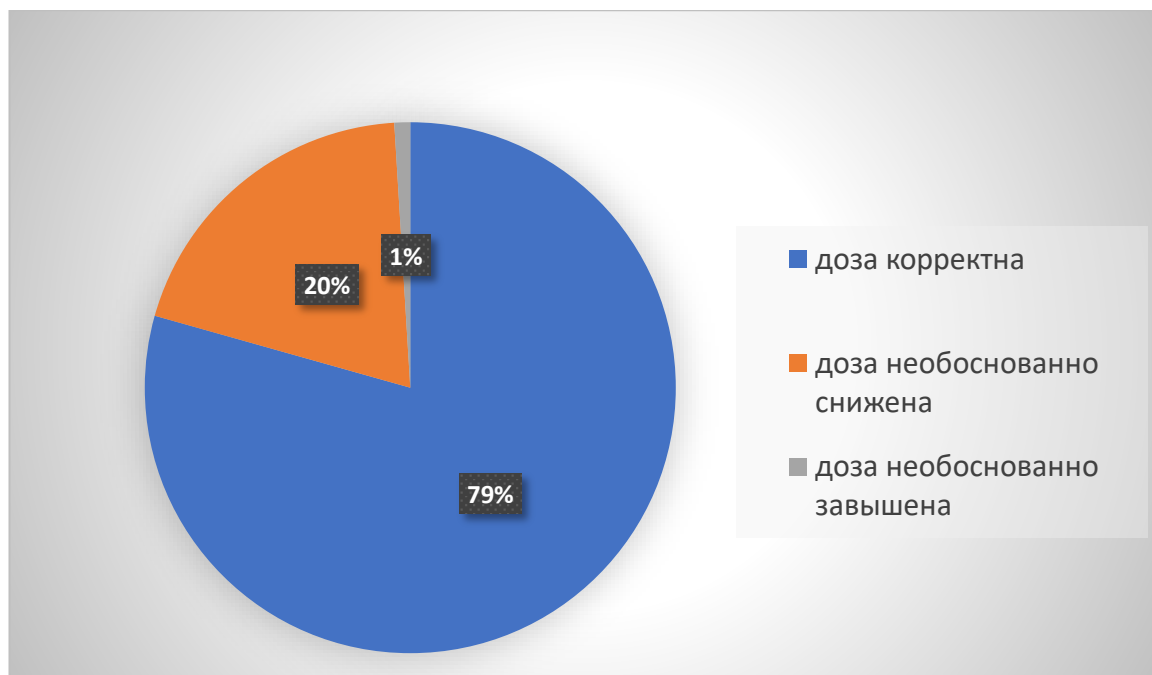


Рисунок 6 Распределение пациентов выборки в зависимости от обоснованности назначенной дозы ПОАК (в процентах)

Только 79% пациентов получали препарат в дозе, рекомендованной производителем. В 21% случаев дозировка не соответствовала рекомендованной (в 20% случаев была занижена без соответствующих показаний).

Распределение пациентов в группах в зависимости от формы ФП представлено в таблице 9.

Таблица 9

Структура форм ФП в группах различных ПОАК

Форма ФП	дабигатран	Апиксабан	ривароксабан
Пароксизмальная	23 (35,9%)	17 (26,6%)	24 (37,5%)
Персистирующая	1 (11,1%)	3 (33,3%)	5 (55,6%)
Постоянная	8 (27,6%)	14 (48,3%)	7 (24,1%)

В отношении пароксизмальной и постоянной форм ФП наблюдается равномерное распределение во всех группах; пациенты с постоянной формой ФП превалировали среди принимающих апиксабана (48,3%), в группах пациентов, получающих дабигатран и ривароксабан их количество составило 27,6% и 24,1% соответственно.

На рисунке 7 представлено распределение в группах ПОАК пациентов, ранее принимавших варфарин и/или имевших лабильное МНО.

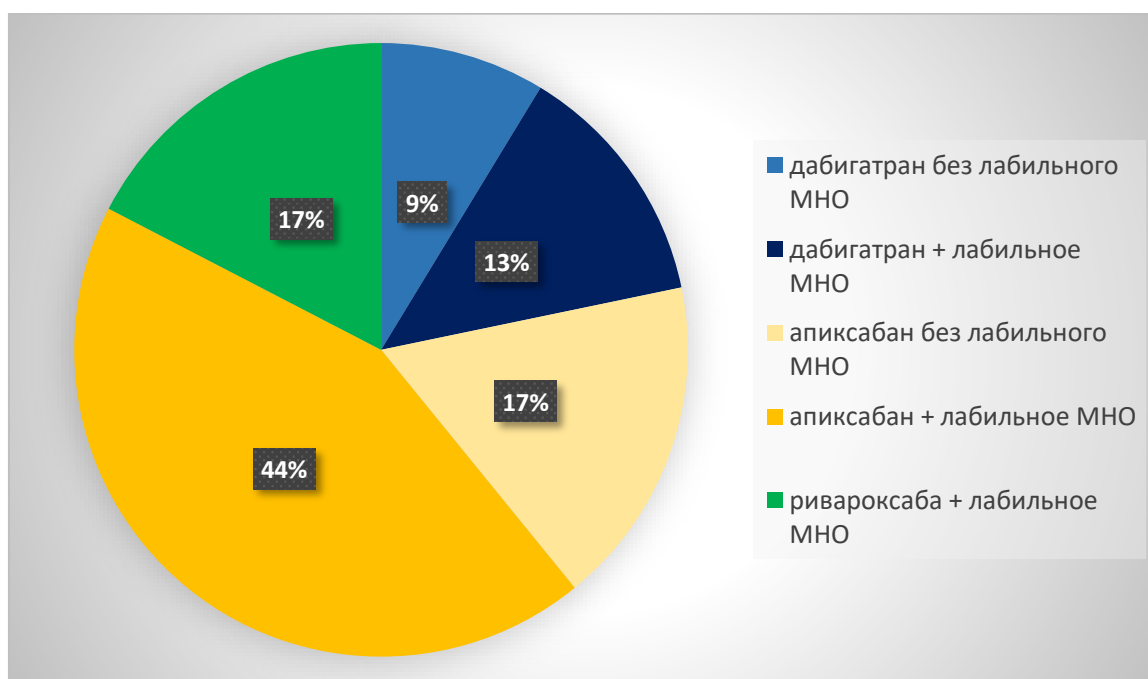


Рисунок 7. Структура пациентов, ранее принимавших варфарин и переведенных на ПОАК (в процентах).

Наибольшее число пациентов, имеющих опыт приема варфарина, вошли в группу апиксабана. Из них 4 пациента (17% от общего количества), перешли на ПОАК с антагонистов витамина К по собственному желанию, а 10 пациентов (44%) – в связи с лабильностью МНО. В группе дабигатрана из 5 пациентов, принимавших варфарин (21% от общего количества пациентов) только 3 имели лабильное МНО (13%), у оставшихся 2 пациентов замена осуществлена по желанию больного (9%). В группе ривароксабана все пациенты с анамнезом приема варфарина были переведены на ПОАК в связи с недостижением целевого диапазона МНО (4 пациента – 17%).

Как в ретроспективной, так и в проспективной частях исследования были зафиксированы эпизоды замена одного ПОАК на другой и/или замена дозы одного и того же препарата. В таблице 10 представлена полная информация о том, как выполнялась смена антикоагулянтной терапии.

Таблица 10

Варианты замены ПОАК в течение исследования

Исходный ПОАК	№ визита	ПОАК замены	Количество замен	Всего замен
Дабигатран 110 мг*2р/день	1	Апиксабан 2,5 мг*2 р/день	7	11
		Ривароксабан 15 мг*1 р/день	2	
	2	Апиксабан 2,5 мг*2 р/день	1	
		Ривароксабан 15 мг *1 р/день	1	
Апиксабан 2,5 мг *2 р/день	1	Ривароксабан 15 мг*1 р/день	1	2
	3	Дабигатран 110 мг*2 р/день	1	
Ривароксабан 20 мг *1 р/день	1	Дабигатран 110 мг*2 р/день	1	10
		Ривароксабан 15 мг*1 р/день	2	
	2	Апиксабан 2,5 мг*2 р/день	1	
	3	Дабигатран 110 мг*2 р/день	1	

			Апиксабан 2,5 мг*2 р/день	2	
			Ривароксабан 15 мг*1 р/день	3	
Ривароксабан 15 мг*1 р/день	1		Апиксабан 2,5 мг*2 р/день	1	3
	3		Дабигатран 110 мг*2 р/день	2	

Всего за период исследования выявлено 26 эпизодов замены препарата у 24 пациентов (у 2 пациентов замена проводилась дважды). Из всех случаев замены ПОАК 14 произошли до включения пациентов в исследование, 12 на этапе второго и третьего визитов. Среди всех ПОАК замена не зафиксирована только у пациентов, принимавших апиксабан 5 мг*2 р/день. Чаще всего замене подвергались дабигатран (зафиксировано 11 замен за весь период наблюдения), а также ривароксабан в дозировке 20 мг/сут, за время исследования решение о его замене было принято 10 раз. Препаратом выбора во всех случаях замены чаще всего становился апиксабан 2,5 мг*2 р/день (12 эпизодов из всех).

Из всех эпизодов замены ПОАК и/или снижения его дозы только 9 случаев были связаны с развитием малого клинически значимого геморрагического события, в то время как остальные 16 проводились без каких-либо медицинских оснований.

Структура сопутствующей терапии в группах ПОАК на этапе включения пациентов в исследование представлена в таблице 11.

Таблица 11

Сопутствующая терапия в группах различных ПОАК

Препарат	Дабигатран (n=32)	Апиксабан (n=34)	Ривароксабан (n=36)	Р – достоверность
Бета- блокаторы	17 (53,1%)	27(79,4%)	21(58,3%)	P ₁ =0,08 P ₂ =0,87 P ₃ =0,09
Альфа- блокаторы	3(9,4%)	0	2(5,6%)	P ₁ =0,07 P ₂ =0,5 P ₃ =0,17
иАПФ/БРА	18(56,25%)	31(91,18%)	35(97,22%)	P ₁ =0,12 P₂=0,01 P ₃ =0,1
Блокаторы Ca ²⁺ каналов	11(34,38%)	15(44,12%)	15(41,67%)	P ₁ =0,36 P ₂ =0,54 P ₃ =0,71
Антиаритмики	3(9,38%)	1(2,94%)	4(11,11%)	P ₁ =0,93
Амиодарон	3(9,38%)	4(11,76%)	7(19,44%)	P₂=0,03
Сотагексал	0	1(2,94%)	5(13,89%)	P₃=0,024
Дигоксин	2(6,25%)	3(8,82%)	2(5,56%)	P ₁ =0,7 P ₂ =0,9 P ₃ =0,6
АМКР	7(21,88%)	6(17,75%)	4(11,11%)	P ₁ =0,63 P ₂ =0,2 P ₃ =0,44
Диуретики	19(57,58%)	23(67,65%)	20(55,56%)	P ₁ =0,7 P ₂ =0,5 P ₃ =0,26
ИПП	5(15,63%)	16(47,06%)	10(27,78%)	P₁=0,005

				$P_2=0,12$ $P_3=0,2$
--	--	--	--	-------------------------

Примечание: иАПФ/БРА – ингибиторы АПФ / блокаторы рецепторов к ангиотензину II; антиаритмики – в группу включены аллапинин, этализин и пропafenон; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ИПП – ингибиторы протонной помпы; P_1 – дабигатран/апиксабан; P_2 – дабигатран/ривароксабан; P_3 – апиксабан/ривароксабан.

Чаще всего во всех группах пациентам назначались бета-блокаторы (особенно в группе апиксабана – 79,4%), иАПФ/БРА (до 97,2% в группе ривароксабана), диуретики (до 67,7% в группе апиксабана) и блокаторы Ca^{2+} каналов (44,1% в группе апиксабана). Разница между количеством пациентов, принимающих иАПФ/БРА в группах дабигатрана и ривароксабана достоверна ($P_2=0,01$).

Относительно небольшое количество пациентов получали антиаритмическую терапию. Амиодарон и сотагексал чаще всего назначались пациентам в группе ривароксабана (19,4% и 13,9% соответственно), наибольшее число пациентов, принимающих дигоксин, обнаружено в группе апиксабана (8,8%). Достоверные различия наблюдаются при сравнении пациентов в группах дабигатран/ривароксабан и апиксабан/ривароксабан ($P_2=0,03$; $P_3=0,024$).

Пациенты в группе апиксабана значительно чаще (47,1%) получали терапию ИПП по сравнению с другими группами ПОАК ($P_1=0,005$).

Таким образом, по основным клиническим характеристикам группы сравнения практически не отличались, исключение составили значимые различия пациентов по возрасту («старше» всех – группа апиксабана) и 5-летнему риску развития инсульта (значимо более высокий риск выявлен в группе апиксабана по сравнению с дабигатраном). Также среди

пациентов, принимающих апиксабан, обнаружено достоверно большее количество перенесших ТИА.

*В процессе наблюдения выявлено значительное количество замен одного ПОАК на другой: чаще всего пациентов переводили с дабигатрана и ривароксабана 20мг/сут на апиксабан 2,5мг*2 р/сут и ривароксабан 15 мг/сут. Более половины замен ПОАК не имели под собой никаких обоснований.*

Также обнаружено, что в 21% случаев пациентам, принимавшим апиксабан и ривароксабан, необоснованно назначалась сниженная дозировка ПОАК. Наибольшее число таких случаев выявлено среди пациентов, принимавших ривароксабан.

3.2.2. Стратификация пациентов в зависимости от риска развития инсульта

В группе дабигатрана среднее значение по шкале риска CHA₂DS₂-VASc составило 4,5±1,41; значение соответствует высокому риску развития ТЭО и/или ишемического инсульта (4% в течение года). При этом наибольшее число пациентов набрали 4 и 5 баллов (рис. 8).

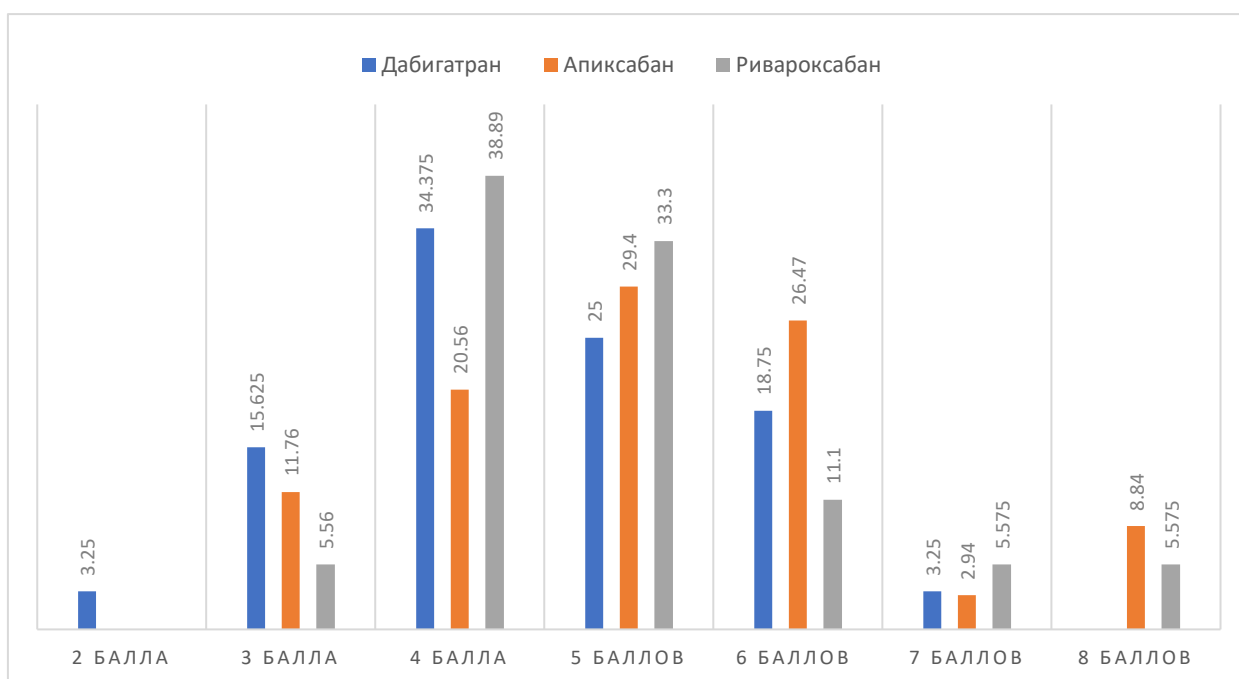


Рисунок 8. Распределение пациентов по шкале CHA₂DS₂-VASc в группах ПОАК (в %).

