

# ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ВОЗМОЖНОСТИ АПИКСАБАНА

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2020-138-146

УДК 616-08-035

*Воробьева Н.М., Ткачева О.Н.*

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

## Резюме

В обзорной статье обсуждаются возможности применения одного из пероральных антикоагулянтов прямого действия – апиксабана – для профилактики инсульта и/или системных эмболий у пожилых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Рассмотрены результаты рандомизированных клинических исследований с участием апиксабана – ARISTOTLE и AVERROES, включая анализ подгрупп у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет и  $\geq 80$  лет – в ARISTOTLE,  $\geq 75$  лет и  $\geq 85$  лет – в AVERROES. Исследования показали, что пациенты пожилого возраста получают больше преимуществ от назначения апиксабана, нежели варфарина (в ARISTOTLE) или ацетилсалициловой кислоты (в AVERROES). Также рассмотрены результаты двух ретроспективных наблюдательных исследований, подтверждающие благоприятный профиль эффективности и безопасности апиксабана у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике, и основные положения консенсусного документа FORTA, целью которого является индивидуализация лечения пожилых пациентов на основании клинических характеристик больного.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; пожилой пациент; антикоагулянты; апиксабан; варфарин

**Для цитирования:** Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ВОЗМОЖНОСТИ АПИКСАБАНА. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 2: 138–146.

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2020-138-146

## PREVENTION OF STROKE IN ELDERLY PATIENTS WITH A TRIAL FIBRILLATION: POSSIBILITIES OF APIXABAN

*Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N.*

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia

## Abstract

In review article, we discuss the opportunity of use of one of the direct oral anticoagulants – apixaban – for prevention of stroke and/or systemic embolism in elderly patients with non-valvular a trial fibrillation. We consider results of randomized clinical trials of apixaban – ARISTOTLE and AVERROES, including the subgroups analysis in patients in the age of  $\geq 75$  years and  $\geq 80$  years – in ARISTOTLE,  $\geq 75$  years and  $\geq 85$  years – in AVERROES. These studies have shown that elderly patients had more benefit from apixaban administration than warfarin (in ARISTOTLE) or acetylsalicylic acid (in AVERROES). The results of two retrospective observational studies confirming the favorable profile of apixaban effectiveness and safety in elderly patients with a trial fibrillation in real clinical practice, and the main provisions of the consensus document FORTA, the purpose of which is to individualize treatment of elderly patients based on clinical characteristics of the patient, are also considered.

**Keywords:** a trial fibrillation; elderly patient; anticoagulants; apixaban; warfarin

**For citation:** Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS IN ELDERLY PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 2: 138–146.

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2020-138-146

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение ритма сердца у лиц пожилого и старческого возраста, которое связано с повышенной заболеваемостью и смертностью от кардиоэмболического инсульта и/или системных эмболий (СЭ). При этом пожилой возраст является самым значимым фактором риска возникновения ФП. Так, если у лиц в возрасте 50–59 лет риск развития ФП принять равным 1,0, то при увеличении возраста на одну декаду (60–69 лет) риск повышается почти в 5 раз (относительный риск (ОР) 4,98; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,49–7,10), а у лиц возрастной категории 80–89 лет – в 9 раз (ОР 9,33; 95% ДИ 6,68–13,0) [1]. По сравнению с возрастом, уровень риска возникновения ФП при наличии других факторов, хронических заболеваний и состояний существенно ниже. Например, курение увеличивает риск ФП в 2 раза (ОР 2,05; 95% ДИ 1,71–2,47), а наличие сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ), ожирения и хронической сердечной недостаточности (ХСН) – на 25%, 32%, 37% и 43% соответственно [1].

По имеющимся данным [2, 3], распространенность ФП составляет менее 0,1% у лиц в возрасте до 55 лет и 9–10% – у пациентов старше 80 лет. По результатам собственного исследования, частота встречаемости ФП среди 283 пациентов в возрасте 75–98 лет (средний возраст 87 лет; 25% мужчин), проживающих в г. Москве и Московской области, была 27%. Пациентов включали в исследование в период с 2011 г. по 2013 г. Проспективное наблюдение показало, что у больных ФП (n=76) 5-летняя смертность от любых причин составила 58%, при этом ни один из них не принимал пероральные антикоагулянты. Многофакторный анализ обнаружил, что ФП, наряду с возрастом  $\geq 85$  лет и хронической анемией, является независимым предиктором 5-летней смертности у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет и увеличивает риск смерти почти в 3 раза (ОР 2,87; 95% ДИ 1,94–4,26;  $p < 0,001$ ).

