

Индивидуализированный подход к выбору пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий

Е.В. Ших¹, Н.Н. Шиндряева², Е. В. Реброва^{1✉}, katrina1987@rambler.ru, Н.И. Липидус¹, О.В. Жукова¹, И.В. Стук¹, И.Г. Королева¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Городская поликлиника №2; 117556, Россия, Москва, ул. Фруктовая, д. 12

Резюме

Введение. За последние годы накоплены данные относительно возможных ассоциаций между нарушениями когнитивных функций и фибрилляцией предсердий. Результаты ретроспективных и проспективных исследований подтверждают, что антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП может снизить риск когнитивных нарушений и деменции.

Цель. Изучить индивидуальные особенности пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий, влияющие на выбор антикоагулянтной терапии, с целью последующей ее оптимизации.

Материалы и методы. В исследование были включены 159 пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза в возрасте старше 60 лет. Было сформировано 4 группы больных. Наибольшее количество пациентов получали ривароксабан и варфарин (36,4 и 34,6% соответственно), 26 (16,3%) больных находились на терапии дабигатраном, 20 (12,6%) – апиксабаном. Риск тромбэмболических осложнений оценивался по шкале CHA2DS2-VASc. Для оценки риска кровотечений использовали шкалу HAS-BLED. Фармакогенетическое исследование (носительство полиморфных аллелей генов *CYP2C9* и *VKORC1*) было проведено 138 пациентам. Когнитивные нарушения оценивались по Mini-Cog-тесту и батарее лобных тестов.

Результаты. Прием пероральных антикоагулянтов снижает риск развития инсульта и деменции у пациентов; наличие когнитивных нарушений, в свою очередь, значительно снижает приверженность большого терапии и уменьшает ее эффективность. Приверженность пациентов терапии была значимо ниже на 10–20% у больных, имеющих когнитивные нарушения, согласно тесту Mini-Cog и батарее лобных тестов. В случае отсутствия выраженных когнитивных нарушений (более высокая приверженность лечению), доступности и готовности контролировать МНО варфарин остается препаратом выбора у пациентов с почечной недостаточностью.

Выводы. Выявлен ряд проблем с практикой применения пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий. Простота в применении новых пероральных антикоагулянтов, отсутствие необходимости подбирать дозы и контролировать терапию являются важным фактором при выборе препарата.

Ключевые слова: варфарин, антикоагулянты, фибрилляция предсердий, когнитивные нарушения, приверженность лечению

Для цитирования: Ших Е.В., Шиндряева Н.Н., Реброва Е.В., Липидус Н.И., Жукова О.В., Стук И.В., Королева И.Г. Индивидуализированный подход к выбору пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий. *Медицинский совет.* 2022;16(14):228–234. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-228-234>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A personalised approach to the choice of oral anticoagulants in elderly and senile patients with atrial fibrillation

Evgenia V. Shikh¹, Natalia N. Shindryaeva², Ekaterina V. Rebrova^{1✉}, katrina1987@rambler.ru, Natalya I. Lapidus¹, Olga V. Zhukova¹, Irina V. Stuk¹, Irina G. Koroleva¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² City Polyclinic No. 2; 12, Fruktova St., Moscow, 117556, Russia

Abstract

Introduction. In recent years, data have been accumulated regarding possible associations between cognitive impairment and atrial fibrillation. The results of retrospective and prospective studies confirm that anticoagulant therapy in patients with AF can reduce the risk of cognitive impairment and dementia.

Objective. To study the individual characteristics of elderly and senile patients with atrial fibrillation, influencing the choice of anticoagulant therapy, with a view to its subsequent optimization.

Materials and methods. The study included 159 patients with atrial fibrillation of non-valvular genesis aged over 60 years. 4 groups of patients were formed. The largest number of patients received rivaroxaban and warfarin (36.4% and 34.6%, respectively). 26 (16.3%) patients were treated with dabigatran, 20 (12.6%) patients with apixaban. The risk of thromboembolic complications was assessed on the CHA2DS2-VASc scale. The HAS-BLED scale was used to assess the risk of bleeding. A pharmacoge-

netic study (carriage of polymorphic alleles of the CYP2C9 and VKORC1 genes) was conducted in 138 patients. Cognitive impairment was assessed by a Mini-Cog test and a battery of frontal tests.

