

Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и старческой астенией: соотношения риска и пользы.

Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, В.В. Килесса, Е.А. Костюкова

Anticoagulant therapy among patients with atrial fibrillation and senile asthenia: risk-benefit ratios

J.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, V.V. Kilessa, E.A. Kostyukova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, старческая астения, оральные антикоагулянты

Резюме

Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и старческой астенией: соотношения риска и пользы.

Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, В.В. Килесса, Е.А. Костюкова

Старение является важным фактором риска для возникновения фибрилляции предсердий. Ее распространенность возрастает с 0,1% у людей в возрасте до 55 лет до 9% у тех, кто старше 80 лет. При этом в 4-5 раз повышается риск возникновения эмболического инсульта за каждое десятилетие старения. Антикоагулянтная терапия является основой для предотвращения эмболических событий, но в то же время повышает риск больших кровотечений в пожилом возрасте.

В статье рассмотрены основные моменты назначения пероральной антикоагулянтной терапии прямыми оральными антикоагулянтами и антагонистами витамина К у больных со старческой астенией и фибрилляцией предсердий. У пациентов в возрасте 75 лет и старше рандомизирован-

Лутай Юлия Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: 25u@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Крючкова Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kryuchkova62@yandex.ru, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Ицкова Елена Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: itskova@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Турна Эльвира Юсуфовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: turna-e@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Килесса Владимир Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kilessavv@yandex.ru, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Костюкова Елена Андреевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: elenakostyukova@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

ные исследования показали, что новые пероральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран, апиксабан, эдоксабан) так же эффективны, как варфарин в профилактике инсультов и тромбоемболий, а в некоторых случаях превосходят его, обладая лучшим профилем безопасности, последовательно снижая частоту больших кровотечений. Для эффективного и безопасного назначения пероральной антикоагулянтной терапии у пожилых хрупких пациентов, должно быть проведено всестороннее клиническое и гериатрическое обследование необходимое для определения всех рисков и пользы с оценкой риска возникновения инсульта и кровотечений, базовой функции почек, когнитивного статуса, мобильности и риска падения, состояния питания и продолжительность жизни.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, старческая астения, оральные антикоагулянты

Abstract

Anticoagulant therapy among patients with atrial fibrillation and senile asthenia: risk-benefit ratios

J.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, V.V. Kilessa, E.A. Kostyukova

Aging is an important risk factor for the occurrence of atrial fibrillation. Its prevalence increases from 0.1% among people under 55 up to 9% among people over 80 years old. At the same time, the risk of embolism stroke for each decade of aging increases by a factor of 4-5 times. Anticoagulant therapy is the basis for preventing embolic events, but at the same time increases the risk of large bleeding late in life. The article examines the main points of prescribing oral anticoagulant therapy by direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists among patients with senile asthenia and atrial fibrillation. Among patients aged 75 and older, randomized studies have shown that new oral anticoagulants (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban) are as effective as warfarin in the prevention of strokes and thromboembolism, and in some cases surpass it, having better safety profile, reducing the consistent frequency of large bleeding. For effective and safe prescribing of oral anticoagulant therapy for elderly frail patients, a comprehensive clinical and geriatric examination should be conducted to determine all risks and benefits with an assessment of the risk of stroke and bleeding, underlying kidney function, cognitive status, mobility and risk of falling, diet and life expectancy.

Key words: atrial fibrillation, senile asthenia, oral anticoagulants.

Старение является одним из основным факторов риска развития сердечно – сосудистых заболеваний. Из-за увеличения продолжительности жизни и снижения фертильности доля гериатрического населения быстро увеличивается во всем мире. Прогнозируемая численность населения старше трудоспособного возраста в Российской Федерации к 2024 году увеличится до 40,8 млн. человек (27,6%), а к 2030 году – до 43,7 млн. человек. Лица старшего поколения будут составлять более 29% населения страны [16].

В некоторых случаях, в течение процесса старения, человек становится ослабленным, теряет аппетит, что приводит к снижению массы тела и требует помощи для обеспечения своих потребностей. Это – неблагоприятный вариант старения, который называется «синдром старческой астении» и характеризуется возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо – и экзогенных факторов – и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [1]. К данной категории, по классификации возрастных групп Всемирной организации здравоохранения, относятся люди в возрасте 75-89 лет.

Возраст является одним из значимых факторов риска развития фибрилляции предсердий (ФП) у людей пожилого и старческого возраста. Ее распространенность возрастает с 0,1% у людей в возрасте до 55 лет до 9% у тех, кто старше 80 лет [2, 20].