Для профилактики инсульта/СЭ при неклапанной ФП используют пероральные антикоагулянты: антагонист витамина К (АВК) варфарин и так называемые «не-АВК» пероральные антикоагулянты (или пероральные антикоагулянты прямого действия – ППОАК), к которым относят 4 препарата: дабигатрана этексилат (далее – дабигатран), ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (последний в нашей стране не зарегистрирован). Несмотря на то, что эффективность антикоагулянтной терапии в отношении профилактики инсульта/СЭ и смерти при ФП сомнений не вызывает, многие пожилые пациенты тем не менее не получают антикоагулянты даже при отсутствии явных противопоказаний. Основными причинами незначения антикоагулянтов пациентам пожилого возраста считаются более высокий, чем у лиц молодого и среднего возраста, риск геморрагических

осложнений, синдром старческой астении, когнитивные нарушения и деменция, высокий риск падений и связанная с ним опасность внутричерепного кровоизлияния.

Возможности использования ППОАК при неклапанной ФП были изучены в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) III фазы: дабигатран – в RE-LY [4], ривароксабан – в ROCKET-AF [5], апиксабан – в ARISTOTLE [6], в которых каждый из ППОАК сравнили с варфарином. Исследования показали, что эффективность ППОАК в предотвращении инсульта/СЭ либо не уступает, либо превосходит таковую варфарина, а риск большого кровотечения сопоставим или ниже, чем при лечении варфарином, при этом все ППОАК снижали риск геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния.

В каждом из этих РКИ участвовало значительное количество пожилых пациентов, доля которых варьировала от 31% до 44% от общего числа участников, а суммарная численность превысила 19 000 человек. В каждом исследовании исходно был запланирован анализ эффективности и безопасности ППОАК в зависимости от возраста. Во всех РКИ [7] у пациентов старше 75 лет частота инсульта/СЭ и большого кровотечения оказалась выше, чем у больных в возрасте  $< 75$  лет.

В исследование ARISTOTLE [6] включили 18 201 пациента (средний возраст 70 лет; средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> 2,1). Апиксабан применяли в дозе 5 мг 2 раза в день; сниженную дозу 2,5 мг 2 раза в день назначали при наличии любых двух из трех критериев: возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\leq 60$  кг, креатинин сыворотки  $\geq 1,5$  мг/дл ( $\geq 133$  мкмоль/л). Терапия апиксабаном была ассоциирована со снижением риска инсульта/СЭ на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,95;  $p = 0,01$ ) и большого кровотечения на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,60–0,80;  $p < 0,001$ ) по сравнению с варфарином. В отличие от исследований RE-LY и ROCKET-AF, в ARISTOTLE также было отмечено снижение риска смерти от всех причин на 11% (ОР 0,89; 95% ДИ 0,80–0,998;  $p = 0,047$ ).

Среди 18,201 участника исследования ARISTOTLE 5,471 человек (30%) были моложе 65 лет, 7,052 (39%) пациентов относились к возрастной категории 65–74 года и 5,678 (31%) были старше 75 лет, в т. ч. 2,436 пациентов в возрасте  $\geq 80$  лет (13% от общего количества участников; 2,352 человека в возрасте 80–89 лет и 84 – в возрасте  $\geq 90$  лет; самому старшему пациенту было 100 лет). Основные характеристики пациентов в зависимости от возрастной подгруппы представлены в таблице 1 [8].

Как следует из таблицы 1, среди пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет было больше женщин, у них чаще выявляли нарушение функции почек (клиренс креатинина  $< 50$  мл/мин), была выше частота предшествующих ишемических и геморрагических

осложнений, а также падений в течение предшествующего года, но ниже распространенность АГ, ХСН и СД по сравнению с пациентами моложе 75 лет. Риск инсульта и кровотечения с возрастом увеличивался и был выше у пациентов старше 75 лет. Так, сумма баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> ≥3 была выявлена у 20,1% пациентов <65 лет и почти у половины (48,5%) пациентов ≥75 лет. Сумма баллов по шкале HAS-BLED ≥3 была обнаружена всего у 5,3% пациентов <65 лет и у 33,7% пациентов ≥75 лет.

Сниженную дозу апиксабана (2,5 мг 2 раза в день) получали 19 пациентов в возрасте <65 лет, 22 пациента в возрасте 65–74 года и 790 пациентов старше 75 лет (14% от общего количества пациентов в возрасте ≥75 лет, причем подавляющее большинство (n=766) из них были старше 80 лет).

Результаты исследования ARISTOTLE подтвердили, что, вне зависимости от принимаемого перорального антикоагулянта, пожилые пациенты имеют более высокий риск любых неблагоприятных событий. Так, ежегодная частота инсульта/СЭ составила 0,93% у пациентов моложе 65 лет, 1,49% – у больных в возрасте 65–74 года и 1,86% – у пациентов ≥75 лет (р для тренда <0,001). Показатели общей смертности также увеличивались с возрастом: 2,65%/год – у больных <65 лет, 3,06%/год – у пациентов в возрасте 65–74 года и 5,69%/год – у пациентов ≥75 лет (р для тренда <0,001). Ежегодная частота большого кровотечения составила 1,34%, 2,40% и 4,24% для пациентов возрастных групп <65 лет, 65–74 года и ≥75 лет (р для тренда <0,001), а частота внутричерепного кровоизлияния – 0,33%, 0,53% и 0,85% соответственно (р для тренда <0,001).