В группе апиксабана большинство пациентов набрали 5 баллов (10 пациентов, 29,4%). При этом средний показатель CHA₂DS₂-VASc составил $5,1 \pm 2,12$, что соответствует 6,7%-ному риску развития ишемических катастроф в течение 1 года. Среди всех пациентов, включенных в исследование, наибольшее число набравших 8 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc выявлено именно в группе апиксабана.

В группе ривароксабана среднее значение риска по шкале CHA₂DS₂-VASc составило $4,9 \pm 1,4$, что также, как и в случае дабигатрана говорит о 4% годовичном риске развития ишемических событий. Наибольшее число пациентов набрали 4 и 5 баллов. Ни один из пациентов, как и в группе апиксабана, не получил 2 баллов.

Группы ПОАК достоверно не отличались между собой средними значениями по шкале CHA₂DS₂-VASc (табл. 12).

Таблица 12

Средние значения шкалы CHA₂DS₂-VASc в группах различных ПОАК

	дабигатран	апиксабан	ривароксабан	Р – достоверность
Среднее значение CHA ₂ DS ₂ - VASc	4,5±1,41	5,1±2,12	4,9±1,4	P ₁ =0,35 P ₂ =0,17 P ₃ =0,7

Примечание: P₁ – дабигатран/апиксабан; P₂ – дабигатран/ривароксабан; P₃ – апиксабан/ривароксабан.

Наблюдается значительное различие по степени риска пациентов, принимающих разные ПОАК, в зависимости результатов применения шкалы «Рискометр инсульта». Как было показано в таблице 7, наименьшая вероятность развития инсульта у пациентов в группе дабигатрана (27,8±18,55%), в группе ривароксабана эта величина больше (32,5±17,95%); максимальный риск инсульта наблюдается у пациентов в группе апиксабана (41,3±27,13%). Достоверно отличаются между собой только значения в группах апиксабана и дабигатрана (p=0,023), различия между другими показателями недостоверны (p=0,28 для дабигатрана и ривароксабана; p=0,12 для апиксабана и ривароксабана).

Таким образом, риск развития ишемических событий в группах сравнения в течение ближайшего года значимо не отличается (шкала CHA₂DS₂-VASc), однако, 5-летний риск развития инсульта, рассчитанный по шкале «Рискометр инсульта», в группе апиксабана значимо выше по сравнению с группой дабигатрана. Вероятнее всего это связано с тем, что пациенты, принимающие апиксабан, были достоверно старше, а в шкале «Рискометр инсульта» с каждым годом жизни пациента увеличивается степень риска.

3.2.3. Стратификация рисков геморрагических осложнений

Риск развития геморрагических осложнений, рассчитанный по шкале HAS-BLED, статистически значимо не различался между различными группами ПОАК (табл. 13). Во всех группах наибольшее число пациентов набрали 1 балл, что соответствует умеренному риску развития геморрагических осложнений.

Таблица 13

Среднее число баллов по шкале HAS-BLED в группах различных ПОАК

	дабигатран	апиксабан	ривароксабан	Р – достоверность
Среднее число баллов по шкале HAS- BLED	1,4±0,6	1,8±0,94	1,6±0,77	P ₁ =0,72 P ₂ =0,84 P ₃ =0,87

Примечание: P₁ – дабигатран/апиксабан, P₂ – дабигатран/ривароксабан, P₃ – апиксабан/ривароксабан

Распределение пациентов группы дабигатрана по количеству баллов представлено на рисунке 9.

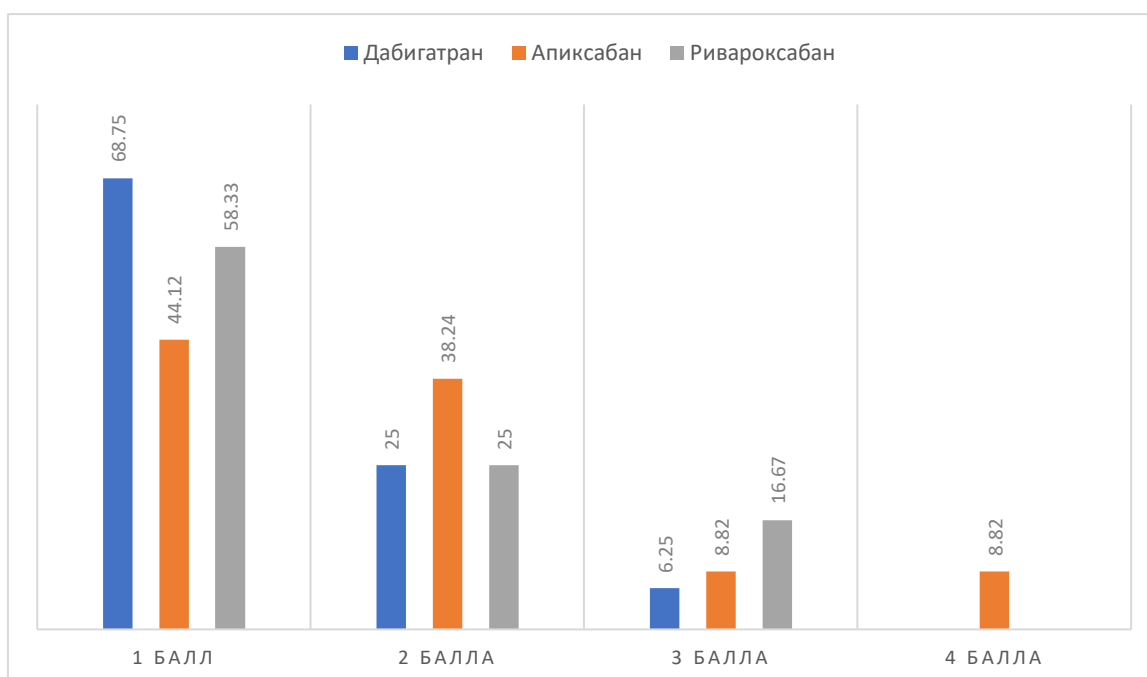


Рисунок 9. Распределение пациентов по шкале HAS-BLED в группах ПОАК (в %).

Большая часть группы (22 пациента – 68,8%) имели 1 балл, 8 пациентов (25,0%) - 2 балла. Пациентов, набравших 4 балла, в группе не было. В группе аликсабана наибольшее число пациентов также набрали 1 и 2 балла (15 и 13 пациентов, соответственно). Набравших 3 и 4 балла было значительно меньше (по 3 пациента в каждой подгруппе). В группе ривароксабана наибольшее число пациентов также набрали 1 балл по шкале HAS-BLED (21 пациент – 58,3%). Как и в группе дабигатрана, пациентов, набравших 4 балла, не было.

Среди лабораторных исследований – вероятных предвестников геморрагических событий – в рамках первого визита анализировались следующие показатели: гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, гематокрит, уровень креатинина плазмы, а также расчетная СКФ по формуле СКД-EPI.

Таблица 14

Данные лабораторных исследований в группах различных ПОАК

Показатель	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан	Р – – достоверность
Эритроциты	4,4±0,78	4,1±0,66	4,3±0,52	P ₁ =0,1 P ₂ =0,16 P ₃ =0,53
Гемоглобин	13,2±1,65	12,7±2,15	13±1,73	P ₁ =0,34 P ₂ =0,73 P ₃ =0,5
Гематокрит	40,2±5,148	37,3±5,73	39,1±5,38	P ₁ =0,9 P ₂ =0,45 P ₃ =0,25
Тромбоциты	218,9±63,3	216,3±64,9	232,6±57,79	P ₁ =0,87 P ₂ =0,36 P ₃ =0,27
Креатинин плазмы	97,4±30,05	99,9±24,72	97±34,64	P ₁ =0,72 P ₂ =0,96 P ₃ =0,69
СКФ	60,8±17,34	54,6±14,7	57,5±15,3	P ₁ =0,12 P ₂ =0,4 P ₃ =0,44

Примечание: P₁ – дабигатран/апиксабан, P₂ – дабигатран/ривароксабан, P₃ – апиксабан/ривароксабан, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

При сравнении групп пациентов, получающих ПОАК, в рамках выбранных показателей между собой, ни в одной из них не выявлено достоверно значимых различий (минимальное значение p (0,1) получено при сравнении показателей эритроцитов между группами дабигатрана и

апиксабана, максимальное p (0,96) - при сравнении уровня креатинина между группами дабигатрана и ривароксабана).

Динамика лабораторных показателей в группах дабигатрана, апиксабана и ривароксабана за весь период наблюдения представлены в таблицах 15,16,17.

Таблица 15

**Динамика лабораторных показателей в группе пациентов,
принимавших дабигатран**

Показатель	Старт наблюдения	Финал наблюдения	P – достоверность
Эритроциты	$4,7 \pm 0,78$	$4,2 \pm 0,56$	0,25
Гемоглобин	$13,2 \pm 1,65$	$13,4 \pm 1,57$	0,9
Гематокрит	$40,2 \pm 5,148$	$39,7 \pm 3,04$	0,6
Тромбоциты	$218,9 \pm 63,3$	$222,1 \pm 50,76$	0,38
Креатинин плазмы	$97,4 \pm 30,05$	$100,3 \pm 20,59$	0,19
СКФ	$60,8 \pm 17,34$	$57,5 \pm 12,35$	0,67

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Таблица 16

**Динамика лабораторных показателей в группе пациентов,
принимавших апиксабан**

Показатель	Старт наблюдения	Финал наблюдения	P – достоверность
Эритроциты	$4,21 \pm 0,66$	$4,3 \pm 0,44$	0,96
Гемоглобин	$12,7 \pm 2,15$	$13,5 \pm 1,34$	0,11
Гематокрит	$37,3 \pm 5,73$	$39,4 \pm 3,48$	0,1
Тромбоциты	$216,3 \pm 64,9$	$240,8 \pm 52,59$	0,099
Креатинин плазмы	$99,9 \pm 24,72$	$96,3 \pm 20,58$	0,12

СКФ	54,6±14,7	54,5±14,57	0,55
-----	-----------	------------	------

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Таблица 17

**Динамика лабораторных показателей в группе пациентов,
принимавших ривароксабан**

Показатель	Старт наблюдения	Финал наблюдения	Р – достоверность
Эритроциты	4,3±0,52	4,4±0,46	0,16
Гемоглобин	13±1,73	13,55±0,97	0,63
Гематокрит	39,1±5,38	40,3±3,27	0,74
Тромбоциты	232,6±57,79	265,95±68,99	0,03
Креатинин плазмы	97±34,64	94,7±19,53	0,26
СКФ	57,5±15,3	56,1±11,68	0,14

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Как видно из таблиц, группы пациентов, получавшие разные ПОАК, статистически значимо не различались ни по одному из изученных параметров, рассматриваемых в качестве предвестников кровотечения на этапе включения в исследование.

За проспективный период исследования зафиксировано только одно статистически значимое изменение лабораторных показателей на старте и финише наблюдения: в группе ривароксабана в конце исследования количество тромбоцитов оказалось достоверно выше, чем на старте.

3.3. Сравнительный анализ пациентов с кровотечениями и без геморрагических событий

3.3.1. Геморрагические события, состоявшиеся на фоне приема разных ПОАК

За период исследования зафиксировано 19 малых клинически значимых кровотечений: 15 - в ретроспективной и 4 - в проспективной части (Частота геморрагических событий в течение первого года приема ПОАК была в 3,75 раза больше, чем во втором). Среди всех событий 14 состоялись у пациентов с пароксизмальной формой ФП и 5 с постоянной. В целом геморрагические события оценивались в течение первых 18 месяцев приема ПОАК и/или от достижения пациентом возраста 75 лет (если ПОАК принимался ранее). Больших геморрагических событий за время исследования не зафиксировано.

Из всех кровотечений 10 состоялось в группе дабигатрана (все пациенты принимали препарат в дозе 110 мг 2 раза в сутки) и 9 в группе ривароксабана (5 у пациентов, принимающих 20 мг/сут и 4 у принимающих 15 мг/сут). В проспективной части исследования были зафиксированы только кровотечения у пациентов, принимающих ривароксабан в дозировке 20 мг – 4 эпизода. В группе апиксабана не было зафиксировано геморрагических событий ни на про-, ни на ретроспективном этапах исследования. Замена ПОАК после кровотечения проводилась в 9 случаях (табл. 18).

Таблица 18

Замена ПОАК в группе пациентов, перенесших кровотечение

ПОАК		Замена	Без замены
Дабигатран	110	5	5
мг*2р/сут (n=10)			

Ривароксабан мг*1р/сут (n=5)	20	3	2
Ривароксабан мг*1р/сут (n=4)	15	1	3

В структуре всех геморрагических событий преобладают обширные гематомы и гематурия, также неоднократно наблюдались носовые кровотечения (рис.10).

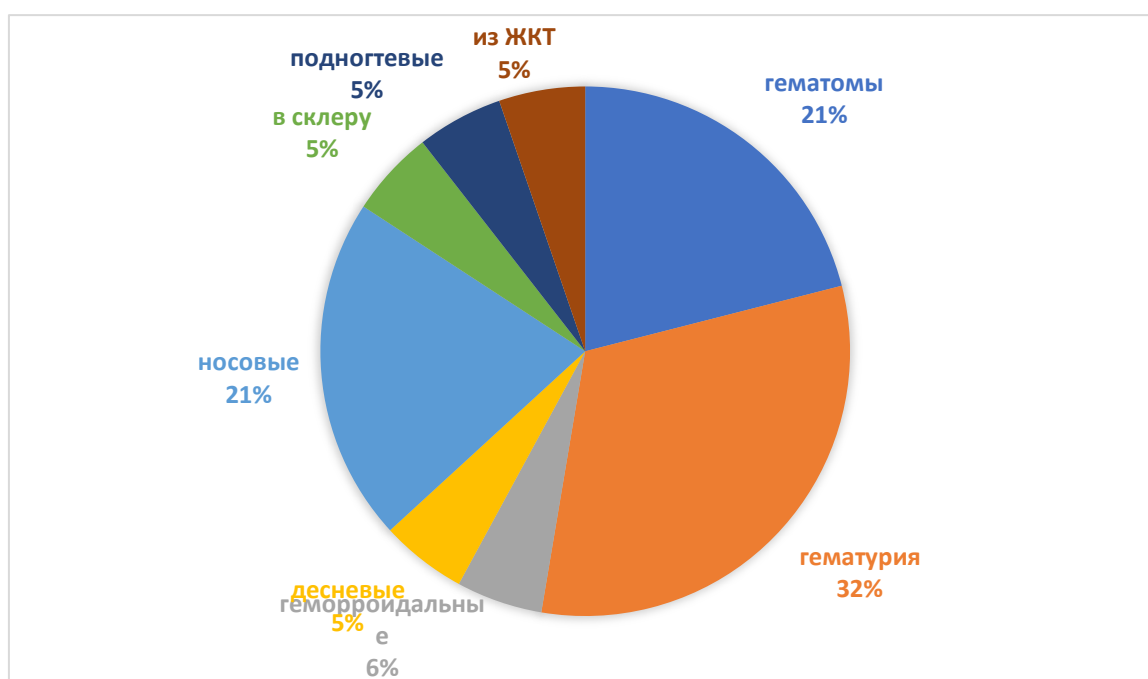


Рисунок 10. Структура локализации кровотечений у пациентов исследуемых групп (в процентах)

Средняя длительность периода «настороженности» (от старта терапии ПОАК до реализации геморрагического события) составила 3,5 месяца $\pm$ 2,7. Самое раннее кровотечение наступило на 2-е сутки приема препарата, а самое позднее – через 12 месяцев (рис. 11).