Согласно международным и национальным клиническим рекомендациям для лечения ФП с высоким риском эмболии используются антикоагулянтные препараты, включающие прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) и антагонисты витамина К (АВК) [2, 20]. Но при назначении терапии пациентам 75 лет и старше, врачи часто сталкиваются с фармакокинетическими и фармакодинамическими особенностями изменения лекарственного ответа в старшем возрасте, которые усугубляются другими проблемами, включая мультиморбидность, что может изменить не только показания к терапии, но и дозировку препарата, его профиль безопасности. Следовательно, понимание того, следует ли назначать лекарственный препарат, а также индивидуальный подход к каждому пациенту имеет решающее значение в лечении таких пациентов.

Факторы риска назначения пероральной антикоагулянтной терапии в старческом возрасте

Несмотря на современные рекомендации [2, 20], согласно которым антикоагулянтная терапия при ФП назначается на основании расчета индивидуального риска кардиоэмболии, независимо от состояния здоровья, в реальной клинической практике учет индивидуальных характеристик гериатрических пациентов может сильно повлиять на решение врача. Среди основных причин недостаточного назначения антикоагулянтов у пожилых пациентов учитывается высокий риск возрастных и связанных с падением кровотечений, трудности мониторинга терапии у больных, принимающих АВК, когнитивные нарушения, ожидаемая продолжительность жизни [3].

Для решения вопроса о начале терапии пероральными антикоагулянтами у данных пациентов рекомендуется использовать следующий подход [4] (Табл. 1)

Наиболее частой причиной недостаточного назначения антикоагулянтов людям со старческой астенией, как указывалось ранее, является возрастной высокий риск кровотечения. По данным литературы, риск серьезных кровотечений увеличивается в три раза у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты, в возрасте ≥ 85 лет по сравнению с пациентами < 60 лет [5]. При этом многие рекомендуемые шкалы для оценки риска кровотечений, в том числе, широко используемая шкала HAS-BLED, не являются оптимальными и точными для пожилых людей [6], поэтому сложно прогнозировать частоту возникновения больших кровотечений. При этом риск кардиоэмболий у пациентов 75 лет и старше составляет 2 балла (уровень рекомендаций IA), что требует обязательного назначения антикоагулянтов [2, 20].

В то же время есть данные о том, что грамотно назначенная терапия с тщательным контролем всех факторов риска, приводит к снижению частоты кровотечений у пожилых пациентов даже при приеме АВК [7].

Также необходимо учитывать, что у пациентов в возрасте старше 75 лет возрастает частота встречаемости падений, что приводит к повышению инвалидности и увеличению риска кровотечений, что ограничивает врачей в назначении антикоагулянтов. Данным пациентам рекомендуется провести исследование «Краткая батарея тестов физического функционирования» для индивидуального решения данного вопроса [1]. При этом по данным метаанализов, частота падений должна быть не ме-

нее 300 раз в год, чтобы риск кровотечений превысил пользу от приема препаратов [8]. В связи с этим, склонность к падениям не является абсолютным противопоказанием для назначения данной группы лекарственных средств.

У части пожилых пациентов, имеющих в анамнезе фибрилляцию предсердий, с возрастом начинает развиваться деменция. При проведении большинства исследований по эффективности антикоагулянтной терапии при ФП, в них не включались пациенты с тяжелыми нарушениями когнитивных функций. В недавнем ретроспективном когортном исследовании у 2572 пациентов, среди которых 73% были в возрасте старше 75 лет, исследовали эффективность варфарина у пожилых пациентов с неклапанной ФП и деменцией. Пациенты принимали ранее варфарин не менее 6 месяцев до постановки диагноза деменции, а в дальнейшем прием варфарина продолжили только 16% из них, что привело к значительному увеличению частоты встречаемости инсультов и смертности, без статистически значимого риска серьезных кровотечений [9]. С учетом данных исследований, пациентам с легкими и умеренными когнитивными нарушениями рекомендуется продолжить дальнейший прием препаратов, а при тяжелых расстройствах прием может быть продолжен только при строгом контроле родственников или персонала.

В некоторых случаях недостаточное назначение антикоагулянтов пожилым больным с ФП связывают с врачебной инерцией. Однако, по данным проспективного обсервационного исследования у пожилых пациентов в 16% случаях были отмечены абсолютные противопоказания к назначению ПОАК и АВК. При этом же у пациентов, выписанных, после прохождения лечения в гериатрическом отделении, данные препараты не были назначены в 24% случаев, что вероятно было связано с коморбидной патологией, и достоверно не отличалось от ранее полученных результатов [10,11].

В решении вопроса риска/пользы назначения антикоагулянтной терапии также учитывается предполагаемая продолжительность жизни. В данном случае рекомендуется брать в расчет не только возраст, но и общее состояние организма, результаты обследований, коморбидность, а также данные различных индексов и таблиц продолжительности жизни [1,12].