При этом пациенты пожилого возраста получали больше преимуществ от назначения апиксабана, нежели варфарина (Таблица 2). Так, по сравнению с варфарином терапия апиксабаном снижала риск инсульта/СЭ на 28% у пациентов в возрасте 65–74 года и на 29% – старше 75 лет; риск большого кровотечения – на 29% и 36% соответственно. Риск любого кровотечения в группе апиксабана оказался ниже, чем в группе варфарина, у пациентов всех возрастных подгрупп: у больных моложе 65 лет – на 27%, у пациентов в возрасте 65–74 года – на 30%, у лиц старше 75 лет – на 29%. Риск внутричерепного кровоизлияния у получавших апиксабан был ниже на 65% в возрастной подгруппе 65–74 года и на 66% – старше 75 лет, однако следует отметить, что у больных моложе 65 лет ежегодная частота внутричерепного кровоизлияния была очень низкой в обеих группах (0,31% в группе апиксабана против 0,35% в группе варфарина; ОР 0,87; 95% ДИ 0,43–1,74), поэтому эффективность антикоагулянтов у этих пациентов оказалась сопоставимой. Оценка чистой клинической выгоды (суммарная частота инсульта/СЭ, большого кровотечения и смерти от всех причин) также указывает на преимущества апиксабана у пациентов в возрасте

65–74 года и старше 75 лет: по сравнению с варфарином снижение риска любых неблагоприятных событий составило 21% и 18% соответственно. Сравнительный анализ показал, что профиль эффективности и безопасности апиксабана не зависел от возраста (значения р для взаимодействия при сравнении трех возрастных подгрупп варьировали от 0,11 до 0,94 и не были статистически значимыми).

Эффективность и безопасность апиксабана и варфарина у пациентов старше 80 лет (n=2,436) проанализировали отдельно. При этом ежегодная частота инсульта/СЭ составила 1,90% в группе варфарина и 1,53% в группе апиксабана (ОР 0,81; 95% ДИ 0,51–1,29), большого кровотечения – 5,41% в группе варфарина и 3,55% в группе апиксабана (ОР 0,66; 95% ДИ 0,48–0,90), внутричерепного кровоизлияния – 1,32% в группе варфарина и 0,47% в группе апиксабана (ОР 0,36; 95% ДИ 0,17–0,77), т. е. при сопоставимой с варфарином эффективности апиксабан оказался более безопасным антикоагулянтом и снижал риск большого кровотечения на 34%, а риск внутричерепного кровоизлияния на 64%. Таким образом, результаты анализа подгрупп исследования ARISTOTLE свидетельствуют о благоприятном профиле эффективности и безопасности апиксабана у пожилых пациентов, в т. ч. старше 80 лет.

В 2018 г. стали доступны результаты субанализа исследования ARISTOTLE у пациентов с падениями в анамнезе [9]. Среди 18,201 участников исследования ARISTOTLE у 16,491 имелась информация о падениях в анамнезе: 753 пациента с эпизодами падений в течение предшествующего года и 15,738 человек без падений в анамнезе. Пациенты с падениями в анамнезе были старше, среди них было больше женщин, у них была выше распространенность цереброваскулярной болезни, деменции, депрессии, СД, ХСН, остеопороза и переломов в анамнезе, а также выше сумма баллов по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED, чем у пациентов без падений в анамнезе. У пациентов с падениями в анамнезе риск смерти оказался выше на 70% (ОР 1,70; 95% ДИ 1,36–2,14; р<0,001), риск большого кровотечения – на 39% (ОР 1,39; 95% ДИ 1,05–1,84; р=0,02), внутричерепного кровоизлияния – на 87% (ОР 1,87; 95% ДИ 1,02–3,43; р=0,044) при схожем риске ишемического инсульта/СЭ и геморрагического инсульта. В целом эффективность и безопасность апиксабана и варфарина у пациентов с падениями в анамнезе оказались сопоставимыми, однако апиксабан обнаружил преимущества перед варфарином в снижении риска любого кровотечения на 35% и внутричерепного кровотечения – на 81% (Таблица 3).

Апиксабан – единственный из ППОАК, изученный у пациентов с неклапанной ФП в двух РКИ III фазы – ARISTOTLE и AVERROES. В отличие от ARISTOTLE, в исследовании AVERROES

[10] принимали участие пациенты, имеющие противопоказания или отказывающиеся от приема варфарина, которым назначали либо апиксабан 5 мг 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день при наличии двух из трех критериев: возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\leq 60$  кг, креатинин сыворотки  $\geq 133$  мкмоль/л), либо ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозах 81–324 мг/сут. Как и в других РКИ с ППОАК, пропорция пожилых пациентов в AVERROES оказалась существенной, поэтому это исследование предоставляет дополнительную информацию по эффективности и безопасности апиксабана у лиц пожилого возраста, укрепляя тем самым доказательную базу препарата. Всего в AVERROES включили 5,599 пациентов (средний возраст 70 лет; средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> 2,0), в т. ч. 1,898 (34%) старше 75 лет.