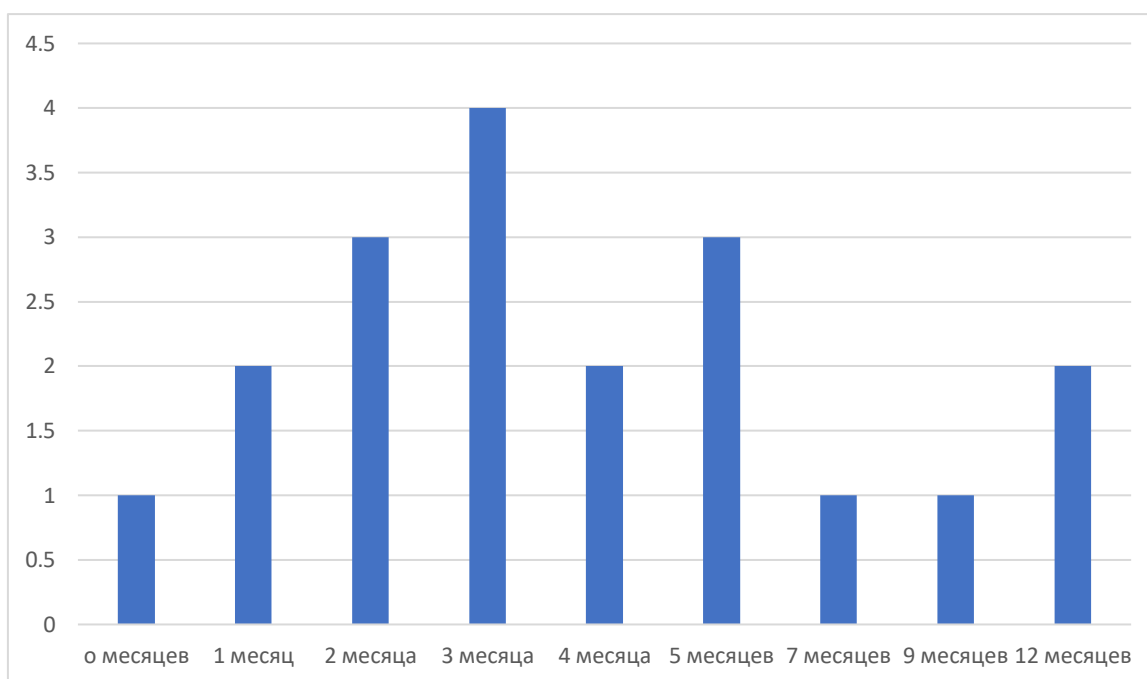


Рисунок 11. Распределение пациентов по срокам возникновения кровотечения после дебюта терапии ПОАК (в абсолютных значениях)

Таким образом, наиболее опасным в отношении развития кровотечений оказались первые 6 месяцев приема ПОАК. Количество кровотечений, произошедших у пациентов, принимавших дабигатран и ривароксабан, было практически одинаковым. На апиксабанае геморрагических событий не зафиксировано.

3.3.2. Сравнительные характеристики групп пациентов в зависимости от наличия геморрагических событий в ходе наблюдения

Клинические характеристики пациентов в группах с состоявшимися кровотечениями и без них представлены в таблице 19. Для сравнения и в компрометированной группе, и в группе без кровотечений учитывались данные, полученные при включении пациентов в исследование, то есть определялся исходный риск геморрагических событий.

Таблица 19

**Клинические характеристики групп пациентов с геморрагическим
анамнезом и без него**

Характеристики пациентов	Кровотечения + (n=19)	Кровотечения – (n=83)	Р – достоверность
Мужчины	8 (42,1%)	32 (38,56%)	
Женщины	11 (57,9%)	51 (61,44%)	
Средний возраст	81,3±5,83	79,7±3,64	0,12
Средний ИМТ, кг/м ²	27,2±4,95	27,9±4,46	0,54
Средний показатель «рискометр инсульта»	37±31,1	33±20,1	0,52
Средний показатель индекса» хрупкости»	0,5±0,14	0,3±0,15	0,001
АГ	18 (94,74%)	79 (95,18%)	0,94
ИБС	10 (52,63%)	31 (37,35%)	0,22
ИМ	3 (15,79%)	11 (13,25%)	0,77
ОНМК	3 (15,79%)	11 (13,25%)	0,77
ТИА	3 (15,79%)	4 (4,82%)	0,09
СД	3 (15,79%)	23 (27,71%)	0,28
ХСН	6 (31,58%)	20 (24,1%)	0,5

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА –транзиторная ишемическая атака; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

В обеих группах было больше пациентов женского пола. Средний возраст пациентов в группах достоверно не различался. Среди сопутствующих патологий отмечался высокий уровень АГ (более 90% в обеих группах). Доля пациентов, страдающих ИБС и ХСН, в группе кровотечений достоверно не отличалась по сравнению с таковой в группе не перенесших кровотечение ($P=0,22$ и $P=0,5$, соответственно). Значимых различий между количеством пациентов, перенесших инфаркт миокарда, инсульт или ТИА в группах также не обнаружено ($P=0,77$, $P=0,77$ и $P=0,09$, соответственно). Количество пациентов, имеющих в анамнезе сахарный диабет, между группами также не различалось ($P=0,28$). Единственный параметр, сравнение по которому показало достоверные различия групп между собой – индекс «хрупкости», который в группе пациентов, перенесших кровотечение, оказался значимо выше ($P=0,001$).

Среди пациентов с кровотечениями у 5 (26,3%) была отмечена постоянная форма ФП, у 14 (73,7%) – пароксизмальная; персистирующая форма не встречалась. В группе пациентов без кровотечений 24 пациента (28,9%) имели постоянную форму ФП, 9 (10,8%) персистирующую и 50 (60,2%) – пароксизмальную (табл. 20).

Таблица 20

Распределение пациентов с кровотечениями и без геморрагических событий в зависимости от формы ФП

Форма ФП	Кровотечения + (n=19)	Кровотечения – (n=83)
Пароксизмальная	14 (73,7%)	50 (60,2%)
Персистирующая	0	9 (10,8%)
Постоянная	5 (26,3%)	24 (28,9%)

У 7 пациентов (36,8%) из группы кровотечений в анамнезе фигурирует прием варфарина, из них 6 (31,6%) были переведены на ПОАК в связи с недостижением целевого МНО (рис. 12). В группе без кровотечений выявлено 16 пациентов (19,3%), принимавших варфарин, из которых 11 (13,3%) были переведены на ПОАК из-за нецелевого МНО.



Рисунок 12. Распределение в зависимости от анамнеза приема варфарина и значений МНО (в %)

Пациенты в обеих группах достоверно не отличались по средним значениям шкал CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED: риск геморрагических осложнений был умеренным, риск ишемических катастроф высоким (Табл. 21). Группы достоверно не различались ни по одному из показателей (в обоих случаях P>0,05).

Таблица 21

Риски ишемических и геморрагических осложнений в группах пациентов с геморрагическим анамнезом и без него

Показатель	Кровотечения + (n=19)	Кровотечения – (n=83)	P- достоверность
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4,6	4,9	0,11
HAS-BLED	2,0	1,6	0,15

Различия между лабораторными показателями перенесших и не перенесших кровотечения пациентов представлены в таблице 22

Таблица 22

Данные лабораторных исследований в группах пациентов с кровотечениями и без геморрагических событий

Показатель	Кровотечения + (n=19)	Кровотечения – (n=83)	P-достоверность
Эритроциты	4,3±0,61	4,5±1,22	0,58
Гемоглобин	12,7±2,28	13,1±1,76	0,39
Гематокрит	38,2±6,68	39±5,25	0,63
Тромбоциты	221,7±80,77	223,6±57,82	0,9
Креатинин плазмы	94,8±19,65	99,5±31,63	0,55
СКФ	58,2±14,4	56,9±16,22	0,76

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Наиболее значимые различия между группами выявлены при сравнении уровня креатинина плазмы: в группе пациентов, не перенесших кровотечений, этот показатель выше. При этом уровень СКФ в группе кровотечений оказался несколько выше. Однако при статистической оценке данных между группами сравнения не обнаружено ни одного достоверного различия (Р во всех случаях >0,05).

Таким образом, группы пациентов, перенесших и не перенесших кровотечение, достоверно различались только по значению индекса «хрупкости»: пациенты, имеющие в анамнезе геморрагическое событие, демонстрируют более высокую степень старческой астении (P=0,001).

3.4. Оценка вклада старческой астении в развитие осложнений терапии ПОАК

3.4.1. Стратификация геморрагического и ишемического рисков в зависимости от индекса старческой астении

В соответствии с критериями шкалы Rockwood в зависимости от набранных баллов пациентов распределили на 4 группы:

- Группа 1 (0-0,24) – составила 53 человека (52%)
- Группа 2 (0,25-0,49) – составила 39 человек (38,2%)
- Группа 3 (0,5-0,74) – составила 9 человек (8,8%)
- Группа 4 (0,75-1) – составила 1 человек (0,9%)

Половина пациентов, принимавших участие в исследовании, имеют низкую степень «хрупкости», чуть меньше 40% - умеренную степень. Количество пациентов высокой и очень высокой степени «хрупкости» составило около 10%.

Средний возраст в группах представлен в таблице 23. Говорить о достоверно более старшем возрасте в группе 4 некорректно, так как в нее включен только один пациент. В дальнейшем анализе данными этой группы было решено пренебречь. Как видно из таблицы, статистически значимо по возрасту различаются группы 1 и 3 ($P_2=0,049$).

Таблица 23

Средний возраст пациентов в группах разной степени старческой астении

	Группа 1 (n=53)	Группа 2 (n=39)	Группа 3 (n=9)	Группа 4 (n=1)	Р – достоверность
Средний возраст	79,4±3,01	79,9±4,7	82,9±5,78	88	$P_1=0,98$ $P_2=0,046$ $P_3=0,69$

Примечание: P_1 – группа 1/группа 2; P_2 – группа 1/группа 3; P_3 – группа 2/группа 3

При сравнении результатов шкалы HAS-BLED наблюдается тенденция к росту геморрагического риска при прогрессировании старческой астении. Та же самая тенденция наблюдается в отношении шкалы риска ТЭО CHA₂DS₂-VASc и шкалы 5-летнего риска развития инсульта «Рискометр инсульта» (таблица 24).

Таблица 24

Средние показатели шкал риска у пациентов разной степени старческой астении

	Группа 1 (n=53)	Группа 2 (n=39)	Группа 3 (n=9)	Р – достоверность
HAS-BLED	1,4±0,82	1,8±0,82	2,1±0,86	P₁=0,019 P ₂ =0,088 P ₃ =0,6
CHA ₂ DS ₂ - VASc	4,6±1,28	5,0±1,29	5,9±1,27	P ₁ =0,06 P₂=0,018 P₃=0,04
Рискометр инсульта	26,6±15,35	36,0±23,39	58,6±27,09	P ₁ =0,072 P₂=0,002 P₃=0,023

Примечание: P₁ – группа 1/группа 2; P₂ – группа 1/группа 3; P₃ – группа 2/группа 3

Средний балл по шкале «рискометр инсульта» для каждой группы также представлен в таблице 23. Из результатов прослеживается прямая зависимость 5-летнего риска развития инсульта от степени старческой астении пациента; статистический анализ это подтверждает.

Различия между лабораторными показателями в группах представлены в таблице 25.

Таблица 25

**Данные лабораторных исследований пациентов разной степени
старческой астении**

Показатели	Группа 1 (n=53)	Группа 2 (n=39)	Группа 3 (n=9)	P – достоверность
Эритроциты	4,3±0,54	4,7±1,66	4,1±0,65	P ₁ =0,22 P ₂ =0,41 P ₃ =0,24
Гемоглобин	12,9±1,6	13,3±2,06	13,1±2,23	P ₁ =0,13 P ₂ =0,82 P ₃ =0,7
Гематокрит	38,3±4,2	40,0±6,45	38,2±5,82	P ₁ =0,15 P ₂ =0,65 P ₃ =0,34
Тромбоциты	224,8±56,67	217,8±69,04	248,1±58,87	P ₁ =0,6 P ₂ =0,16 P ₃ =0,23
Креатинин плазмы	100,7±34,66	96,3±24,73	97,7±22,13	P ₁ =0,8 P ₂ =0,73 P ₃ =0,55
СКФ	56,9±16,77	58,6±15,65	53,6±12,17	P ₁ =0,6 P ₂ =0,48 P ₃ =0,27

Примечание: P₁ – группа 1/группа 2; P₂ – группа 1/группа 3; P₃ – группа 2/группа 3

Ни по одному из показателей, потенциально расцениваемых как фактор риска развития кровотечений, группы пациентов не различались.

3.4.2. Реализация геморрагического риска в группах разной степени старческой астении

Структура геморрагических событий в группах представлена на рисунке 13.

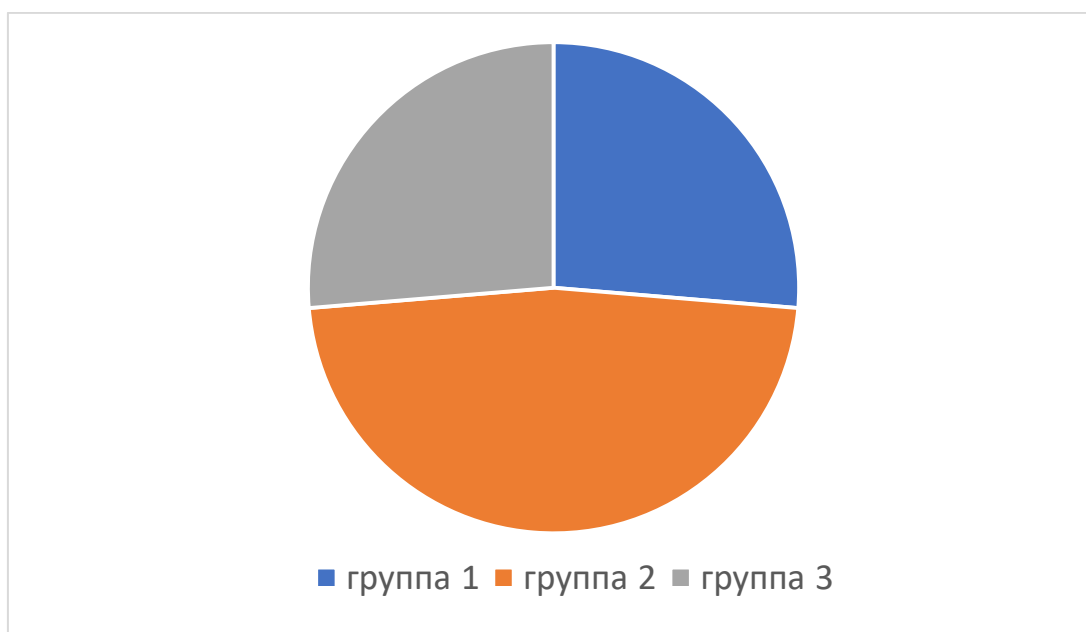


Рисунок 13. Распределение геморрагических событий в зависимости от степени старческой астении (индекса «хрупкости»)

В группе наиболее тяжелой старческой астении кровотечения зафиксированы не были (однако, поскольку группа состоит из одного пациента, данные неинформативны). Наибольшее число событий зафиксировано во 2 группе (9 пациентов – 47,4%), в группах 1 и 3 зафиксировано по 5 событий (26,3% в каждой группе, соответственно).

Таким образом, наиболее пожилые пациенты составляют группу более высокой степени «хрупкости». Также у более «хрупких» пациентов выявляется достоверно более высокий уровень риска по шкалам CHAD₂S₂-VASc и «Рискометр инсульта».

3.5. Оценка вклада возраста в развитие осложнений терапии ПОАК

3.5.1. Стратификация геморрагического и ишемического рисков в зависимости от возраста пациентов

Для сравнительного анализа пациентов разделили на 4 возрастные группы:

- Группа 1 (75-79 лет) – 56 пациентов – 54,9%
- Группа 2 (80-84 года) – 34 пациента – 33,3%
- Группа 3 (85-89 лет) – 8 пациентов – 7,8%
- Группа 4 (90 лет и старше) – 4 пациента – 4,0%

Поскольку группы 3 и 4 оказались малочисленными, при статистической оценке они были объединены для получения более достоверных результатов. В таблице 26 отражены средние показатели шкал HAS-BLED, CHA₂DS₂-VASc и рискометр инсульта. Все пациенты имеют практически идентичный уровень риска геморрагических и ишемических катастроф. Обращает на себя внимание статистически значимое различие пациентов в группах 1 и 3 по шкале «Рискометр инсульта».

Таблица 26

Средние показатели шкал риска у пациентов разных возрастных групп

Шкала риска	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=12)	Р – достовернос ть
HAS-BLED	1,59±0,1	1,59±0,8	1,83±0,3	P ₁ =0,83 P ₂ =0,63 P ₃ =0,56
CHA ₂ DS ₂ - VASc	4,48±0,2	4,41±0,3	4,58±0,5	P ₁ =0,5 P ₂ =0,98

				$P_3=0,73$
Рискометр инсульта	$28,76 \pm 18,4$	$36,77 \pm 23$	$47,33 \pm 28,1$	$P_1=0,092$ $P_2=0,016$ $P_3=0,26$

Примечание: P_1 – группа 1/группа 2; P_2 – группа 1/группа 3; P_3 – группа 2/группа 3

Данные средних лабораторных показателей в возрастных группах представлены в таблице 27.

