

Прямые оральные антикоагулянты в профилактике инсульта и других сердечно-сосудистых исходов у пациентов в возрасте 80 лет и старше с фибрилляцией предсердий

С.В. Моисеев

Клиника им. Е.М. Тареева
Первого МГМУ им. И.М.
Сеченова (Сече новский
Университет), Москва

Для корреспонденции:
С.В. Моисеев, Москва,
119435, Россолимо,
11/5.
avt420034@yahoo.com

Для цитирования:
Моисеев С.В. Прямые оральные антикоагулянты в профилактике инсульта и других сердечно-сосудистых исходов у пациентов в возрасте 80 лет и старше с фибрилляцией предсердий. *Клин фармакол тер* 2021;30(1):16-23. [Moiseev S. Direct oral anticoagulants for prevention of stroke and other cardiovascular outcomes in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021; 30(1):16-23 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-16-23.

По данным Росстата, в России за последние 10 лет количество людей в возрасте ≥ 80 увеличилось на 41% и в настоящее время составляет 5,7 млн. По крайней мере у каждого десятого человека, достигшего 80-летнего возраста, наблюдается фибрилляция предсердий (ФП). Лечение нарушений ритма у пациентов старческого возраста представляет трудности, учитывая высокую частоту сопутствующих заболеваний, в том числе когнитивных расстройств, возможные изменения фармакокинетики лекарственных средств на фоне нарушений функции почек, полипрагмазию, повышающую риск взаимодействия лекарств. У гериатрических пациентов с ФП увеличивается риск развития ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых исходов, в том числе инфаркта миокарда, для профилактики которых необходимо применять антикоагулянты. Результаты рандомизированных контролируемых исследований и проспективных и ретроспективных наблюдательных исследований, проводившихся в обычной клинической практике, свидетельствуют о том, что прямые оральные антикоагулянты у пациентов в возрасте ≥ 80 лет с ФП по крайней мере не уступают антагонистам витамина К по эффективности в профилактике ишемического инсульта, но реже вызывают жизнеугрожающие кровотечения, прежде всего внутримозговые. Применение ПОАК, особенно ривароксабана, который назначают один раз в день, позволяет также повысить приверженность к лечению у людей, достигших 80-летнего возраста.

Ключевые слова. *Фибрилляция предсердий, пожилые, прямые оральные антикоагулянты.*

Постарение населения — это один из основных демографических трендов современного общества. По данным Организации объединенных наций (ООН), в 2018 г. количество людей в возрасте ≥ 65 лет

впервые превысило количество детей в возрасте до 5 лет, причем ожидается, что в ближайшие 30 лет количество пожилых людей по крайней мере удвоится [1]. В 2019 г. доля людей в возрасте ≥ 65 лет в общей популяции составляла 9%, а в Европе и Северной Америке — 18%. Предполагается, что к 2030 г. этот показатель увеличится до 12% и 22%, соответственно. Количество людей в возрасте ≥ 80 лет растет еще более быстрыми темпами. Если в 1990 г. в мире было 54 млн человек этого возраста, то к 2019 г. их количество увеличилось почти в три раза до 143 млн, а к 2050 г. может достичь 426 млн. Сходные изменения отмечаются и в России. По данным Росстата, с 2010 по 2020 г. количество людей в возрасте ≥ 80 лет в нашей стране увеличилось с 4,0 до 5,7 млн (с 2,8% до 3,9% от общей популяции), т.е. на 41% [2].

Увеличение доли людей старческого возраста в популяции неизбежно сопровождается ростом распространенности заболеваний, которые ассоциируются с возрастом, в частности фибрилляции предсердий (ФП). Ведение таких пациентов часто представляет трудности, учитывая наличие сопутствующих заболеваний, возможные изменения фармакокинетики лекарственных веществ, в частности на фоне нарушения функции почек, полипрагмазию, повышающую риск взаимодействия лекарств, когнитивные расстройства, ухудшающие приверженность к лечению, и т.д.

Эпидемиология и прогностическое значение ФП в зависимости от возраста

В 2010 г. в мире расчетное число пациентов с ФП составило около 34 млн человек, включая 21 млн мужчин и 13 млн женщин [3], а распространенность ФП в общей популяции у взрослых достигает 2-4% [4]. Она увеличивается с возрастом, в том числе под действием различных сопутствующих

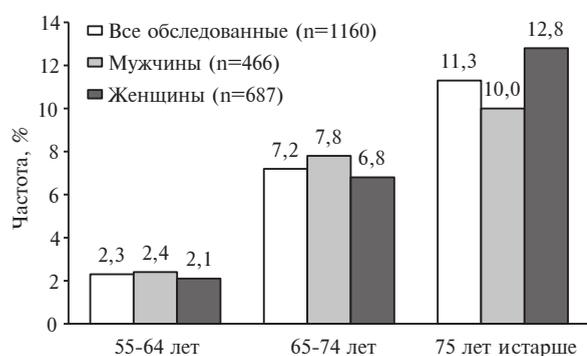


Рис. 1. Частота ФП у пациентов различного возраста [7].