Исследование было прекращено досрочно из-за несомненных преимуществ апиксабана: у всех больных снижение риска инсульта/СЭ составило 55% (ОР 0,45; 95% ДИ 0,32–0,62;  $p < 0,001$ ) при сопоставимом с АСК риске большого кровотечения (ОР 1,13; 95% ДИ 0,74–1,75;  $p = 0,57$ ). В подгруппе пациентов  $\geq 75$  лет ежегодная частота инсульта/СЭ была значительно ниже в группе апиксабана (2% против 6,1% в группе АСК), а снижение риска инсульта/СЭ достигло 67% (ОР 0,33; 95% ДИ 0,20–0,54;  $p < 0,001$ ). При этом эффективность апиксабана оказалась выше именно у пожилых пациентов: риск инсульта/СЭ у пациентов  $\geq 75$  лет был ниже на 67% (ОР 0,33; 95% ДИ 0,18–0,56), в то время как у пациентов  $< 75$  лет имелась лишь тенденция к снижению риска на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,42–1,08;  $p$  для взаимодействия  $< 0,001$ ). Ежегодная частота большого кровотечения составила 2,6% и 2,2% в группах апиксабана и АСК соответственно (ОР 1,21; 95% ДИ 0,69–2,12;  $p = 0,5$ ).

Исследование AVERROES [11] интересно тем, что в нем был выполнен анализ подгрупп у пациентов в возрасте  $\geq 85$  лет ( $n = 366$ ), доля которых составила 6% от общего числа участников. Среди пациентов в возрасте  $\geq 85$  лет было больше женщин, у них были ниже индекс массы тела и скорость клубочковой фильтрации, выше риск инсульта по шкале CHADS<sub>2</sub> и распространенность АГ, СД, инсульта и/или транзиторной ишемической атаки в анамнезе (Таблица 4).

Ежегодная частота инсульта/СЭ у больных в возрасте  $\geq 85$  лет составила 1,0% в группе апиксабана и 7,5% в группе АСК, что соотносилось со снижением риска инсульта/СЭ у получавших апиксабан на 86% (ОР 0,14; 95% ДИ 0,02–0,48). Тогда как у пациентов моложе 85 лет ежегодная частота инсульта/СЭ была 1,7% в группе апиксабана против 3,4% в группе АСК, а снижение риска составило 50% (ОР 0,50; 95% ДИ 0,35–0,69;  $p < 0,001$  при сравнении с группой АСК) ( $p$  для взаимодействия по возрасту = 0,05), т. е. очень пожилые пациенты получали больше пользы от назначения апиксабана, чем

больные в возрасте  $< 85$  лет. При этом ежегодная частота большого кровотечения у больных  $\geq 85$  лет была практически одинаковой в группах апиксабана и АСК (4,7% и 4,9% соответственно), а частота внутричерепного кровоизлияния оказалась ниже в группе апиксабана (0,5% против 2,9% в группе АСК; ОР 0,17; 95% ДИ 0,01–1,02;  $p = 0,05$ ).

Результаты исследования AVERROES в целом совпадают с таковыми исследования ARISTOTLE и демонстрируют, что пожилые ( $\geq 75$  лет) и даже очень пожилые ( $\geq 85$  лет) пациенты с ФП получают преимущества от назначения апиксабана. При этом пожилой возраст не увеличивал риск большого кровотечения в группе апиксабана по сравнению с АСК, а у очень пожилых пациентов, получающих апиксабан, риск внутричерепного кровотечения оказался гораздо ниже, чем в группе АСК.

Исследования реальной клинической практики подтвердили эффективность и безопасность апиксабана у лиц пожилого возраста. Результаты одной из таких работ [12] были опубликованы в 2017 г. В этом ретроспективном наблюдательном когортном исследовании участвовали 35,857 пациентов с ФП в возрасте  $\geq 65$  лет. Доля пациентов, принимавших варфарин, составила 39,2%, апиксабан – 23%, дабигатран – 6,9%, ривароксабан – 30,9%. Апиксабан сравнили с дабигатраном ( $n = 4,654$ ), ривароксабаном ( $n = 13,620$ ) и варфарином ( $n = 14,214$ ), для чего каждому пациенту, получавшему апиксабан, была подобрана соответствующая «пара» из других групп, полностью сопоставимая по основным клиническим характеристикам.

По сравнению с варфарином лечение апиксабаном снижало риск любого инсульта/СЭ на 35% (ОР 0,65; 95% ДИ 0,51–0,83;  $p < 0,001$ ), ишемического инсульта – на 37% (ОР 0,63; 95% ДИ 0,48–0,83;  $p < 0,001$ ), любого большого кровотечения – на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ 0,45–0,63;  $p < 0,001$ ), большого желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) – на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ 0,42–0,66;  $p < 0,001$ ), другого большого (кроме ЖКК и внутричерепного) кровотечения – на 52% (ОР 0,48; 95% ДИ 0,37–0,62;  $p < 0,001$ ).

По сравнению с ривароксабаном лечение апиксабаном снижало риск любого инсульта/СЭ на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,55–0,95;  $p = 0,003$ ), ишемического инсульта – на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,49–0,92;  $p = 0,012$ ), любого большого кровотечения – на 51% (ОР 0,49; 95% ДИ 0,41–0,59;  $p < 0,001$ ), большого ЖКК – на 57% (ОР 0,43; 95% ДИ 0,33–0,54;  $p < 0,001$ ), другого большого кровотечения – на 49% (ОР 0,51; 95% ДИ 0,38–0,68;  $p < 0,001$ ).

Эффективность и безопасность апиксабана и дабигатрана оказались сопоставимы, но в группе апиксабана была выявлена тенденция к снижению риска большого ЖКК (ОР 0,68; 95% ДИ 0,44–1,04;  $p = 0,08$ ).

В другом крупном ретроспективном исследовании реальной клинической практики [13],

результаты которого также были опубликованы в 2017 г., проанализировали 913,165 медицинских карт пациентов с ФП, получавших апиксабан или варфарин, среди которых выбрали 76,940 карт, соответствующих критериям включения. Сформировали 2 группы пациентов, сопоставимых по всем исследуемым параметрам, с равным количеством участников в каждой группе ( $n=38,470$ ). Среди всех пациентов риск инсульта/СЭ в группе апиксабана был ниже на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,59–0,76;  $p<0,001$ ), риск геморрагического инсульта – ниже на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,50–0,99;  $p=0,041$ ), чем в группе варфарина. В подгруппе пациентов старше 75 лет получили похожие результаты: в группе апиксабана риск инсульта/СЭ был ниже на 38% (ОР 0,62; 95% ДИ 0,52–0,73), риск большого кровотечения – на 35% (ОР 0,65; 95% ДИ 0,57–0,73). Таким образом, оба исследования реальной клинической практики подтвердили данные об эффективности и безопасности апиксабана, полученные в РКИ, в т. ч. и у пожилых пациентов.

В соответствии с согласительными рекомендациями экспертов Европейского кардиологического общества по выбору перорального антикоагулянта у отдельных групп пациентов с неклапанной ФП [14], у лиц в возрасте  $\geq 75$  лет препаратом первого выбора является апиксабан 5 мг 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день при наличии  $\geq 2$  критериев: возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\leq 60$  кг, креатинин сыворотки  $\geq 133$  мкмоль/л). Второй выбор: дабигатран 110 мг 2 раза в день, ривароксабан 20 мг 1 раз в день или эдоксабан 60 мг 1 раз в день.

Пожилым возраст характеризуется рядом особенностей, таких как возрастные изменения в системе гемостаза со сдвигом в сторону гиперкоагуляции, снижение функции печени и почек, когнитивные нарушения, частые падения, высокий риск падений, синдром старческой астении, низкая приверженность лечению, полипрагмазия и межлекарственные взаимодействия, сенсорные дефициты и т. д. Все эти особенности оказывают существенное влияние как на эффективность, так и (в большей степени) на безопасность лечения, однако никак не учтены в действующих рекомендациях, в связи с чем профессиональные медицинские сообщества многих стран в последнее время стали разрабатывать стратегии для более оптимального назначения лекарств пожилым пациентам.

Так, в 2008 г. в Германии была предложена система FORTA (Fit-fOR-The-Aged), которая основывается на принципах доказательной медицины с учетом данных реальной клинической практики. Цель системы FORTA – индивидуализация лечения на основании клинических характеристик больного с учетом возможных ошибок (пропуск приема препарата и т. д.) при использовании лекарственных средств, наиболее часто назначаемых пожилым пациентам [15, 16]. В зависимости от того,

насколько тот или иной препарат подходит для использования в пожилом возрасте, выделяют 4 класса FORTA (Таблица 5) [17].

В 2016 г. в список препаратов, часто назначаемых пожилым пациентам, были внесены пероральные антикоагулянты. Ключевые положения, касающиеся применения антикоагулянтов у лиц пожилого возраста, представлены в консенсусном документе ОАС-FORTA 2016 [18]. Междисциплинарный совет из 10 экспертов рассмотрел доступные данные по эффективности и безопасности восьми пероральных антикоагулянтов, используемых в Европе, и утвердил документ, в котором присвоил каждому из препаратов соответствующий класс FORTA (Таблица 6). При этом 3 «старых» АВК (фенпрокумон, флюиндион и аценокумарол) были отнесены к классу FORTA-C. По мнению экспертов, назначения данных препаратов у пожилых пациентов следует избегать. Варфарин и все ППОАК были классифицированы как полезные (класс FORTA-B) или очень полезные (класс FORTA-A) для пожилых пациентов. Совет экспертов единогласно признал, что апиксабан имеет наилучший профиль безопасности среди всех ППОАК. При этом эксперты отмечают, что между классами FORTA-A и FORTA-B нет строгих различий по преимуществам и недостаткам препаратов. Также необходимо подчеркнуть, что консенсусный документ FORTA представляет собой согласованное мнение экспертов и не имеет статуса клинических рекомендаций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пожилым пациентам с неклапанной ФП обязательно назначение пероральных антикоагулянтов, при этом ППОАК являются эффективной и безопасной альтернативой АВК у данной категории пациентов. Анализ подгрупп РКИ ARISTOTLE и AVERROES продемонстрировал, что пациенты пожилого и старческого возраста получают преимущества от назначения апиксабана по сравнению с варфарином и АСК. Исследования реальной клинической практики подтвердили благоприятный профиль эффективности и безопасности апиксабана у пожилых пациентов с ФП. Апиксабан – единственный из ППОАК имеет класс безопасности FORTA-A и, по мнению экспертов FORTA, является наиболее безопасным антикоагулянтом у пожилых пациентов.