Таблица 27

Данные лабораторных исследований пациентов разных возрастных групп

Показатели	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=12)	P – достоверность
Эритроциты	$4,55 \pm 1,4$	$4,25 \pm 0,6$	$4,27 \pm 0,6$	$P_1=0,031$ $P_2=0,4$ $P_3=0,6$
Гемоглобин	$13,11 \pm 2$	$13 \pm 11,7$	$12,86 \pm 1,6$	$P_1=0,43$ $P_2=0,53$ $P_3=0,8$
Гематокрит	$39,2 \pm 5,8$	$38,7 \pm 5,5$	$38 \pm 4,1$	$P_1=0,29$ $P_2=0,37$ $P_3=0,97$
Тромбоциты	$225,9 \pm 62,4$	$230,9 \pm 62,6$	$190,8 \pm 51$	$P_1=0,76$ $P_2=0,092$ $P_3=0,09$
Креатинин плазмы	$96,1 \pm 29,8$	$96,1 \pm 25,4$	$117,7 \pm 36,3$	$P_1=0,75$ $P_2=0,03$ $P_3=0,02$

СКФ	59,7±16,4	57,7±14,7	43,9±9,2	$P_1=0,6$ $P_2=0,001$ $P_3=0,005$
-----	-----------	-----------	----------	---

Примечание: P_1 – группа 1/группа 2; P_2 – группа 1/группа 3; P_3 – группа 2/группа 3

Как видно из таблицы, уровень эритроцитов достоверно различается только при сравнении группа 1 и 2 ($P=0,031$). Зафиксированы статистически значимые различия при попарном сравнении средних значений уровня креатинина ($P_2=0,03$ и $P_3=0,02$, соответственно) и СКФ ($P_2=0,001$ и $P_3=0,005$, соответственно) пациентов из группы 3 с более младшими. В отношении остальных показателей пациенты разных возрастных групп достоверно не различались.

3.5.2. Реализация геморрагического риска в группах разного возраста пациентов

Структура геморрагических событий в возрастных группах представлена на рисунке 14.

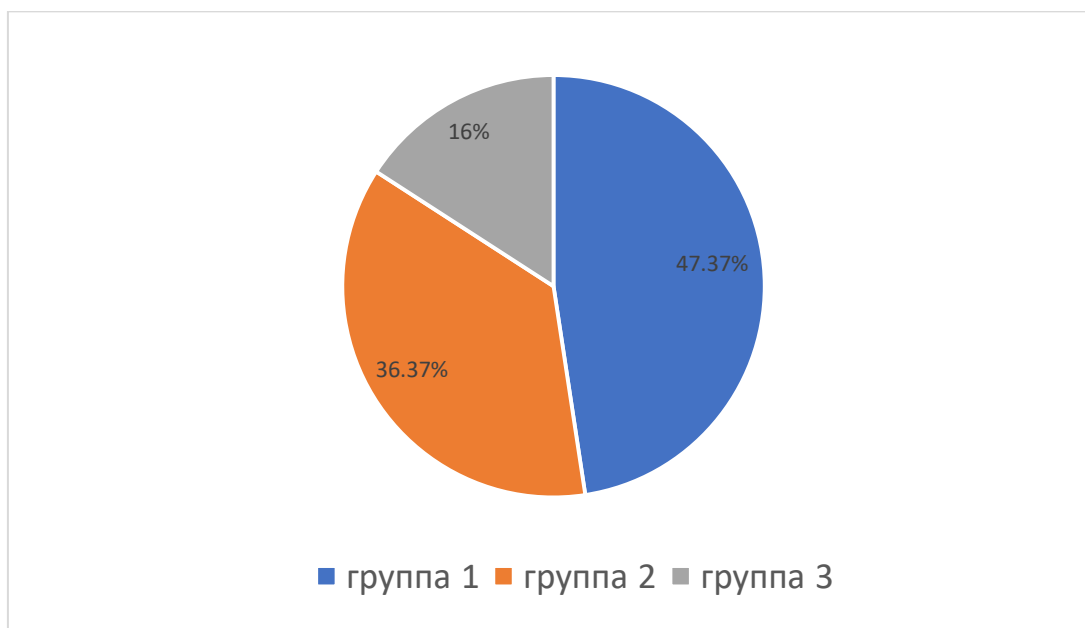


Рисунок 14. Распределение геморрагических событий в зависимости от возраста пациентов (в процентах)

Из 19 геморрагических событий 9 (47,4%) состоялись в первой группе, 7 событий (36,8%) во второй группе и 3 события (15,8%) – в третьей. Если же анализировать, как распределились кровотечения в возрастных группах, то наибольшее количество пациентов с геморрагическими осложнениями встречается в группе 2 (20,6% от всех включенных), в группе 1 их 16,1%. В группе 4 таких пациентов 25%, однако, количество больных в группе было значительно меньше, чем в остальных (что требует критического отношения к результатам).

Таким образом, с увеличением возраста пациентов незначительно увеличиваются и показатели шкал риска: HAS-BLED, CHA₂DS₂-VASc. Показатели шкалы 5-летнего риска развития инсульта «Рискометр инсульта» у более старшей возрастной группы имеют большие различия по сравнению с более молодыми пациентами. Также с возрастом достоверно нарастает уровень креатинина венозной плазмы и, как следствие, снижается СКФ. Увеличения количества кровотечений с увеличением возраста пациентов не обнаружено.

3.6. ROC-анализ и корреляционный анализ

3.6.1 Прогнозирование геморрагических событий

Для того, чтобы оценить, в какой степени увеличение индекса «хрупкости» можно расценивать как предиктор развития геморрагических катастроф у пациентов ≥ 75 лет с ФП, принимающих ПОАК, мы выполнили логистический регрессионный анализ (рис. 15).

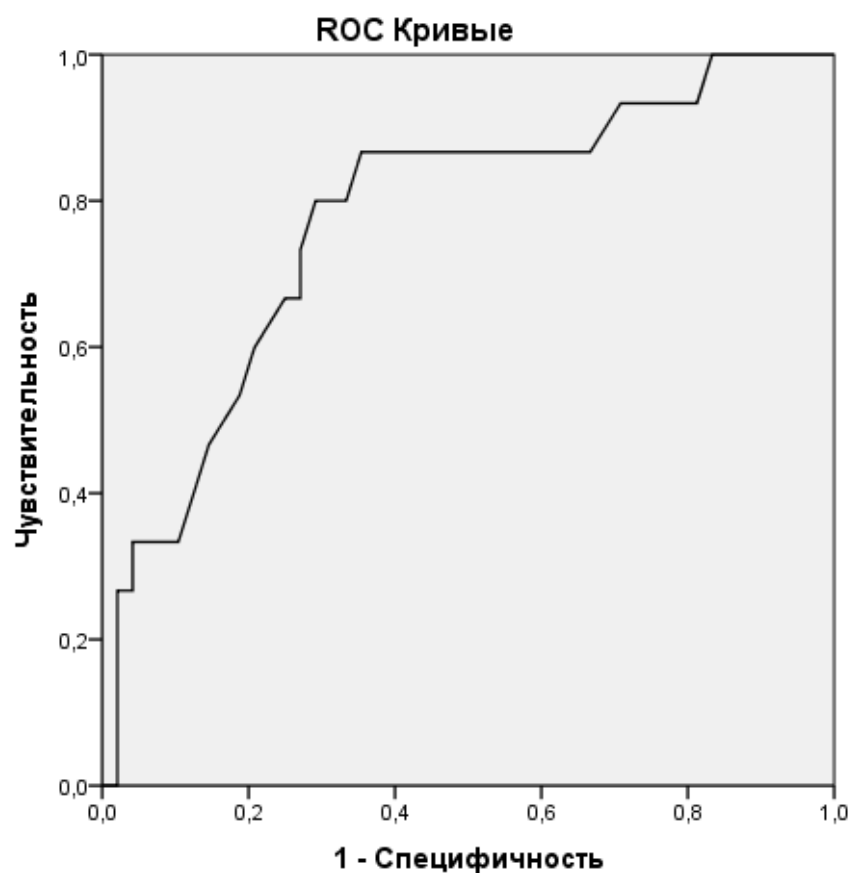


Рисунок 15. ROC-анализ влияния степени старческой астении (индекса «хрупкости») на риск развития кровотечений

Площадь под кривой составила 0,775, что позволяет нам сделать вывод о высокой прогностической ценности расчета индекса «хрупкости»: чем большую степень выраженности синдрома старческой астении демонстрирует пациент по итогам анкетирования, тем с большей долей вероятности у него

может развиваться кровотечений. Результат анализа в данном случае свидетельствует о высокой чувствительности и специфичности индекса «хрупкости», как шкалы геморрагического риска.

Сила взаимосвязи между нарастанием степени старческой астении и увеличением риска развития кровотечений, рассчитанная на основе критерия хи-квадрат, оказалась высокой (V Крамера = 0,75), что подтверждает результат логистического регрессионного анализа.

3.6.2 Вклад возраста в усугубление степени тяжести синдрома старческой астении

Чтобы оценить, насколько сильно увеличивается степень выраженности синдрома старческой астении, мы провели логистический регрессионный анализ в трех возрастных группах пациентов: 75-79 лет, 80-84 года, 85 лет и старше.

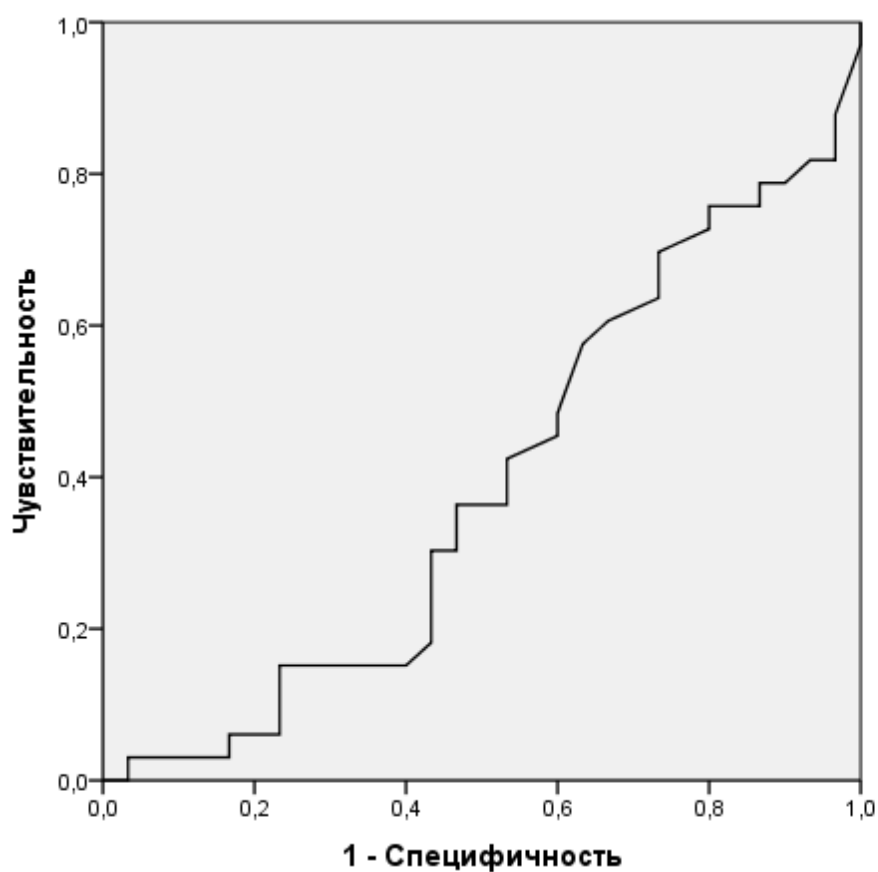


Рисунок 16. ROC-анализ влияния возраста на риск развития старческой астении (индекса «хрупкости») у пациентов 75-79 лет

Среди самых младших пациентов, включенных в исследование, вклад возраста в развитие старческой астении минимален среди всех (рис. 16), площадь под кривой составила 0,39.

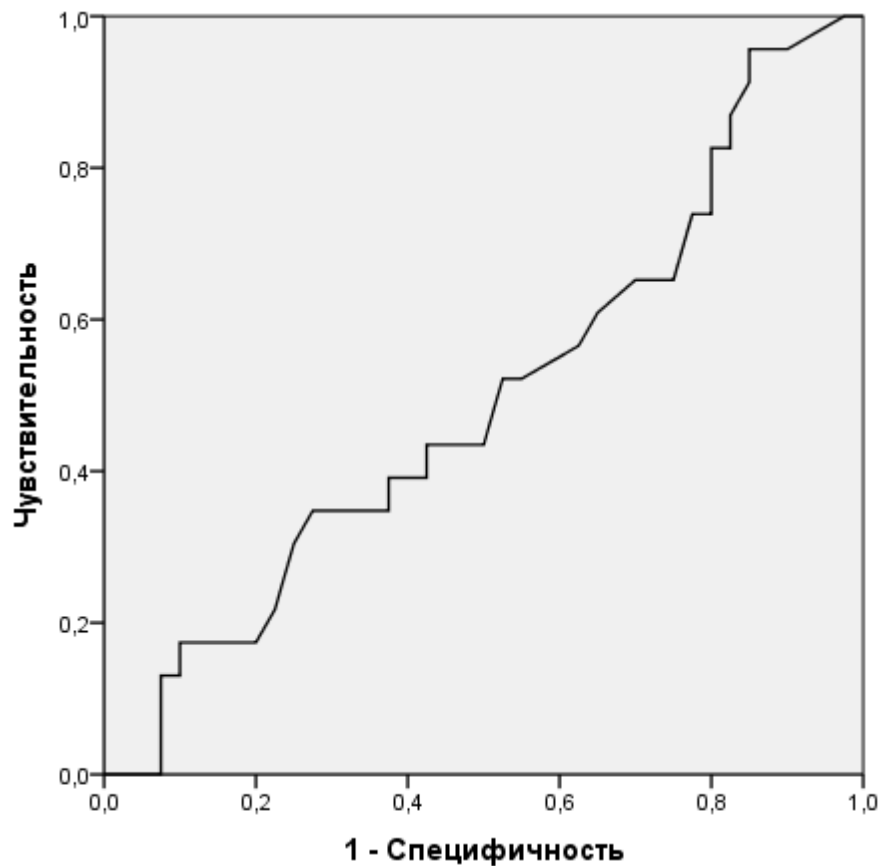


Рисунок 17. ROC-анализ влияния возраста на риск развития старческой астении (индекса «хрупкости») у пациентов 80-84 лет

При анализе более старших пациентов наблюдается большая взаимосвязь между возрастом и индексом «хрупкости» (рис. 17). Площадь под кривой нарастает, составляя 0,497, а кривая приближается к оси Y.

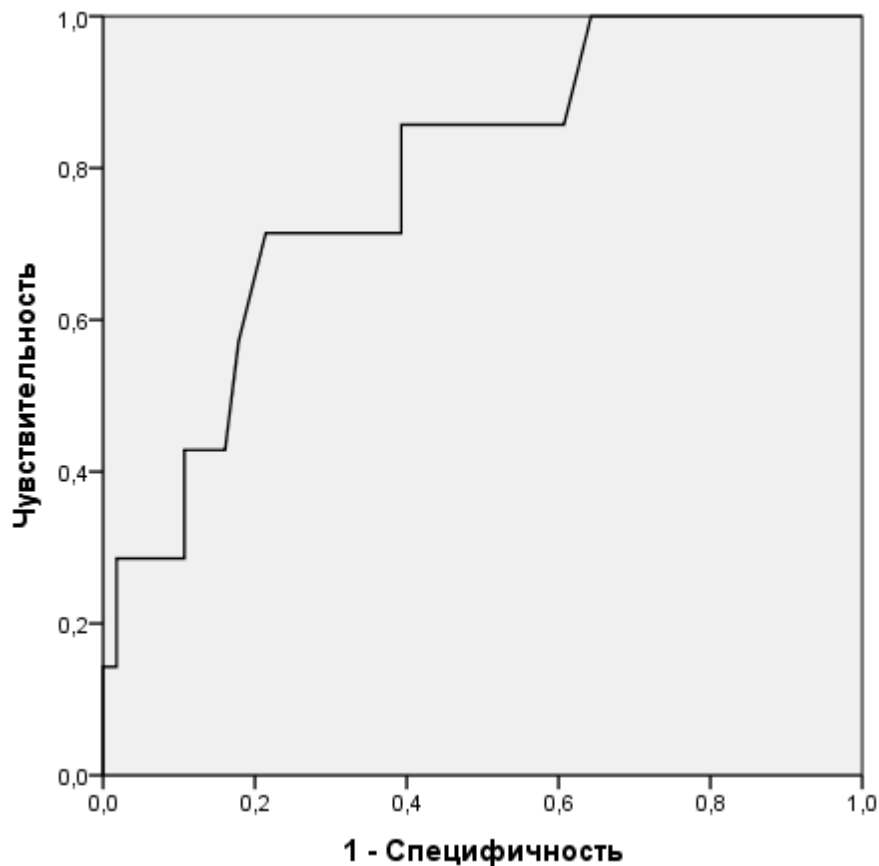


Рисунок 18. ROC-анализ влияния возраста на риск развития старческой астении (индекса «хрупкости») у пациентов 85 лет и старше

Наибольшая площадь под кривой наблюдается при проведении анализа в группе самых пожилых пациентов – 0,784. График наиболее приближен к оси Y, что говорит о высокой чувствительности и специфичности оцениваемого параметра.