заболеваний и факторов риска, таких как артериальная гипертония, сахарный диабет, коронарная болезнь сердца, хроническая болезнь почек, ожирение, обструктивное апноэ во время сна, частота которых также повышается у пожилых людей. В американском исследовании, проводившемся методом поперечного среза, частота ФП составила 0,1% среди взрослых в возрасте до 55 лет и 9,0% среди людей в возрасте 80 лет и старше [5]. При этом 45% из почти 18000 больных с диагностированной ФП были в возрасте ≥ 75 лет. Результаты других исследований свидетельствуют о том, что частота ФП у людей в возрасте ≥ 80 лет в европейских странах достигает 10-17% [6]. По данным недавно опубликованного российского исследования, частота ФП, выявленной на ЭКГ или при холтеровском мониторинге, у 1732 москвичей в возрасте в среднем 68,5 лет составила 5,8% среди мужчин и 7,4% среди женщин [7]. Как у мужчин, так и у женщин распространенность ФП значительно увеличивалась с возрастом и достигала 10,0% и 12,8%, соответственно, в возрасте 75 лет и старше (рис. 1). Необходимо учитывать, что публикуемые эпидемиологические данные могут быть значительно заниженными, учитывая возможность бессимптомных пароксизмов ФП. Например, в российской когорте у каждого четвертого пациента самостоятельно проходившие пароксизмы ФП были зарегистрированы только при холтеровском мониторинге ЭКГ, а в исследовании RENEARSE-AF регистрация ЭКГ в одном отведении с помощью смартфона/планшета два раза в неделю в течение 12 мес у пациентов в возрасте ≥ 65 лет привела к увеличению частоты диагностики ФП в 3,9 раза по сравнению с обычной тактикой ведения [8].

ФП сопровождается более чем трехкратным увеличением риска смерти и является одной из основных причин инсульта, который характеризуется тяжелым и рецидивирующим течением и часто приводит к смерти или инвалидизации [9]. В российском исследовании у мужчин и женщин с устойчивой ФП относительный риск смерти от сердечно-сосудистых причин с поправкой на возраст, факторы риска и другие показатели увеличился в 2,29 и 3,65 раза, соответственно, а риск смерти от любых причин – в 2,50 и 3,46 раза [7].

С возрастом частота инсульта у пациентов с ФП

значительно увеличивается. Во Фрамингемском исследовании ФП ассоциировалась почти с 5-кратным увеличением риска инсульта. У пациентов в возрасте 50-59 лет атрибутивный риск инсульта составил 1,5%, а в возрасте 80-89 лет – 23,5% [10]. Интересно, что в этом исследовании с возрастом роль артериальной гипертонии, коронарной болезни сердца и сердечной недостаточности как факторов риска инсульта уменьшалась ($p < 0,05$), и после 80 лет ФП была фактически единственным сердечно-сосудистым состоянием, служившим независимым фактором риска инсульта ($p < 0,001$). В крупном когортном исследовании среди более 180000 пациентов с ФП частота развития инсульта в течение 5 лет у больных в возрасте ≥ 80 лет была примерно в 1,5 раза выше, чем у пациентов в возрасте 67-69 лет (7,4% и 5,3%, соответственно) [11].

Во Фрамингемском исследовании было показано, что инсульт у пациентов с ФП протекает тяжелее, чаще рецидивирует и сопровождается более высокой смертностью, чем у больных без ФП [12]. В наблюдательном исследовании смертность в течение 5 лет после инсульта, связанного с ФП, составила 60,8%, а частота повторного инсульта – 21,5% [13]. Более того, к концу 5-летнего наблюдения после индексного инсульта только 14% больных с ФП были живы и не требовали постороннего ухода. В этом исследовании возраст был одним из факторов, ассоциировавшимся с увеличением риска смерти и инвалидизации в течение 5 лет после перенесенного инсульта.

Таким образом, ФП встречается по крайней мере у каждого десятого человека, достигшего 80-летнего возраста, и сопровождается значительным увеличением риска инсульта, который часто рецидивирует и в большинстве случаев приводит к инвалидизации и смерти. Соответственно, одной из главных задач врача при ведении пациента старческого возраста с ФП является снижение риска развития инсульта.

Профилактика инсульта у пациентов в возрасте ≥ 80 лет

Основа профилактики инсульта у пациентов с ФП – применение непрямых и прямых оральных антикоагулянтов, которые необходимо назначать, если значение индекса по шкале CHA₂DS₂-VASc составляет по крайней мере 2 у мужчин и 3 у женщин [4]. Возрасту 75 лет и более присвоено 2 балла по этой шкале [14]. Соответственно, антикоагулянтная терапия показана всем больным с ФП, достигшим 80-летнего возраста. В соответствии с действующими российскими и европейскими рекомендациями препаратами первой линии являются ПОАК, учитывая их преимущества перед варфарином, приобретающие еще большее значение у людей старческого возраста, которым бывает трудно регулярно мониторировать международное нормализованное отношение (МНО) из-за ограниченной мобильности или титровать дозу непрямого антикоагулянта из-за когнитивных расстройств. Кроме того, в сравнительных исследованиях ПОАК превосходили варфарин

не только по показателям эффективности, но и безопасности. По данным мета-анализа регистрационных исследований RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48, в которых изучали дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (последний не зарегистрирован в Российской Федерации), соответственно, лечение ПОАК привело к снижению риска развития инсульта или системных эмболий на 19% по сравнению с варфарином ($p < 0,0001$). Кроме того, при применении ПОАК было выявлено снижение общей смертности на 10% ($p = 0,003$) и риска внутримозговых кровотечений на 52% ($p < 0,0001$) по сравнению с таковыми при лечении варфарином [15]. Результаты мета-анализа позволяют сделать вывод, что ПОАК у пациентов с неклапанной ФП превосходят варфарин по эффективности в профилактике инсульта, но значительно реже вызывают развитие геморрагического инсульта и внутримозговых кровоизлияний, которые представляют угрозу для жизни.