Дозирование апиксабана у пациентов с неклапанной ФП имеет особенности. Стандартная доза – 5 мг 2 раза в день. Сниженная доза – 2,5 мг 2 раза в день – назначается при наличии любых двух из трех критериев: возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\leq 60$  кг, креатинин сыворотки  $\geq 1,5$  мг/дл ( $\geq 133$  мкмоль/л). Обращаем внимание, что пациенты старше 80 лет должны получать сниженную дозу апиксабана только при наличии

низкой массы тела и/или повышенного уровня креатинина сыворотки. Один только возраст  $\geq 80$  лет при массе тела  $\geq 60$  кг и уровне креатинина сыворотки  $\leq 133$  мкмоль/л не является основанием для снижения дозы апиксабана. Следует помнить, что необоснованное уменьшение дозы апиксабана значительно снижает его эффективность при сохраняющемся риске кровотечений.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schnabel R.B., Yin X., Gona P., Larson M.G., Beiser A.S., McManus D.D. et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015; 386: 154–162. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
2. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., Chang Y., Henault L. E., Selby J.V. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2004; 285: 2370–2375. DOI: 10.1001/jama.285.18.2370.
3. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., Larson M. G., Levy D., Vasan R. S. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004; 110: 1042–1046. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
4. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139–1151. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561.
5. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 883–891. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638.
6. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 981–992. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.
7. Turagam M.K., Velagapudi P., Flaker G.C. Stroke prevention in the elderly atrial fibrillation patient with comorbid conditions: focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Clin Interv Aging*. 2015; 10: 1431–1444. DOI: 10.2147/CIA.S80641.
8. Halvorsen S., Atar D., Yang H., De Caterina R., Erol C., Garcia D. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014; 35: 1864–1872. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu046.
9. Rao M.P., Vinereanu D., Wojdyla D.M., Alexander J.H., Atar D., Hylek E.M. et al. 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: 269–275.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.10.036.
10. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., Diener H.C., Hart R., Golitsyn S. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 364: 806–817. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.10.023.
11. Ng K.H., Shestakovska O., Connolly S.J., Eikelboom J.W., Avezum A., Diaz R. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age Ageing*. 2016; 45: 77–83. DOI: 10.1093/ageing/afv156.
12. Deitelzweig S., Luo X., Gupta K., Trocio J., Mardekian J., Curtice T. et al. Comparison of effectiveness and safety of treatment with apixaban vs. other oral anticoagulants among elderly nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2017; 33: 1745–1754. DOI: 10.1080/03007995.2017.1334638.
13. Li X., Deitelzweig S., Keshishian A., Hamilton M., Horblyuk R., Gupta K. et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in «real-world» clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost*. 2017; 117: 1072–1082. DOI: 10.1160/TH17-01-0068.
14. Diener H.-C., Aisenberg J., Ansell J., Atar D., Breithardt G., Eikelboom J. et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2017; 38: 860–868. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw069.
15. Wehling M. Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA) [in German]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008; 133: 2289–2291. DOI: 10.1055/s-0028-1091275.
16. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: fit for the aged. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57: 560–561. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02131.x.
17. Kuhn-Thiel A.M., Weis C., Wehling M. FORTA authors/expert panel members. Consensus validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging*. 2014; 31: 131–140. DOI: 10.1007/s40266-013-0146-0.
18. Wehling M., Collins R., Gil V.M., Hanon O., Hardt R., Hoffmeister M. et al. Appropriateness of oral anticoagulants for the long-term treatment of atrial fibrillation in older people. Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging*. 2017; 34: 499–507. DOI: 10.1007/s40266-017-0466-6.