3.6.3 Вклад возраста в увеличение риска развития ишемического инсульта

Для более точного понимания, насколько значимо влияние возраста пациента на риск развития инсульта, рассчитанный при помощи калькулятора «Рискометр инсульта», пациенты, как и в предыдущем анализе, были разделены на 3 возрастные группы: 75-79 лет, 80-84 года, 85 лет и старше.

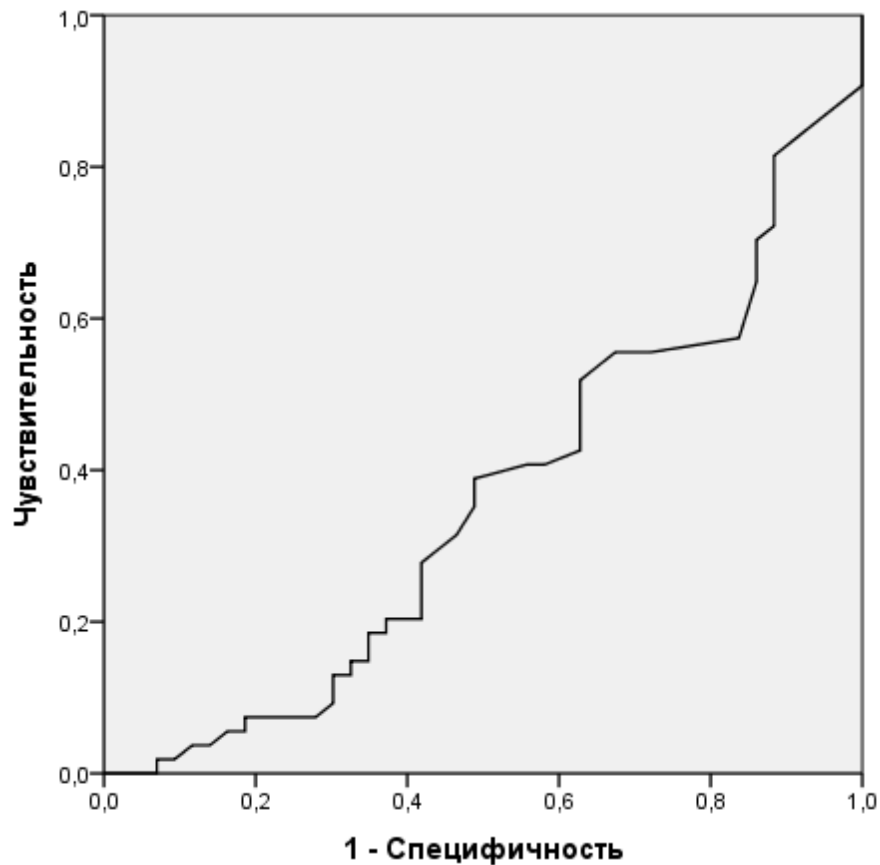


Рисунок 19. ROC-анализ влияния возраста на риск развития ишемического инсульта по шкале «Рискометр инсульта» у пациентов 75-79 лет

В самой младшей возрастной группе пациентов ROC-анализ не выявил достоверно высокой взаимосвязи между возрастом и риском развития ишемического инсульта; площадь под кривой составила 0,359, а сама кривая расположена в значительном отдалении от оси Y.

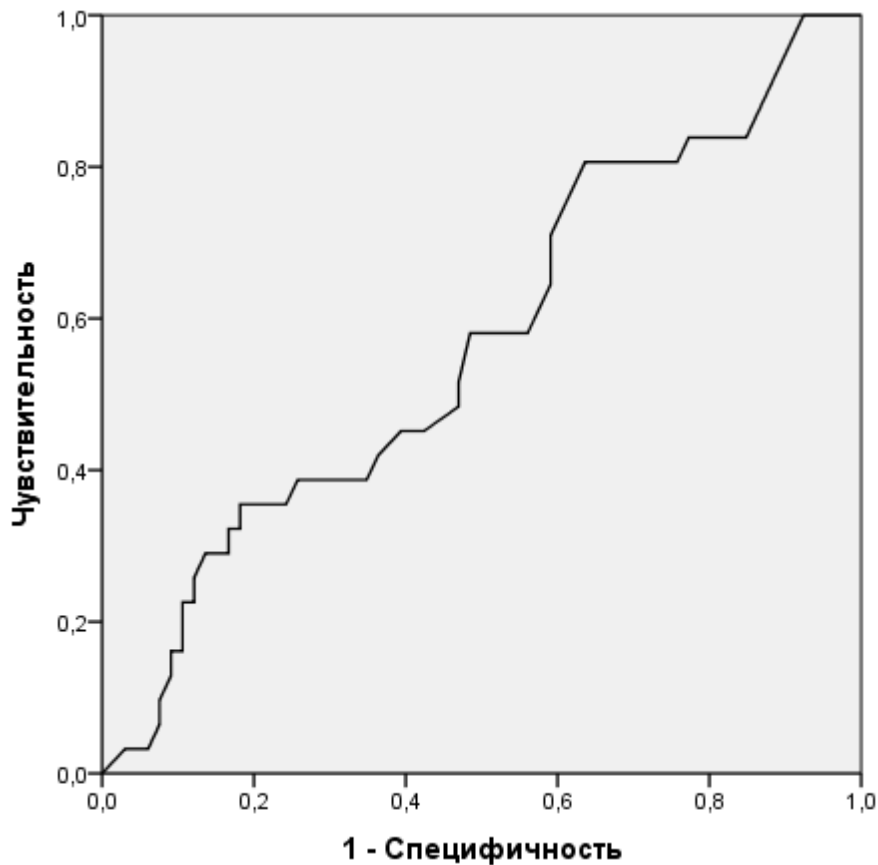


Рисунок 20. ROC-анализ влияния возраста на риск развития ишемического инсульта по шкале «Рискометр инсульта» у пациентов 80-84 лет

При анализе пациентов более старшей возрастной группы наблюдается большая зависимость показателя шкалы «Рискометр инсульта» от среднего возраста пациентов; площадь под кривой при проведении логистического регрессионного анализа составила 0,569 – зависимость можно рассматривать как статистически достоверную.

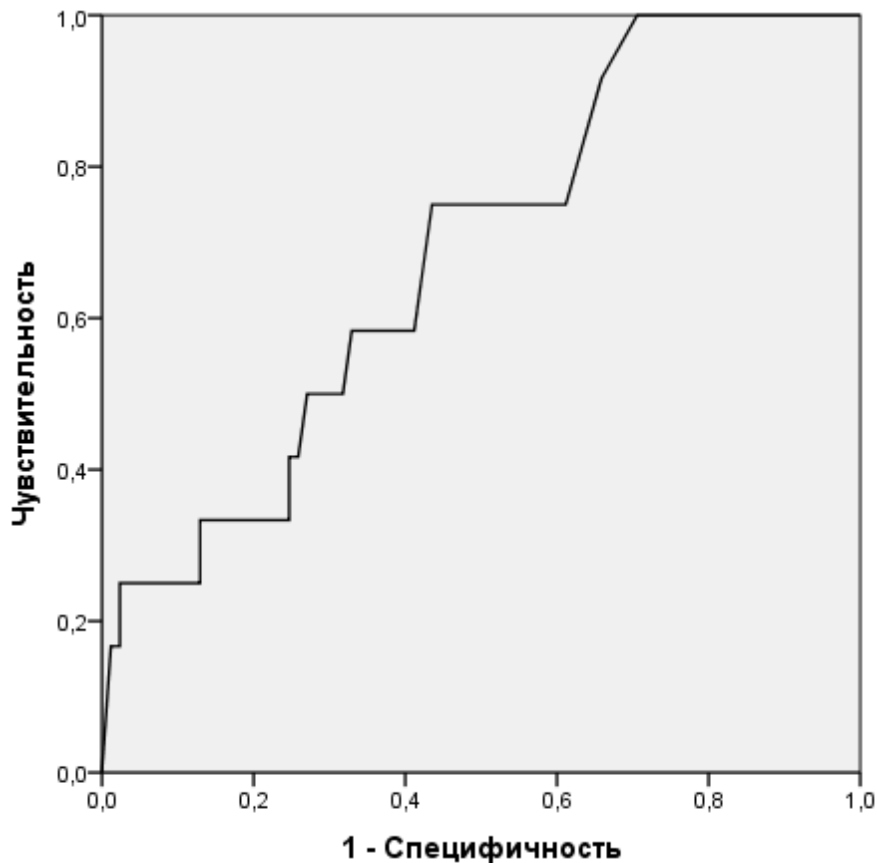


Рисунок 21. ROC-анализ влияния возраста на риск развития ишемического инсульта по шкале «Рискометр инсульта» у пациентов 85 лет и старше

Площадь под кривой при анализе пациентов самой старшей возрастной группы составила 0,683, что говорит о достоверно высокой связи возраста пациентов в группе с риском развития ишемического инсульта, рассчитанного по шкале «Рискометр инсульта». При сопоставлении всех трех графиков между собой наблюдается четкая тенденция к усилению влияния возраста на расчетный риск развития инсульта.

Таким образом, повышение значения индекса «хрупкости» можно считать достоверным прогностическим признаком развития кровотечений у пациентов старческого возраста с ФП, принимающих ПОАК; показатель обладает высокой чувствительностью и специфичностью. При этом степень выраженности синдрома старческой астении имеет прямую нарастающую зависимость от возраста пациента. Кроме того, по мере

увеличения возраста увеличивается и расчетный риск развития ишемического инсульта по шкале «Рискометр инсульта».

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Группы, на которые разделили пациентов, принимающих различные ПОАК, включенных в наше исследование, оказались практически идентичными по своим характеристикам, за исключением возраста. Пациенты, принимающие апиксабан, оказались самыми старшими, причем имеются достоверные различия по среднему возрасту с пациентами, принимающими дабигатран ($P=0,003$). Результаты исследования, наиболее похожего на проведенное нами по дизайну и клиническим характеристикам пациентов, были опубликованы в феврале 2019 года [106]. Регистр REGINA (Non-vitamin K oral anticoagulant use in the elderly: a prospective real-world study – data from the REGIstry of patients on Non-vitamin K oral Anticoagulants), выполненный на базе клинического центра Милана, включало в себя 227 пациентов с ФП неклапанной этиологии на терапии ПОАК, средний возраст которых составил 81 год (включались пациенты ≥ 67 лет). Как и в нашем исследовании, наиболее возрастными оказались пациенты в группе апиксабана. Распределение пациентов в регистрах в зависимости от дозы принимаемого ПОАК было неодинаковым: среди принимающих апиксабан в обоих случаях преобладали получающие сниженную дозу, среди принимающих ривароксабан в нашем исследовании преобладали пациенты с редуцированной дозой, а в итальянском – с полной. Также в нашу работу не включались пациенты, принимавшие полную дозу дабигатрана, в то время как итальянские коллеги включали их в выборку. Средняя степень риска ишемических осложнений по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ в зарубежной работе составила 5 баллов, в нашей – 4,85; степень геморрагического риска по шкале HAS-BLED в итальянском регистре была выше, в среднем 3 балла против 1,6 в нашем. Средние лабораторные показатели в обоих исследованиях (уровень гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов и СКФ) и на старте, и в процессе также оказались практически одинаковыми. Последний аспект заслуживает

особого внимания: перечисленные лабораторные показатели часто рассматривают как вероятные предикторы геморрагических событий, однако, в данном случае ни в нашей работе, ни в работе коллег из Милана, они не показали себя в этой роли.

В нашем исследовании пациенты, принимавшие апиксабан продемонстрировали более высокий 5-летний риск развития инсульта; разница также более весома при их сравнении их с группой дабигатрана ($P=0,023$). Вероятно, такой результат определяется несколькими факторами. Во-первых, в отличие от шкалы риска ишемических событий $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, в которой учитывается только возрастной порог в 75 лет, шкала «рискометр инсульта» учитывает нарастание риска ишемической катастрофы по мере увеличения возраста пациента. Во-вторых, наличие многих сопутствующих патологий (ИБС, ОИМ, ТИА и инсульты), количество которых в группе апиксабана было больше (хотя и незначимо), в шкале «рискометр инсульта» оценивается по отдельности, как самостоятельные факторы риска.

В процессе наблюдения не было зафиксировано ни одного большого жизнеугрожающего кровотечения, что в очередной раз свидетельствует о безопасности применения ПОАК у пожилых пациентов. Выявлено 19 малых геморрагических событий, из которых более половины приходится на эпизоды гематурии и обширных гематом. В упомянутом ранее регистре REGINA их зафиксировано 13, однако, в нем также фигурируют 10 больших жизнеугрожающих кровотечений [106]; о локализации малых геморрагических событий авторы не сообщают. Как и в нашем исследовании, летальных кровотечений в итальянской работе не описано.

В проведенном нами исследовании только 68 пациентов (64,7%) на этапе включения имели опыт приема ОАК, все остальные либо были совсем без антитромботической терапии, либо принимали ацетилсалициловую кислоту, что полностью соответствует данным, представленным в исследовании Loire Valley AF Project [65].

В группе пациентов, принимавших апиксабан, не было зафиксировано ни одного геморрагического события вне зависимости от принимаемой дозы и/или негативного геморрагического анамнеза (кровотечений во время приема других ПОАК). Таким образом, данные нашей работы частично повторяют результат субанализа крупного ретроспективного исследования ARISTOPHANES (Anticoagulants for Reduction In STroke: Observational Pooled analysis on Health outcomes ANd Experience of patientS) [72], посвященного сравнению эффективности и безопасности применения ПОАК и варфаринам и между собой. В одном из его субисследований, посвященных пациентам в возрасте ≥ 80 лет и принимающим ПОАК, именно апиксабан продемонстрировал наибольшую безопасность в отношении развития геморрагических событий [92]. Еще одно крупное ретроспективное независимое (в отличие от предыдущего) исследование, посвященное прямому сравнению ПОАК между собой на основе анализа базы данных Truven MarketScan Commercial Claims and Encounter and Medicare Supplemental & Coordination of Benefits Early View Database продемонстрировало аналогичный нашему результат: в группе пациентов, принимавших апиксабан, любые геморрагические события, в том числе малые клинически значимые, встречались достоверно реже [127]. В более ранних исследованиях говорится о еще большей разнице между степенью геморрагического риска: апиксабан оказывается безопаснее на 50% и 61%, соответственно, по сравнению с дабигатраном и ривароксабаном [93]. Авторы работы, как и мы, считают привлекающим внимание факт, что пациенты, получавшие апиксабан, имеют большее количество сопутствующих патологий и состояний. В исследовании REGINA кровотечения распределились по-другому: больше всего больших событий случилось в группах апиксабана и дабигатрана, а количество малых кровотечений превалировало в группе апиксабана [106]. Это исследование включало в себя гораздо меньше пациентов, но было проспективным. Данные других ретроспективных исследований демонстрируют, что апиксабан и

дабигатран имеют практически идентичный риск больших геморрагических осложнений [93].