Results. Taking oral anticoagulants reduces the risk of stroke and dementia in patients; the presence of cognitive impairment, in turn, significantly reduces the patient's adherence to therapy and reduces the effectiveness of therapy. Patients' adherence to therapy was significantly lower by 10–20% in patients with cognitive impairment according to the Mini-Cog test and a battery of frontal tests. In the absence of pronounced cognitive impairment (higher adherence to treatment) and availability and willingness to control INR, warfarin remains the drug of choice in patients with renal insufficiency.

Conclusions. A number of problems with the use of oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation have been identified. The ease of use of new oral anticoagulants, the absence of the need to select doses and monitor therapy is an important factor when choosing a drug.

Keywords: warfarin, anticoagulants, atrial fibrillation, cognitive impairment, treatment adherence

For citation: Shikh E.V., Shindryaeva N.N., Rebrova E.V., Lapidus N.I., Zhukova O.V., Stuk I.V., Koroleva I.G. A personalised approach to the choice of oral anticoagulants in elderly and senile patients with atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(14):228–234. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-228-234>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение средней продолжительности жизни является одной из причин роста распространенности нарушений ритма сердца. Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее частых нарушений ритма сердца, с которым приходится сталкиваться врачу в повседневной амбулаторно-поликлинической практике. Основной причиной смерти и инвалидизации у данной категории больных являются серьезные осложнения – ишемический инсульт и системные эмболии [1].

За последние годы накоплены данные относительно возможных ассоциаций между нарушениями когнитивных функций (КН) и ФП [2]. Результаты ретроспективных и проспективных исследований [3, 4] подтверждают, что антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП может снижать риск когнитивных нарушений и деменции.

Целью исследования явилось изучение индивидуальных особенностей пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий, влияющих на выбор антикоагулянтной терапии, с целью последующей ее оптимизации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 159 пациентов (59 мужчин и 100 женщин) с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного генеза в возрасте старше 60 лет (от 60 до 96 лет), находившихся под амбулаторным наблюдением врача-терапевта в ГП №2 ДЗМ г. Москвы и получавших непрерывную терапию пероральными антикоагулянтами на протяжении срока не менее 1 года до включения в исследование.

Критериями исключения из исследования являлись возраст менее 60 лет, наличие клапанного порока сердца/протезированных клапанов, перенесенный в течение последних 12 мес. острый коронарный синдром и отказ пациента от участия в исследовании.

144 (90,6%) больных страдали артериальной гипертензией (АГ), 70 (44%) – стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), из них 26 (16,4%) больных перенесли в ана-

мнезе инфаркт миокарда (ИМ). Сахарный диабет 2-го типа диагностирован у 30 (18,9%) пациентов, течение основных заболеваний у 28 (17,6%) больных осложнилось развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) II–IV ФК.

В зависимости от принимаемых пациентами антикоагулянтов было сформировано 4 группы больных (табл. 1). Наибольшее количество пациентов получали ривароксабан и варфарин (36,4 и 34,6% соответственно), 26 (16,3%) больных находились на терапии дабигатраном, 20 (12,6%) – апиксабаном. Средняя анамнестическая длительность ФП составила $5,9 \pm 7,0$ года, длительность непрерывного приема антикоагулянтов – $3,8 \pm 4,9$ года, при этом значения этих показателей были достоверно выше в группе пациентов, получающих варфарин ($9,8 \pm 7,8$ года ($p < 0,001$)) и $8,5 \pm 6,8$ ($p < 0,001$) года соответственно).

Риск инсульта и других тромбоэмболических осложнений оценивался по шкале CHA2DS2-VASc. Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc в целом составил $4,5 \pm 1,4$. У 7 (4,4%) пациентов сумма баллов по шкале CHA2DS2-VASc составила 1 балл, максимальная сумма (8 баллов) наблюдалась у 3 (1,9%) пациентов. Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc в целом по группе больных был сопоставим с данным показателем в группе пациентов, получающих апиксабан, однако эта разница была недостоверной ($p = 0,193$). Четыре пациента, получающие новые антикоагулянты из группы прямых ингибиторов Ха-фактора свертывания, в анамнезе указали большое кровотечение на фоне приема варфарина, что послужило причиной отмены и в последующем замены на новый антикоагулянт, не требующий контроля МНО.