В рандомизированных клинических исследованиях доля пациентов в возрасте ≥ 75 лет составляла от 31% до 44%, что позволило сопоставить эффективность и безопасность варфарина и ПОАК у больных старческого возраста. В этой выборке риск развития инсульта или системных эмболий при лечении ПОАК снизился на 22% по сравнению с таковым в группе варфарина (против 15% у пациентов более молодого возраста), в то время как частота больших кровотечений достоверно не отличалась между группами сравнения. Самой большой (44%) доля пациентов в возрасте ≥ 75 лет была в исследовании ROCKET AF, в котором проводилось сравнение ривароксабана с варфарином [16]. В этом исследовании терапия ривароксабаном привела к снижению риска развития инсульта или системных эмболий на 21% по сравнению с варфарином. Частота больших и клинически значимых кровотечений была сопоставимой в группах ривароксабана и варфарина, однако смертельные кровотечения и кровотечения из жизненно важных органов встречались реже при лечении ривароксабаном, прежде всего за счет более низкого риска геморрагического инсульта и внутримозгового кровотечения. По данным заранее запланированного субанализа исследования ROCKET AF, результаты лечения ривароксабаном были сопоставимыми у пациентов в возрасте до 75 лет и ≥ 75 лет, хотя частота как инсульта, так и больших кровотечений у пациентов старческого возраста была ожидаемо выше, чем у больных в возрасте до 75 лет [17]. В обеих выборках у больных, получавших ривароксабан, было отмечено недостоверное снижение риска инсульта и системных эмболий и статистически значимое снижение частоты внутримозговых кровотечений по сравнению с таковыми в группе варфарина при сопоставимом риске развития больших и клинически значимых кровотечений. Кроме того, применение ривароксабана у пациентов в возрасте ≥ 75 лет позволило предотвратить больше нежелательных событий (негеморрагический инсульт, жизнеугрожающие кровотечения и смерть от всех при-

чин) по сравнению с варфарином, чем у более молодых пациентов.

Хотя в рандомизированные контролируемые исследования ПОАК включали в основном пациентов пожилого и старческого возраста (средний возраст более 70 лет), однако доля людей в возрасте ≥ 80 лет была относительно небольшой. Эффективность и безопасность ПОАК у гериатрических пациентов специально изучали в когортных исследованиях, результаты которых дополняют данные, полученные в контролируемых клинических исследованиях. В тайваньском исследовании был проанализирован риск развития инсульта и внутримозгового кровотечения более чем у 14000 пациентов в возрасте ≥ 90 лет с ФП, которых разделили на группы в зависимости от антитромботической терапии (варфарин, антиагреганты или не проводится) [18]. Частота ишемического инсульта и внутримозгового кровотечения достоверно не отличалась у больных, принимавших антиагреганты или не получавших какие-либо антитромботические средства. В то же время лечение варфарином привело к снижению риска ишемического инсульта (на 31%) по сравнению с этими группами и не сопровождалось увеличением риска внутримозгового кровотечения. Дополнительный анализ показал, что ПОАК по эффективности в профилактике ишемического инсульта не отличались от варфарина, однако риск внутримозгового кровотечения был значительно ниже (на 62%) при лечении препаратами этой группы. Результаты исследования иллюстрируют положение современных российских и европейских рекомендаций о том, что назначение антиагрегантов с целью профилактики инсульта у пациентов с ФП нецелесообразно.

Те же авторы ретроспективно сопоставили результаты применения ПОАК (ривароксабана, дабигатрана или апиксабана) и варфарина у 64169 больных с неклапанной ФП, разделенных на страты с учетом возраста (65-74, 75-89 и ≥ 90 лет). Анализировали различные конечные точки, включая ишемический инсульт, внутримозговое кровотечение, большое кровотечение, смерть от любых причин, а также нежелательные исходы в целом (внутримозговое кровотечение, большое кровотечение или смерть от любых причин) [19]. В целом лечение ПОАК у пациентов в возрасте ≥ 65 лет привело к достоверному снижению риска всех указанных исходов по сравнению с варфарином. Хотя результаты сравнения несколько отличались в возрастных когортах пациентов, тем не менее, даже у больных в возрасте ≥ 90 лет они были в пользу ПОАК. Более того, лечение этими препаратами у пациентов старшего возраста сопровождалось более значительным снижением риска внутримозгового кровотечения и суммарного риска нежелательных исходов по сравнению с таковыми в группе варфарина.

Тайваньские авторы сопоставили также результаты лечения варфарином и отдельными ПОАК более чем у 15000 пациентов в возрасте ≥ 85 лет с неклапанной ФП на основании анализа тех же конечных точек [20]. Сравнение каждого ПОАК, в том числе дабигатрана,

ривароксабана и апиксабана, с варфарином проводили в группах пациентов, подобранных по различным исходным показателям, чтобы исключить их возможное влияние на эффективность и/или безопасность терапии. При лечении ривароксабаном по сравнению с варфарином было выявлено достоверное снижение риска ишемического инсульта (на 22%), внутримозгового кровотечения (на 55%), смерти (на 44%) и нежелательных исходов в целом (на 36%). Увеличение безопасности антикоагулянтной терапии было отмечено и при применении дабигатрана (снижение риска внутримозгового кровотечения, смерти и нежелательных исходов в целом) и апиксабана (снижение риска смерти и нежелательных исходов в целом), однако снижения риска ишемического инсульта при лечении этими препаратами по сравнению с варфарином выявлено не было.