В нашем исследовании количество геморрагических событий среди пациентов, принимавших дабигатран и ривароксабан, было практически одинаковым. Ряд литературных источников свидетельствует о меньшей эффективности ривароксабана по сравнению с дабигатраном у пациентов старческого возраста. Речь идет не только о субанализах баз данных RE-LY и ROCKET-AF [67], но и о данных реальной клинической практики [66]. Однако, поскольку сами авторы исследований говорят об изначальном несоответствии групп сравнения между собой (пациенты, принимавшие ривароксабан, были старше и имели более высокий ишемический риск) и возможной некорректности полученных ими данных, результат нашего исследования, возможно, говорит о намечающейся тенденции: ривароксабан и дабигатран не различаются между собой по степени эффективности и безопасности [95,136].

Общая сложность, которую отмечают авторы (точно так же, как и мы) многих исследований, посвященных пациентам в возрасте ≥ 75 , это малое количество пациентов интересующей возрастной группы: так, при проведении субанализа флагманского исследования RE-LY из всего включенного контингента только 772 пациента относились к возрастной группе ≥ 85 лет, пациентов ≤ 70 лет в этой же выборке было более 10 000 [90].

В выполненной нами работе все состоявшиеся кровотечения приходится на первые 12 месяцев приема ПОАК; средний временной интервал от старта терапии до реализации геморрагического события составил $3,5 \pm 2,7$ месяца. При дальнейшем приеме геморрагические события не фиксировались. К сожалению, период наблюдения в большей части исследований, посвященных кровотечениям у пациентов, принимавших ПОАК, либо ограничивается несколькими месяцами (как в случае регистра REGINA и подобных ему про- и ретроспективных исследований), либо не лимитируется вовсе (в случае большинства ретроспективных исследований). В первом случае, как правило,

анализируются данные пациентов, не принимавших ПОАК в течение нескольких месяцев до старта исследования, поэтому можно с большей уверенностью говорить о том, сколько времени прошло от дебюта терапии ПОАК до реализации геморрагического события. Во втором случае рассуждать о длительности «периода настороженности» не приходится.

В процессе исследования мы учитывали все геморрагические события, которые происходили с пациентом от достижения им возраста 75 лет и/или от старта терапии ПОАК. При этом большая их часть произошла на ретроспективном этапе, то есть в тот период, когда пациент не наблюдался у специалистов регулярно (не проводилась своевременная коррекция сопутствующей и антикоагулянтной терапии). Данные литературы, посвященные работе кабинетов контроля антикоагулянтной терапии в России, позволяют с уверенностью говорить, что это наилучший организационный подход, дающий значительное уменьшение количества ишемических и геморрагических катастроф. Подбор адекватной дозы антикоагулянта и своевременная ее коррекция, отслеживание терапии сопутствующих заболеваний, исключение необоснованно назначенных комбинаций лекарственных средств, способных увеличить геморрагический риск позволяют минимизировать риски развития неблагоприятных последствий приема ПОАК. Кроме того, постоянное взаимодействие врача и пациента повышает приверженность терапии, что также положительно отражается на количестве осложнений [7,6].

Мы провели прямое сравнение пациентов, перенесших и не перенесших кровотечения чтобы выяснить, существуют ли какие-то различия между группами, которые можно рассматривать как предикторы геморрагических осложнений в будущем. Так, было обнаружено, что группы достоверно отличаются между собой по значению индекса «хрупкости»: пациенты с состоявшимися кровотечениями демонстрируют более тяжелую степень синдрома старческой астении ($P=0,001$). Проведенный нами логистический

регрессионный анализ, а также корреляционный анализ только подтверждают прогностическую ценность расчета индекса «хрупкости» у исследуемой группы пациентов: чем выше индекс, тем вероятнее кровотечение. Результат нашего исследования полностью соответствует данным российских и зарубежных работ, посвященных изучению терапии ПОАК у хрупких пациентов [3,53,17,81,158]. В числе причин такого исхода авторы описывают изменения в системе гемостаза, ведущие к менее предсказуемой фармакокинетике всех препаратов (не только ПОАК); даже более высокий уровень протромботической активности у «хрупких» пациентов в сравнении с их ровесниками не нивелирует геморрагический риск.

Мы сознательно не включали в исследование пациентов, принимавших двойную антитромботическую терапию. У пациентов, недавно перенесших коронарное вмешательство и/или ОИМ, комбинация из антикоагулянта и антиагрегантов становится терапией выбора. Всем пациентам в первый месяц после коронароангиографии (КАГ) назначается комбинация из ОАК и двух антиагрегантов (аспирина и клопидогрела), после чего больные продолжают прием двухкомпонентной терапии 5 или 11 месяцев в зависимости от исходного риска кровотечения. В дальнейшем назначается монотерапия антикоагулянтом [88,143,134]. Несмотря на то, что алгоритм выбора препарата закреплён в рекомендациях, риск кровотечения при назначении комбинации с аспирином и/или клопидогрелем превышает таковой у больных с монотерапией, а значит сравнивать таких пациентов между собой неправомерно.

Среди пациентов, включенных в исследование, большая часть относится к категориям низкой и умеренной степеней «хрупкости», только 10 имели высокую и очень высокую степень старческой астении (более 0,5 по шкале Rockwood). В группе «хрупких» оказались пациенты достоверно более старшие по сравнению с пациентами группы низкой степени «хрупкости» ($P=0,046$). Литературные данные подтверждают эту тенденцию [35]: данные

систематического обзора, выполненного Collard et al., однозначно свидетельствуют об увеличении степени старческой астении среди пациентов старческого возраста. При прямом сравнении отдельных подгрупп пациентов с разной степенью «хрупкости» также обнаружилось, что с нарастанием степени старческой астении достоверно увеличиваются средние значения по шкалам риска CHA₂DS₂-VASc и «Рискометр инсульта»: пациенты, набравшие 0,5-0,74 балла, демонстрировали более высокий риск развития ишемических катастроф, что также подтверждается литературными данными. В ретроспективном исследовании, выполненном Kim et al. и опубликованном в 2017 году, представлены данные о степени старческой астении у 365 пациентов, страдающих ФП [86]. Интересно еще и то, что, как и в нашей работе, степень риска по шкалам HAS-BLED и CHA₂DS₂-VASc не имела корреляции с количеством ишемических и геморрагических катастроф. Средние баллы по шкалам риска CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED также были выше среди хрупких пациентов в более раннем исследовании, выполненном Perera et al. [125].

При анализе возрастных подгрупп мы обнаружили, что по результатам всех использованных шкал риска достоверно отличалась только подгруппа ≥ 90 лет. С одной стороны, это соответствует данным литературы - аналогичные результаты наблюдались во многих исследованиях [71]; однако, мы не можем однозначно утверждать, что пациенты ≥ 90 лет имеют настолько высокий уровень риска, что связано с их малым количеством в нашей работе. Что касается нарастающего с возрастом уровня риска по шкале 5-летнего риска развития инсульта «Рискометр инсульта», то оно вполне ожидаемо, так как это определено характеристиками шкалы: степень вероятности развития инсульта увеличивается с каждым прожитым годом жизни.

При прямом сравнении пациентов, относящихся к разным возрастным подгруппам, мы получили достоверные данные о снижении СКФ по мере увеличения возраста пациентов, что подтверждается массой клинических

данных. Исследователи как правило связывают это с опосредованными возрастом физиологическими изменениями почечной паренхимы и, как следствие, снижением фильтрационной способности [131]. Кроме того, возраст сам по себе входит в формулу расчета СКФ. Мы не включали в исследование пациентов, страдающих ХБП 3б, 4 и 5 стадиями, так как подобные пациенты не могут получать все ПОАК в соответствии с аннотацией к препаратам.

Мы не получили данных о влиянии возраста как независимого фактора на риск развития кровотечений. Найти литературное подтверждение полученным нами результатам крайне сложно, поскольку в основном сравнение в отношении геморрагического риска проводят между пациентами старческого возраста и более молодыми. Сравнения между пациентами старческого возраста и долгожителями отсутствуют. Необходимо отметить, что в нашей работе пациентов в возрасте ≥ 85 лет было всего 12, поэтому говорить о статистической значимости было бы преждевременно.

Проанализировав соответствие назначенных доз ПОАК инструкциям к их применению, мы обнаружили, что в 21% случаев ривароксабан и апиксабан были ошибочно назначены в сниженных дозах. Среди принимавших дабигатран эпизодов назначения некорректной дозы не было, но только потому, что этого не позволил сам возраст включенных в исследование пациентов. Аналогичный анализ был представлен в регистре ORBIT-AF II [146]. Исследователи выяснили, что корректная дозировка ПОАК была назначена в 87% случаев, в 9,4% доза была необоснованно снижена, а у 3,4% пациентов осталась полной несмотря на наличие показаний к ее снижению. При этом все ишемические и геморрагические события, показатель общей смертности и частота госпитализаций были выше у пациентов, получающих любую из некорректных дозировок ПОАК. В более позднем анализе того же исследования выяснили, что дозу ПОАК необоснованно снижали в 57% случаев [145].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во многих научных работах показано, что фибрилляция предсердий распространена гораздо шире среди пациентов старческого возраста и долгожителей по сравнению с общей популяцией, а значит и проблема ТЭО, в частности, ишемического кардиоэмболического инсульта в данной возрастной группе становится более актуальной. Кроме того, возраст ≥ 75 лет сам по себе признается исследователями фактором риска развития тромботических событий. Оба эти факта делают назначение антикоагулянтной терапии абсолютно необходимым. В то же время старческий возраст повышает риск геморрагических осложнений, то есть вероятность побочного эффекта от приема антикоагулянтов возрастает. В такой сложной клинической ситуации выбрать максимально эффективный и безопасный антикоагулянт становится значительно сложнее.

При сравнении антагонистов витамина К и прямых оральных антикоагулянтов приоритет однозначно принадлежит последним ввиду их большей эффективности и безопасности у обсуждаемой возрастной группы. Кроме того, отсутствие необходимости регулярного лабораторного контроля делает прием ПОАК еще более удобным для пожилых маломобильных пациентов. Учитывая неоспоримые преимущества ПОАК, число пациентов ≥ 75 лет, их принимающих, за последние 5 лет значительно увеличилось. Несмотря на такое широкое применение данной группы антикоагулянтов, и у врачей, и у исследователей остается вопрос: какой из трех препаратов предпочтительнее назначать пациентам старческого возраста.

Учитывая высокую вероятность и геморрагических, и ишемических осложнений, исследователи стараются выявить как можно больше параметров (лабораторных и анамнестических), способных прогнозировать неблагоприятные события. Одним из таких инструментов может стать оценка степени выраженности синдрома старческой астении. Однако, в связи с отсутствием единой валидизированной шкалы, ни одно из исследований, тем

более ретроспективных, не включило этот показатель в перечень предикторов геморрагических и ишемических катастроф.

С учетом вышеизложенного проблема терапии ПОАК у пациентов старческого возраста вообще, а также в зависимости от степени выраженности синдрома старческой астении является весьма актуальным вопросом современной кардиологии.

В нашей работе нам удалось доказать, что все ПОАК, применяемые у пациентов ≥ 75 лет, одинаково безопасны, при этом на апиксабате мы не зафиксировали даже малых кровотечений. Также мы доказали высокое прогностическое значение синдрома старческой астении в отношении развития геморрагических событий.

ВЫВОДЫ

1. Длительность «опасного» периода развития геморрагических событий с момента начала терапии прямыми оральными антикоагулянтами составляет 12 месяцев и не зависит от выбора препарата.
2. У 20 пациентов (19,6%) выявлено назначение необоснованно сниженной дозы апиксабана ($n=7$) и ривароксабана ($n=13$).
3. Все ПОАК продемонстрировали высокую степень безопасности у пациентов старческого возраста, страдающих ФП: ни на одном из препаратов за 1,5 года наблюдения не было зарегистрировано ни одного большого кровотечения. Малые кровотечения распределились следующим образом: дабигатран – 10, ривароксабан – 9, апиксабан – 0.
4. Показатель индекса старческой астении (индекса «хрупкости»), полученный с применением шкалы K.Rockwood, может рассматриваться как прогностический фактор развития геморрагических осложнений у пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет ($p=0,001$).
5. Наличие коморбидной патологии (ИБС, сахарный диабет и хроническая сердечная недостаточность), а также уровень гемоглобина, тромбоцитов и показатель рСКФ не коррелировали с геморрагическими событиями у пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет ($p>0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Расчет индекса старческой астении с помощью шкалы K.Rockwood целесообразно проводить у очень пожилых пациентов (75+) перед началом приема ПОАК с целью своевременного выявления пациентов с более высоким риском развития клинически значимых кровотечений.
2. Пациентам с ФП старше 75 лет рекомендуется проводить более тщательный и более частый мониторинг безопасности приема ПОАК в течение первых 12 месяцев с момента начала данной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СКД-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Гемоглобин – гемоглобин

НТС – гематокрит

RBC – эритроциты

PLT – тромбоциты

АВК – антагонисты витамина К

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов

ВГН – верхняя граница нормы

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

иАПФ/ АТ₂ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензин II

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ЛЖ – левый желудочек

МКБ – мочекаменная болезнь

МНО – международное нормализованное отношение

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НПВС - нестероидные противовоспалительные препараты

ОАК – оральные антикоагулянты

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – отношение рисков

ПОАК — прямые оральные антикоагулянты

РКИ – рандомизированные клинические исследования

РКП – реальная клиническая практика

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СД – сахарный диабет

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТИА — транзиторная ишемическая атака

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ФП – фибрилляция предсердий

ФПНЭ – фибрилляция предсердий неклапанной этиологии

ХБП — хроническая болезнь почек

ХБП – группа пациентов с нормальной функцией почек

ХБП – группа пациентов с хронической болезнью почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ — электрокардиография

ЭхоКГ — эхокардиография

ЯБЖ/ДПК – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

Список литературы:

1. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. / Возможности применения ривароксабана у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий: данные рандомизированных исследований и реальной клинической практики / Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2018;14(4):575-582. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-575-582
2. Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Щапков А.А., Карпунов А.А. / Клинико-экономическое обоснование создания системы централизованного лабораторного мониторинга безопасности и эффективности антикоагулянтной терапии в Архангельской области / Лабораторная служба, 2, 201856 / doi.org/10.17116/labs20187256-62
3. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. / Антикоагулянтная терапия у «хрупких» пожилых пациентов: современное состояние проблемы / Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2018;14(6):908-916 / DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-908-916
4. Даабуль И.С., Соколова А.А., Напалков Д.А. Возможности современной антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной этиологией фибрилляции предсердий и хронической болезнью почек. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(5):595-602. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-5-595-602
5. Моисеев С.В. / Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике/ Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):220-226 DOI: doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-220-226
6. Соколова А.А., Жиленко А.В., Царев И.Л., Напалков Д.А., Сулимов В.А. / Практические аспекты применения антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии: данные регистра университетской клиники / Российский

кардиологические журнал; №9 – 2015; doi.org/10.15829/1560-4071-2015-9-32-37

7. Соколова А.А., Царев И.Л., Напалков Д.А., Сулимов В.А./ Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий: состояние проблемы в рутинной клинической практике / Трудный пациент; июль 2015

8. Сулимов В.А, Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНАО и АССХ; 2012г.

9. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В., Мхитарян Э.А., Онучина Ю.С., Лысенков С.Н. / ВАЛИДАЦИЯ ОПРОСНИКА ДЛЯ СКРИНИНГА СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ / Успехи геронтологии 2017. Т. 30. № 2. С. 236–242

10. Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. / Обзор. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий / ФГБУ научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева НАМН / Москва 2012

11. Хруслов М.В., Уханова И.Ю., Лобачев В.И./ Оценка эффективности системы централизованного мониторинга лечения варфарином / трудный пациент; апрель 2013

12. Явелов И.С. / Профилактика инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий. О чем говорят результаты исследования ROCKET AF / МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ №12, 2017 / 10.21518/2079-701X-2017-12-154-160

13. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. / Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan

for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial / *Lancet*. 2006 Jun 10;367(9526):1903-12.

14. Applegate WB, Miller ST, Graney MJ, et al. A randomized, controlled trial of a geriatric assessment unit in a community rehabilitation hospital. *N Engl J Med*. 1990;322:1572–1578

15. Arribas F, Ormaetxe JM, Peinado R, Perulero N, Ramirez P, Badia X. Validation of the AF-QoL, a disease-specific quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation. *Europace* 2010;12:364–70.

16. Arribas F, Ormaetxe JM, Peinado R, Perulero N, Ramirez P, Badia X. / Validation of the AF-QoL, a disease-specific quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation *Europace* 2010;12:364–70.

17. Bales C.W., Ritchie C.S. / Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. *Annu Rev Nutr* . 2002;22:309-23. doi:10.1146/annurev.nutr.22.010402.102715.

