

Прямые пероральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий в возрасте 75 лет и старше: баланс эффективности и безопасности

В.В. ФОМИН, А.А. СВИСТУНОВ, Д.А. НАПАЛКОВ, А.А. СОКОЛОВА, М.А. ГАБИТОВА

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее распространенных в популяции нарушений ритма сердца. Исследователи давно выявили прямую зависимость роста заболеваемости от возраста пациента. Одним из наиболее сложных вопросов клинической практики у пациентов с ФП является назначение антикоагулянтной терапии у так называемых очень пожилых пациентов — возраст 75 лет и старше, когда возраст сам является фактором риска развития как тромбозных, так и геморрагических осложнений при назначении антикоагулянтов вне зависимости от механизма действия последних. Однако научных данных, касающихся лечения и профилактики тромбозных осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста с ФП, крайне мало и зачастую они неинформативны. Проанализированы данные Европейского регистра фибрилляции предсердий EORP-AF pilot registry, а также данные рандомизированных клинических исследований RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и AVERROES с тем, чтобы выявить наиболее безопасный и эффективный антикоагулянт для назначения пациентам пожилого возраста (старше 75 лет). На основании анализа данных литературы авторами предложен алгоритм выбора антикоагулянта у пациентов старше 75 лет, основанный на клинических характеристиках.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, апиксабан, дабигатран, ривароксабан, прямые пероральные антикоагулянты, антагонисты витамина К.

Direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients aged 75 years or older: Efficacy and safety balance

V.V. FOMIN, A.A. SVISTUNOV, D.A. NAPALCOV, A.A. SOKOLOVA, M.A. GABITOVA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common heart rhythm disorders in the population. Researchers revealed a direct relationship between their incidence and a patient's age long ago. One of the most challenging issues of clinical practice in patients with AF is anticoagulant therapy used in the so-called very elderly patients aged 75 years and older when age itself is a risk factor for developing both thromboembolic and hemorrhagic events due to anticoagulants, regardless of the mechanism of action of the latter. However, scientific data regarding the treatment and prevention of thromboembolic events in elderly and senile patients with AF are very scarce and often uninformative. The data from the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot) and the randomized clinical studies RELY, ROCKET AF, ARISTOTLE, and AVERROES were analyzed to identify the most safe and most effective anticoagulant for elderly patients (over 75 years). Relying on the analyses of literature data, the authors propose an algorithm based on clinical characteristics for choosing the anticoagulant for patients older than 75 years.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulant therapy, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, direct oral anticoagulants, vitamin K antagonists.

АГ — артериальная гипертензия
АСК — ацетилсалициловая кислота
АТТ — антитромботическая терапия
ППАК — прямые пероральные антикоагулянты

ФП — фибрилляция предсердий
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ — электрокардиограмма

Фибрилляция предсердий (ФП) занимает одну из лидирующих позиций в структуре нарушений ритма сердца: она встречается примерно у 2% взрослого населения Российской Федерации и, по мнению ведущих экспертов, к 2050 г. ее частота увеличится в 2 раза [1, 2]. Аналогичные тенденции наблюдаются и в США [3]. Тем не менее реальное число пациентов, страдающих данным нарушением ритма, скорее всего значительно больше, что связано с ее зачастую бессимптомным течением, а также с нежеланием пациентов обращаться за медицинской помощью при наличии слабовыраженных симптомов [4].

Структура заболеваемости ФП неоднородна: среди лиц моложе 40 лет она обнаруживается у 0,4%, в то время как у более пожилых пациентов — гораздо чаще (у лиц старше 80 лет частота выявления колеблется от 5 до 15%) [2]. Возможно, это результат возрастной изоляции миокарда предсердий, возникающей у пожилых, а также увеличения числа заболеваний, создающих субстрат для развития аритмии (артериальная гипертензия — АГ, структурные поражения миокарда, прежде всего проводящей системы, различной этиологии, хроническая сердечная недостаточность — ХСН). За последние 20 лет частота диа-

гностики ФП увеличилась на 13% [2]. Можно предположить, что это связано с более частым применением холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ), данные которого позволяют судить о наличии аритмии более определенно, чем анализ стандартной ЭКГ.

Данные наблюдательных исследований. Одним из наиболее сложных вопросов при определении тактики ведения пациентов с ФП является назначение антикоагулянтной терапии у так называемых очень пожилых пациентов — возраст 75 лет и старше. В этом случае возраст сам является фактором риска развития как тромбоемболических, так и геморрагических осложнений при назначении антикоагулянтов вне зависимости от механизма действия последних. Это связано с целым рядом факторов, которые наглядно продемонстрированы в ходе европейского регистра по ФП EORP-AF pilot registry [5].