**Основные характеристики пациентов с ФП в исследовании ARISTOTLE в зависимости от возрастной подгруппы [8]**

Показатель	Возрастные подгруппы			P
	<65 лет (n=5,471)	65–74 года (n=7,052)	≥75 лет (n=5,678)	
Женский пол, n (%)	1,495 (27,3%)	2,525 (35,8%)	2,396 (42,2%)	<0,001
Систолическое АД, мм рт. ст. (M ± SD)	129,7 ± 15,8	132,1 ± 16,3	131,9 ± 17,0	<0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст. (M ± SD)	81,0 ± 10,1	79,6 ± 10,3	76,9 ± 10,7	<0,001
Масса тела, кг (M ± SD)	91,8 ± 23,6	84,1 ± 19,2	76,5 ± 16,4	<0,001
ИМ в анамнезе, n (%)	674 (12,3%)	1,032 (14,6%)	879 (15,5%)	<0,001
Кровотечение в анамнезе, n (%)	686 (12,5%)	1,185 (16,8%)	1,169 (20,6%)	<0,001
Инсульт/ТИА/СЭ в анамнезе, n (%)	910 (16,6%)	1390 (19,7%)	1238 (21,8%)	<0,001
Падения за предшествующий год, n (%)	120 (2,4%)	254 (4,0%)	379 (7,3%)	<0,001
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	1,968 (36,0%)	2,195 (31,1%)	1,378 (24,3%)	<0,001
Сахарный диабет, n (%)	1,412 (25,8%)	1,935 (27,4%)	1,200 (21,1%)	<0,001
Артериальная гипертензия, n (%)	4,753 (86,9%)	6,448 (91,4%)	4,715 (83,0%)	<0,001
Сумма баллов по шкале CHADS2 (M ± SD)	1,8 ± 1,0	1,9 ± 1,0	2,7 ± 1,1	<0,001
Сумма баллов по шкале CHADS2, n (%):				<0,001
1	2,519 (46,0%)	3,092 (43,8%)	572 (10,1%)	
2	1,852 (33,9%)	2,314 (32,8%)	2,350 (41,4%)	
≥3	1,100 (20,1%)	1,646 (23,3%)	2,756 (48,5%)	
Сумма баллов по шкале CHA2DS2-VASc, n (%):				<0,001
1	1,546 (28,3%)	22 (0,3%)	0 (0,0%)	
2	1,924 (35,2%)	1,552 (22,0%)	295 (5,2%)	
3	1,143 (20,9%)	2,381 (33,8%)	1,206 (21,2%)	
Сумма баллов по шкале HAS-BLED, n (%):				<0,001
1	4,131 (75,5%)	2,008 (28,5%)	1,322 (23,3%)	
2	1,048 (19,2%)	3,078 (43,6%)	2,442 (43,0%)	
≥3	292 (5,3%)	1,966 (27,9%)	1,914 (33,7%)	
Клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта (мл/мин), n (%):				<0,001
>80	4,160 (76,0%)	2,761 (39,2%)	597 (10,5%)	
50–80	1,154 (21,1%)	3,511 (49,8%)	2,922 (51,5%)	
30–50	128 (2,3%)	713 (10,1%)	1,906 (33,6%)	
≤30	8 (0,1%)	40 (0,6%)	222 (3,9%)	

ФП – фибрилляция предсердий; АД – артериальное давление; ИМ – инфаркт миокарда; ТИА – транзиторная ишемическая атака; СЭ – системные эмболии; M – среднее значение; SD – стандартное отклонение

Таблица 2

**Эффективность и безопасность апиксабана и варфарина у пациентов с ФП  
в зависимости от возрастной подгруппы в исследовании ARISTOTLE [8]**

События	Частота событий, %/год		ОР (95% ДИ)	P для взаимодействия
	Апиксабан	Варфарин		
Инсульт/СЭ (n=18,201)				0,11
<65 лет	1,00	0,86	1,16 (0,77–1,73)	
65–74 года	1,25	1,73	0,72 (0,54–0,96)	
≥75 лет	1,56	2,19	0,71 (0,53–0,95)	
Большое кровотечение (n=18,140)				0,63
<65 лет	1,17	1,51	0,78 (0,55–1,11)	
65–74 года	1,99	2,82	0,71 (0,56–0,89)	
≥75 лет	3,33	5,19	0,64 (0,52–0,79)	
Все кровотечения (n=18,140)				0,94
<65 лет	13,6	19,1	0,73 (0,65–0,81)	
65–74 года	17,9	25,9	0,70 (0,65–0,77)	
≥75 лет	23,5	33,7	0,71 (0,65–0,78)	
Внутричерепное кровотечение (n=18,140)				0,20
<65 лет	0,31	0,35	0,87 (0,43–1,74)	
65–74 года	0,28	0,81	0,35 (0,20–0,60)	
≥75 лет	0,43	1,29	0,34 (0,20–0,57)	
Смерть от всех причин (n=18,201)				0,43
<65 лет	2,74	2,56	1,07 (0,84–1,35)	
65–74 года	2,67	3,46	0,77 (0,64–0,94)	
≥75 лет	5,42	5,97	0,91 (0,77–1,07)	
Чистая клиническая выгода* (n=18,201)				0,18
<65 лет	4,51	4,29	1,05 (0,87–1,26)	
65–74 года	5,27	6,71	0,79 (0,68–0,91)	
≥75 лет	8,91	10,90	0,82 (0,72–0,93)	

ФП – фибрилляция предсердий; СЭ – системные эмболии; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал

\* суммарная частота всех неблагоприятных событий (инсульт/СЭ, большое кровотечение, смерть от всех причин)

Таблица 3

**Эффективность и безопасность апиксабана и варфарина у пациентов с ФП и падениями  
в течение предшествующего года в исследовании ARISTOTLE [9]**

События	Частота событий, % (n)		ОР (95% ДИ)
	Апиксабан (n=386)	Варфарин (n=367)	
Инсульт/СЭ	1,76 (12)	1,99 (13)	0,88 (0,40–1,93)
Большое кровотечение	4,35 (26)	5,38 (31)	0,81 (0,48–1,36)
Большое или клинически значимое малое кровотечение	8,81 (50)	9,15 (51)	0,95 (0,65–1,41)
Любое кровотечение	28,86 (135)	45,72 (181)	0,65 (0,52–0,81)
Геморрагический инсульт	0,14 (1)	0,45 (3)	0,32 (0,03–3,09)
Внутричерепное кровотечение	0,33 (2)	1,69 (10)	0,19 (0,04–0,88)
Субдуральное кровотечение	0	0,85 (5)	–
Сердечно-сосудистая смерть	3,42 (24)	2,40 (16)	1,43 (0,76–2,70)
Смерть от всех причин	6,41 (45)	6,74 (45)	0,96 (0,63–1,44)
Инсульт/СЭ/большое кровотечение	5,82 (38)	6,79 (43)	0,85 (0,55–1,32)
Инсульт/СЭ/большое кровотечение/смерть	11,41 (75)	11,98 (76)	0,95 (0,69–1,31)

ФП – фибрилляция предсердий; СЭ – системные эмболии; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал

Таблица 4

**Основные характеристики пациентов с неклапанной ФП в исследовании AVERROES в зависимости от возраста [11]**

Показатель	Возраст <85 лет (n=5,223)	Возраст ≥85 лет (n=366)	ρ
Женский пол, n (%)	2,118 (40,5)	203 (55,5)	<0,001
Систолическое АД, мм рт. ст.(M ± SD)	131,6 ± 16,3	131,2 ± 18,3	0,57
Вес, кг (M ± SD)	79,8 ± 19,2	68,8 ± 13,1	<0,001
Индекс массы тела, кг/м2 (M ± SD)	28,5 ± 5,7	26,2 ± 4,5	<0,001
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	692 (13,2)	72 (19,7)	<0,001
Артериальная гипертензия, n (%)	4,535 (86,7)	302 (82,7)	0,04
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	2,034 (38,9)	136 (37,3)	0,54
Сахарный диабет, n (%)	1,039 (19,9)	56 (15,3)	0,03
Препарат исследования (апиксабан или апиксабан-плацебо) в дозе 2,5 мг 2 раза в день, n (%)	220 (4,2)	141 (38,5)	<0,001
Предшествующая терапия АВК, n (%)	2,067 (39,5)	148 (40,4)	0,73
Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI, мл/мин: M ± SD <60, n (%) ≥60, n (%)	69,8 ± 17,4 1,518 (29,0) 3,712 (71,0)	53,9 ± 15,6 250 (68,3) 116 (31,7)	<0,001
Сумма баллов по шкале CHADS2: M ± SD 0–1, n (%) 2, n (%) 3–6, n (%)	2,0 ± 1,0 1,999 (38,2) 1,846 (35,3) 1,384 (26,5)	2,7 ± 1,1 27 (7,4) 152 (41,6) 186 (51,0)	<0,001

ФП – фибрилляция предсердий; АД – артериальное давление; ТИА – транзиторная ишемическая атака; АВК – антагонисты витамина К; M – среднее значение; SD – стандартное отклонение

Таблица 5

**Классификация лекарственных препаратов в соответствии с критериями FORTA [17]**

Класс FORTA	Характеристика
Класс А (A-bsolutely)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• обязательный (рекомендуемый) препарат</li> <li>• четкое преимущество при определении соотношения эффективность/безопасность является доказанным у пожилых пациентов при данном показании</li> </ul>
Класс В (B-eneficial)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• препараты с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых людей, но имеющие некоторые ограничения при оценке эффективности или безопасности</li> </ul>
Класс С (C-areful)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• препараты с сомнительным профилем эффективность/безопасность</li> <li>• следует избегать их назначения (или исключать из листа назначения при наличии слишком большого числа лекарств) из-за отсутствия преимуществ или возможных побочных эффектов</li> <li>• рассмотреть/найти альтернативу</li> </ul>
Класс D (D-on't)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• препараты, назначения которых пожилым пациентам следует избегать</li> <li>• в первую очередь исключать из листа назначений</li> <li>• рассмотреть/найти альтернативу</li> </ul>

Таблица 6

**Класс FORTA для пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с ФП [18]**

Препарат	Класс FORTA
Аценокумарол	С
Флюиндион	С
Фенпрокумон	С
Варфарин	В
Дабигатран низкая доза	В
Дабигатран высокая доза	В
Эдоксабан высокая доза	(А) В
Ривароксабан	В
Апиксабан	А