18. Bando S., Nishikado A., Hiura N., Ikeda S., Kakutani A., Yamamoto K., Kaname N., Fukatani M., Takagi Y., Yukiiri K., Fukuda Y., Nakaya Y. / Efficacy and safety of rivaroxaban in extreme elderly patients with atrial fibrillation: Analysis of the Shikoku Rivaroxaban Registry Trial (SRRT) / *Journal of Cardiology* Volume 71, Issue 2, February 2018, Pages 197-201 / <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.08.005>

19. Becker P.M., McVey L.J., Saltz C.C. et al. / Hospital-acquired complications in a randomized controlled clinical trial of a geriatric consultation team / *JAMA*. 1987;257:2313–2317.

20. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., Staessen J.A., Liu L., Dumitrascu D., Stoyanovsky V., Antikainen R.L., Nikitin Y., Anderson C., Belhani A., Forette F., Rajkumar C., Thijs L., Banya W., Bulpitt C.J.; HYVET Study Group / Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older / *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1887-98. doi: 10.1056/NEJMoa0801369.

21. Bekwelem W., Connolly S.J., Halperin J.L., Adabag S., Duval S., Chrolavicius S., Pogue J., Ezekowitz M.D., Eikelboom J.W., Wallentin L.G., Yusuf S., Hirsch A.T. / Extracranial Systemic Embolic Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes / *Circulation*. 2015;132(9):796.
22. Benjamin E. Peterson, Sana M. Al-Khatib, Christopher B. Granger / Apixaban to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a review / *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017, Vol. 11(3) 91 –104 DOI: 10.1177/1753944716652787
23. Boehringer Ingelheim Canada Ltd Pradaxa[®] (dabigatran etexilate capsules) Product Monograph. 2015. [Accessed March 21, 2016]
24. Bortz W.M. II. The physics of frailty. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:1004–1008.
25. Buchner D.M., Wagner E.H. / Preventing frail health. *Clin Geriatr Med*. 1992;8:1–17.
26. Buller H.R., Prins M.H., Lensin A.W. et al. / Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism / *N Engl J Med*. 2012;366:1287-97. doi:10.1056/NEJMoa1113572.
27. Camm A.J., Amarenco P., Haas S., Hess S., Kirchhof P., Kuhls S., van Eickels M., Turpie A.G.; XANTUS Investigators / XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation / *Eur Heart J*. 2016 Apr 7;37(14):1145-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehv466. Epub 2015 Sep 1
28. Camm A.J., Kirchhof P., Lip GYH, Schotten U., Savelieva I., Ernst S. et al. / Guidelines for the management of AF: the Task Force for the Management of AF of the European Society of Cardiology (ESC) / *Eur Heart J*. 2010;31:2369–429
29. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. / 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation–developed

with the special contribution of the European Heart Rhythm Association / *Europace* 2012;14:1385–413.

30. Campbell A.J., Buchner D.M. / Unstable disability and the fluctuations of frailty / *Age Ageing*. 1997;26:315–318.
31. Campion E.W., Jette A., Beckman B. / An interdisciplinary geriatrics consultation service: a controlled trial / *J Am Geriatr Soc*. 1983;31:792–796.
32. Cannon C.P., Kohli P. / Danger ahead: watch out for indirect comparisons! / *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):747-748.
33. Chao T.F., Liu C.J., Lin Y.J., Chang S.L., Lo L.W., Hu Y.F., Tuan T.C., Liao J.N., Chung F.P., Chen T.J., Lip GYH, Chen S.A. / Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study / *Circulation*. 2018;138(1):37. Epub 2018 Feb 28.
34. Chugh S.S., Blackshear J.L., Shen W.K., Hammill S.C., Gersh B.J. / Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications / *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):371
35. Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C. / Prevalence of frailty in community dwelling older persons: a systematic review / *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1487-92. doi:10.1111/j.15325415.2012.04054.x.
36. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., Diener H.C, Hart R., Golitsyn S. et al. / Apixaban in patients with AF. / *N Engl J Med*. 2011;364:806–17.
37. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P.A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R., Lewis B.S., Darius H., Diener H.C., Joyner C.D., Wallentin L.; RE-LY Steering Committee and Investigators / Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30.
38. Coppens M., Eikelboom J.W., Hart R.G., Yusuf S., Lip GYH, Dorian P. et al. / The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with AF and a

CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy / *Eur Heart J.* 2013;34:170–6

39. Coresh J., Selvin E., Stevens L. A., Manzi J., Kusek J. W., Eggers P., Van Lente F., Levey A. S. / Prevalence of chronic kidney disease in the United States / *JAMA.* – 2007. – T. 298, № 17. – C. 2038-47.

40. D. M. Toader / Treating atrial fibrillation in very old patients with new oral anticoagulation drugs: arguments pro and contra / *e-Journal of Cardiology Practice* Vol. 17, № 5 - 17 Apr 2019

41. D.A. Garcia, M. Crowther / Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants / www.uptodate.com/contents/management-of-bleeding-in-patients-receiving-direct-oral-anticoagulants

42. Deedwania P.C. / New oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation / *Am J Med* 2013;126: 289–96

43. E.L. Hellenbart, K.D. Faulkenberg, S.W. Finks / Evaluation of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants / *Vasc Health Risk Manag.* 2017; 13: 325–342 / doi: 10.2147/VHRM.S121661

44. Edupuganti S., Xie C., Wyrzykowski M., Wey E., Xie M. / Bleeding Complications in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulant Therapy in the Post Clinical Trial General Practice/ *American Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2017; 5(3): 64-68. doi: 10.11648/j.ajcem.20170503.12

45. EHRA PRACTICAL GUIDE / Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation / Updated European Heart Rhythm Association, European society of cardiology – *Europace* doi:10.1093/europace/euv309

46. Ezekowitz M.D., Bridgers S.L., James K.E., Carliner N.H., Colling C.L., Gornick C.C., Krause-Steinrauf H., Kurtzke J.F., Nazarian S.M., Radford M.J. et al. / Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in

Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators / N Engl J Med. - 1992 Nov 12;327(20):1406-12.

47. Ezekowitz M.D., Nagarakanti R., Noack H., Brueckmann M., Litherland C., Jacobs M., Clemens A., Reilly P.A., Connolly S.J., Yusuf S., Wallentin L. / Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). / Circulation. 2016;134:589-98.

48. Farge D., Trujillo-Santos J., Debourdeau P. et al.; RIETE Investigators / Fatal events in cancer patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism / Medicine (Baltimore). 2015;94:e1235.

49. Fava J.P., Starr K.M., Ratz D., Clemente J.L. / Dosing challenges with direct oral anticoagulants in the elderly: a retrospective analysis / Ther Adv Drug Saf 2018, Vol. 9(8) 405– 414 DOI: 10.1177/2042098618774498

50. Filho J.O., Mullen M.T. / Initial assessment and management of acute stroke / www.uptodate.com/contents/initial-assessment-and-management-of-acute-stroke?topicRef=1055&source=see_link / Nov 2018

51. Fitti J.E., Kovar M.G. / The supplement on aging to the 1984 National Health Interview Survey / *Vital Health Stat 1*. 1987;21:1–115. Publication DHHS (PHS) 87-1323.

52. 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 AF and moderate renal impairment / Eur Heart J. 2011;32:2387–94.

53. Fried L.P., Ferrucci L., Darer J. et al. / Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. / J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004;59:255-63.

54. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J, Newman A.B., Hirsch C, Gottdiener J., Seeman T., Tracy R., Kop W.J., Burke G., McBurnie M.A. / Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype / *Journal of Gerontology*:

MEDICAL SCIENCES Copyright 2001 by The Gerontological Society of America 2001, Vol. 56A, No. 3, M146–M156

55. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J., Seeman T., Tracy R., Kop W.J., Burke G., McBurnie M.A.; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group / Frailty in older adults: evidence for a phenotype / *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar;56(3):M146-56.

56. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J., Seeman T., Tracy R., Kop W.J., Burke G., McBurnie M.A.; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group / Frailty in older adults: evidence for a phenotype / *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar;56(3):M146-56.

57. Fried L.P., Walston J. / Frailty and failure to thrive. In: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH Jr, Halter JB, Ouslander J, eds. / *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 4th ed. New York: McGraw Hill; 1998:1387–1402.

58. Fumagalli S., Nieuwlaat R., Tarantini F. et al. / Characteristics, management and prognosis of elderly patients in the Euro Heart Survey on atrial fibrillation / *Aging Clin Exp Res* 2012; 24:517–23

59. Fumagalli S., Said S.A.M., Laroche C., Gabbai D., Marchionni N., Boriani G., Maggioni A.P., Popescu M.I., Rasmussen L.H., Crijns H.J.G.M., Lip G.Y.H., on behalf of the EORP-AF Investigators / Age-Related Differences in Presentation, Treatment, and Outcome of Patients With Atrial Fibrillation in Europe The EORP-AF General Pilot Registry (EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation) / *JACC: Clinical electrophysiology* / VOL. 1, NO. 4, 2015 / I S S N 2 4 0 5 - 5 0 0 X / doi:org/10.1016/j.jacep.2015.02.019

60. G. Di Pasquale, G. Mathieu, Maggioni A.P. et al. / Current presentation and management of 7148 patients with atrial fibrillation in cardiology and

internal medicine hospital centers: the ATA AF study / *Int J Cardiol* 2013;167:2895–903

61. Gallagher A.M., van Staa T.P., Murray-Thomas T., Schoof N., Clemens A., Ackermann D., Bartels D.B. / Population-based cohort study of warfarin-treated patients with atrial fibrillation: incidence of cardiovascular and bleeding outcomes / *BMJ Open*. 2014 Jan 27;4(1):e003839. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003839

62. Go A.S., Hylek E.M., Chang Y., Phillips K.A., Henault L.E., Capra A.M., Jensvold N.G., Selby J.V., Singer D.E. / Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? / *JAMA*. 2003 Nov 26;290(20):2685-92.

63. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., Chang Y., 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

64. Goriacko P., Veltri K.T. / Safety of direct oral anticoagulants vs warfarin in patients with chronic liver disease and atrial fibrillation / *Eur J Haematol*. 2018 May;100(5):488-493. doi: 10.1111/ejh.13045

65. Gorin L., Fauchier L., Nonin E., Charbonnier B., Babuty D., Lip G.Y. / Prognosis and guidelineadherent antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation and atrial flutter: implications of undertreatment and overtreatment in real-life clinical practice; the Loire Valley Atrial Fibrillation Project / *Chest* 2011; 140: 911–7

66. Gorst-Rasmussen A., Lip GYH, Bjerregaard Larsen T. / Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care / *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016.

67. Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M., Hsueh Y., Izem R., Southworth M.R., Wei Y., Liao J., Goulding M.R., Mott K., Chillarige Y., MacCurdy T.E., Worrall C., Kelman J. A. / Stroke, Bleeding, and Mortality

Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation / *JAMA Intern Med.* 2016;176(11):1662-1671. doi:10.1001/jamainternmed.2016.5954

68. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. / Apixaban versus warfarin in patients with AF. / *N Engl J Med.* 2011;365: 981–92.

69. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., Al-Khalidi H.R., Ansell J., Atar D., Avezum A., Bahit M.C., Diaz R., Easton J.D., Ezekowitz J.A., Flaker G., Garcia D., Geraldes M., Gersh B.J., Golitsyn S., Goto S., Hermosillo A.G., Hohnloser S.H., Horowitz J., Mohan P., Jansky P., Lewis B.S., Lopez-Sendon J.L., Pais P., Parkhomenko A., Verheugt F.W., Zhu J., Wallentin L.; ARISTOTLE Committees and Investigators. / Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. / *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.

70. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators / Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27.

71. Gregory Y.H. Lip, Clementy N., Pericart L., Banerjee A., Fauchier L. / Stroke and Major Bleeding Risk in Elderly Patients Aged ≥ 75 Years With Atrial Fibrillation The Loire Valley Atrial Fibrillation Project / *Stroke.* 2015;46:143-150. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007199.

72. Gregory Y.H. Lip, MD; Allison Keshishian, MPH; Xiaoyan Li, PhD; Melissa Hamilton, MPH; Cristina Masseria, PhD; Kiran Gupta, PhD; Xuemei Luo, PhD; Jack Mardekian, PhD; Keith Friend, MD; Anagha Nadkarni, PhD;

Xianying Pan, MS; Onur Baser, PhD; Steven Deitelzweig, MD / Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients The ARISTOPHANES Study / *Stroke*. 2018;49:2933-2944. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.020232.

73. Grober E., Sanders A.E., Hall C., Lipton R.B. / Free and Cued Selective Reminding Identifies Very Mild Dementia in Primary Care / *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010 Jul-Sep; 24(3): 284–290. doi: 10.1097/WAD.0b013e3181cfc78b

74. Gurina N.A., Frolova E.V., Degryse J.M. / A roadmap of aging in Russia: the prevalence of frailty in community-dwelling older adults in the St. Petersburg district-the “Crystal” study / *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(6):980-8. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03448.x.

75. Habert J.S. / Minimizing bleeding risk in patients receiving direct oral anticoagulants for stroke prevention / *International Journal of General Medicine* 2016;9 337–347

76. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M., Piccini J.P., Y. Lokhnygina, Patel M.R., Breithardt G., Singer D.E., Becker R.C., W. Hacke, Paolini J.F., Nessel C.C., Mahaffey K.W., Califf R.M., Fox K.A.A. / 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* July 8, 2014 Vol 130, Issue 2 / doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008

77. Halperin J.L., Wojdyla D., Piccini J.P., Lokhnygina Y., Manesh R. / Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular AF in the ROCKET-AF trial / *Stroke*. 2012;43:A148.

78. Hamerman D. / Toward an understanding of frailty / *Ann Intern Med*. 1999; 130:945-950.

79. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. /Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation / *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19;146(12):857-67.
80. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A., Kors J.A., van Herpen G., Stricker B.H., Stijnen T., Lip G.Y., Witteman J.C. / Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / *Eur Heart J.* 2006;27(8):949.
81. Hubbard R.E., Andrew M.K., Rockwood K. / Effect of parental age at birth on the accumulation of deficits, frailty and survival in older adults / *Age Ageing.* 2009;38:380-5. doi:10.1093/ ageing/afp035.
82. Induruwa I., Evans N.R., Aziz A. et al. /Clinical frailty is independently associated with non-prescription of anticoagulants in older patients with atrial fibrillation / *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(11):217883. doi:10.1111/ggi.13058.
83. Jiménez D., De Miguel-Díez J., Guijarro R. et al. / Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism analysis from the RIETE registry / *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:162–70
84. Johnsen S.P., Svendsen M.L., Hansen M.L., Brandes A., Mehnert F., Husted S.E. / Preadmission oral anticoagulant treatment and clinical outcome among patients hospitalized with acute stroke and atrial fibrillation: a nationwide study / *Stroke.* 2014 Jan;45(1):168-75. Epub 2013 Nov 26.
85. Kim H.M., Choi E.K., Park C.S., Cha M.J., Lee S.Y., Kwon J.M., Oh S. / Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in octogenarian patients with non-valvular atrial fibrillation / *PLoS One.* 2019 Mar 7;14(3):e0211766. doi: 10.1371/journal.pone.0211766
86. Kim S., Yoon S., Choi J. et al. / Clinical implication of frailty assessment in older patients with atrial fibrillation / *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 2017;70:1-7. doi:10.1016/j.archger. 2016.12.001.
87. Kirchhof P., Ammentorp B., Darius H. et al. /Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC

Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events–European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF) / *Europace*. 2014; 16: 6–14

88. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P.; ESC Scientific Document Group / 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Epub 2016 Aug 27

89. Kumar K. / Overview of atrial fibrillation / www.uptodate.com/contents/overview-of-atrial-fibrillation?sectionName=General%20classification&topicRef=1055&anchor=H541379272&source=see_link#H541379272 / Nov 2018

90. Lauw M.N., Eikelboom J.W., Coppens M., Wallentin L., Yusuf S., Ezekowitz M., Oldgren J., Nakamya J., Wang J., Connolly S.J. / Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation / *Heart* 2017;103:1015–1023. doi:10.1136/heartjnl-2016-310358

91. Lindsay J., Hébert R., Rockwood K. / The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for vascular dementia / *Stroke*. 1997 Mar;28(3):526-30.