В данный регистр вошли 3119 пациентов из 9 европейских стран, из числа которых 1051 (33,7%) в возрасте 75 лет и старше. Клинические различия между пациентами моложе и старше 75 лет представлены в табл. 1. Как видно из представленных данных, пациенты с ФП старше 75 лет (по сравнению с более молодыми лицами) достоверно чаще имели сопутствующую патологию (ХСН, хроническая болезнь почек, ИБС, ХОБЛ, АГ, транзиторные ишемические атаки в анамнезе, клапанные поражения сердца), более низкий уровень гемоглобина по разным причинам, а также более высокий риск развития как тромбоемболических, так и геморрагических осложнений. Это вновь заставляет клиницистов задумываться над тем, что эту группу пациентов нельзя лишать антикоагулянтной терапии, однако проводить ее следует с большой осторожностью.

В табл. 2 представлены различия в анти тромботической терапии (АТТ), отмечающиеся в данных возрастных группах. В первую очередь обращает внимание, что всего 2–4,5% пациентов с ФП в Европе находятся без АТТ. К сожалению, в России, по данным различных региональных регистров, этот показатель составляет 15–30%. Следует также отметить, что в группе очень пожилых больных (старше 75 лет) назначение дабигатрана происходит достоверно реже, а ацетилсалициловой кислоты (АСК), клопидогрела и их комбинации — достоверно чаще. Это, по-видимому, можно объяснить «верой» терапевтов и кардиологов в большую безопасность антиагрегантов по сравнению с антикоагулянтами, хотя в ходе единственного прямого сравнения апиксабана и АСК в исследовании AVERROES у пациентов с неклапанной ФП продемонстрирована одинаковая частота развития выраженных кровотечений в случае применения обеих схем лечения, что сопровождалось с меньшей (в 2 раза!) эффективностью АСК для профилактики инсультов.

Сведения об авторах:

Свиштунов Андрей Алексеевич — д.м.н., проф., проректор по инновационной политике и международной деятельности, чл.-корр. РАН

Напалков Дмитрий Александрович — д.м.н., проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета

Соколова Анастасия Андреевна — к.м.н., асс. каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета

Габитова Мария Александровна — асс. каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета

Таблица 1. Различия клинических характеристик между возрастными группами до 75 лет и 75 лет и старше у пациентов с ФП по данным регистра EORP-AF

| Клиническая характеристика | <75 лет | 75 лет и старше | p |
|--|---------|-----------------|---------|
| Мужчины | 64,8 | 49,4 | <0,0001 |
| ФП — основной диагноз | 66,2 | 48,2 | <0,0001 |
| ХСН | 43,4 | 55 | <0,0001 |
| ХБП | 9 | 21,3 | <0,0001 |
| ХОБЛ | 8,7 | 15,5 | <0,0001 |
| ИБС | 31 | 46,5 | <0,0001 |
| Геморрагические осложнения в анамнезе | 4,8 | 8 | 0,0004 |
| АГ | 67,2 | 77,5 | <0,0001 |
| Транзиторные ишемические атаки в анамнезе | 3,2 | 5,9 | 0,0003 |
| Клапанные поражения сердца | 58,2 | 73,2 | <0,0001 |
| Оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ 2 балла и более | 44,5 | 91,3 | <0,0001 |
| Оценка по шкале HAS-BLED 3 балла и более | 9 | 24 | <0,0001 |
| Уровень гемоглобина, г/дл | 14,0 | 12,9 | <0,0001 |

Примечание. Здесь и в табл. 2: данные представлены в процентах. ХБП — хроническая болезнь почек; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Таблица 2. Различия в АТТ, назначаемой на практике в возрастных группах до 75 лет и 75 лет и старше у пациентов с ФП по данным регистра EORP-AF

| Вариант АТТ | <75 лет | 75 лет и старше | p |
|----------------------------|---------|-----------------|---------|
| Без АТТ | 4,5 | 2 | <0,0001 |
| Пероральные антикоагулянты | 82,8 | 76,7 | 0,0012 |
| АВК | 73,7 | 70,7 | нд |
| Дабигатран | 8 | 4,8 | 0,0097 |
| Ривароксабан | 1,3 | 1,7 | 0,5035 |
| АСК | 31,1 | 42,8 | <0,0001 |
| Клопидогрел | 11,3 | 17,5 | 0,0001 |
| АСК/клопидогрел | 8,2 | 11,9 | 0,007 |

При анализе факторов, влияющих на летальность у европейских пациентов с ФП, показано, что возраст 75 лет и старше в 2,14 раза ($p < 0,0001$) увеличивает вероятность смертельного исхода. Кроме того, любая тяжелая сопутствующая ФП патология, в частности наличие ХБП, также повышает летальность в 2,84 раза ($p < 0,0001$). В данном регистре впервые отмечено, что наличие малых кровотечений в анамнезе, которым ранее не придавалось особого значения ни в ходе рандомизированных клинических исследований, ни при анализе баз данных клинической практики, также является независимым фактором риска летальных исходов, повышая его в 2,37 раза

Контактная информация:

Фомин Виктор Викторович — д.м.н., проф., проректор по лечебной работе, зав. каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета, чл.-корр. РАН; e-mail fomin_vic@mail.ru

($p=0,0024$). Это может быть связано с неполноценной диагностикой нарушений системы гемостаза, что требует дальнейших исследований в данной области.