Даже продолжительность жизни в течение 6 месяцев достаточна для того, чтобы оправдать назначения антикоагулянтной терапии.

Табл. 1

Использование антикоагулянтной терапии ФП при старческой астении

Крепкие пациенты, с полной автономностью	ПОАК рекомендуются
Преастения или астения с сохраненной автономностью	ПОАК следует рассмотреть
Тяжелая коморбидность и/или утрата автономности.	Низкая ожидаемая общая клиническая польза от ПОАК/ ПОАК не назначать

Дозировка и профиль безопасности пероральных антикоагулянтов

Различные метаанализы клинических рандомизированных исследований, в которых оценивалась эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов в возрасте 75 лет и старше показали, что в лечении фибрилляции предсердий ПОАК также эффективны, как и АВК. Но при этом были выявлены различия в частоте встречаемости кровотечений (таблица 2)

Апиксабан и эдоксабан продемонстрировали меньшую частоту больших кровотечений по сравнению с варфарином. Аналогичную динамику показали ривароксабан и дабигатран в дозе 110 мг. Также апиксабан и дабигатран реже вызывали внутричерепные кровотечения по сравнению с АВК. Но при этом дабигатран вызывает больше желудочно-кишечных кровотечений. Согласно рекомендациям, у пациентов старше 75 лет рекомендуется начинать лечение с апиксабана 5 мг 2 раза в день, препаратами второго ряда можно использовать ривароксабан 20 мг 1 раз в день, дабигатран 110 мг 2 раза в день или эдоксабан 60 мг 1 раз в день [13]. По данным FORTA, с учетом соотношения эффективности и безопасности препарата, только апиксабан был включен в класс А, так как показал свое превосходство в каждой конечной точке [14].

Назначения ПОАК и АВК при ФП и коморбидной патологии

При назначении антикоагулянтной терапии необходимо учитывать высокую частоту встречаемости коморбидной патологии в возрасте 75 лет и старше, что необходимо учитывать при выборе препаратов и их дозировке.

При хронической почечной недостаточности (ХПН), которая является фактором риска инсульта и системной эмболии, у пациентов с ФП была доказана эффективность АВК при клиренсе креатинина

(КлКр) 15-49 мл/мин. У пациентов КлКр < 30 мл/мин требуется назначение меньших доз варфарина: при КлКр более 60 мл/мин средняя суточная доза варфарина составляет 4,6-5,0 мг, при КлКр 30-50 мл/мин-4,0-4,6 мг, при КлКр менее 30 мл/мин -3,5-4,4 мг. При легкой и умеренной ХПН необходимо отдавать предпочтения ПОАК, так как они снижают риск больших кровотечений. При клиренсе креатинина 30-49 мл/мин рекомендуется использовать апиксабан. Он более эффективен, чем варфарин, в профилактике инсульта/системной эмболии и летального исхода независимо от наличия дисфункции почек. Рекомендуемая доза препарата 5 мг 2 раза в сутки. Согласно действующей обновленной инструкции, снижение дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки показано при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови более 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл). С учетом фармакокинетических свойств (80% выводится через почки) дабигатран не относится к препаратам выбора первого ряда. Он разрешен к использованию при клиренсе креатинина не ниже 30 мл/мин. Рекомендуемые дозы 110 мг 2 раза в день при КлКр 30-50 мл/мин при ФП. При назначении ривароксабана для пациентов с нарушением функции почек (КлКр 49-30 мл/мин) следует уменьшить дозу до 15 мг один раз в день, а при лечении пациентов с КлКр 29-15 мл/мин – соблюдать осторожность, поскольку они подвержены повышенному риску, как кровотечения, так и тромбообразования. У пациентов со старческой астенией и тяжелой ХПН (КлКр ниже 15 мл/мин) или на диализе использование оральных антикоагулянтов не рекомендуется [1, 15].

Пациенты со старческой астенией часто страдают недостатком массы тела. По данным немногочисленных исследований, рекомендуется использовать стандартные дозы ривароксабана 20 мг 1 раз в сутки, а дозы эдоксабана, апиксабана, дабигатра-

Табл. 2

Частота кровотечений на терапии ПОАК и АВК у пациентов с ФП > 75 лет

	Варфарин	Дабигатран 150мг	Дабигатран 110мг	Варфарин	Ривароксабан	Варфарин	Апиксабан	Варфарин	Эдоксабан 60мг
	n = 6022	n = 6076	n = 6015	n = 7133	n = 7131	n = 9081	n = 9120	n = 7012	n = 7012
	% в год	% в год	% в год	% в год	% в год	% в год	% в год	% в год	% в год
Большие кровотечения	3,36	3,11	2,71	3,4	3,6	3,09	2,13	3,43	2,75
Внутричерепные кровотечения	0,74	0,30	0,23	0,7	0,5	0,80	0,33	0,85	0,39
Желудочно-кишечные кровотечения	1,02	1,51	1,12	2,2	3,2	0,86	0,76	1,23	0,82

на уменьшить до 30 мг/сут, 2,5 мг 2 раза в сутки и 110 мг 2 раза в сутки соответственно.