92. Lip G., Keshishian A., Li X., Dhamane A., Luo X., Balachander N., Rosenblatt L., Mardekian J., Pan X., Nadkarni A., Garcia A.B., Di Fusco M., Yuce H., Deitelzweig S./ Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Among Very Elderly Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation: An Observational Study / Session WS.AOS.01 - Impact of Sex, Race and Age on CVD

93. Lip G.Y., Keshishian A., Kamble S., Pan X., Mardekian J., Horblyuk R. et al. / Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin / *Thromb Haemost*. 2016;116(5): 975–986. 10.1160/TH16-05-0403

94. Lip G.Y., Laroche C., Dan G.A. et al. / A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry / *Europace* 2014;16:308–19.
95. Lip GYH, Larsen T.B., Skjøth F., Rasmussen L.H. / Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation / *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(8):738-746.
96. Lipsitz L.A., Goldberger A.L. / Loss of “complexity” and aging: potential applications of fractals and chaos theory to senescence / *JAMA.* 1992; 267:1806–1809.
97. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., Larson M.G., Levy D., Vasan R.S., D'Agostino R.B., Massaro J.M., Beiser A., Wolf P.A., Benjamin E.J. / Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study / *Circulation.* 2004 Aug 31;110(9):1042-6. Epub 2004 Aug 16
98. López-Núñez J.J., Pérez-Andrés R., Di Micco P., Schellong S., Gómez-Cuervo C., Sahuquillo J.C., Ciammaichella M., del Valle Morales M., Bosevski M., Monreal M./ Direct Oral Anticoagulants or Standard Anticoagulant Therapy in Fragile Patients with Venous Thromboembolism / *TH Open* 2019;3:e67–e76. DOI [https://doi.org/ 10.1055/s-0039-1683970](https://doi.org/10.1055/s-0039-1683970). ISSN 2512-9465.
99. Lu L., Warner A., Ghaznavi Z., Chang D., Tubert N., Jackevicius C, Northstate C. / BLEEDING RISK OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS COMPARED WITH WARFARIN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND HEART FAILURE / *JACC Volume* 69, Issue 11 Supplement, March 2017. DOI: 10.1016/S0735-1097(17)34289-4

100. Lutz J., Jurk K., Schinzel H./ Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: patient selection and special considerations / *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017; 10: 135–143
101. Majeed A., Moser K., Carroll K. / Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data from the general practice research database / *Heart.* 2001;86(3):284.
102. Majid A., Kassab M. /Pathophysiology of ischemic stroke / https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-ischemic-stroke?topicRef=1055&source=see_link / Nov 2018
103. Mant J., Hobbs F.D., Fletcher K. et al. / Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial / *Lancet* 2007; 370:493–503.
104. 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:e008643. doi:10.1161/JAHA.118.008643.
105. Marzona I., O'Donnell M., Teo K. et al. / Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies / *CMAJ.* 2012;184(6): E329-E336. doi:10.1503/cmaj.111173.
106. Monelli M., Molteni M., Cassetti G., Bagnara L., De Grazia V., Zingale L., Franca Zilli, Bussotti M., Totaro P., De Maria B., Dalla Vecchia L.A. / Non-vitamin K oral anticoagulant use in the elderly: a prospective real-world study – data from the REGIstry of patients on Non-vitamin K oral Anticoagulants (REGINA) / *Vasc Health Risk Manag.* 2019; 15: 19–25 / doi: 10.2147/VHRM.S191208
107. Moustafa F, Pierfranceschi V.G., Di Micco P., Bucherini E., Lorenzo A., Villalobos A., Nieto J.A., Valero B., Sampériz A.L., Monreal M. and the

- RIETE Investigators / Clinical outcomes during anticoagulant therapy in fragile patients with venous thromboembolism / *Res Pract Thromb Haemost.* 2017 Oct; 1(2): 172–179. doi: 10.1002/rth2.12036
108. Muñoz-Torrero JFS, Bounameaux H., Pedrajas J.M. et al. / Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) Investigators. Effects of age on the risk of dying from pulmonary embolism or bleeding during treatment of deep vein thrombosis / *J Vasc Surg.* 2011;54:26S–32S.
109. Muriel A., Jiménez D., Aujesky D. et al.; RIETE Investigators / Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk / *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1675–83.
110. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. / The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. / *J Am Geriatr Soc.* 2005 Apr;53(4):695-9.
111. Ng K.H., Hart R.G., Eikelboom J.W. / Anticoagulation in Patients Aged 75 years with Atrial Fibrillation: Role of Novel Oral Anticoagulants / *Cardiol Ther* (2013) 2:135–149 DOI 10.1007/s40119-013-0019-y
112. Nielsen P.B., Chao T.F. / The risks of risk scores for stroke risk assessment in atrial fibrillation / *Thromb Haemost.* 2015 Jun;113(6):1170-3. doi: 10.1160/TH15-03-0210. Epub 2015 Mar 11
113. Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J. et al. / Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial fibrillation / *Eur Heart J* 2005;26:2422–34.
114. Ntaios G., Papavasileiou V., Diener H.C., Makaritsis K., Michel P. / Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / *Stroke.* 2012 Dec;43(12):3298-304. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.673558. Epub 2012 Nov 13.

115. O'Brien E.C., Simon D.N., Thomas L.E., Hylek E.M., Gersh B.J., Ansell J.E., Kowey P.R., Mahaffey K.W., Chang P., Fonarow G.C., Pencina M.J., Piccini J.P., Peterson E.D. / The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation / *European Heart Journal*, Volume 36, Issue 46, 7 December 2015, Pages 3258–3264, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv476>
116. Olesen J.B., Lip GYH, Hansen M.L., Hansen P.R., Tolstrup J.S., Lindhardsen J. et al. / Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with AF: nationwide cohort study / *BMJ*. 2011;342:d124
117. Orme J., Reis J., Herz E. / Factorial and discriminate validity of the Center for Epidemiological Studies depression (CES-D) scale / *J Clin Psychol*. 1986;42:28–33.
118. Pastori D., Lip GYH, Farcomeni A., Del Sole F., Sciacqua A., Perticone F., Marcucci R., Grifoni E., Pignatelli P., Violi F.; ATHERO-AF study group / Incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation and advanced liver fibrosis on treatment with vitamin K or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants / *Int J Cardiol*. 2018 Aug 1;264:58-63. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.097.
119. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. / Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular AF / *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
120. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A., Califf R.M.; ROCKET AF Investigators. / Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. / *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
121. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A., Califf R.M.; ROCKET AF

Investigators / Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / N Engl J Med. 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10.

122. Patti G., . Pecenzi L, Lucerna M., Huber K., Rohla M., Renda G., Siller-Matula J., Ricci F., Kirchhof P., De Caterina R./ Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation / The American Journal of Medicine / 2019; 132: 749 – 757 / DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.036>

123. Paul A. Heidenreich, Solis P., Mark Estes N. A., III, Fonarow G.C., Jurgens C.Y., J.E. Marine, McManus D.D., McNamara R.L. / ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Atrial Fibrillation or Atrial FlutterA Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures / J Am Coll Cardiol. 2016; doi:10.1016/j.jacc.2016.03.521

124. Paw M.J., Dekker J.M., Feskens EJM, Schouten E.G., Kromhout D. / How to select a frail elderly population? A comparison of three working definitions / J Clin Epidemiol. 1999;52:1015–1021.

125. Perera V., Bajorek B.V., Matthews S. et al. / The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation / Age Ageing. 2009;38:156-62. doi:10.1093/ageing/afn293.

126. Phang R., Olshansky B., Zimetbaum P.J., Calkins H. / New onset atrial fibrillation / https://www.uptodate.com/contents/new-onset-atrial-fibrillation?source=bookmarks_widget

127. Ping G. Tepper, Mardekian J., Masseria C., Phatak H., Kamble S., Abdulsattar Y., Petkun W., Lip G.Y.H./ Real-world comparison of bleeding risks among non-valvular atrial fibrillation patients prescribed apixaban, dabigatran, or rivaroxaban / PLoS One. 2018; 13(11): e0205989. doi: 10.1371/journal.pone.0205989

128. Poli D., Antonucci E., Grifoni E., Abbate R., Gensini G.F., Prisco D. / Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older

- than 80 years / *J Am Coll Cardiol*. 2009 Sep 8;54(11):999-1002. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.046.
129. Prins M.H., Lensing AWA, Bauersachs R., van Bellen B., Bounameaux H., Brighton T.A., Cohen A.T., Davidson B.L., Decousus H., Raskob G.E., Berkowitz S.D., Wells P.S. / Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies / *Thromb J*. 2013; 11: 21. doi: 10.1186/1477-9560-11-21
130. Qamar A., Vaduganathan M., Norton H. , Greenberger J., Giugliano R.P./ The Present and Future / *JACC Review Topic of the Week Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease* Author links open overlay panel doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.023
131. Raman M., Middleton R.J., Kalra P.A., Green D. / Estimating renal function in old people: an in-depth review / *Int Urol Nephrol*. 2017; 49(11): 1979–1988. Published online 2017 Sep 15. doi: 10.1007/s11255-017-1682-z
132. Rockwood K., Stadnyk K., MacKnight C., McDowell I., Hebert R., Hogan D.B. / A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people / *Lancet*. 1999;353:205–206.
133. Rubinstein L.Z., Josephson K.R., Wieland G.D. et al. / Effectiveness of a geriatric evaluation unit. A randomized clinical trial / *N Engl J Med*. 1984;311:1664–1670.
134. Sarafoff N., Holmes D.R. / Coronary artery disease patients requiring combined anticoagulant and antiplatelet therapy / www.uptodate.com/contents/coronary-artery-disease-patients-requiring-combined-anticoagulant-and-antiplatelet-therapy
135. Sardar P., Chatterjee S., Chaudhari S., Lip GY. / New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials / *J Am Geriatr Soc* 2014;62:857–64

136. Schneeweiss S., Gagne J.J., Patrick A.R., Choudhry N.K., Avorn J. / Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation / *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(4):480-486.
137. Searle S.D., Mitnitski A., Gageмоглобинаuer E.A., Gill T.M., Rockwood K. / A standard procedure for creating a frailty index / *BMC Geriatrics* 2008, 8:24 doi:10.1186/1471-2318-8-24
138. Senoo K., Lane D., Lip GYH / Stroke and Bleeding Risk in Atrial Fibrillation / *Korean Circ J*. 2014 Sep; 44(5): 281–290; Published online 2014 Sep 25. doi: 10.4070/kcj.2014.44.5.281
139. Sharma M., Cornelius V.R., Patel J.P., J. Davies 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;132:194-204.
140. Shin J.I., Secora A., Alexander C. et al. / Risks and Benefits of direct oral anticoagulants across the spectrum of GFR among incident and prevalent patients with atrial fibrillation / *Clin J Am Soc Nephrol*. doi: 10.2215/CJN.13811217
141. Singer D.E., Chang Y., Fang M.C. et al. / The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation / *Ann Intern Med* 2009;151:297–305
142. Singer D.E., Chang Y., Fang M.C., Borowsky L.H., Pomernacki N.K., Udaltsova N., Go A.S. / The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation / *Ann Intern Med*. 2009 Sep 1;151(5):297-305.
143. So C.H., Eckman M.H. / Combined aspirin and anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation / *J Thromb Thrombolysis*. 2017 Jan;43(1):7-17. doi: 10.1007/s11239-016-1425-5
144. Speechley M., Tinetti M. / Falls and injuries in frail and vigorous community elderly persons / *J Am Geriatr Soc*. 1991;39:46–52.

145. Steinberg B.A., Shrader P., Pieper K., Thomas L., Allen L. A., Ansell J., Chan P.S., Ezekowitz M.D., Fonarow G. C., Freeman J.V., Gersh B. J., Kowey P.R., Mahaffey K. W., Naccarelli G.V., Reiffel J.A., Singer D.E., Peterson E. D., Piccini J. P. / Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II) / J Am Heart Assoc. 2018;7:e007633. DOI: 10.1161/JAHA.117.007633
146. Steinberg B.A., Shrader P., Thomas L., Ansell J., Fonarow G.C., Gersh B.J., Kowey P.R., Mahaffey K.W., Naccarelli G., Reiffel J., Singer D.E., Peterson E.D., Piccini J.P., ORBIT-AF Investigators and Patients / Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry / J Am Coll Cardiol. 2016 Dec 20;68(24):2597-2604. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.966.
147. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group / Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review / Neurology. 2007;69(6):546
148. Strunets A., Mirza M., Cho C., Sra J., Jahangir A./ Safety and Efficacy of Rivaroxaban and Dabigatran in Octa- and Nonagenarians with Atrial Fibrillation: A Community-Based Experience / JACC April 1, 2014 Volume 63, Issue 12
149. Suárez Fernández C., Formiga F., Camafort M., Cepeda Rodrigo M., Díez-Manglano J., Pose Reino A., Tiberio G., Mostaza J.M.; Grupo de trabajo de Riesgo vascular de la SEMI / Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a practical approach. / BMC Cardiovasc Disord. 2015;15:143.
150. Svennberg E., Engdahl J., Al-Khalili F., Friberg L., Frykman V., Rosenqvist M. / Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study / Circulation. 2015 Jun;131(25):2176-84. Epub 2015 Apr 24.

151. Taylor H.L., Jacobs D.R., Schuker B. et al. / A questionnaire for the assessment of leisure-time physical activities / *J Chronic Dis.* 1978;31:745–755.
152. Turgeon R.D., Ackman M.L., Babadagli H.E., Basaraba J.E., Chen J.W., Omar M., Zhou J.S. / The Role of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Coronary Artery Disease / *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018 Aug 20;1074248418795889. doi: 10.1177/1074248418795889
153. Tzoran I., Brenner B., Papadakis M., Di Micco P., Monreal M. / VTE Registry: what can be learned from RIETE? / *Rambam Maimonides Med J.* 2014;5:e0037.
154. Udompanich S., Lip G.Y.H., Apostolakis S., Lane D.A. / Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review / *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 106, Issue 9, 1 September 2013, Pages 795–802, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hct129>
155. Van Diepen S., Hellkamp A.S., Patel M.R., Becker R.C., Breithardt G., Hacke W., Halperin J.L., Hankey G.J., Nessel C.C., Singer D.E., Berkowitz S.D., Califf R.M., Fox K.A., Mahaffey K.W. / Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF / *Circ Heart Fail.* 2013 Jul;6(4):740-7. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000212.
156. Van Walraven C., Hart R.G., Singer D.E., Laupacis A., Connolly S., Petersen P., Koudstaal P.J., Chang Y., Hellemons B. / Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis / *JAMA.* 2002 Nov 20;288(19):2441-8.
157. Vesin C., Protogerou A.D., Lieber A. et al. / Predictive factors for all-cause mortality in the hospitalized elderly subject: the importance of arrhythmia / *Atherosclerosis* 2009; 207:507–13.
158. Walston J., McBurnie M.A., Newman A. et al. / Cardiovascular Health Study. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular

Health Study / Arch Intern Med. 2002;162:2333-41. doi:10.1001/archinte.162.20.2333.

159. Wang T.J., Massaro J.M., Levy D., Vasan R.S., Wolf P.A., D'Agostino R.B., Larson M.G., Kannel W.B., Benjamin E.J. / A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study / JAMA. 2003;290(8):1049

160. Winograd C.H. / Targeting strategies: an overview of criteria and outcomes / *J Am Geriatr Soc*. 1991;39S:25S–35S.

161. Winograd C.H., Gerety M.B., Chung M., Goldstein M.K., Dominguez F. Jr, Vallone R. / Screening for frailty: criteria and predictors of outcomes / *J Am Geriatr Soc*. 1991;39:778–784.

162. www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM606687.pdf (Accessed on May 07, 2018)

163. www.neurology.ru/klinika/insult-mozhno-predotvratit-riskometr-insulta-tm

164. Yuan S., Goldfinger D. / Clinical and laboratory aspects of platelet transfusion therapy / www.uptodate.com/contents/clinical-and-laboratory-aspects-of-platelet-transfusion-therapy?sectionName=INDICATIONS%20FOR%20PLATELET%20TRANSFUSION&topicRef=94788&anchor=H558384432&source=see_link#H558384432

165. Zhu W., He W., Guo L., Wang X., Hong K. / The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis / *Clin Cardiol*. 2015 Sep; 38 (9):555-61. doi: 10.1002/clc.22435

166. Zoppellaro G., Zanella L., Denas G., Gennaro N., Ferroni E., Fedeli U., Padayattil S.J, Costa G., Chiara Corti M., Andretta M., Pengo V. / Different safety profiles of oral anticoagulants in very elderly non-valvular atrial

fibrillation patients: a retrospective propensity score matched cohort study /
IJCA 26390 doi:10.1016/j.ijcard.2018.04.117.