С. Coleman и соавт. проанализировали результаты лечения ривароксабаном у 4398 пациентов в возрасте ≥ 80 лет с неклапанной ФП на основании административной базы данных [21]. Группу сравнения составили 4398 пациентов с ФП, получавших варфарин и подобранных по различным показателям (propensity score). Лечение ривароксабаном привело к снижению относительного риска развития системных эмболий и ишемического инсульта на 39% по сравнению с варфарином. Частота больших кровотечений не отличалась между группами, хотя геморрагический инсульт и внутримозговое кровотечение несколько реже развивались в группе ривароксабана.

В целом в ретроспективных исследованиях, проводившихся на основании анализа реальной клинической практики, преимущества ПОАК перед варфарином у пациентов в возрасте ≥ 80 лет были даже более значительными, чем в рандомизированных клинических исследованиях. Интерпретировать эти данные следует с осторожностью с учетом отсутствия рандомизации и ретроспективного дизайна, хотя в подобных исследованиях всегда вносится поправка на возможные различия целого ряда исходных показателей, что позволяет повысить надежность полученных данных.

Хотя польза применения антикоагулянтов с ФП не вызывает сомнения, однако на практике врачи далеко не всегда назначают эти препараты даже при наличии высокой угрозы инсульта. I. Ogilvie и соавт. провели систематизированный обзор исследований, в которых изучалась тактика профилактики инсульта у пациентов с ФП в обычной клинической практике [22]. В большинстве исследований частота назначения антикоагулянтов больным группы высокого риска была ниже 70% (указанный показатель был выбран авторами в качестве критерия неадекватности профилактики инсульта) даже у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. V. Vascek и соавт. изучили зависимость между частотой применения антикоагулянтов у пациентов с ФП и возрастом [23]. Авторы показали, что американские врачи не так часто назначают пероральные антикоагулянты молодым пациентам с ФП, вероятно, считая риск инсульта невысоким. С возрастом частота

антикоагулянтной терапии увеличивалась, однако после достижения возраста около 75–80 лет она вновь снижалась. Основными препятствиями к назначению оральных антикоагулянтов людям старческого возраста являются опасения врачей по поводу кровотечений и сомнения в положительном соотношении пользы и риска антикоагулянтной терапии, хотя приведенные выше данные рандомизированных и наблюдательных исследований свидетельствуют об обратном.

Недавно были опубликованы результаты наблюдательного исследования SAFIR-AC, в котором у 1903 пациентов в возрасте ≥ 80 лет с ФП сравнивали безопасность ривароксабана и непрямых антикоагулянтов [24]. Это проспективное исследование было уникальным, так как самому молодому пациенту было 80 лет, а средний возраст больных составил 86 лет. При этом почти четверть (23%) пациентов были в возрасте старше 90 лет. Как и следовало ожидать, у больных, включенных в исследование SAFIR-AC, были высокими частота сопутствующих заболеваний (средний балл по шкале Чарльсона $6,7 \pm 2,0$) и риск инсульта (CHA₂DS₂-VASc – $4,6 \pm 1,4$). Риск развития больших, внутримозговых, желудочно-кишечных кровотечений, ишемического инсульта и смерти от любых причин анализировали в течение 1 года после назначения антикоагулянтов с помощью модели множественной регрессии Кокса и в когортах пациентов, сопоставимых по исходным показателям (propensity score). Лечение ривароксабаном привело к достоверному снижению риска больших кровотечений (на 34% в модели Кокса и на 47% в сопоставимых когортах) по сравнению с антагонистами витамина К (рис. 2), а также риска смертельных кровотечений, в основном за счет значимо меньшей частоты внутримозговых кровотечений (на 41% и 74%, соответственно, в двух моделях), которые составили около двух третей от всех фатальных геморрагических осложнений. Частота желудочно-кишечных кровотечений была также ниже при лечении ривароксабаном, однако разница риска их развития не была подтверждена в двух статистических моделях. При лечении ривароксабаном отмечена также тенденция к снижению риска ишемического инсульта.

Таким образом, результаты рандомизированных контролируемых исследований и ретроспективных и проспективных исследований, проводившихся в обычной клинической практике, свидетельствуют о том, что у пациентов в возрасте ≥ 80 лет ПОАК по эффективности как минимум не уступают варфарину и другим антагонистам витамина К, но имеют достоверные преимущества по безопасности, прежде всего за счет значительного снижения риска внутримозговых кровотечений.

Профилактика сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ФП

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и российскими рекомендациями, для улучшения прогноза необходим комплексный подход к