При легкой степени печеночной недостаточности предпочтение отдается таким ПОАК, как дабигатран и эдоксабан в стандартных дозировках, так как они не участвуют в метаболизме через цитохром P450. Умеренная и тяжелая печеночная недостаточность (Child-Pugh B или C) является противопоказанием к назначению АВК и ПОАК.

При сочетании ФП с онкологической патологией рекомендуется использовать ПОАК из-за их предсказуемости действия и фиксированных доз. Следует проявлять осторожность при опухолях желудочно-кишечного тракта из-за повышенного геморрагического риска. Также необходимо учитывать взаимодействия с противоопухолевыми препаратами в каждом индивидуальном случае. При неблагоприятном прогнозе, когда предположительная продолжительность жизни менее 6 месяцев и отсутствует высокий тромбоземболический риск рекомендуется прекратить использование антикоагулянтов. [1].

Таким образом, выбор антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и старческой астенией требует индивидуального подхода с учетом клинических и гериатрических критериев. Предпочтение отдается назначению ПОАК, учитывая их соответствие варфарину в профилактике инсультов и тромбоземболий и имеющих в большинстве случаев, более низкие риски кровотечений.

Литература

1. О.Н. Ткачева, Ю.В. Котовская, Н.К. Руничина и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11-46.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал. 2017; (7):7-86.
3. 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(9989): 154-162.
4. Mario Bo 1, Niccolò Marchionni. Practical use of Direct Oral Anti Coagulants (DOACs) in the older persons with atrial fibrillation. *Eur J Intern Med*. 2020 Jan;71:32-38.
5. Andreotti F, Rocca B, Husted S, Ajjan RA, ten Berg J, Cattaneo M, et al. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2015 Dec 7;36(46):3238-49.
6. Granziera S, Bertozzo G, Pengo V, Marigo L, Denas G, Petruzzellis F, et al. To treat or not to treat very elderly naïve patients with atrial fibrillation with vitamin K antagonists (VKA): results from the VENPAF cohort. *Intern Emerg Med*. 2015 Oct;10(7):795-804.
7. Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosoletto A, Ageno W, Palareti G, et al. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation*. 2011 Aug 16;124(7):824-9.
8. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med*. 1999 Apr 12;159(7):677-85.
9. Orkaby AR, Ozonoff A, Reisman JJ, Miller DR, Zhao S, Rose AJ. Continued Use of Warfarin in Veterans with Atrial Fibrillation After Dementia Diagnosis. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Feb;65(2):249-56.
10. Bo M, Li Puma F, Badinella Martini M, Falcone Y, Iacovino M, Grisoglio E, et al. Health status, geriatric syndromes and prescription of oral anticoagulant therapy in elderly medical in-patients with atrial fibrillation: a prospective observational study. *Int J Cardiol*. 2015;187:123-5.

11. Bo M, Sciarrillo I, Maggiani G, Falcone Y, Iacovino M, Grisoglio E, et al. Health status, geriatric syndromes and prescription of oral anticoagulant therapy in elderly medical inpatients with atrial fibrillation. *Geriatr Gerontol Int*. 2016 Jun 28;Epub ahead of print.

12. Прищепова, А. О. Статистическое исследование индекса человеческого развития / А. О. Прищепова. — Текст: непосредственный // Вопросы экономики и управления. — 2016. — № 3.1 (5.1). — С. 114-117

13. A. John Camm, Y.H. Gregory Lip, Raffaele De Caterina et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation *European Heart Journal* (2012) 33, 2719-2747

14. Kuhn-Thiel, A.M., Weiß, C., Webling, M. et al. Consensus Validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) List: A Clinical Tool for Increasing the Appropriateness of Pharmacotherapy in the Elderly. *Drugs Aging* 31, 131-140 (2014).

15. А.Г. Обрезан, А.Ю. Земченков Хроническая болезнь почек как основа повышенного риска развития геморрагических и тромботических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: место пероральных антикоагулянтов. *Кардиология*. 2018;58(4):60-70.

16. <https://mintrud.gov.ru/social/270>

17. https://scardia.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf