

© Канорский С.Г., 2022
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-7-14

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

С.Г. Канорский

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

В старческом возрасте у больных с ФП сочетаются высокий риск инсульта, кровотечения и смерти, но такие пациенты были недостаточно представлены в рандомизированных клинических исследованиях. Проведены поиск и анализ 4176 литературных источников из баз данных MEDLINE/PubMed и eLIBRARY по ключевым словам «atrial fibrillation», «old age», «older», «elderly», «фибрилляция предсердий», «старческий возраст». В обзор включены важнейшие исследования, отражавшие современные представления о факторах риска развития, осложнениях и лечении ФП в старческом возрасте. Обсуждаются результаты терапии с целью контроля частоты желудочковых сокращений, для контроля синусового ритма при ФП с помощью лекарственных средств и катетерной абляции. Рассматриваются данные исследований предупреждения тромбоэмболических осложнений у больных с ФП путем применения антикоагулянтов и имплантируемых устройств.

Ключевые слова: обзор, фибрилляция предсердий, старческий возраст, лечение, факторы риска, контроль частоты, контроль ритма, катетерная абляция, антикоагулянты, окклюзия ушка левого предсердия

Для цитирования: Канорский С.Г. Фибрилляция предсердий в старческом возрасте: современные возможности лечения. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022;3(1):7-14. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-7-14

Контактное лицо: Канорский Сергей Григорьевич, kanorskysg@mail.ru

ATRIAL FIBRILLATION IN OLD AGE: CURRENT TREATMENT OPTIONS

S.G. Kanorskii

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

In older age, patients with atrial fibrillation (AF) have a high risk of stroke, bleeding, and death, but such patients have been underrepresented in randomized clinical trials. A search and analysis of 4 176 literature sources from the MEDLINE/PubMed and eLIBRARY databases was carried out for the keywords «atrial fibrillation», «old age», «older», «elderly». The review includes the most important studies reflecting the current understanding of risk factors for development, complications and treatment of AF in old age. The results of therapy to control the ventricular rate, to control sinus rhythm in AF with drugs and catheter ablation are discussed. The data of studies on the prevention of thromboembolic complications in patients with AF by the use of anticoagulants and implantable devices are considered.

Keywords: review, atrial fibrillation, old age, treatment, risk factors, rate control, rhythm control, catheter ablation, anticoagulants, left atrial appendage occlusion

For citation: Kanorskii S.G. Atrial fibrillation in old age: current treatment options. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2022;3(1):7-14. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-7-14

Corresponding author: Sergey G. Kanorskii, kanorskysg@mail.ru

Введение

Распространённость фибрилляции предсердий (ФП) увеличивается с возрастом, поэтому количество больных с данной аритмией растёт по мере старения населения планеты [1]. Сообщалось, что у людей в возрасте >80 лет ФП встречается в 10% случаев, но эти данные не учитывают многочисленные невыявленные случаи аритмии. Средний возраст больных, в котором у них впервые диагностируется ФП, составляет примерно 75 лет, что указывает на актуальность исследований ее лечения в старческом возрасте (≥75 лет) [2].

С целью установления современных возможностей и особенностей лечения ФП у больных старческого возраста проведены поиск и анализ литературных источников на английском и русском языках в базах данных MEDLINE/PubMed по ключевым словам «atrial fibrillation», «old age», «older», «elderly» и eLIBRARY по ключевым словам «фибрилляция предсердий», «старческий возраст». Использовались фильтры «clinical trial», «meta-analysis», «randomized controlled trial», «review», «systematic review», «10 years». Для включения в обзор рассматривались исследования любого дизайна, отражавшие современные представления о факторах риска развития, осложнениях и лечении ФП в старческом возрасте. Предпочтение при выборе публикаций отдавали полнотекстовым статьям в рецензируемых журналах, имеющих высокий импакт-фактор. После скрининга 4176 источников литературы отобраны и проанализированы 532 наиболее значимых статьи, доступных в полнотекстовом формате, из них в обзор вошли 59 наиболее цитируемых. В настоящей работе обсуждены современные возможности и ограничения лечения пациентов с ФП старческого возраста.

Факторы риска и возможности профилактики фибрилляции предсердий

Возраст является немодифицируемым фактором риска ФП, однако другие, способствующие развитию этой аритмии факторы в определённой степени поддаются коррекции. К ним относятся избыточная масса тела и ожирение, употребление алкоголя, обструктивное апноэ сна, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиподинамия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек.