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

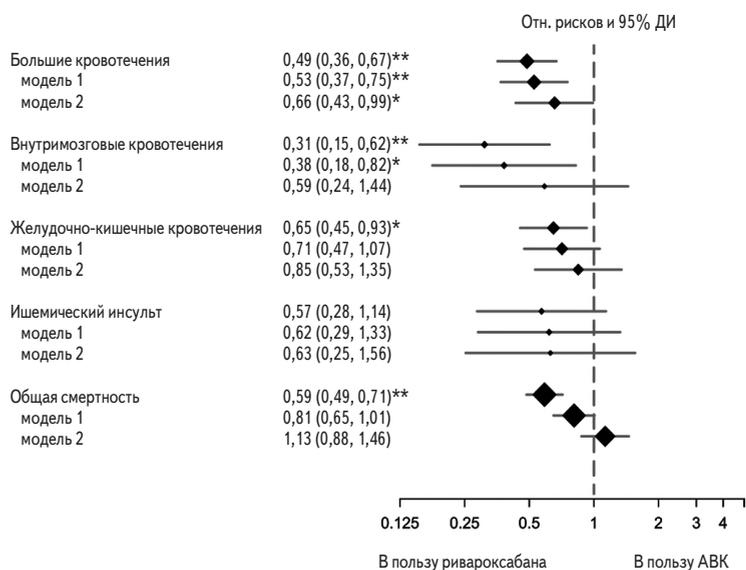


Рис. 2. Отношение рисков различных исходов в пациентов, получавших ривароксабан или антагонисты витамина К (АВК) в исследовании SAFIR-AC. Модель 1: модель Кокса с поправкой на возраст, пол, СКФ и индекс коморбидности. Модель 2: модель 1 + поправка на сниженное питание, анемию, падения, лечение антиагрегантами, амиодароном, ингибиторами протонной помпы и обратного захвата серотонина. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

терапии ФП. Это означает, что наряду с профилактикой инсульта важно уделять особое внимание коррекции риска сердечно-сосудистых осложнений и лечению сопутствующих заболеваний [4]. Сердечно-сосудистые исходы, в частности инфаркт миокарда, нередко служат причиной смерти у больных с неклапанной ФП. В рандомизированных контролируемых исследованиях ПОАК доля этих исходов в структуре причин смертности больных с ФП составила 46% [25]. У больных с ФП риск развития инфаркта миокарда выше, чем у пациентов с синусовым ритмом. Например, в проспективном исследовании REGARDAS, в которое были включены около 24000 пациентов без коронарной болезни сердца, ФП ассоциировалась с двукратным увеличением риска инфаркта миокарда, а выявленная связь оставалась статистически значимой после внесения поправки на различные факторы, включая уровни липидов, АД, индекс массы тела, применение сердечно-сосудистых препаратов и др. [26]. Увеличение риска развития инфаркта миокарда у пациентов с ФП (относительный риск 1,54; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,26–1,85) было выявлено и при мета-анализе 15 когортных исследований [27]. В этом же мета-анализе ФП ассоциировалась со значительным увеличением риска сердечной недостаточности (относительный риск 4,62, 95% ДИ 3,13–6,83). Связь между ФП и инфарктом миокарда, в отличие от инсульта и сердечной недостаточности, вероятно, не является причинно-следственной, а скорее отражает общность факторов риска двух состояний, что не исключает необходимость профилактики сердечно-сосудистых исходов.

В наблюдательных исследованиях частота инфаркта

миокарда у пациентов с ФП варьировалась от 0,4% до 2,5% в год, однако она была значительно выше при наличии стабильной коронарной болезни сердца (11,5% в год), поражения периферических артерий (4,5% в год), сердечной недостаточности (2,9% в год), а также у больных, перенесших вмешательства на коронарных артериях (6,3% в год) [28]. В Cardiovascular Health Study наличие ФП ассоциировалось с увеличением риска развития инфаркта у пациентов в возрасте как 80 лет, так и <80 лет [29]. Для оценки риска основных сердечно-сосудистых событий, в том числе смертельного и несмертельного инфаркта миокарда, реваскуляризации коронарных артерий и смерти от сердечно-сосудистых причин, у пациентов с ФП используется шкала 2MACE (от 0 до 7 баллов), одним из компонентов которой является возраст старше 75 лет (2 балла). Значение индекса по этой шкале ≥ 3 позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью предсказать развитие неблагоприятных исходов у пациентов с неклапанной ФП [30].

Для профилактики инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ФП необходима модификация факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе гиперхолестеринемии, гипергликемии, массы тела и т.п., которая может оказать благоприятное влияние и на течение самой аритмии [31]. С целью снижения риска артериальных тромботических осложнений у больных с синусовым ритмом используют также антиагреганты, которые нередко назначают в сочетании с антикоагулянтами и больным с ФП, хотя двойная антитромботическая терапия сопровождается дополнительным увеличением риска кровотечений. В соответствии с Европейскими рекомендациями по ведению больных с ФП (2020 г.) пациентам с неклапанной ФП и стабильной ИБС рекомендуется монотерапия антикоагулянтом [4]. Комбинированная терапия антикоагулянтом и антиагрегантом, например, ПОАК и клопидогрелом, при отсутствии ишемических осложнений обоснована только в течение первого года после неосложненного стентирования коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом и в течение 6 мес у пациентов с хронической ИБС. Короткий курс тройной антитромботической терапии пероральным антикоагулянтом, ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом (например, в течение ≤ 1 недели) целесообразно проводить у части пациентов с ФП, перенесших острый коронарный синдром или чрескожное вмешательство на коронарных артериях, у которых имеется высокий риск ишемических осложнений [4].

В проспективном наблюдательном исследовании ATHERO-AF у 2366 пациентов с неклапанной ФП (средний возраст $75,1 \pm 9,0$ лет) сравнивали эффективность непрямых антикоагулянтов и ПОАК в профилакти-

тике сердечно-сосудистых исходов, включая фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, вмешательства на коронарных артериях и смерть от сердечно-сосудистых причин [32]. В течение в среднем около 3 лет лечение ПОАК привело к значительному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений в целом (на 36%) и инфаркта миокарда (на 50%) по сравнению с антагонистами витамина К.