Для оценки риска кровотечений использовали шкалу HAS-BLED. Оценка эффективности (варфарин) и безопасности проводимой терапии на момент включения больных в исследование проводилась путем анализа в динамике основных параметров коагулограммы, включая МНО, функции почек (расчет клиренса креатинина по формуле СКД-EPI) и печени. Фармакогенетическое исследование (носительство полиморфных аллелей генов CYP2C9 и VKORC1) было проведено 138 (86,8%) пациентам. Когнитивные нарушения оценивались по Mini-Cog-тесту и батарее лобных тестов.

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста, получающих пероральные антикоагулянты

● **Table 1.** Characteristics of elderly and senile patients with non-valvular atrial fibrillation receiving oral anticoagulants

Категория	Варфарин (n = 55)	Дабигатран (n = 26)	Ривароксабан (n = 58)	Апиксабан (n = 20)	Все (n = 159)	P
Возраст (лет)	70,3 ± 7,1	69,7 ± 7,2	69,2 ± 6,7	69,3 ± 9,1	69,7 ± 7,2	0,578 (критерий Краскела – Уоллиса)
Мужчины	28 (50,9%)	13 (50%)	10 (17,2%)	8 (40%)	59 (37%)	
Женщины	27 (40,1%)	13 (50%)	48 (82,8%)	12 (60%)	100 (63%)	
Анамнестическая длительность ФП (лет)	9,8 ± 7,8	7 ± 7,8	2,9 ± 3,0	2,5 ± 2,2	5,9 ± 7,0	<0,001
Анамнестическая длительность непрерывного приема антикоагулянта (лет)	8,5 ± 6,8	1,7 ± 0,7	1,8 ± 0,7	1,8 ± 0,8	3,8 ± 4,9	<0,001
Артериальная гипертония	54 (98,2%)	23 (88,5%)	49 (84,5%)	18 (90%)	144 (90,6%)	
Сахарный диабет 2-го типа	14 (25,5%)	10 (38,5%)	19 (32,7%)	7 (35%)	30 (18,9%)	
Курение	8 (14,5%)	3 (11,5%)	3 (5,2%)	4 (20%)	18 (11,3%)	
ХСН ФК II–IV	12 (21,8%)	2 (7,7%)	10 (17,2%)	4 (20%)	28 (17,6%)	
ОНМК в анамнезе	15 (27,3%)	9 (34,6%)	12 (20,7%)	1 (5%)	37 (23,3%)	
ИБС	28 (50,9%)	16 (61,5%)	21 (36,2%)	5 (25%)	70 (44%)	
ИМ в анамнезе	18 (32,7%)	2 (7,7%)	6 (10,3%)	0	26 (16,4%)	
Большое кровотечение в анамнезе	0	0	2 (1,7%)	2 (10%)	3 (1,9%)	
Онкология	2 (3,6%)	0	1 (1,7%)	0	3 (1,9%)	
Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc	4,4 ± 1,6	4,9 ± 1,5	4,6 ± 1,7	3,9 ± 1,6	4,5 ± 1,4	0,193

Приверженность пациентов терапии анализировали в течение одного месяца по соотношению количества принятых таблеток (определялось число оставшихся таблеток в упаковке) к должному (в зависимости от назначенной схемы терапии). У пациентов, принимающих варфарин, проводили количественный и качественный анализ исследований МНО в течение 12 мес. до включения в исследование.

Обработка результатов исследования проводилась с помощью методов параметрической и непараметрической статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты оценки безопасности проводимой антикоагулянтной терапии показали, что максимальное значение креатинина плазмы крови наблюдалось у пациентов с сахарным диабетом, получающих варфарин, и составило 153 мкмоль/л. Тем не менее, учитывая возраст пациентов (пожилой и старческий) и пол (большинство – женщины), при подсчете клиренса креатинина по формуле СКД-EP1 у 98 (61,6%) пациентов была выявлена почечная недостаточность (клиренс креатинина < 60 мл/мин/1,73м²), при этом наибольшая доля пациентов с почечной недостаточностью наблюдалась в группе пациентов, принима-

ющих ривароксабан (67,2%), в то время как в группе варфарина отмечался выше удельный вес пациентов с более тяжелым нарушением функции почек (21,8% пациентов с клиренсом креатинина 30–44 мл/мин/1,73м² (табл. 2).