В исследовании REVERSE-AF показано, что ожирение ассоциировалось с прогрессированием ФП, а снижение массы тела и интенсивный контроль факторов риска приводили к уменьшению симптомов ФП и обратному развитию

ремоделирования сердца [3]. В продолжающемся рандомизированном контролируемом исследовании LOSE-AF оцениваются преимущества снижения массы тела во влиянии на клиническое течение ФП у пациентов в возрасте от 60 до 85 лет¹.

Больные (n=97 869) из корейской общенациональной базы данных были разделены на три группы в соответствии со статусом потребления алкоголя до и после установления диагноза ФП: не употреблявшие алкоголь (51%), употреблявшие алкоголь в процессе наблюдения (36%) и воздержавшиеся от алкоголя после установления диагноза ФП (13%). В течение пяти лет наблюдения ишемический инсульт диагностировали у 3120 пациентов. Больные, не употреблявшие алкоголь или воздержавшиеся от него, имели более низкий риск инсульта, чем продолжавшие употреблять алкоголь, и такой результат прослеживался в подгруппах людей различного возраста (<65, 65–74 и ≥75 лет) [4].

По данным регистра ORBIT-AF, включавшего 10132 больных с ФП пожилого и старческого возраста, при наличии обструктивного апноэ сна (n=1841) создание постоянного положительного давления в дыхательных путях уменьшало вероятность прогрессирования до постоянной формы аритмии по сравнению с не получавшими такого лечения (относительный риск (ОР) — 0,66; при 95% доверительном интервале (ДИ) — 0,46–0,94; p=0,021) [5].

Вторичный анализ данных исследования Systolic Blood Pressure Intervention Trial, включавший 8022 пациента, показал, что интенсивное снижение артериального давления было связано с уменьшением риска развития ФП (ОР — 0,74 (95%); ДИ — 0,56–0,98; p=0,037), последовательным в заранее определенных возрастных подгруппах <75 лет и ≥75 лет; $p_{\text{взаимодействия}}=0,34$ [6].

Среди 421855 пациентов с сахарным диабетом 2 типа из шведского национального регистра диабета оценивался риск развития ФП в сравнении с 2131223 лицами из общей популяции в период с 2001 по 2013 гг. (возраст примерно 1/4 участников исследования составлял ≥75 лет). Риск возникновения ФП при сахарном диабете 2 типа в целом был на 28% выше, причём при хорошем гликемическом контроле (гликозилированный гемоглобин ≤6,9%) и нормоальбуминурии — всего на 16% выше, но резко возрастал при неудовлетворительном гликемическом контроле и/или альбуминурии. У пациентов в возрасте ≥75 лет с сахарным диабетом 2 типа

¹ ClinicalTrials.gov. Identifier NCT03713775. LOSE-AF: can Weight Loss Help Patients With Atrial Fibrillation? Accessed January 23, 2022. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03713775>.

риск ФП в целом оказался на 21% выше (на 25% у женщин и на 14% у мужчин) [7]. Сообщалось, что современные гипогликемизирующие средства снижают заболеваемость ФП у больных сахарным диабетом 2 типа, но средний возраст участников исследований был <65 лет [8].

В Cardiovascular Health Study показано, что большая средняя дистанция и более высокий темп регулярной ходьбы ассоциировались со снижением риска развития ФП у пожилых людей (средний возраст 73 года), наблюдавшихся в течение 12 лет [9]. Кроме того, у пациентов с ФП увеличение физической активности, по данным опроса, было связано с более низким риском смертности даже в возрасте ≥75 лет [10].

Ишемическая болезнь сердца может способствовать дилатации и ремоделированию предсердий, что повышает риск ФП и ухудшает прогноз [11]. ФП повышает риск инфаркта миокарда (ОР — 1,54 (95%); ДИ — 1,26–1,85) [12], а инфаркт миокарда связан с повышенным риском ФП (ОР — 1,64 (95%); ДИ — 1,38–1,96) [13].

ФП и сердечная недостаточность предрасполагают друг к другу из-за ремоделирования предсердий и развития кардиомиопатии [14]. Приверженность к рекомендованной медикаментозной терапии сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса может снижать риск ФП [15]. В то же время в исследовании SENIORS у пациентов в возрасте >70 лет с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса не наблюдалось существенного позитивного эффекта небиволола в отношении первичной или вторичной профилактики ФП [16].

В метаанализе трёх когортных исследований (n=16 769) хроническая болезнь почек (расчётная скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м) и высокое соотношение альбумин/креатинин в моче ассоциировались с возникновением ФП у пациентов разного возраста (<65 лет, ≥65 лет). В одном из них — Cardiovascular Health Study (средний возраст больных 75 лет) — прослеживалась отчетливая связь между хронической болезнью почек и эпизодами ФП [17].

В старческом возрасте рекомендуются профилактические мероприятия, нацеленные на модификацию факторов риска ФП и её осложнений. Между тем убедительных научных данных в отношении их результативности в старческом возрасте в настоящее время недостаточно [11].

Контроль частоты желудочковых сокращений и контроль синусового ритма

Традиционно у пациентов с ФП старческого возраста врачи выбирают стратегию контроля ча-

стоты желудочковых сокращений, отказываясь от восстановления синусового ритма из-за представлений о неэффективности собственно антиаритмической терапии и отсутствии у нее прогностического преимущества. В рандомизированном исследовании EAST-AFNET 4 (n=2 789) удалось показать прогностическое превосходство стратегии раннего (в пределах года от диагностирования ФП, медиана времени была 36 дней) контроля синусового ритма, но средний возраст пациентов составлял 70 лет [18].

В метаанализе 5 наблюдательных исследований с участием 86926 пациентов с ФП в возрасте от 75 до 92 лет сообщалось об отсутствии существенных различий смертности от всех причин при лечении с целью контроля частоты желудочковых сокращений против терапии для сохранения синусового ритма. Контроль ритма ассоциировался со снижением риска инсульта (ОР — 0,86 (95%); ДИ — 0,80–0,93), но этот результат в значительной степени основывался на данных одного исследования [19].

В итальянском наблюдательном исследовании у госпитализированных в 2008–2014 гг. больных с ФП сравнивали терапию для контроля частоты желудочковых сокращений (n=626; средний возраст — 82 года) с лечением для контроля синусового ритма (n=125; средний возраст — 80 лет). При наблюдении в течение 12 месяцев не обнаруживалось различий между группами в количестве смертельных исходов от сердечно-сосудистых и от всех причин [20].

В ретроспективном датском исследовании у 100935 больных с ФП (средний возраст — 78 лет) в период с 2000 по 2015 гг. оценивали случаи обморока и травмы, связанной с падением, при лечении для контроля частоты желудочковых сокращений или контроля синусового ритма. Суммарный риск обморока или травмы оказался выше (ОР — 1,29 (95%); ДИ — 1,17–1,43) в группе приема антиаритмических препаратов по сравнению с группой монотерапии для контроля частоты желудочковых сокращений. Этот риск был наиболее высок в первые 90 дней лечения, с максимумом в первые две недели, применения антиаритмических препаратов, существенно возрастал при использовании амиодарона [21].

Согласно результатам метаанализа, включавшего 627620 пациентов с ФП, приём дигоксина сопровождался значительным повышением риска смерти (ОР — 1,23 (95%); ДИ: 1,17–1,30; p<0,01) [22]. В исследовании апиксабана ARISTOTLE концентрация дигоксина в сыворотке ≥1,2 нг/мл была связана с повышением смертности на 56% [23].

В небольшом исследовании RATE-AF (n=160; средний возраст — 76 лет) у пациентов с постоянной ФП и симптомами сердечной недостаточности бисопролол и дигоксин оказывали сходное влия-

ние на качество жизни через 6 месяцев. При этом через 12 месяцев в группе дигоксина выявлялся существенно более низкий уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида ($p=0,005$), реже наблюдались побочные эффекты терапии (25% случаев против 64% в группе биспролола; $p<0,001$) [24].

Продолжающаяся дискуссия о связи дигоксина со смертностью обусловлена отсутствием соответствующих крупных хорошо организованных рандомизированных исследований у больных с ФП и различиями ранее сопоставлявшихся популяций пациентов.

Катетерная абляция в левом предсердии может применяться при ФП в пожилом возрасте, особенно если симптомы аритмии сохраняются, несмотря на медикаментозную терапию [25, 26]. В рандомизированном исследовании CABANA с участием 2204 симптомных пациентов с ФП не удалось подтвердить гипотезу о прогностическом превосходстве катетерной абляции в сравнении с терапией антиаритмическими препаратами при проведении стратегии контроля синусового ритма. При медиане периода наблюдения 48,5 месяцев суммарный риск событий первичной конечной точки (смерть, инвалидизирующий инсульт, большое кровотечение или реанимация при внезапной остановке сердца) составлял 8,0% в группе абляции против 9,2% в группе медикаментозной терапии (ОР — 0,86 (95%); ДИ — 0,65–1,15; $p=0,30$) [27]. Катетерная абляция была связана с тенденцией к снижению показателя первичной конечной точки у пациентов в возрасте <65 лет (скорректированный ОР — 0,57 (95%); ДИ — 0,30–1,09) и тенденцией к ее повышению у больных в возрасте ≥75 лет (скорректированный ОР — 1,39 (95%) ДИ: 0,75–2,58) [28].