Более высокую эффективность ПОАК в профилактике сердечно-сосудистых осложнений демонстрируют и результаты некоторых других исследований. В ретроспективном исследовании сравнивали ривароксабан ($n=3257$) и варфарин ($n=5046$) у пациентов с неклапанной ФП, сочетавшейся с коронарной болезнью сердца и/или заболеванием периферических артерий [33]. С помощью модели множественной регрессии Кокса авторы оценивали риск различных сердечно-сосудистых исходов (ишемический инсульт, инфаркт миокарда и необходимость в реваскуляризации периферической артерии/ампутации конечности) и больших кровотечений. Лечение ривароксабаном привело к снижению риска развития сердечно-сосудистых исходов на 32% по сравнению с варфарином, в то время как частота больших кровотечений была сходной в двух группах.

По данным нескольких мета-анализов клинических исследований, в которых антикоагулянты применяли по различным показаниям, отдельные ПОАК могут отличаться по эффективности в профилактике инфаркта миокарда. При мета-анализе 28 рандомизированных клинических исследований ($n=138948$), в которых ПОАК сравнивали с варфарином, эноксапаринном, ацетилсалициловой кислотой и/или плацебо, было выявлено снижение риска развития инфаркта миокарда при лечении ривароксабаном по сравнению с контролем (на 22%). В то же время при применении дабигатрана риск развития острого коронарного синдрома был выше, чем в контрольной группе (на 30%), а при применении апиксабана существенно не изменился [34]. Сходные данные были получены и другими авторами. Y. Loke и соавт. при мета-анализе 27 рандомизированных контролируемых клинических исследований выявили снижение риска коронарных осложнений при применении ривароксабана [35].

ФП и хроническая болезнь почек

По крайней мере у трети больных ФП сочетается с хронической болезнью почек (ХБП) III-V стадии, т.е. снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² [36]. По данным российских регистров РЕКВАЗА и РЕКУР-ФП, частота ХБП у пациентов с ФП превышала 40% [37,38]. В российском исследовании среди 2983 госпитализированных пациентов с неклапанной ФП снижение СКФ <45 мл/мин/1,73 м² было выявлено в 27% случаев [39]. Особенно часто сочетание ФП и ХБП наблюдается у пациентов старческого возраста, учитывая прогрессирующее ухудшение функции почек с возрастом. По данным мета-анализа 4 рандомизированных клиниче-

ских исследований ROCKET AF, RE-LY, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48, при лечении ПОАК у пациентов с ФП и нарушенной функцией почек было отмечено достоверное снижение относительного риска развития инсульта и системных эмболий на 20% ($p<0,01$), больших кровотечений на 21% ($p=0,017$) и смерти от любых причин на 9% ($p=0,031$) по сравнению с таковым при применении варфарина [40]. “Чистая” польза ПОАК, которую оценивали с учетом риска не только инсульта/системных эмболий, но и кровотечений, возрастала по мере ухудшения функции почек и была больше всего у пациентов с клиренсом креатинина 30-50 мл/мин. По данным субанализа исследования ROCKET AF, лечение ривароксабаном в дозе 15 мг один раз в день у больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин сопровождалось снижением риска кровотечений из жизненноважных органов и смертельных кровотечений по сравнению с варфарином [41].

Лечение ПОАК у пациентов с неклапанной ФП может улучшить почечные исходы по сравнению с варфарином [42]. Любые антикоагулянты могут вызвать развитие острого почечного повреждения (ОПП), связанного с чрезмерной антикоагуляцией и кровоизлияниями в клубочки почек. При лечении ПОАК это осложнение встречается реже, чем при применении варфарина, по-видимому, за счет более предсказуемого антикоагулянтного действия. В ретроспективном исследовании почечные исходы были проанализированы у 72000 пациентов с ФП, начавших лечение ривароксабаном или варфарином в течение предыдущих 12 мес [43]. Терапия ривароксабаном ассоциировалась со снижением риска развития ОПП на 19% и ХБП 5 стадии на 18% по сравнению с варфарином. Сходные данные были получены в ретроспективном исследовании более чем у 21000 пациентов с сахарным диабетом и неклапанной ФП. В этом исследовании риск развития ОПП при лечении ривароксабаном снизился на 17% по сравнению с таковым в группе варфарина, а риск развития ХБП 5 стадии – на 18% [44]. В другом ретроспективном исследовании у 9769 пациентов с неклапанной ФП лечение ПОАК в течение 2 лет ассоциировалось с достоверным снижением риска развития различных почечных исходов по сравнению с варфарином [45]. Снижение риска прогрессирования ХБП и развития ОПП было отмечено при применении ривароксабана и дабигатрана, в то время как при лечении апиксабаном риск почечных исходов не изменился.

В российском многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании сравнивали показатели безопасности ривароксабана и варфарина и их влияние на функцию почек у 109 пациентов с неклапанной ФП и ХБП 4-й стадии или устойчивым снижением СКФ до 15–29 мл / мин / 1,73 м² [46]. Частота небольших кровотечений и всех клинических значимых кровотечений при применении варфарина была достоверно выше, чем при лечении ривароксабаном. Кроме того, в группе ривароксабана выявлено значимое улучшение динамики уровня креатинина и СКФ.

Приверженность к лечению антикоагулянтами

В исследовании ARIC-NCS частота умеренных когнитивных расстройств и деменции у пациентов с ФП составила 40% и превышала таковую у пациентов с синусовым ритмом [47], что может быть следствием не только более высокой частоты инсульта, но и других факторов (бессимптомные инфаркты мозга, микрокровоизлияния, ишемия головного мозга). Когнитивные нарушения ограничивают независимость пациентов старческого возраста, затрудняют их лечение и снижают вероятность строгого выполнения врачебных рекомендаций, прежде всего в отношении мониторингования МНО при лечении антагонистами витамина К. Неадекватный контроль этого показателя может отразиться не только на эффективности, но и безопасности антикоагулянтной терапии. Например, увеличение МНО $\geq 5,0$ повышает риск кровотечений при лечении варфарином, а при значении МНО $\geq 3,5$ у пациентов пожилого возраста увеличивается риск внутримозговых кровоизлияний [48,49]. В контролируемом исследовании ROCKET AF частота указанных значений МНО в группе варфарина была относительно невысокой (1,3% и 11,6% времени, соответственно), однако в клинической практике она может быть выше, как и частота кровотечений при применении варфарина [17].

Отсутствие необходимости в мониторинговании МНО и титровании дозы и низкий риск взаимодействия с другими лекарственными средствами, отличающие ПОАК от антагонистов витамина К, облегчают их применение у пациентов старческого возраста и могут способствовать повышению приверженности к лечению. Практически все пациенты в возрасте старше 75 лет периодически пропускают прием антикоагулянтов [50]. А.Н. Туров и соавт. сопоставили приверженность к терапии различными ПОАК у 431 пациента старше 75 лет с ФП/трепетанием предсердий [51]. При двукратном приеме препаратов нарушения режима, дозы и схемы приема препаратов наблюдались чаще (63,9% для дабигатрана и 59,8% для апиксабана), чем при однократном режиме дозирования (45,5% для ривароксабана). Основными причинами нарушения приверженности к лечению у пациентов старческого возраста были пропуск очередного планового приема (43,6%) и изменение кратности приема препарата (16,9%). Частота приема дабигатрана и апиксабана, которые необходимо принимать два раза в сутки, нарушалась в 27,7% и 28,7% случаев, соответственно, а ривароксабана, который назначают один раз в сутки, — в 1,1%. Преимуществом ривароксабана является также маленький размер таблетки (0,6 см), которую можно измельчить и смешать с водой или жидкой пищей.

Заключение

Для улучшения прогноза пациентов с ФП, достигших 80-летнего возраста, необходимы не только профилактика инсульта, но и снижение риска развития других сердечно-сосудистых исходов и ухудшения функции

почек. Результаты рандомизированных контролируемых и наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что ПОАК у пациентов в возрасте ≥ 80 лет с ФП по крайней мере не уступают антагонистам витамина К по эффективности в профилактике ишемического инсульта, но реже вызывают жизнеугрожающие кровотечения, прежде всего внутримозговые. Так, снижение риска развития больших и внутримозговых кровотечений, в том числе смертельных, при лечении ривароксабаном было продемонстрировано в проспективном исследовании SAFIR-AC, в которое включали только больных в возрасте 80 лет и старше. По данным мета-анализов клинических исследований, лечение ривароксабаном было эффективным и в профилактике инфаркта миокарда по сравнению с контролем. В ретроспективных исследованиях применение этого препарата сопровождалось также снижением риска прогрессирования ХБП и развития ОПП. Применение ПОАК, особенно ривароксабана, который назначают один раз в день, позволяет повысить приверженность к лечению у людей, достигших 80-летнего возраста.

Конфликт интересов: Публикация подготовлена при поддержке компании Байер. PP-M_RIV-RU-0023-1.

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Prospects 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/423).
2. Федеральная служба государственной статистики. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2020 года. <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284>.
3. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-47.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020;ehaa612. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
5. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285(18):2370-5.
6. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213-20.
7. Shkolnikova MA, Jdanov DA, Ildarova RA, et al. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. *J Geriatr Cardiol* 2020; 17(2):74-84.
8. Halcox JPI, Wareham K, Cardew A, Gilmore M, et al. Assessment of remote heart rhythm sampling using the AliveCor heart monitor to screen for atrial fibrillation: the REHEARSE-AF Study. *Circulation* 2017;136:1784-94.
9. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56-528.
10. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(8):983-8.
11. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, et al. Clinical course of atrial fibrillation in older adults: the importance of cardiovascular events beyond stroke. *Eur Heart J* 2014;35(4):250-56.
12. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27(10):1760-4.
13. Hayden DT, Hannon N, Callaly E, et al. Rates and determinants of 5-year outcomes after atrial fibrillation-related stroke: A population study. *Stroke* 2015;46(12):3488-93.
14. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137: 263-72.
15. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
17. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;130(2):138-46.
18. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Circulation* 2018;138(1):37-47.

19. Chao TF, Chiang CE, Liao JN, et al. Comparing the effectiveness and safety of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in elderly asian patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Chest* 2020;157(5):1266-77.
20. Tsai CT, Liao JN, Chen SJ, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in AF patients \geq 85 years. *Eur J Clin Invest* 2021;e13488.
21. Coleman CI, Weeda ER, Nguyen E, Bunz TJ, Sood NA. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients 80+ years of age with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2018;4(4):328-9.
22. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010;123(7):638-45.
23. Baczek VL, Chen WT, Kluger J, Coleman CI. Predictors of warfarin use in atrial fibrillation in the United States: a systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2012;13:5.
24. Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart* 2020;heartjnl-2020-317923.
25. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández AI, et al. Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2508-21.
26. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2014;174(1):107-14.
27. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, et al. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24(14):1555-66.
28. Violi F, Soliman EZ, Pignatelli P, Pastori D. Atrial fibrillation and myocardial infarction: a systematic review and appraisal of pathophysiologic mechanisms. *J Am Heart Assoc* 2016;5(5):e003347.
29. O'Neal WT, Sangal K, Zhang ZM, Soliman EZ. Atrial fibrillation and incident myocardial infarction in the elderly. *Clin Cardiol* 2014;37(12):750-5.
30. Pastori D, Farcomeni A, Poli D, et al. Cardiovascular risk stratification in patients with non-valvular atrial fibrillation: the 2MACE score. *Intern Emerg Med* 2016;11:199-204.
31. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J* 2018;39:2987-96.
32. Pastori D, Menichelli D, Del Sole F, et al; AATHERO-AF study group. Long-term risk of major adverse cardiac events in atrial fibrillation patients on direct oral anticoagulants. *Mayo Clin Proc* 2020;S0025-6196(20)30854-5.
33. Coleman CI, Baker WL, Meinecke AK, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary or peripheral artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020;6:159-166.
34. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open* 2012;2:e001592.
35. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:707-17.
36. Моисеев С.В., Киякбаев Г.Г., Фомин В.В. Новые пероральные антикоагулянты в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. *Клин фармакол тер* 2015;3:5-11. [Moiseev S, Kiyakbaev GG, Fomin VV. Novel oral anticoagulants in prevention of stroke in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2015;3:5-11 (In Russ).]
37. Польшакова И.Л., Поветкин С.В. Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(5):733-740. Polshakova IL, Povetkin SV. Drug therapy structure and clinical characteristics of patients with atrial fibrillation according to data of REKUR-AF Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):733-740. (In Russ).]
38. Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом "фибрилляция предсердий" в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным РЕГистра Кардио - Васкулярных Заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014;10(4):366-77 [Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation: in real outpatient practice (according to data of Registry of Cardiovascular Diseases, RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014;10(4):366-77 (In Russ).]
39. Чашкина М.И., Козловская Н.Л., Андреев Д.А. и др. Распространенность хронической болезни почек поздних стадий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологические отделения. *Кардиология* 2020;60(2):41-6 [Chashkina MI, Kozlovskaya NL, Andreev DA, et al. Prevalence of advanced chronic kidney disease in patients with nonvalvular atrial fibrillation hospitalized in cardiology departments. *Kardiologiya* 2020;60(2):41-6 (In Russ).]
40. Gu ZC, Kong LC, Yang SF, et al. Net clinical benefit of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation and chronic kidney disease: a trade-off analysis from four phase III clinical trials. *Cardiovasc Diagn Ther* 2019;9:410-9.
41. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387-94.
42. Моисеев С.В. Применение прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и ухудшающейся функцией почек. *Клин фармакол тер* 2020;29(2):12-20 [Moiseev S. Novel oral anticoagulants for atrial fibrillation in patients with worsening renal function. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(2):12-20 (In Russ).]
43. Coleman CI, Kreutz R, Sood N, et al. Rivaroxaban's impact on renal decline in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A US MarketScan claims database analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029619868535.
44. Hernandez AV, Bradley G, Khan M, et al. Rivaroxaban vs. warfarin and renal outcomes in non-valvular atrial fibrillation patients with diabetes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020;6(4):301-7.
45. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2621-32.
46. Чашкина М.И., Андреев Д.А., Козловская Н.Л. и др. Показатели безопасности ривароксана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. *Кардиология*. 2020;60(11):94-100 [Chashkina MI, Andreev DA, Kozlovskaya NL, et al. Safety performance of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Kardiologiya* 2020;60(11):94-100 (In Russ).]
47. Alonso A, Knopman DS, Gottesman RF, et al. Correlates of dementia and mild cognitive impairment in patients with atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006014.
48. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin: the National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996;124:970-9.
49. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1231-6.
50. Качковский М.А. Приверженность медикаментозной терапии больных с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):10-8 [Turov AN, Panfilov SV, Tschiglinzeva OV. The efficacy, safety and adherence to treatment with new anticoagulants in over 75 years old patients with atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):10-8 (In Russ).]
51. Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В. Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):10-8 [Turov AN, Panfilov SV, Tschiglinzeva OV. The efficacy, safety and adherence to treatment with new anticoagulants in over 75 years old patients with atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):10-8 (In Russ).]

Direct oral anticoagulants for prevention of stroke and other cardiovascular outcomes in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation

S. Moiseev

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Over the last decade, the number of people aged 80 years or over in Russia increased by 41% up to 5.7 mln. At least 10% of these individuals develop atrial fibrillation (AF). Treatment of rhythm disorders in the very elderly patients is challenging due to the high occurrence of comorbidities, including cognitive dysfunction, changes in the pharmacokinetics of drugs as a result of reduced kidney function, increased risk of interaction of drugs. The very elderly patients with AF have a higher risk of ischemic stroke and other cardiovascular outcomes, including myocardial infarction, and should be treated with oral anticoagulants. The results of randomized controlled trials and prospective and retrospective observational studies suggest that in patients aged 80 years or older with non-valvular AF direct oral anticoagulants (DOAC) are at least as effective as vitamin K antagonists for prevention of ischemic stroke and are associated with a lower risk of intracerebral haemorrhage. The use of DOAC (once daily rivaroxaban in particular) improves compliance to anticoagulation in the very elderly patients with non-valvular AF.

Key words. *Non-valvular atrial fibrillation, the very elderly, direct oral anticoagulants.*

Conflict of interest: supported by Bayer. PP-M_RIV-RU-0023-1.

Correspondence to: S. Moiseev. Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. avt420034@yahoo.com.

To cite: Moiseev S. Direct oral anticoagulants for prevention of stroke and other cardiovascular outcomes in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(1): 16-23 (In Russ). DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-16-23.