Анализ данных фармакогенетического исследования показал, что у 57 пациентов (41,3%) выявлено носительство «медленных» аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, у 12 (8,7%) пациентов выявлена пониженная экспрессия *VKORC1* (генотип A/A). Сочетание носительства «медленных» аллелей *CYP2C9* и пониженной экспрессии *VKORC1* наблюдалось у 9 пациентов (6,5%), из них 4 пациента на момент исследования получали варфарин, у 3 больных в анамнезе (2 пациента в группе апиксабана и 1 – в группе ривароксабана) отмечено большое кровотечение на фоне приема варфарина. Наибольшая доля пациентов – носителей «медленных» аллелей наблюдалась в группе апиксабана (табл. 3).

Оценка когнитивных функций с помощью теста Mini-Cog и батареи лобных тестов показала, что по сумме баллов по шкале Mini-Cog (запоминание слов – 0–3 балла, рисование часов – 0–2 балла) выраженное нарушение КН (деменции) можно было предположить у 17 (10,7%) пациентов (менее 3 баллов). У 9 (5,7%) пациентов по батарее лобных тестов отмечалась высокая вероятность деменции (сумма баллов менее 12) (табл. 4).

- **Таблица 2.** Оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED, почечной и печеночной функции у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста, получающих пероральные антикоагулянты
- **Table 2.** Assessing bleeding risk with the HAS-BLED score, renal and hepatic function in elderly and senile patients with non-valvular atrial fibrillation receiving oral anticoagulants

Показатель	Варфарин (n = 55)	Дабигатран (n = 26)	Ривароксабан (n = 58)	Апиксабан (n = 20)	Все (n = 159)	P
Креатинин, мкмоль/л	104,1 ± 20,3	102,2 ± 20,2	99,0 ± 12,9	101,6 ± 21,3	101,6 ± 16,0	0,768
Клиренс креатинина по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ³	57,3 ± 16,4	57,5 ± 13,3	55,7 ± 15,9	58,0 ± 17,2	56,7 ± 13,0	0,874
Кол-во пациентов с клиренсом креатинина 45–59 мл/мин/1,73 м ³	20 (36,4%)	15 (57,7%)	35 (60,3%)	4 (20%)	74 (46,5%)	
Кол-во пациентов с клиренсом креатинина 30–44 мл/мин/1,73 м ³	12 (21,8%)	1 (3,8%)	4 (6,9%)	7 (35%)	24 (15,1%)	
Повышение АЛТ/АСТ/щелочной фосфатазы > 3 раз от верхней границы нормы	3 (5,4%)	0	0	0	3 (1,9%)	
Средний балл HAS-BLED	2,5 ± 0,9	2,0 ± 0,8	1,8 ± 0,8	1,5 ± 0,7	2,1 ± 0,6	<0,001
Кол-во пациентов с суммой баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3	23 (41,8%)	7 (27,0%)	9 (15,5%)	1 (5,0%)	40 (25,2%)	

- **Таблица 3.** Фармакогенетическое исследование пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста, получающих пероральные антикоагулянты
- **Table 3.** Pharmacogenetic examination of elderly and senile patients with non-valvular atrial fibrillation receiving oral anticoagulants

Количество пациентов, носителей аллелей	Варфарин (n = 49)	Дабигатран (n = 26)	Ривароксабан (n = 51)	Апиксабан (n = 15)	Все (n = 138)
CYP2C9 1/1	30 (61,2%)	16 (61,5%)	30 (58,8%)	5 (33,3%)	81 (50,9%)
CYP2C9 1/2	12 (24,5%)	9 (34,6%)	12 (23,5%)	2 (13,3%)	35 (22,0%)
CYP2C9 1/3	7 (14,3%)		8 (15,7%)	7 (47,7%)	22 (13,8%)
CYP2C9 2/2			1 (2,0%)	1 (6,7%)	2 (1,3%)
VKORC1 A/A	6 (12,2%)		3 (5,9%)	3 (20%)	12 (7,5%)
VKORC1 A/B	23 (46,9%)	20 (76,9%)	26 (51,0%)	6 (40%)	75 (47,2%)
VKORC1 B/B	20 (40,8%)	6 (23,1%)	22 (43,1%)	6 (40%)	54 (34,0%)

- **Таблица 4.** Распространенность когнитивных нарушений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста, получающих пероральные антикоагулянты
- **Table 4.** Prevalence of cognitive impairment in elderly and senile patients with non-valvular atrial fibrillation receiving oral anticoagulants

Критерий оценки	Варфарин (n = 55)	Дабигатран (n = 26)	Ривароксабан (n = 58)	Апиксабан (n = 20)	Все (n = 159)	P
Балл по шкале Mini-Cog	3,82 ± 0,96	3,81 ± 0,98	4,10 ± 0,89	4,05 ± 1,15	3,95 ± 0,72	0,252
Количество пациентов с суммой баллов по шкале Mini-Cog < 3 баллов	6 (10,9%)	3 (11,5%)	4 (7,8%)	4 (26,7%)	17 (10,7%)	
Балл по шкале батареи лобных тестов	14,9 ± 1,9	15,4 ± 2,7	15,3 ± 2,2	15,5 ± 2,4	15,2 ± 1,8	0,235
Количество пациентов с суммой баллов по шкале батареи лобных тестов < 12 баллов	1 (2,0%)	2 (7,7%)	5 (9,8%)	1 (6,7%)	9 (5,7%)	

Только у трех пациентов группы варфарина (5,4%) регулярно с частотой 1 раз в месяц проводилось определение МНО с коррекцией дозы варфарина в течение 12 мес. до включения в исследование. У большинства пациентов (42; 76,4%) МНО в течение года определялось от 4 до 10 раз в год, у 5 (9,1%) пациентов – от 1 до 3 раз в год и у 1 пациента (1,8%) в течение года по данным анализа медицинской документации и опроса не проводилось определение МНО. Среднее значение МНО

до начала приема антикоагулянтов составило 1,9 ± 0,6; целевое значение МНО (2,0–3,0) на момент включения в исследование было достигнуто у 19 пациентов (34,5%).

После включения в исследование и коррекции дозы препарата при необходимости пациенты всех групп начали принимать антикоагулянт из новой упаковки/упаковок с контролем оставшегося числа таблеток через месяц (28–31 день) от начала исследования. Приверженность больного к лечению определяли по формуле: число табле-

● **Таблица 5.** Приверженность терапии пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста, получающих пероральные антикоагулянты в течение 1 мес.

● **Table 5.** Adherence to treatment in elderly and senile patients with non-valvular atrial fibrillation receiving oral anticoagulants for 1 month.

Приверженность больному лечению	Варфарин (n = 55)	Дабигатран (n = 26)	Ривароксабан (n = 58)	Апиксабан (n = 20)	Сумма (n = 159)	p
Все пациенты, % от должного кол-ва таблеток	90,3 ± 9,6	88,7 ± 8,7	94,7 ± 6,8	82,6 ± 14,6	90,7 ± 7,2	0,017 (тест Краскела – Уоллиса)
Mini-Cog ≥ 3 баллов, % от должного кол-ва таблеток	92,4 ± 6,1	90,6 ± 7,4	95,6 ± 5,9	88,2 ± 7,2	92,8 ± 6,8	<0,001 (тест Манна – Уитни)
Mini-Cog < 3 баллов, % от должного кол-ва таблеток	73,9 ± 15,6	74,7 ± 1,4	82,6 ± 7,8	60,4 ± 16,3	72,7 ± 14,1	
Батарея лобных тестов < 12 баллов, % от должного кол-ва таблеток	90,2 ± 9,7	90,0 ± 7,7	95,4 ± 5,9	84,0 ± 13,6	91,3 ± 9,6	0,017 (тест Манна – Уитни)
Батарея лобных тестов < 12 баллов, % от должного кол-ва таблеток	95,2 (1 пациент)	73,2 ± 2,5	86,7 ± 9,2	56,7 (1 пациент)	81,3 ± 13,3	
Средняя доза препарата, мг/сут	4,1 ± 1,5	218,5 ± 39,4	16,4 ± 2,3	6,5 ± 2,4		

ток в упаковке/упаковках на месяц терапии – число оставшихся таблеток в упаковке/количество таблеток для приема в сутки в зависимости от назначенной схемы X количество дней приема.

Только у 12 пациентов (7,5%) приверженность терапии составила 100% (4 пациента (7,2%), принимавших варфарин, и 8 пациентов (13,8%), принимавших ривароксабан). У 9 пациентов, принимавших антикоагулянты один раз в сутки, был выявлен избыточный прием препаратов (приверженность 101–103%), что говорило о возможных повторных приемах препарата в течение дня. При анализе приверженности больному лечению были выявлены достоверные различия между группами препаратов (ниже в группах дабигатрана и апиксабана). Более низкая приверженность лечению отмечена у пациентов с деменцией по шкалам Mini-Cog и батарее лобных тестов по сравнению с пациентами без деменции (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

ФП является наиболее распространенным нарушением ритма у взрослых, и ее частота и охват увеличиваются с возрастом. Риск развития когнитивных нарушений и деменции также увеличивается с возрастом, и как ФП, так и когнитивные нарушения имеют общие факторы риска. Метаанализ опубликованных исследований [5] свидетельствует о том, что терапия оральными антикоагулянтами может снизить риск когнитивных нарушений у пациентов с ФП.

Ряд наблюдательных исследований подтверждает, что пациенты с фибрилляцией предсердий подвергаются повышенному риску развития деменции [6, 7].

Однако не только сосудистая деменция, которая может усиливаться при ФП, но и болезнь Альцгеймера и другие типы деменции также чаще встречаются при ФП [8–10].

Это может быть связано с тем, что ФП и деменция имеют много общих факторов риска развития, таких как возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет

и сердечно-сосудистые заболевания. И хотя развитие деменции имеет мультифокальную природу, сердечно-сосудистый компонент является единственным, который легче поддается лечению и профилактике [11].

Недавние наблюдательные исследования показали, что риск развития деменции у пациентов с ФП, использующих ОАК, значительно ниже, чем у пациентов с ФП, не принимающих ОАК [12, 13].

В шведское ретроспективное исследование L. Fiberg et al. [14] с 2006 по 2014 г. были включены 444 106 пациентов с установленным диагнозом «фибрилляция предсердий» и отсутствием предшествующего диагноза деменции. Пациенты, получавшие антикоагулянтное лечение, вошли в группу с более низким риском развития деменции (29%), чем пациенты без антикоагулянтного лечения (отношение рисков (ОР) 0,71, 95% доверительные интервалы (95% ДИ) 0,68–0,74), и 48% с более низким риском, проанализированным на фоне лечения (ОР 0,52, 95% ДИ 0,50–0,55). Сравнение новых пероральных антикоагулянтов и варфарина не выявило различий (ОР 0,97, 95% ДИ 0,67–1,40) по результатам исследования.

M. Sogaard M. et al. [15] в 2019 г. в своем когортном исследовании сравнили частоту развития деменции в группах пациентов, принимающих НОАК (60%) и варфарин (40%). В исследование были включены 33 617 пациентов с установленным диагнозом «фибрилляция предсердий». Средний срок наблюдения составил 3,4 года, в результате чего клинически значимой разницы в развитии деменции между пациентами, получающими НОАК или варфарин, выявлено не было.

В исследовании ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) приняли участие 18 201 пациент с диагнозом «фибрилляция предсердий», у 16 491 из которых был собран анамнез об эпизодах падений (753 пациента с падениями, 15 738 – без падений). Пациенты получали в качестве антикоагулянтной терапии апиксабан или вар-

фарин. Пациенты с падениями в анамнезе были старше, чаще женщинами, у них была деменция, депрессия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, остеопороз, переломы и более высокий балл по шкале CHA2DS2-VASc и HAS-BLED. Авторы пришли к выводу, что у пациентов с ФП эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином была достоверно выше независимо от наличия эпизодов падений в анамнезе [16].

По результатам нашего исследования среди пациентов пожилого и старческого возраста с постоянной ФП лидировали женщины (100 человек). Средняя длительность ФП ($9,8 \pm 7,8$) и непрерывного приема антикоагулянта ($8,5 \pm 6,8$) наблюдалась в группе варфарина значительно чаще, что, по-видимому, связано со снижением популярности варфарина в последние годы и предпочтениями врачей назначать новые препараты, не требующие контроля МНО.

Безопасность назначенной терапии оценивалась по шкале риска кровотечений HAS-BLED, ряд критериев которой, таких как возраст, наличие инсульта в анамнезе, артериальная гипертония, включены в шкалу оценки фибрилляции CHA2DS2-VASc. 40 пациентов (25,2%) имели сумму баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3 , из которых 23 пациента (41,8%) принимали варфарин, 7 (27,0%) – дабигатран, 9 (15,5%) – ривароксабан, 1 (5,0%) – апиксабан.

У значительного количества пациентов регистрировалась почечная недостаточность, клиренс креатинина $45-59$ мл/мин/ $1,73$ м³ определялся у 74 пациентов, из которых у 20 пациентов (36,4%) – в группе варфарина, у 15 пациентов (57,7%) – в группе дабигатрана, у 35 (60,3%) – в группе ривароксабана, у 4 (20%) – в группе апиксабана. Клиренс креатинина $30-44$ мл/мин/ $1,73$ м³ определялся у 24 пациентов (15,1%), из которых у 12 пациентов (21,8%) – в группе варфарина, у 1 пациента (3,8%) – в группе дабигатрана, у 4 (6,9%) – в группе ривароксабана, у 7 (35%) – в группе апиксабана. Пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин/ $1,73$ м³ в нашем исследовании зарегистрировано не было. Все пациенты относились к пожилым, имели сопутствующие заболевания – сахарный диабет и/или артериальную гипертензию. Несмотря на возрастающую роль НОАК в лечении ФП, существуют категории пациентов, для которых остается предпочтительней прием варфарина. К ним относятся пациенты с выраженной почечной недостаточностью. Еще одним преимуществом варфарина по сравнению с НОАК является наличие известного антидота и стандартизированного показателя эффективности и безопасности проводимой антикоагулянтной терапии – МНО.

По результатам фармакогенетического исследования в г. Москве у 57 пациентов (41,3%) было выявлено носительство «медленных» аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* и у 12 (8,7%) пациентов была выявлена пониженная экспрессия *VKORC1* (генотип А/А), а сочетание носительства «медленных» аллелей *CYP2C9* и пониженной экспрессии

VKORC1 наблюдалось у 9 пациентов (6,5%), что может вызывать трудности при эмпирическом подборе дозы варфарина, которые необходимо учитывать. Так, по результатам систематического обзора и метаанализа рандомизированных клинических исследований 2018 г. [17], сравнивающих генотип-ориентированные и традиционные стратегии дозирования варфарина, авторы пришли к выводу, что назначение варфарина, учитывая генотип пациента, снижает риск развития кровотечений.

По нашим данным, развитие деменции можно было предположить у 17 (10,7%) пациентов (менее 3 баллов по шкале Mini-Cog). У 9 (5,7%) пациентов по батарею лобных тестов отмечалась высокая вероятность деменции (сумма баллов менее 12). Одной из ожидаемых проблем терапии у пациентов с развитием деменции является ее низкая приверженность, особенно у лиц, принимающих варфарин, что повышает риск неэффективности терапии (при нерегулярном приеме пациенты забывают принять таблетку) или ведет к развитию нежелательных лекарственных реакций, что не менее опасно в данной когорте пациентов (пациенты забывают, что приняли таблетку, и повторяют прием). У таких больных приверженность терапии ожидаемо будет выше при однократном приеме 1 таблетки в сутки (ривароксабан), чем при двукратном. Пациенты группы варфарина принимали однократно, но здесь необходимо учитывать его «сложный прием» (от $\frac{1}{2}$ до 3 таблеток в сутки в нашем исследовании). Были пациенты, которые должны были принимать не целое количество таблеток, а, например, 1 таблетку + $\frac{3}{4}$ таблетки, что связано с подбором дозы по МНО.

Выводы

Таким образом, результаты нашего исследования выявили ряд проблем с практикой применения пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий. Простота в применении новых пероральных антикоагулянтов, отсутствие необходимости подбирать дозы и контролировать терапию являются важным фактором при выборе препарата. Однако следует учитывать высокую распространенность нарушения выделительной функции почек у пациентов пожилого и старческого возраста, даже при кажущемся относительно нормальном уровне креатинина, а также доступность препарата для пациентов, большинство из которых являются пенсионерами. В случае отсутствия выраженных когнитивных нарушений (более высокая приверженность лечению), доступности и готовности контролировать МНО варфарин остается препаратом выбора у пациентов с почечной недостаточностью.

Поступила / Received 06.06.2022
Поступила после рецензирования / Revised 30.06.2022
Принята в печать / Accepted 30.06.2022

Список литературы / References

1. Kornej J., Börschel C.S., Benjamin E.J., Schnabel R.B. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century. *Circ Res.* 2020;127(1):4–20. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340>.
2. Остроумова О.Д., Черняева М.С., Головина О.В. Фибрилляция предсердий как фактор риска развития когнитивных нарушений и деменции. Возможности антикоагулянтной терапии в их профи-

- лактике. *Кардиология*. 2018;(9):76–88. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.9.10173>.
- Ostroumova O.D., Cherniaeva M.S., Golovina O.V. Atrial fibrillation as Risk Factor for Development of Cognitive Function Impairment and Dementia. Potential of Anticoagulant Therapy in Their Prevention. *Kardiologiya*. 2018;(9):76–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.9.10173>.
- Diener H.C., Hart R.G., Koudstaal P.J., Lane D.A., Lip G.Y.H. Atrial Fibrillation and Cognitive Function: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(5):612–619. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.077>.
 - Chinta V., Askandar S., Nanda A., Sharma A., Abader P., Kabra R., Khouzam R.N. Atrial Fibrillation and Deterioration in Cognitive Function. *Curr Probl Cardiol*. 2019;44(11):100386. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2018.07.001>.
 - Madhavan M., Graff-Radford J., Piccini J.P., Gersh B.J. Cognitive dysfunction in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(12):744–756. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0075-z>.
 - Santangeli P., Biase L.D., Bai R., Mohanty S., Pump A., Cereceda Brantes M. et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2012;9(11):1761–1768. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.07.026>.
 - Singh-Manoux A., Fayosse A., Sabia S., Canonic M., Bobak M., Elbaz A. et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *Eur Heart J*. 2017;38(34):2612–2618. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx208>.
 - Bunch T.J., Weiss J.P., Crandall B.G., May H.T., Bair T.L., Osborn J.S. et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm*. 2010;7(4):433–437. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.12.004>.
 - Ott A., Breteler M.M., Bruyne M.C., van Harskamp F., Grobbee D.E., Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke*. 1997;28(2):316–321. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.2.316>.
 - Dublin S., Anderson M.L., Haneuse S.J., Heckbert S.R., Crane P.K., Breitner J.C. et al. Atrial fibrillation and risk of dementia: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(8):1369–1375. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03508.x>.
 - Azarpazhooh M.R., Avan A., Cipriano L.E., Munoz D.G., Sposato L.A., Hachinski V. Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia. *Alzheimers Dement*. 2018;14(2):148–156. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.07.755>.
 - Friberg L., Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;7;39(6):453–460. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx579>.
 - Ding M., Fratiglioni L., Johnell K., Santoni G., Fastbom J., Ljungman P. et al. Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, and cognitive aging: A population-based study. *Neurology*. 2018;91(19):e1732–e1740. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006456>.
 - Friberg L., Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(6):453–460. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx579>.
 - Sogaard M., Skjøth F., Jensen M., Kjeldgaard J.N., Lip G.Y.H., Larsen T.B., Nielsen P.B. Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients and Risk of Dementia: A Nationwide Propensity-Weighted Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(11):e011358. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011358>.
 - Rao M.P., Vinereanu D., Wojdyla D.M., Alexander J.H., Atar D., Hylek E.M. et al. Apixaban for Reduction in Stroke After Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Am J Med*. 2018;131(3):269–275. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.10.036>.
 - Liao Z., Feng S., Ling P., Zhang G. Meta-analysis of randomized controlled trials reveals an improved clinical outcome of using genotype plus clinical algorithm for warfarin dosing. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(2):228–234. <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1099-9>.

Информация об авторах:

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>; chih@mail.ru

Шиндряева Наталья Николаевна, д.м.н., главный врач, Городская поликлиника №2; 117556, Россия, Москва, ул. Фруктовая, д. 12; <https://orcid.org/0000-0001-6560-2756>; mont76@mail.ru

Реброва Екатерина Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4374-9754>; katrina1987@rambler.ru

Липидус Наталья Ильинична, к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2222-836X>; nat_lap@mail.ru

Жукова Ольга Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0994-2833>; dr_zhukova@mail.ru

Стук Ирина Валерьевна, аспирант кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; stuk_i_v@staff.sechenov.ru

Королева Ирина Геннадьевна, аспирант кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; koroleva_i_g@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>; chih@mail.ru

Natalia N. Shindryaeva, Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Polyclinic No. 2; 12, Fruktovalaya St., Moscow, 117556, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6560-2756>; mont76@mail.ru

Ekaterina V. Rebrova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4374-9754>; katrina1987@rambler.ru

Natalya I. Lapidus, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy of the Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2222-836X>; nat_lap@mail.ru

Olga V. Zhukova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0994-2833>; dr_zhukova@mail.ru

Irina V. Stuk, Postgraduate Student of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; stuk_i_v@staff.sechenov.ru

Irina G. Koroleva, Postgraduate Student of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; koroleva_i_g@staff.sechenov.ru