Ретроспективное обсервационное исследование ($n=587$) показало, что катетерная абляция и поддержание синусового ритма у пациентов в возрасте ≥75 лет были связаны со снижением смертности через год и 5 лет, более низкой частотой кардиоэмболического инсульта по сравнению с больными, которым абляция не проводилась [29]. Нерандомизированный характер подобных исследований повышает вероятность систематической ошибки при выборе пациентов, которых считают кандидатами на абляцию, и убеждает в необходимости надлежащего отбора больных для проведения такой процедуры в старческом возрасте. Среди 4431 пациента с ФП смертельный исход в течение 30 дней после абляции чаще происходил у лиц в возрасте ≥75 лет, чем младше 75 лет (1,4% против 0,5% случаев) [30].

Ретроспективное исследование криобаллоной и радиочастотной катетерной абляции у 305 пациентов с ФП (средний возраст 78 лет) показало аналогичные эффективность в течение 12 меся-

цев (80,5% и 79,4% соответственно; $p=0,72$) и риск перипроцедурных осложнений [31]. В старческом возрасте чаще, чем у более молодых пациентов, требуются абляция триггеров вне лёгочных вен и повторные процедуры катетерной абляции [32].

В небольшом исследовании APAF-CRT ($n=133$) у пациентов с постоянной ФП (средний возраст 72 года) и продолжительностью QRS ≤110 мс абляция атриовентрикулярного узла с бивентрикулярной электрокардиостимуляцией по сравнению с медикаментозной терапией существенно ($p=0,004$) снижала смертность или частоту госпитализации по поводу сердечной недостаточности независимо от их исходной фракции выброса левого желудочка [33].

Предупреждение инсульта и системной эмболии

В последние годы проводятся исследования пользы скрининга бессимптомной ФП с помощью проверки пульса, электрокардиографии, портативных устройств для мониторинга ритма с целью снижения риска инсульта и смертности [34,35]. В рандомизированном исследовании LOOP с участием 6004 лиц без известной ФП (средний возраст — 75 лет) с минимум одним дополнительным фактором риска инсульта антикоагулянтная терапия рекомендовалась при выявлении эпизодов ФП продолжительностью ≥6 минут. При медиане наблюдения 64,5 месяца у 1501 участника работы с имплантируемым петлевым регистратором ФП выявлялась в 3,2 раза чаще по сравнению с группой обычного контроля ($n=4503$), что повлияло на частоту назначения антикоагулянтов (29,7% против 13,1% случаев соответственно), но не обеспечивало значимого снижения риска инсульта/системной эмболии ($p=0,11$) при средней продолжительности наблюдения 39 месяцев [36].

Несмотря на понимание необходимости антикоагулянтной терапии при ФП в старческом возрасте (возраст ≥75 лет добавляет 2 балла риска по шкале CHA₂DS₂-VASc), именно у этой категории пациентов она проводится реже [37], что приводит к увеличению количества ишемических инсультов [38].

Шкалы оценки риска кровотечения недостаточно точно предсказывают его развитие, ни одно исследование не подтвердило их эффективность при использовании прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) [39]. В тексте Американских рекомендаций по ФП [40] не предлагается специальная оценка риска кровотечения, но Европейские рекомендации по ФП [26] предполагают использование для этой цели шкалы HAS-BLED. Подчеркивается, что большое количество баллов при оценке риска по HAS-BLED не должно препятство-

вать использованию антикоагулянтов, потому что пациенты с высоким риском кровотечения подвержены ещё более высокому риску кардиоэмболического инсульта с необратимыми последствиями [41]. Знание модифицируемых факторов риска кровотечения следует использовать для их коррекции [26].

В ряде крупномасштабных работ оценивались эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП пожилого и старческого возраста.

В наблюдательном исследовании (n=8962) антагонисты витамина К снижали смертность больных с ФП в возрасте <75 и ≥75 лет [42]. В свою очередь ППОАК в сравнении с варфарином значительно снижали риск инсульта/системной эмболии вне зависимости от возраста, по данным метаанализа с участием 71683 пациентов с неклапанной ФП (более 1/3 в возрасте ≥75 лет) [43]. При лечении больных с неклапанной ФП в домах престарелых (n=7905; средний возраст — 84 года, средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc 5) наблюдалось снижение смертности у получавших ППОАК по сравнению с принимавшими варфарин [44]. В крупном ретроспективном исследовании у пациентов с неклапанной ФП и сердечной недостаточностью (более 70% в возрасте ≥75 лет) риск инсульта/системной эмболии, массивного кровотечения и серьёзных неблагоприятных кардиальных событий оказался ниже при лечении ППОАК (апиксабан, ривароксабан, дабигатран) по сравнению с варфарином. Приём ривароксабана ассоциировался с большим риском серьёзных кровотечений, чем лечение варфарином, а апиксабан оказался безопаснее дабигатрана и ривароксабана [45]. Субанализ пяти рандомизированных исследований с участием 28135 пациентов с ФП в возрасте >75 лет выявлял превосходство ППОАК по сравнению с варфарином — более высокую эффективность в снижении частоты инсульта/системной эмболии. Внутричерепные кровоизлияния значительно реже регистрировались у пациентов, рандомизированных в группу ППОАК, но частота больших кровотечений была одинаковой. Применение апиксабана ассоциировалось с одновременным значительным уменьшением риска внутричерепного кровотечения (на 66%), большого кровотечения (на 36%) и системной эмболии (на 29%) по сравнению с лечением варфарином [46]. В амбулаторном регистре PINNACLE у 423450 больных с ФП (средний возраст >75 лет) значительно меньше пациентов перенесли внутричерепное кровотечение на фоне лечения ППОАК по сравнению с приемом варфарина. При этом риск больших желудочно-кишечных кровотечений оказался ниже у пациентов, принимавших апиксабан и дабигатран, но был существенно выше у получавших ривароксабан. Отно-

сительные преимущества ППОАК в безопасности сокращались у пациентов в возрасте ≥75 лет [47]. У пациентов с ФП (средний возраст >75 лет), принимавших ППОАК (апиксабан, дабигатран, ривароксабан), лечение дабигатраном и ривароксабаном против терапии варфарином ассоциировалось с более низкой частотой тяжёлых осложнений (смерть, ишемический инсульт, большое кровотечение) только среди нехрупких пациентов, тогда как лечение апиксабаном сопровождалось снижением частоты осложнений у нехрупких, прехрупких и хрупких пациентов [48].

SAFIR-FC — единственное проспективное исследование ППОАК (ривароксабана; n=995) в сравнении с антагонистами витамина К (n=908), все участники которого были в возрасте ≥80 лет, а каждый четвертый больной ≥90 лет [49]. В группе применения ривароксабана наблюдались снижение риска большого (ОР — 0,53 (95%); ДИ — 0,37–0,75; p<0,001), внутримозгового (ОР — 0,38 (95%); ДИ — 0,18–0,82; p<0,05) и фатального кровотечения (ОР — 0,42 (95%); ДИ — 0,18–0,99; p=0,04), тенденция к снижению риска инсульта (ОР: 0,62; 95% ДИ: 0,29–1,33) и общей смертности (ОР — 0,81 (95%); ДИ — 0,65–1,01).

Пациенты с ФП, получавшие ППОАК (апиксабан, дабигатран, ривароксабан), имели более низкий риск переломов костей, обусловленных остеопорозом, по сравнению с больными, применявшими варфарин [50]. Хотя ФП повышает риск деменции и при отсутствии инсульта, последний является основной причиной когнитивного снижения [51]. В ретроспективном корейском исследовании, включавшем 72846 больных с ФП, среди пациентов с инсультом в анамнезе или в возрасте 65–74 лет (но не ≥75 лет) ППОАК снижали риск деменции в сравнении с варфарином [52].

Более широкое в последние годы использование ППОАК у больных с неклапанной ФП отражает их преимущества перед варфарином в эффективности и безопасности в сочетании с удобством и простотой применения за счёт отсутствия необходимости регулярного мониторинга, что особенно важно для пациентов старческого возраста. Больным старше 80 лет может потребоваться снижение дозы ПОАК с учетом массы тела и снижения функции почек [26]. По данным наблюдательных исследований апиксабан оказался наиболее рентабельным и обеспечивавшим наибольшую чистую клиническую выгоду препаратом из группы ППОАК по сравнению с варфарином у пациентов старческого возраста [53, 54]. Однако необходимо отметить, что рандомизированных исследований, непосредственно сравнивавших различные ППОАК, не проводилось.

Чрескожная окклюзия ушка левого предсердия является альтернативным способом защиты от кардиоэмболических осложнений у пациентов

с ФП, которые не переносят пероральные антикоагулянты [25, 26]. В рандомизированном исследовании PREVAIL у больных с ФП (средний возраст 74 года) достигалась не меньшая эффективность окклюдера Watchman (n=269) в сравнении с варфарином (n=138) в профилактике инсульта/системной эмболии, но не в отношении комбинированной конечной точки эффективности (инсульт/системная эмболия, сердечно-сосудистая или необъяснимая смерть) [55]. В проспективном германском регистре LAARGE, включавшем 638 больных с ФП (63% в возрасте ≥ 75 лет), эффективность доступных окклюдирующих устройств достигала 97,6%, в группах ≥ 75 лет и < 75 лет перипроцедурные нежелательные явления регистрировались в 13% и 12% случаев соответственно, но смертность от всех причин за один год была выше у пациентов старческого возраста (13,0% против 7,8%; $p=0,04$), хотя преимущественно наступала от несердечно-сосудистых причин [56]. В ретроспективном исследовании у 351 пациента с ФП не обнаруживалось существенных различий между больными в возрасте ≥ 75 лет и < 75 лет в общей частоте успеха окклюзии ушка левого предсердия и серьезных осложнений, связанных с процедурой, в течение семи дней (смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смерть, инсульт/транзиторная ишемическая атака/системная эмболия, тромбирование устройства, протекание крови по периферии окклюдера) и через два года [57]. Недавно в рандомизированном исследовании PRAGUE-17 у больных с ФП и кардиоэмболией в анамнезе (средний возраст 73 года, средний риск по шкале CHA₂DS₂-VASc — 4,7 балла, по шкале HAS-BLED — 3,1 балла) проводилось сравнение чрескожной окклюзии ушка левого предсер-

дия с помощью устройств Watchman или Amulet (n=201) и лечения ППОАК (n=201; в 95% случаев применялся апиксабан) [58]. При медиане периода наблюдения 3,5 года в группах имплантации окклюдера и лечения ППОАК существенно не различались совокупный риск кардиоэмболических событий (инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия), смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, клинически значимого кровотечения (ОР — 0,81 (95%); ДИ — 0,56–1,18; $p=0,27$; $p_{\text{не меньшей эффективности}}=0,006$), частота инсульта/транзиторной ишемической атаки (ОР — 1,14 (95%); ДИ — 0,56–2,30; $p=0,72$), а риск непроедурных клинически значимых кровотечений был ниже при применении окклюдера (ОР — 0,55 (95%); ДИ — 0,31–0,97; $p=0,039$).

Заключение

Представления о современных возможностях лечения больных с ФП старческого возраста основываются главным образом на подгрупповых анализах результатов рандомизированных исследований, данных ретроспективных когортных исследований и регистров. Исходы отдельных способов лечения пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет могут как соответствовать результатам лечения более молодых больных, так и существенно отличаться от них. Продолжающиеся исследования позволяют внести уточнения в стратегию и тактику ведения больных с ФП старческого возраста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.
2. Wang L, Ze F, Li J, Mi L, Han B, Niu H, et al. Trends of global burden of atrial fibrillation/flutter from Global Burden of Disease Study 2017. *Heart*. 2021;107(11):881-887. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317656.
3. Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, Mehta AB, Elliott AD, Mahajan R, et al. PREVENTion and regReSsive Effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: the REVERSE-AF study. *Europace*. 2018;20(12):1929-1935. DOI: 10.1093/europace/euy117.
4. Lee SR, Choi EK, Jung JH, Han KD, Oh S, Lip GYH. Lower risk of stroke after alcohol abstinence in patients with incident atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2021;42(46):4759-4768. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab315.
5. Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, Kowey PR, Allen LA, Fonarow GC, et al. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation-Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2015;169(5):647-654.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.12.024.
6. Soliman EZ, Rahman AF, Zhang ZM, Rodriguez CJ, Chang TI, Bates JT, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on the Risk of Atrial Fibrillation. *Hypertension*. 2020;75(6):1491-1496. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14766.
7. Seyed Ahmadi S, Svensson AM, Pivodic A, Rosengren A, Lind M. Risk of atrial fibrillation in persons with type 2 diabetes and the excess risk in relation to glycaemic control and renal function: a Swedish cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):9. DOI: 10.1186/s12933-019-0983-1.
8. Li WJ, Chen XQ, Xu LL, Li YQ, Luo BH. SGLT2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):130. DOI: 10.1186/s12933-020-01105-5.
9. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation*. 2008;118(8):800-807. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785626.
10. Proietti M, Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Popescu MI,

- Rasmussen LH, et al. Self-reported physical activity and major adverse events in patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme Pilot Survey on Atrial Fibrillation (EORP-AF) General Registry. *Europace*. 2017;19(4):535-543. DOI: 10.1093/eurpace/euw150.
11. Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY, Ahmed HM, Gopinathannair R, Joglar JA, et al. Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(16):e750-e772. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000748.
 12. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE. 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):1555-1566. DOI: 10.1177/2047487317715769.
 13. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, Stepas KA, Pencina MJ, Moser CB, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000102. DOI: 10.1161/JAHA.112.000102.
 14. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484-492. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614.
 15. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
 16. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26(3):215-225. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi115.
 17. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, Benjamin EJ, de Boer IH, Deo R, et al. eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(9):1386-1398. DOI: 10.2215/CJN.01860217.
 18. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-1316. DOI: 10.1056/NEJMoa2019422.
 19. Depoorter L, Sels L, Deschodt M, Van Grootven B, Van der Linden L, Tournoy J. Clinical Outcomes of Rate vs Rhythm Control for Atrial Fibrillation in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2020;37(1):19-26. DOI: 10.1007/s40266-019-00722-4.
 20. Paciullo F, Proietti M, Bianconi V, Nobili A, Pirro M, Mannucci PM, et al. Choice and Outcomes of Rate Control versus Rhythm Control in Elderly Patients with Atrial Fibrillation: A Report from the REPOSI Study. *Drugs Aging*. 2018;35(4):365-373. DOI: 10.1007/s40266-018-0532-8.
 21. Dalggaard F, Pallisgaard JL, Numé AK, Lindhardt TB, Gislason GH, Torp-Pedersen C, et al. Rate or Rhythm Control in Older Atrial Fibrillation Patients: Risk of Fall-Related Injuries and Syncope. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(10):2023-2030. DOI: 10.1111/jgs.16062.
 22. Vamos M, Erath JW, Benz AP, Lopes RD, Hohnloser SH. Meta-Analysis of Effects of Digoxin on Survival in Patients with Atrial Fibrillation or Heart Failure: An Update. *Am J Cardiol*. 2019;123(1):69-74. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.09.036.
 23. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, et al. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1063-1074. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.060.
 24. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, et al. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(24):2497-2508. DOI: 10.1001/jama.2020.23138.
 25. Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю., Голицын С. П., Голухова Е. З., Горев М. В., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594.
 26. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
 27. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(13):1261-1274. DOI: 10.1001/jama.2019.0693.
 28. Bahnson TD, Giczewska A, Mark DB, Russo AM, Monahan KH, Al-Khalidi HR, et al. Association Between Age and Outcomes of Catheter Ablation Versus Medical Therapy for Atrial Fibrillation: Results from the CABANA Trial. *Circulation*. 2022;145(11):796-864. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055297.
 29. Nademanee K, Amnueypol M, Lee F, Drew CM, Suwannasri W, Schwab MC, et al. Benefits and risks of catheter ablation in elderly patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015;12(1):44-51. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.09.049.
 30. Piccini JP, Sinner MF, Greiner MA, Hammill BG, Fontes JD, Daubert JP, et al. Outcomes of Medicare beneficiaries undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126(18):2200-2207. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.109330.
 31. Ikenouchi T, Nitta J, Nitta G, Kato S, Iwasaki T, Murata K, et al. Propensity-matched comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation for atrial fibrillation in elderly patients. *Heart Rhythm*. 2019;16(6):838-845. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.12.019.
 32. Vermeersch G, Abugattas JP, Varnavas V, De Cocker J, Schwagten B, Sieira J, et al. Efficacy and safety of the second-generation cryoballoon ablation for the treatment of persistent atrial fibrillation in elderly patients. *J Arrhythm*. 2021;37(3):626-634. DOI: 10.1002/joa3.12531.
 33. Brignole M, Pentimalli F, Palmisano P, Landolina M, Quartieri F, Occhetta E, et al. AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial. *Eur Heart J*. 2021;42(46):4731-4739. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab569.
 34. Zink MD, Mischke KG, Keszei AP, Rummey C, Freedman B, Neumann G, et al. Screen-detected atrial fibrillation predicts mortality in elderly subjects. *Europace*. 2021;23(1):29-38. DOI: 10.1093/eurpace/evaa190.
 35. Benjamin EJ, Go AS, Desvigne-Nickens P, Anderson CD, Casadei B, Chen LY, et al. Research Priorities in Atrial Fibrillation Screening: A Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute Virtual Workshop. *Circulation*. 2021;143(4):372-388. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047633.
 36. Svendsen JH, Diederichsen SZ, Højberg S, Krieger DW, Graff C, Kronborg C, et al. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;398(10310):1507-1516. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01698-6.
 37. Gebreyohannes EA, Salter S, Chalmers L, Bereznicki L, Lee

- K. Non-adherence to Thromboprophylaxis Guidelines in Atrial Fibrillation: A Narrative Review of the Extent of and Factors in Guideline Non-adherence. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21(4):419-433. DOI: 10.1007/s40256-020-00457-3.
38. Ekerstad N, Karlsson T, Söderqvist S, Karlson BW. Hospitalized frail elderly patients - atrial fibrillation, anticoagulation and 12 months' outcomes. *Clin Interv Aging*. 2018;13:749-756. DOI: 10.2147/CIA.S159373.
39. Lane DA, Lip GYH. Stroke and bleeding risk stratification in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22(Suppl O):O14-O27. DOI: 10.1093/eurheartj/suaa178.
40. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-132. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
41. Marcucci M, Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Crijns HJ, Iorio A. Stroke and bleeding risk co-distribution in real-world patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Am J Med*. 2014;127(10):979-986.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.003.
42. Lip GY, 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(1):143-150. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007199.
43. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
44. Alcusky M, Tjia J, McManus DD, Hume AL, Fisher M, Lapane KL. Comparative Safety and Effectiveness of Direct-Acting Oral Anticoagulants Versus Warfarin: a National Cohort Study of Nursing Home Residents. *J Gen Intern Med*. 2020;35(8):2329-2337. DOI: 10.1007/s11606-020-05777-3.
45. Amin A, Garcia Reeves AB, Li X, Dhamane A, Luo X, Di Fusco M, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older adults with non-valvular atrial fibrillation and heart failure. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213614. DOI: 10.1371/journal.pone.0213614.
46. Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, Panza JA, Cooper HA. Meta-Analysis of Direct-Acting Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Patients >75 Years of Age. *Am J Cardiol*. 2019;123(12):2051-2057. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.02.060.
47. Wong JM, Maddox TM, Kennedy K, Shaw RE. Comparing Major Bleeding Risk in Outpatients With Atrial Fibrillation or Flutter by Oral Anticoagulant Type (from the National Cardiovascular Disease Registry's Practice Innovation and Clinical Excellence Registry). *Am J Cardiol*. 2020;125(10):1500-1507. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.02.028.
48. Kim DH, Pawar A, Gagne JJ, Bessette LG, Lee H, Glynn RJ, et al. Frailty and Clinical Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Older Adults With Atrial Fibrillation: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021;174(9):1214-1223. DOI: 10.7326/M20-7141.
49. Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, Orvoën G, David JP, Chaussade E, et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107(17):1376-1382. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317923.
50. Lau WCY, Cheung CL, Man KKC, Chan EW, Sing CW, Lip GYH, et al. Association Between Treatment With Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, or Warfarin and Risk for Osteoporotic Fractures Among Patients With Atrial Fibrillation: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(1):1-9. DOI: 10.7326/M19-3671.
51. Proietti M, Recchia A, Riva E, Lucca U, Tettamanti M, Mannucci PM, et al. Relationship between atrial fibrillation and cognitive decline in individuals aged 80 and older. *Eur J Intern Med*. 2017;46:6-10. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.08.010.
52. Lee SR, Choi EK, Park SH, Jung JH, Han KD, Oh S, et al. Comparing Warfarin and 4 Direct Oral Anticoagulants for the Risk of Dementia in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2021;52(11):3459-3468. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033338.
53. Hallinen T, Soini E, Asseburg C, Linna M, Eloranta P, Sintonen S, et al. Cost-Effectiveness of Apixaban versus Other Direct Oral Anticoagulants and Warfarin in the Prevention of Thromboembolic Complications Among Finnish Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2021;13:745-755. DOI: 10.2147/CEOR.S317078.
54. Amin A, Keshishian A, Trocio J, Dina O, Le H, Rosenblatt L, et al. A Real-World Observational Study of Hospitalization and Health Care Costs Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Prescribed Oral Anticoagulants in the U.S. Medicare Population. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(9):911-920. DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.9.911.
55. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):1-12. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.029.
56. Nasasra AE, Brachmann J, Lewalter T, Akin I, Sievert H, Nienaber CA, et al. Comparison in Patients < 75 Years of Age - Versus - Those > 75 Years on One-year-Events With Atrial Fibrillation and Left Atrial Appendage Occluder (From the Prospective Multicenter German LAARGE Registry). *Am J Cardiol*. 2020;136:81-86. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.09.017.
57. Yu J, Chen H, Post F, Muenzel M, Keil T, Hou CR, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure in non-valvular atrial fibrillation in patients over 75 years. *Heart Vessels*. 2019;34(11):1858-1865. DOI: 10.1007/s00380-019-01428-8.
58. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. 4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(1):1-14. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.10.023.

Информация об авторе

Канорский Сергей Григорьевич, — д.м.н, проф., заведующий кафедрой терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID 0000-0003-1510-9204, kanorskysg@mail.ru

Information about the author

Sergey G. Kanorskii — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0003-1510-9204, kanorskysg@mail.ru

Получено / Received: 25.01.2022

Принято к печати / Accepted: 07.02.2022