

Антикоагулянтная терапия у «хрупких» пожилых пациентов: современное состояние проблемы

Наталья Михайловна Воробьева*, Ольга Николаевна Ткачева

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Обзорная статья посвящена особенностям применения пероральных антикоагулянтов у «хрупких» пожилых пациентов. Рассмотрены вопросы распространенности и диагностики синдрома старческой астении или «хрупкости», а также его влияния на риски тромбоза, кровотечения и смерти. Приводится доказательная база по участию «хрупких» пожилых пациентов в рандомизированных контролируемых исследованиях и исследованиях реальной клинической практики с пероральными антикоагулянтами прямого действия, которая в целом достаточно ограничена. Тем не менее, одно из исследований реальной клинической практики продемонстрировало, что из трех пероральных антикоагулянтов прямого действия по сравнению с варфарином только терапия ривароксабаном снижала риск инсульта/системной эмболии и отдаленно ишемического инсульта у «хрупких» пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий через 2 года наблюдения.

Ключевые слова: старческая астения, хрупкость, пожилой пациент, фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты.

Для цитирования: Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Антикоагулянтная терапия у «хрупких» пожилых пациентов: современное состояние проблемы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):908-916. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-908-916

Anticoagulant Therapy in "Fragile" Elderly Patients: Current State of the Problem

Natalya M. Vorobyeva*, Olga N. Tkacheva

Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

The review focuses on the use of oral anticoagulants in fragile elderly patients. The issues of prevalence and diagnosis of senile asthenia syndrome or "fragility", as well as its effects on the risks of thrombosis, bleeding and death, are discussed. The evidence base, which is quite limited, for the participation of fragile elderly patients in randomized controlled trials and real clinical practice trials with direct oral anticoagulants is presented. Nevertheless, one of the studies of real clinical practice showed that only therapy with rivaroxaban (out of three direct oral anticoagulants) compared with warfarin reduced the risk of stroke/systemic embolism and ischemic stroke alone in fragile elderly patients with atrial fibrillation after 2 years of observation.

Keywords: senile asthenia, fragility, elderly patient, atrial fibrillation, oral anticoagulants.

For citation: Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Anticoagulant Therapy in "Fragile" Elderly Patients: Current State of the Problem. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):908-916. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-908-916

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): natalyavorobjeva@mail.ru

Введение

Постарение населения является глобальным демографическим феноменом. Росту популяции пожилых и старых людей способствуют увеличение продолжительности жизни и улучшение качества оказания медицинской помощи. По прогнозам экспертов ООН, к 2050 г. во всем мире доля лиц старше 60 лет удвоится (с 11% до 22%) и достигнет 2 млрд человек, а численность населения в возрасте 80 лет и старше увеличится почти в 4 раза [1].

Основной причиной инвалидизации и смертности пожилых людей являются заболевания, связанные с артериальными и венозными тромбозами. С возрастом риск тромбозов увеличивается, а у лиц старше 75 лет – удваивается. Так, более одной трети пациентов, госпитализированных с острым инфарктом миокарда, и две трети умирающих от него относятся к возрастной

группе ≥ 75 лет [2]. В связи с этим пожилым пациентам чаще требуется назначение антитромботической терапии.

С возрастом система гемостаза претерпевает ряд изменений, которые увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний: повышается содержание прокоагулянтных факторов (фибриногена, факторов VII и VIII) и ингибиторов фибринолитической системы (ингибитора активатора плазминогена-1 и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза), что приводит к увеличению тромбогенного потенциала плазмы крови со снижением фибринолитической активности [3-5]. Также ухудшаются реологические свойства крови за счет увеличения вязкости плазмы и ригидности эритроцитов [6]. Помимо этого, возрастные изменения в печени и почках оказывают влияние на фармакокинетику и фармакодинамику антиромбо-

Received / Поступила: 13.11.2018

Accepted / Принята в печать: 15.11.2018

тических препаратов и могут способствовать повышению риска кровотечений. Поэтому к назначению антитромботических препаратов у лиц пожилого возраста нужно подходить индивидуально, тщательно оценивая соотношение риск/польза такого лечения. Следует подчеркнуть, что с возрастом риски тромбоза и кровотечения увеличиваются параллельно, но даже у очень пожилых пациентов риск тромбоза все же превалирует над риском кровотечения. При этом пожилые пациенты извлекают больше пользы от антитромботической терапии, чем лица более молодого возраста.

Одним из основных показаний для назначения антитромботических препаратов пожилым пациентам, в частности, пероральных антикоагулянтов является фибрилляция предсердий (ФП), наличие которой существенно повышает риск развития ишемического кардиоэмболического инсульта. При этом у пациентов с ФП возраст является одним из наиболее значимых факторов риска инсульта: при увеличении возраста на каждые 10 лет риск инсульта возрастает в 1,45 раза [7]. Более того, возраст ≥ 65 лет интегрирован в клинические шкалы CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED по оценке риска соответственно инсульта и кровотечения у больных ФП.

При назначении антикоагулянтов пожилым пациентам следует принимать во внимание некоторые особенности, свойственные пожилому возрасту и оказывающие влияние на эффективность и безопасность лечения. Таковыми являются возрастное снижение функции печени и почек, высокий риск инсульта и кровотечения (особенно внутримозгового), когнитивные нарушения, сенсорные дефициты, высокий риск падений, наличие сопутствующих заболеваний, полипрагмазия и связанные с ней лекарственные взаимодействия, низкая приверженность к лечению, нередкое назначение необоснованно низких доз антикоагулянтов, приводящее к снижению эффективности лечения без уменьшения риска кровотечений, а также наличие гериатрических синдромов.

Старческая астения

Ведущим гериатрическим синдромом является старческая астения или «хрупкость» (англ. *frailty* – «хрупкость»). Основными клиническими проявлениями синдрома старческой астении являются общая слабость, снижение физической активности, медлительность и/или непреднамеренная потеря веса. Данный синдром также характеризуется утратой способности к самообслуживанию, развитием зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни и ухудшением прогноза. Старческая астения является неблагоприятным вариантом старения и приводит к повышенной уязвимости пациентов в отношении развития зависимости от окружающих и/или смерти. В между-

народной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра старческая астения имеет код R54.

Существуют две основные модели «хрупкости»: фенотипическая модель (приложение 1) и модель накопления дефицита (индекс «хрупкости»; табл. 1). Фенотипическая модель была предложена L.P. Fried и соавт. на основании результатов исследования Cardiovascular Health Study [8-9]. Диагностическими критериями синдрома «хрупкости» считаются 5 компонентов: потеря веса, снижение мышечной силы, утомляемость, низкая скорость ходьбы и низкий уровень физической активности. При наличии ≥ 3 критериев диагностируют синдром старческой астении, присутствие 1-2 критериев рассматривают как преастению.

Приложение 1. Фенотипическая модель хрупкости L.P. Fried [8-9]

1. Снижение веса: непреднамеренное снижение веса на 5% и более за прошедший год
2. Утомляемость: как часто в течение последней недели вы чувствовали, что:
 - a. все, что вы делаете, требует дополнительных усилий?
 - b. вы не можете идти?
 - редко или никогда (менее 1 дня) – 0 баллов
 - иногда или время от времени (1-2 дня) – 1 балл
 - умеренное количество дней (3-4 дня) – 2 балла
 - большую часть времени – 3 балла

Положительный результат соответствует 2-3 баллам

3. Низкий уровень физической активности (оценка по опроснику физической активности MLPAS):
 - снижение физической активности для мужчин < 383 ккал/нед
 - снижение физической активности для женщин < 270 ккал/нед

4. Низкая скорость ходьбы:

Пол	Рост (см)	Скорость ходьбы (м/с)
Мужчины	≤ 173	$\leq 0,6$
	> 173	$\leq 0,7$
Женщины	≤ 159	$\leq 0,6$
	> 159	$\leq 0,7$

5. Низкая сила сжатия кисти:

Пол	ИМТ (кг/м ²)	Сила сжатия кисти (кг)
Мужчины	≤ 24	≤ 29
	24,1-26	≤ 30
	26,1-28	≤ 30
	> 28	≤ 32
Женщины	≤ 23	≤ 17
	23,1-26	$\leq 17,3$
	26,1-29	≤ 18
	> 29	≤ 21

Интерпретация результатов:

- ≥ 3 критериев — старческая астения
- 1-2 критерия — преастения
- 0 критериев — нет

Anticoagulant Therapy in "Fragile" Elderly Patients
Антикоагулянтная терапия у «хрупких» пожилых пациентов

Table 1. Model of accumulation of deficit (index of "fragility") K. Rockwood [adapted from 10]

Таблица 1. Модель накопления дефицита (индекс «хрупкости») K. Rockwood [адаптировано из 10]

Дефициты	Оценка	Баллы
1 Помощь при принятии ванны	Требуется	1
	Не требуется	0
2 Помощь при одевании	Требуется	1
	Не требуется	0
3 Помощь при вставании с кресла	Требуется	1
	Не требуется	0
4 Помощь для прогулки вокруг дома	Требуется	1
	Не требуется	0
5 Помощь для принятия пищи	Требуется	1
	Не требуется	0
6 Помощь для умывания, причёсывания	Требуется	1
	Не требуется	0
7 Помощь для похода в туалет	Требуется	1
	Не требуется	0
8 Помощь при поднимании/спускании по ступенькам	Требуется	1
	Не требуется	0
9 Помощь при поднимании вверх 5 кг	Требуется	1
	Не требуется	0
10 Помощь при совершении покупок	Требуется	1
	Не требуется	0
11 Помощь в работе по дому	Требуется	1
	Не требуется	0
12 Помощь в приготовлении пищи	Требуется	1
	Не требуется	0
13 Помощь в принятии медикаментов	Требуется	1
	Не требуется	0
14 Помощь в финансовых делах	Требуется	1
	Не требуется	0
15 Потеря веса более 5 кг за прошедший год	Да	1
	Нет	0
16 Проведение в постели по состоянию здоровья не менее половины дня (последний месяц)	Да	1
	Нет	0
17 Снижение повседневной активности (последний месяц)	Да	1
	Нет	0
18 Оценка собственного здоровья	Плохое	1
	Относительно плохое	0,75
	Хорошее	0,5
	Очень хорошее Отличное	0,25 0
19 Изменение состояния здоровья за прошедший год	Ухудшилось	1
	Улучшилось	0
	Не изменилось	0
20 Выход на улицу	Менее 1 раза в 3 дня	1
	1 раз в 3 дня или чаще	0
21 Требуется усилия для выполнения любых действий	Постоянно	1
	Иногда	0,5
	Редко	0
22 Депрессивное состояние	Постоянно	1
	Иногда	0,5
	Редко	0
23 Чувствую себя счастливым	Постоянно	1
	Иногда	0,5
	Редко	0

Дефициты	Оценка	Баллы
24 Чувствую себя одиноким	Постоянно	1
	Иногда	0,5
	Редко	0
25 Имею бесконечно продолжающиеся проблемы	Постоянно	1
	Иногда	0,5
	Редко	0
26 Высокое артериальное давление	Да	1
	Может быть	0,5
	Нет	0
27 Стенокардия	Да	1
	Может быть	0,5
	Нет	0
28 Хроническая сердечная недостаточность	Да	1
	Может быть	0,5
	Нет	0
29 Инсульт	Да	1
	Может быть	0,5
	Нет	0
30 Опухоль	Да	1
	Может быть	0,5
	Нет	0
31 Диабет	Да	1
	Может быть	0,5
	Нет	0
32 Артрит	Да	1
	Может быть	0,5
	Нет	0
33 Хроническое заболевание легких	Да	1
	Может быть	0,5
	Нет	0
34 MMSE, баллы	10 и менее	1
	11-17	0,75
	18-20	0,5
	21-24	0,25
	25 и более	0
Инструментальные обследования		
35 Пиковая скорость выдоха, л/мин (спирометрия)	Мужчины	Женщины
	≤340	≤310
36 ИМТ: Избыточная масса тела	25-29	25-29
	Дефицит массы тела	<18,5
37 Сила плеча, кг	≤12	≤9
38 Сила сжатия кисти (GS)	ИМТ ≤24	ИМТ ≤23
	ИМТ 24,1-28	ИМТ 23,1-26
	ИМТ >28	ИМТ 26,1-29
	GS ≤29	ИМТ >29
	GS ≤30	GS ≤17
	GS ≤32	GS ≤17,3 GS ≤18 GS ≤21
39 Скорость ходьбы в обычном темпе, сек (10 м)	>16	>16
	>10	>10
40 Скорость ходьбы в ускоренном темпе, сек (10 м)	>16	>16
	>10	>10

Модель накопления дефицита (индекс «хрупкости») была разработана К. Rockwood и соавт. в рамках исследования Canadian Study of Health and Aging [10]. В отличие от фенотипической модели L.P. Fried, данная модель позволяет количественно оценить степень выраженности синдрома «хрупкости». Индекс «хрупкости» рассчитывается как отношение числа выявленных признаков к общему количеству анализируемых показателей (гериатрических синдромов, функциональных дефицитов, хронических заболеваний и отдельных симптомов), количество которых может варьировать от 30 до 92. Индекс «хрупкости» может принимать любое значение от 0 до 1; чем ближе он находится к 1, тем более «хрупким» является пациент. Необходимо отметить, что ни одна из данных моделей, а также любые другие существующие и используемые в мировой практике инструменты диагностики старческой астении не являются общепринятыми и не валидированы в нашей стране [11].

Эпидемиология старческой астении

Распространенность синдрома старческой астении варьирует в широких пределах и зависит от возраста, пола, этнической принадлежности и региона проживания людей, включенных в эпидемиологические исследования, а также используемых критериев диагностики. По данным систематического обзора [12], выполненного в 2012 г. и включившего 61500 пациентов из 21 исследования, частота встречаемости синдрома старческой астении варьировала от 4% до 59% (с учетом использования различных методов его диагностики). При этом синдром старческой астении чаще выявляли у женщин и у лиц, проживающих в интернатах/домах престарелых. Распространенность синдрома старческой астении также увеличивалась с возрастом, достигая 26% у лиц старше 85 лет (по сравнению с 14% в общей популяции). Результаты первого в нашей стране эпидемиологического исследования «Хрусталь», проведенного в г. Санкт-Петербурге

[13], продемонстрировали частоту встречаемости синдрома старческой астении в пределах 21-44%. В этом исследовании были использованы 3 диагностических инструмента старческой астении: фенотипическая модель L.P. Fried, модель Steverink and Slaets (Groningen Frailty Indicator) и модель Puts.

Учитывая отсутствие стандартизованных диагностических алгоритмов старческой астении, с целью его скрининга в амбулаторной практике и определения тактики дальнейшего ведения пациентов в возрасте ≥ 60 лет в нашей стране был разработан опросник «Возраст не помеха» [11], включающий 7 вопросов, касающихся непреднамеренной потери веса, снижения зрения и слуха, настроения, травм, связанных с падениями, нарушений памяти, недержания мочи и ограничений подвижности (табл. 2). Каждый утвердительный ответ на вопрос оценивается в 1 балл, отрицательный – в 0 баллов. Максимально возможная сумма баллов – 7, минимально возможная – 0. Результаты интерпретируют следующим образом: 0 баллов – отсутствие старческой астении («крепкие» пациенты); 1-2 балла – вероятная старческая астения (преастения; «прехрупкие» пациенты); ≥ 3 баллов – высоковероятная старческая астения («хрупкие» пациенты).

Старческая астения и антикоагулянтная терапия

Исследования [14, 15] показали, что наличие синдрома старческой астении у лиц пожилого и старческого возраста повышает риск заболеваемости и смертности. Кроме того, синдром старческой астении, подобно возрасту, увеличивает риск развития как тромбоза, так и кровотечения [16]. Физиологической основой данного синдрома являются длительная активация системы гемостаза и провоспалительный статус. Так, в одном из исследований [17] с участием 4735 человек в возрасте ≥ 65 лет без сердечно-сосудистых заболеваний было показано, что синдром старческой астении ассоциируется с повышенным содержанием

Table 2. Screening questionnaire "Age is not an obstacle" for identifying "fragile" and "pre-fragile" patients aged ≥ 60 years [adapted from 11]

Таблица 2. Скрининговый опросник «Возраст не помеха» для выявления «хрупких» и «прехрупких» пациентов в возрасте ≥ 60 лет [адаптировано из 11]

Показатель	Ответ*
Похудели ли вы на 5 и более кг за последние 6 месяцев? (Вес)	Да/Нет
Испытываете ли вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха? (Зрение и Слух)	Да/Нет
Были ли у вас в течение последнего года травмы, связанные с падением? (Травмы)	Да/Нет
Чувствуете ли вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? (Настроение)	Да/Нет
Есть ли у вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать? (Память)	Да/Нет
Страдаете ли вы недержанием мочи? (Недержание мочи)	Да/Нет
Испытываете ли вы трудности в перемещении по дому или на улице (ходьба до 100 м/подъем на 1 лестничный пролет)? (Ходьба)	Да/Нет

*Каждый ответ «да» оценивается в 1 балл, «нет» – 0 баллов, баллы суммируются

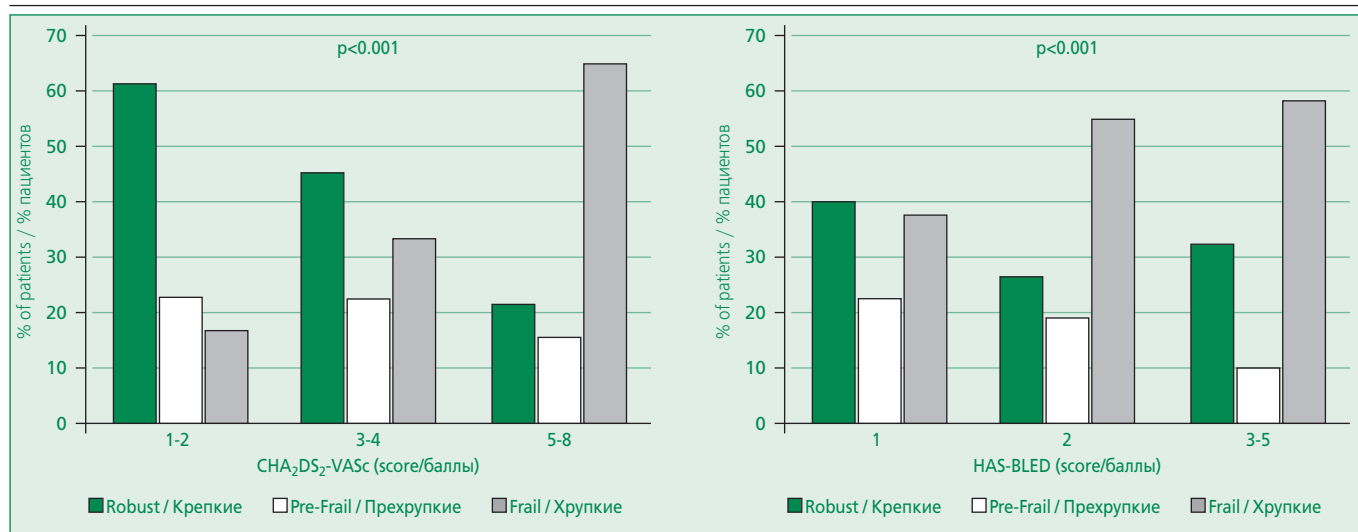


Figure 1. The relationship between "fragility" status and the risks of stroke (CHA₂DS₂-VASc scale) and bleeding (HAS-BLED scale) in elderly patients with atrial fibrillation in the study of S. Kim et al. [adapted from 19]

Рисунок 1. Взаимосвязи между статусом «хрупкости» и рисками инсульта (по шкале CHA₂DS₂-VASc) и кровотечения (по шкале HAS-BLED) у пожилых пациентов с ФП в исследовании S. Kim и соавт. [адаптировано из 19]

в крови С-реактивного белка, фибриногена, фактора VIII и D-димера.

Ретроспективный анализ рандомизированных исследований ONTARGET и TRANSCEND [18] показал, что наличие ФП ассоциируется с увеличением риска развития некоторых клинических проявлений синдрома «хрупкости». В данных исследованиях суммарно принимали участие 31506 пациентов (средний возраст 66,5 лет; 70% мужчин), среди которых 1016 (3,3%) человек исходно имели ФП. За время наблюдения (медиана 56 мес) ФП возникла еще у 2052 (6,5%) пациентов. Таким образом, были проанализированы данные 3068 пациентов с наличием ФП и 27864 – без таковой. Наличие ФП увеличивало риск развития когнитивных и функциональных нарушений по сравнению с пациентами без ФП. Так, риск ухуд-

шения когнитивных способностей (снижение суммы баллов по шкале MMSE более чем на 3 балла) возрастал на 14% (относительный риск (ОР) 1,14; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03-1,26), риск развития деменции – на 30% (ОР 1,30; 95%ДИ 1,14-1,49), риск потери независимости в повседневной жизни – на 35% (ОР 1,35; 95%ДИ 1,19-1,54), риск поступления в центр специализированного ухода – на 53% (ОР 1,53; 95%ДИ 1,31-1,79).

В 2017 г. были опубликованы представляющие огромный интерес результаты ретроспективного исследования [19] по оценке клинических проявлений статуса «хрупкости» у 365 пациентов с ФП в возрасте ≥65 лет. Всем пациентам была выполнена комплексная гериатрическая оценка с расчетом индекса «хрупкости». Характеристика больных представлена в табл. 3. Только треть пациентов (33,2%) оказались «крепкими», преаестения была выявлена у 18,6% больных, почти половина обследуемых (48,2%) были «хрупкими». Пероральные антикоагулянты получал лишь каждый третий пациент (34,2%), половина больных (49,9%) принимали антиагреганты, а каждый шестой (15,9%) пациент вообще не получал антитромботического лечения. При этом обследуемые пациенты принимали большое количество других лекарственных препаратов: 16,7% пациентов – 0-4 препарата, 49% пациентов – 5-9, 34,3% пациентов – 10 и более (включая антитромботические препараты).

Были обнаружены прямые взаимосвязи между статусом «хрупкости» и рисками инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc и кровотечения по шкале HAS-BLED (рис. 1). Медиана длительности наблюдения за пациентами составила 23 мес; за это время умерло 38,6% больных. Интересно, что показатели общей

Table 3. Characteristics of patients with atrial fibrillation in the study of S. Kim et al. [adapted from 19]

Таблица 3. Характеристика пациентов с ФП в исследовании S. Kim и соавт. [адаптировано из 19]

Параметр	Значение
Средний возраст, лет	79,4
Возрастные подгруппы, %:	
65-74 года	26,6%
75-84 года	53,7%
≥85 лет	19,7%
Мужской пол, %	51,8%
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	4,6 ± 1,4
HAS-BLED, баллы	2 (1; 2)
Индекс «хрупкости», баллы	0,33 (0,12; 0,75)
Данные представлены в виде M±SD или Me (25%; 75%), если не указано иное	
ФП – фибрилляция предсердий	

смертности не зависели от риска инсульта и кровотечения, но оказались значительно выше у «хрупких» пациентов по сравнению с «крепкими» и «прехрупкими». Сердечно-сосудистая смертность закономерно зависела от риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc и оказалась ожидаемо выше у пациентов с суммой баллов 5-6 по сравнению с пациентами с суммой баллов 1-2 и 3-4. Риск кровотечения по шкале HAS-BLED не оказывал влияния на сердечно-сосудистую смертность. Наиболее высокая частота сердечно-сосудистой смерти была зафиксирована у «хрупких» пациентов, при этом показатели смертности «крепких» и «прехрупких» пациентов оказались существенно ниже и практически не различались между собой.

В одном из более ранних исследований [20] с участием 207 пациентов с ФП, 130 из которых были «хрупкими» и 77 – «крепкими», были получены похожие результаты. Проспективное 6-месячное наблюдение за этими пациентами показало, что у «хрупких» пациентов риск смерти был выше почти в 3 раза (ОР 2,8; 95%ДИ 1,2-6,5; $p=0,01$), а кардиоэмболического инсульта – в 3,5 раза (ОР 3,5; 95%ДИ 1,0-12,0; $p<0,05$) по сравнению с «крепкими» пациентами при сопоставимом риске больших кровотечений (ОР 1,35; $p=0,34$).

Таким образом, результаты этих исследований свидетельствуют о том, что синдром старческой астении существенно увеличивает риск кардиоэмболического инсульта и смерти, но при этом не является значимым фактором риска больших кровотечений. Поэтому наличие синдрома старческой астении не должно являться противопоказанием для назначения антикоагулянтов, но требует более строгого контроля над терапией, а также коррекции или устранения факторов риска геморрагических осложнений. Учитывая более высокий риск инсульта и смерти, уместно предположить, что «хрупкие» пациенты с ФП с большей вероятностью извлекут пользу от антикоагулянтной терапии, чем «крепкие» пациенты.

Однако, несмотря на это, имеются данные, что «хрупким» пациентам с ФП антикоагулянты назначают значительно реже, чем «крепким», на что указывают, например, результаты ретроспективного исследования [21], среди 419 участников которого 51,3% пациентов с ФП при госпитализации в стационар не получали антикоагулянты. Пациенты, не получавшие антикоагулянты ($n=215$), были старше больных, принимавших антикоагулянты ($n=204$): средний возраст составил 87 против 83 лет ($p<0,001$). У пациентов без антикоагулянтов также оказались выше риск инсульта (средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc – 5 против 4; $p=0,01$) и частота выявления вероятного синдрома «хрупкости» (81,4% против 52,5%; $p<0,001$). Проведенный анализ идентифицировал ряд факторов, оказывающих влияние на вероятность назначения ан-

тикоагулянтов пожилым пациентам с ФП. Так, сам по себе пожилой возраст снижал вероятность назначения антикоагулянтов всего на 2% (ОР 0,98; 95%ДИ 0,97-0,98; $p<0,001$), а риск кровотечений – на 15% (ОР 0,85; 95%ДИ 0,74-0,97; $p=0,02$). Но самым значимым фактором неназначения антикоагулянтов оказался синдром «хрупкости», при наличии которого вероятность назначения антикоагулянтов была на 23% ниже (ОР 0,77; 95%ДИ 0,70-0,85; $p<0,001$), чем у «крепких» пациентов.

В настоящее время для профилактики инсульта у больных ФП в нашей стране разрешены к применению 3 пероральных антикоагулянта прямого действия (ППОАК): дабигатрана этексилат (далее – дабигатран), ривароксабан и апиксабан. Возможности применения данных препаратов для профилактики инсульта у больных ФП были изучены в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ): дабигатран – в RE-LY, ривароксабан – в ROCKET-AF, апиксабан – в ARISTOTLE и AVERROES. К сожалению, ни одно из этих исследований не содержит данных об участии «хрупких» пациентов, т. к. субанализ у данной категории пациентов не проводился.

Чуть позже были выполнены рандомизированные исследования с участием ППОАК у больных венозными тромбоемболическими осложнениями (ВТЭО): RE-COVER и RE-COVER II – с дабигатраном, EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE – с ривароксабаном, AMPLIFY – с апиксабаном, но только в одном из них принимали участие «хрупкие» пациенты с ВТЭО.

Так, в исследовании EINSTEIN-PE [22] участвовало 510 «хрупких» больных ВТЭО. Диагностическими критериями синдрома «хрупкости» являлись 3 показателя: возраст ≥ 75 лет, масса тела ≤ 50 кг, клиренс креатинина < 50 мл/мин. Анализ подгрупп показал, что, во-первых, у «хрупких» пациентов с ВТЭО в группах ривароксабана и варфарина частота неблагоприятных событий (рецидивы ВТЭО, большие или клинически значимые малые кровотечения) оказалась выше, чем у «крепких» пациентов. Во-вторых, у «хрупких» пациентов, получавших ривароксабан, частота рецидивов ВТЭО и кровотечений была ниже, чем у таких же пациентов, леченных низкомолекулярным гепарином (НМГ)/варфарином (2,7% против 3,6% для рецидивов ВТЭО и 12,6% против 16,8% для больших или клинически значимых малых кровотечений).

Спустя 3 года были опубликованы результаты объединенного анализа подгрупп исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE [23]. Из обоих исследований на основании вышеперечисленных критериев были отобраны 1532 «хрупких» пациента, что составило 19% от общего количества участников. В группе ривароксабана было отмечено снижение риска большого кровотечения на 73% (ОР 0,27; 95%ДИ 0,13-0,54;

$p < 0,05$) и комбинированной конечной точки (рецидив ВТЭО+большое кровотечение) на 49% (ОР 0,51; 95%ДИ 0,34-0,77; $p < 0,05$), а также выявлена тенденция к снижению риска рецидива ВТЭО (ОР 0,68; 95%ДИ 0,39-1,18) и большого или клинически значимого малого кровотечения (ОР 0,85; 95%ДИ 0,64-1,11) по сравнению с НМГ/варфарином.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные по участию «хрупких» пациентов в РКИ с ППОАК ограничены. Как и в более ранних работах, в РКИ частота неблагоприятных событий (рецидивы ВТЭО, крупные кровотечения) у «хрупких» пациентов была выше, чем у «крепких», при этом ривароксабан имел более благоприятный по сравнению с НМГ/варфарином профиль эффективности и безопасности у данной категории пациентов.

Следует отметить, что используемые в РКИ диагностические критерии «хрупкости» отличались от общепринятых, поэтому судить об истинном количестве действительно «хрупких» пациентов в РКИ не представляется возможным. Вообще, ни один из используемых в РКИ критериев «хрупкости» не входит в вышеупомянутые модели «хрупкости» L.P. Fried и K. Rockwood. В модели K. Rockwood учитывается индекс массы тела (ИМТ), который является более точным показателем, указывающим на наличие старческой астении, нежели собственно масса тела, поскольку у невысоких пациентов с низкой массой тела ИМТ может быть нормальным. В модель L.P. Fried ИМТ как самостоятельный критерий не входит, но при этом все равно учитывается, т. к. значения силы сжатия кисти нормируются в зависимости от ИМТ. Скорее всего, выбор данных диагностических критериев «хрупкости» в РКИ объясняется тем, что, во-первых, среди пациентов старше 75 лет с нарушением функции почек или низкой массой тела вероятность выявления действительно «хрупких» пациентов существенно выше. Во-вторых, для адекватной диагностики синдрома старческой астении необходимо выполнять комплексную гериатрическую оценку, что не было предусмотрено при планировании РКИ, поскольку это не входило в задачи исследований. При этом возраст, клиренс креатинина и масса тела – клинические параметры, которые учитываются при выполнении практически любого исследования, особенно РКИ, следовательно, эта информация доступна для последующего анализа.

В отсутствие доказательной базы, полученной в РКИ, очень актуальны исследования реальной клинической практики с участием «хрупких» пациентов. Результаты одного из таких исследований были опубликованы в 2018 г. [24]. Coleman C.I. и соавт. выполнили ретроспективный анализ страховой базы данных US Truven Market Scan. Среди 59089 больных ВТЭО были отобраны 6869 (11,6%) «хрупких» пациентов (сред-

ний возраст 82 ± 6 года; 36% мужчин), которые принимали ривароксабан ($n=1365$) или варфарин ($n=5504$). Статус хрупкости оценивали количественно при помощи алгоритма Johns Hopkins Claims-based Frailty Indicator, включающего 21 показатель; пациентов считали «хрупкими» при индексе $\geq 0,12$. По сравнению с варфарином терапия ривароксабаном статистически значимо снижала риск комбинированной конечной точки (рецидив ВТЭО или большое кровотечение) на 25% (ОР 0,75; 95%ДИ 0,57-0,98) и отдельно рецидива ВТЭО на 35% (ОР 0,65; 95%ДИ 0,44-0,97). Риск больших кровотечений в группах ривароксабана и варфарина оказался сопоставимым (ОР 0,88; 95%ДИ 0,61-1,27), в том числе желудочно-кишечных (ОР 0,71; 95%ДИ 0,45-1,14) и внутримозговых (ОР 0,73; 95%ДИ 0,21-2,50).

Необходимо отметить, что при использовании диагностического алгоритма Johns Hopkins Claims-based Frailty Indicator стандартным считается пороговое значение индекса «хрупкости» $\geq 0,20$, которое имеет чувствительность 35% и специфичность 91%. Однако исследователи расценили подобное соотношение чувствительность/специфичность как неоптимальное (к тому же, количество «хрупких» пациентов при таком диагностическом подходе оказалось в 2 раза меньше, и составило всего 6%), поэтому выбрали в качестве порогового более низкое значение индекса «хрупкости» ($\geq 0,12$), обладающее, по мнению авторов, более сбалансированным соотношением чувствительность/специфичность (66%/73%). При этом исследователи сравнили исходы лечения в зависимости от порогового значения индекса «хрупкости». Результаты оказались кардинально противоположными (табл. 4). Так, при использовании порогового значения индекса «хрупкости» $\geq 0,12$ ривароксабан оказался эффективнее вар-

Table 4. The risk of adverse events in "fragile" patients with venous thromboembolism depending on the threshold values of the index of "fragility" [adapted from 24]

Таблица 4. Риск неблагоприятных событий у «хрупких» пациентов с ВТЭО в зависимости от пороговых значений индекса «хрупкости» [адаптировано из 24]

Исход	ОР (95%ДИ)	
	Индекс $\geq 0,12$	Индекс $\geq 0,20$
Рецидив ВТЭО или большое кровотечение	0,75 (0,57-0,98)*	0,76 (0,45-1,28)
Рецидив ВТЭО	0,65 (0,44-0,97)*	1,05 (0,67-1,67)
Большое кровотечение	0,88 (0,61-1,27)	0,57 (0,35-0,96)*

* $p < 0,05$ – при сравнении групп ривароксабана и варфарина
 ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, ВТЭО – венозные тромбозы-эмболии

фарина в отношении профилактики рецидива ВТЭО и снижении риска комбинированной конечной точки (рецидив ВТЭО или большое кровотечение) при подобном риске большого кровотечения. При увеличении порогового значения индекса «хрупкости» до $\geq 0,20$ ривароксабан терял преимущества над варфарином по эффективности, но приобретал превосходство по безопасности и снижал риск большого кровотечения на 43% при сопоставимом риске рецидива ВТЭО. Однако вне зависимости от используемых пороговых значений индекса «хрупкости» терапия ривароксабаном имела более благоприятный профиль эффективности и безопасности, чем лечение варфарином. Результаты данной работы также демонстрируют важность грамотного выполнения комплексной гериатрической оценки и использования с этой целью стандартизованных и унифицированных алгоритмов и шкал.

В другом исследовании [25], результаты которого также опубликованы в 2018 г., В.К. Martinez и соавт. ретроспективно проанализировали ту же самую базу данных US Market Scan, но, в отличие от предыдущей работы, отбирали «хрупких» пациентов с ФП в возрасте ≥ 65 лет, не получавших пероральные антикоагулянты в течение последних 12 мес. Использовали тот же самый диагностический алгоритм Johns Hopkins Claims-based Frailty Indicator, но пациентов считали «хрупкими» при индексе $\geq 0,20$. Пациентам назначали либо варфарин, либо один из трех ППОАК, при этом каждому пациенту из группы дабигатрана ($n=1350$), ривароксабана ($n=2635$) и апиксабана ($n=1392$) была подобрана соответствующая «пара» из группы варфарина. Таким образом, всего в исследовании принимали участие 10754 «хрупких» пациента с ФП.

Через 2 года наблюдения из трех ППОАК только терапия ривароксабаном сопровождалась значимым снижением риска инсульта/системной эмболии на 32% (ОР 0,68; 95%ДИ 0,49-0,95) и ишемического инсульта на 31% (ОР 0,69; 95%ДИ 0,48-0,99) при сопоставимом с варфарином риске большого кровотечения (ОР 1,04; 95%ДИ 0,81-1,32) и геморрагического инсульта (ОР 0,74; 95%ДИ 0,31-1,75). Таким образом, результаты исследования В.К. Martinez и соавт. подтверждают профили эффективности и безопасности ривароксабана у «хрупких» пациентов с ФП в условиях реальной клинической практики.

«Хрупкие» пациенты часто вынуждены одновременно принимать несколько лекарственных препаратов. Например, в одном из исследований [26] было показано, что среднее количество лекарственных препаратов у «крепких» пациентов составляет 4,6, у «прехрупких» – 6,1, а у «хрупких» – 7,1. При этом полипрагмазия (одновременный прием ≥ 5 лекарств) у «хрупких» пациентов ассоциируется с повышенным риском неблагоприятных событий, в том числе, смерти.

В рамках РКИ ROCKET-AF с ривароксабаном был выполнен субанализ [27] у пациентов с ФП и полипрагмазией, который продемонстрировал сопоставимую с варфарином эффективность и безопасность ривароксабана даже у пациентов с ФП, принимающих одновременно 5-9 лекарственных препаратов. Количество таких пациентов в ROCKET-AF достигало 51%, еще 13% пациентов принимали ≥ 10 лекарств.

Заключение

Качество жизни пожилых людей, а также прогноз для их жизни и здоровья определяются наличием не только хронических заболеваний, но и гериатрических синдромов, среди которых лидирующим является синдром старческой астении. Несмотря на достаточно широкую распространенность, синдром старческой астении зачастую остается не диагностированным, приводя к развитию функциональной зависимости пациентов, снижению качества жизни, повышению числа госпитализаций и риска смерти. Доказано, что «хрупкие» пациенты с ФП имеют более высокий риск инсульта и смерти и, таким образом, по сравнению с «крепкими» пациентами с большей вероятностью получают пользу от назначения антикоагулянтов. Однако результаты исследований и опыт реальной клинической практики указывают на то, что «хрупкие» пациенты с ФП существенно реже «крепких» получают пероральные антикоагулянты. Более того, синдром «хрупкости» необоснованно является наиболее частым и весомым аргументом против назначения антикоагулянтов таким пациентам, при том, что его наличие ни в коем случае не является противопоказанием для антикоагулянтной терапии. На частоту назначения антикоагулянтов «хрупким» пациентам с ФП, безусловно, оказывают влияние и недостаточный практический опыт их использования у этой категории пациентов, и небольшая доказательная база, и отсутствие клинических рекомендаций, регламентирующих назначение антикоагулянтов «хрупким» пациентам.

На сегодняшний день данные об участии «хрупких» пожилых пациентов в исследованиях с пероральными антикоагулянтами (как в РКИ, так и в исследованиях реальной практики) очень ограничены. При интерпретации результатов имеющихся исследований необходимо понимать, что в них используют различные диагностические алгоритмы старческой астении и разные пороговые значения индекса «хрупкости», что может оказывать существенное влияние на полученные результаты.

Исследование реальной клинической практики В.К. Martinez и соавт. продемонстрировало, что по сравнению с варфарином из трех ППОАК только терапия ривароксабаном снижала риск инсульта/системной эмболии и отдельно ишемического инсульта

у «хрупких» пациентов с ФП через 2 года наблюдения. При этом, как показал субанализ исследования ROCKET-AF, профиль эффективности и безопасности ривароксабана сохраняется у пациентов с ФП, принимающих одновременно 5-9 лекарственных препаратов. Однократный режим дозирования ривароксабана и календарная упаковка могут способствовать улучшению приверженности к лечению у пациентов с ФП и когнитивными нарушениями, что актуально и для «хрупких» пациентов. Все это дает основания реко-

мендовать ривароксабан для назначения «хрупким» пациентам с ФП.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией АО «БАЙЕР», что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Bayer, but it did not affect own opinion of the authors.

L.RU.MA.11.2018.1305

References / Литература

- Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2013;34:3028-34. doi:10.1093/eurheartj/ehs356.
- Aronow W.S. Approach to symptomatic coronary disease in the elderly: TIME to change? *Lancet.* 2001;358:945-6. doi:10.1016/S0140-6736(01)06111-6.
- Dolan G., Neal K., Cooper P. et al. Protein C, antithrombin III and plasminogen: effect of age, sex and blood group. *Br J Haematol.* 1994;86:798-803. doi:10.1111/j.1365-2141.1994.tb04832.x.
- Gleerup G., Winther K. The effect of ageing on platelet function and fibrinolytic activity. *Angiology.* 1995;46:715-8.
- Wilkerson W.R., Sane D.C. Aging and thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2002;28:555-68. doi:10.1055/s-2002-36700.
- Simmonds M.J., Meiselman H.J., Baskurt O.K. Blood rheology and aging. *J Geriatr Cardiol.* 2013;10:291-301. doi:10.3969/j.jissn.1671-5411.2013.03.010.
- Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics - 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(3):e28-e292. doi:10.1161/01.cir.0000441139.02102.80.
- Fried L.P., Borhani N.O., Enright P. et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol.* 1991;1:263-76.
- Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):146-56.
- Searle S.D., Mitnitski A., Gahbauer E.A. et al. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr.* 2008;8:24. doi:10.1186/1471-2318-8-24.
- Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S. et al. Validation of the questionnaire for screening of a syndrome of a senile asthenia in outpatient practice. *Uspekhi Gerontologii.* 2017;30(2):236-42 (In Russ.) [Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. *Успехи Геронтологии.* 2017;30(2):236-42].
- Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C. Prevalence of frailty in community dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(8):1487-92. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x.
- Gurina N.A., Frolova E.V., Degryse J.M. A roadmap of aging in Russia: the prevalence of frailty in community-dwelling older adults in the St. Petersburg district-the "Crystal" study. *Jam Geriatr Soc.* 2011;59(6):980-8. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03448.x.
- Fried L.P., Ferrucci L., Darer J. et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59:255-63.
- Bales C.W., Ritchie C.S. Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. *Annu Rev Nutr.* 2002;22:309-23. doi:10.1146/annurev.nutr.22.010402.102715.

About the Authors:

Natalya M. Vorobyeva – MD, PhD, Head of Laboratory of Cardiovascular Aging, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University

Olga N. Tkacheva – MD, PhD, Professor, Director of Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University

- Hubbard R.E., Andrew M.K., Rockwood K. Effect of parental age at birth on the accumulation of deficits, frailty and survival in older adults. *Age Ageing.* 2009;38:380-5. doi:10.1093/ageing/afp035.
- Walston J., McBurnie M.A., Newman A. et al.; Cardiovascular Health Study. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162:2333-41. doi:10.1001/archinte.162.20.2333.
- Marzona I., O'Donnell M., Teo K. et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ.* 2012;184(6):E329-E336. doi:10.1503/cmaj.111173.
- Kim S., Yoon S., Choi J. et al. Clinical implication of frailty assessment in older patients with atrial fibrillation. *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 2017;70:1-7. doi:10.1016/j.archger.2016.12.001.
- Perera V., Bajorek B.V., Matthews S. et al. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age Ageing.* 2009;38:156-62. doi:10.1093/ageing/afn293.
- Induruwa I., Evans N.R., Aziz A. et al. Clinical frailty is independently associated with non-prescription of anticoagulants in older patients with atrial fibrillation. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(11):2178-83. doi:10.1111/ggi.13058.
- Buller H.R., Prins M.H., Lensin A.W. et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366:1287-97. doi:10.1056/NEJMoa1113572.
- Prins M.H., Lensin A.W., Bauersachs R. et al., EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013;11:21. doi:10.1186/1477-9560-11-21.
- Coleman C.I., Turpie A.G.G., Bunz T.J., Beyer-Westendorf J. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients with Venous Thromboembolism. *The American Journal of Medicine.* 2018;131(8):933-8.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2018.02.015.
- Martinez B.K., Sood N.A., Bunz T.J., Coleman C.I. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e008643. doi:10.1161/JAHA.118.008643.
- Herr M., Robine J.-M., Pinot J. et al. Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2015; 24(6): 637-646. doi:10.1002/pds.3772.
- Piccini J.P., Hellkamp A.S., Washam J.B. et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2015;133(4):352-60. doi:10.1161/circulationaha.115.018544.

Сведения об авторах:

Воробьева Наталья Михайловна – д.м.н., зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., профессор, директор Российского геронтологического научно-клинического центра, РНИМУ им. Н.И. Пирогова