Данные рандомизированных клинических исследований. Несмотря на то что наиболее изученным пероральным антикоагулянтом у пациентов с ФП остается варфарин, во всех ключевых исследованиях с прямыми пероральными антикоагулянтами (ППАК) в возрастной группе 75 лет и старше эффективность, а главное, безопасность терапии варфарином достоверно уступает аналогичным показателям при лечении ППАК. Прямых сравнительных исследований в данной возрастной группе у пациентов с ФП нет, однако опубликованы субанализы исследований RE-LY (дабигатран в дозах 150 мг 2 раза в сутки и 110 мг 2 раза в сутки по сравнению с варфарином), ROCKET AF (ривароксабан по сравнению с варфарином), ARISTOTLE (апиксабан по сравнению с варфарином) и AVERROES (апиксабан по сравнению с АСК), отвечающие на ряд вопросов [6–8].

Необходимо уточнить, что в соответствии с протоколом возраст сам являлся поводом для обязательного снижения дозы в следующих случаях: для дабигатрана — переход с дозы 150 мг 2 раза в сутки на 110 мг 2 раза в сутки в возрасте 80 лет и старше, а также 75 лет и старше при наличии высокого риска развития геморрагических осложнений; для апиксабана — переход с дозы 5 мг 2 раза в сутки на 2,5 мг 2 раза в сутки в возрасте 80 лет и старше при наличии 1 из 2 дополнительных критериев (масса тела <60 кг или повышенный уровень креатинина в сыворотке крови). Дозу ривароксабана уменьшали только при выявлении сниженного клиренса креатинина <50 мл/мин, но не в связи с возрастом пациента как с таковым.

В 2013 г. опубликованы результаты однофакторного субанализа 3 контролируемых исследований, в котором фактором отбора пациентов в группу ФП послужил именно возраст 75 лет и старше [9]. В табл. 3 представлены данные о влиянии дабигатрана, ривароксабана и апиксабана на риск развития мозгового инсульта и больших кровотечений в группах больных с ФП в возрасте ≥ 75 лет.

Тем не менее данные представленного в табл. 3 субанализа имеют ограничения для интерпретации. Во-первых, прямых сравнений ППАК между собой не проводилось, поэтому можно говорить только о преимуществе различных препаратов над варфарином. Таким образом, апиксабан у пациентов в возрастной группе 75 лет и старше достоверно лучше варфарина по эффективности и безопасности, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки лучше по эффективности, а ривароксабан в данной когорте пациентов не имеет никаких преимуществ по сравнению с варфарином. Во-вторых, это однофакторный анализ, и

при добавлении вклада других клинических характеристик ситуация может значительно измениться. Так, апиксабан может по крайней мере частично утрачивать свою безопасность у пациентов с сахарным диабетом, а сниженные дозы дабигатрана у пациентов старше 75 лет до 110 мг 2 раза в сутки, наоборот, повышает его безопасность в отношении желудочно-кишечных осложнений.

Подходы к выбору ППАК у пациентов с ФП в возрасте >75 лет. Общеизвестного подхода к выбору ППАК у пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет пока не разработано. Главным вопросом, интересующим как клинических исследователей, так и врачей стал следующий: какой препарат из группы ППАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) обладает максимально сбалансированным профилем эффективность/безопасность, защищая пациента от возможного инсульта и в то же время, минимизируя риск развития больших и малых кровотечений? Результатом всех исследований, в которых ППАК сравнивались с антагонистами витамина К (в частности, варфарином), стало уверенное преимущество первого класса препаратов по балансу эффективность/безопасность у пациентов данной категории. При выборе между дабигатраном, ривароксабаном и апиксабаном у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в клинике факультетской терапии им. В.Н. Виноградова Университетской клинической больницы №1 ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России мы используем следующий подход.

Препараты первого ряда. Апиксабан 5 мг (или 2,5 мг) 2 раза в сутки и дабигатран 110 мг 2 раза в сутки.

Выбор в пользу дабигатрана осуществляется при более высоком риске развития инсульта и умеренном риске кровотечений, а также у пациентов с сахарным диабетом со сниженной функцией почек. Выбор в пользу апиксабана осуществляется при высоком и очень высоком риске развития геморрагических осложнений (4 балла и более по шкале HAS-BLED). Необходимо отметить, что сниженная доза дабигатрана (в отличие от сниженной дозы апиксабана) хорошо изучена в исследовании RE-LY на более чем 7000 пациентах, в то время как данные по сниженной дозе апиксабана в исследовании ARISTOTLE получены на менее чем 500 пациентов, которым она была назначена.

Препарат второго ряда. Ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки.

Несмотря на то что снижение дозы ривароксабана не зависит от возраста, мы обращаем внимание клиницистов на то, что у большинства очень пожилых пациентов имеется сниженный клиренс креатинина, а это обуславливает необходимость учета этого фактора и назначения дозы 15 мг 1 раз в сутки. К сожалению, как и в случае с апикса-

Таблица 3. Эффективность и безопасность ППАК по сравнению с варфарином у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше по результатам субанализа исследований RE-LY, ROCKET AF и ARISTOTLE

| Препарат | Доза | Число пациентов в возрасте 75 лет и старше | Отношение шансов (95% доверительный интервал) | |
|--------------|---------------|--|---|--------------------------------|
| | | | для риска развития инсульта | для риска больших кровотечений |
| Дабигатран | 150 мг 2 раза | 7258 | 0,67 (от 0,49 до 0,90) | 1,18 (от 0,98 до 1,42) |
| | 110 мг 2 раза | | 0,88 (от 0,66 до 1,17) | 1,01 (от 0,83 до 1,23) |
| Ривароксабан | 20 мг 1 раз | 6229 | 0,88 (от 0,75 до 1,03) | 1,04 (от 0,90 до 1,20) |
| Апиксабан | 5 мг 2 раза | 5678 | 0,79 (от 0,65 до 0,95) | 0,69 (от 0,60 до 0,80) |

баном, отдельно данная доза на большой популяции пациентов не изучалась, но снижение дозы может быть возможным подходом для снижения риска желудочно-кишечных кровотечений, отмечающихся при применении ривароксабана в большей степени, чем других ППАК, в данной возрастной группе больных.

Препараты третьего ряда. Варфарин с поддержанием целевого международного нормализованного отношения (2,0–3,0 или 2,0–2,5). При невозможности назначения ППАК и недостижения целевых дозировок на варфарине (либо наличии в анамнезе тяжелых кровотечений на фоне варфарина) в виде отдельных клинических наблюдений мы используем профилактические дозы эноксапарина. При этом следует отметить, что это противоречит всем существующим рекомендациям и крайне затруднительно в амбулаторных условиях. Подобный подход может рассматриваться лишь как приме-

няемый в течение короткого периода времени или как «терапия отчаяния» [10].

В клинике факультетской терапии им. В.Н. Виноградова в 2017 г. начался регистр пациентов с ФП неклапанной этиологии, в который включаются только пациенты старше 75 лет. Задачами регистра являются оценка эффективности и безопасности терапии ППАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан), степень соблюдения пациентами схемы назначенного лечения и состояния системы гемостаза, потенциально предрасполагающих к тромбозам и геморрагическим осложнениям, при длительном наблюдении за данной группой пациентов. Организация и проведения аналогичных регистров на базе других центров Российской Федерации позволит сформировать общую информационную базу с тем, чтобы отработать максимально сбалансированную тактику ведения больных данной когорты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. *Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий*. ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН». М.; 2012.
2. Рекомендации. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российское кардиологическое общество, Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов. М.; 2012.
3. Paul A Heidenreich, Penelope Solis, Mark Estes III NA, Gregg C Fonarow, Corrine Y Jurgens, Joseph E Marine, David D McManus, Robert L McNamara. FACC — ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Atrial Fibrillation or Atrial Flutter *J Am Coll Cardiol*. 2016. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.521
4. EHRA PRACTICAL GUIDE / Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation / Updated European Heart Rhythm Association, European society of cardiology — Europace. doi:10.1093/europace/euv309
5. Lip GYH, Laroche C, Popescu MI, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, Darabantiu D, Crijns HJGM, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP and Borani G. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: One Year Follow-up of the EUROobservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot Registry). *Eur Heart J*. 2014;35:3365–3376.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular AF. *N Engl J Med*. 2011;365:883–891.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with AF. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992.
8. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with AF. *N Engl J Med*. 2011;364:806–817.
9. Ng KH, Hart RG, Eikelboom JW. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation: role of novel oral anticoagulants. *Cardiol Ther*. 2013;2:135–149.
10. Напалков Д.А., Соколова А.А. Алгоритм индивидуального выбора нового перорального антикоагулянта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на основе имеющейся доказательной базы. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;34:24–30.

Поступила 20.02.2017