Пожилые пациенты с фибрилляцией предсердий: фокус на коморбидность и безопасность антикоагулянтной терапии

Дмитрий Александрович Напалков*, Анастасия Андреевна Соколова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

В статье обсуждаются вопросы, связанные с назначением антикоагулянтной терапии пожилым пациентам с фибрилляцией предсердий (ФП), особенно – в возрасте старше 70 и 80 лет. Актуальность вопроса, в первую очередь, обусловлена распространенностью ФП у данной когорты пациентов, во-вторую – большей долей коморбидности. Представленный материал демонстрирует особенности применения антикоагулянтной терапии в группах пациентов старше 75 лет, опираясь на данные рандомизированных клинических исследований, а также представлено экстраполирование результатов последних на реальную клиническую практику (данные регистров и когортных исследований). Обсуждается применение неоправданно сниженных доз пероральных антикоагулянтов в старшей возрастной группе, что чаще всего приводит к снижению эффективности антикоагулянтной терапии без улучшения профиля безопасности препаратов. В статье приводится новая валидизированная шкала оценки безопасности антикоагулянтной терапии ABH, которую можно применять перед назначением пациентам именно прямых оральных антикоагулянтов. Она гораздо проще и практичнее шкалы HAS-BLED, а данные валидизированы на основе приема прямых оральных антикоагулянтов 21 248 пациентами из норвежского регистра. Представленные результаты демонстрируют благоприятный профиль эффективности и безопасности ривароксана в сравнении с варфарином у пациентов 75 лет и старше. Так, в субанализе исследования ROCKET-AF общая польза терапии ривароксаном в сравнении с варфарином у пациентов старше 75 лет статистически значимо больше, чем у более молодых пациентов с ФП. В объединенный анализ регистров XANTUS, XANAP и XANTUS-EL вошли данные по 11 121 пациенту с ФП, которым проводилась терапия ривароксаном для профилактики инсульта и системных эмболий. У 96% пациентов в исследовании не было зафиксировано ни одного серьезного тромбоэмболического события. Количество больших кровотечений составило 1,7 на 100 пациенто-лет, а желудочно-кишечных кровотечений – 0,7 на 100 пациенто-лет, что оказалось меньше, чем в ряде других регистровых исследований. Кроме того, пациенты продемонстрировали хорошую приверженность лечению ривароксаном: через год прием препарата продолжали 77,4% от общего числа.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пожилой возраст, ривароксан, варфарин, безопасность.

Для цитирования: Напалков Д.А., Соколова А.А. Пожилые пациенты с фибрилляцией предсердий: фокус на коморбидность и безопасность антикоагулянтной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(4):553-557. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-553-557

Elderly Patients with Atrial Fibrillation: Focus on Comorbidity and Safety of Anticoagulant Therapy

Dmitry A. Napalkov*, Anastasiya A. Sokolova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

The article discusses issues related to the prescription of anticoagulant therapy to elderly patients with atrial fibrillation (AF), especially those over 70 and 80 years of age. The relevance of the issue is primarily due to the prevalence of AF in this cohort of patients, and the second is due to the higher incidence of comorbidity. The presented material demonstrates the peculiarities of anticoagulant therapy application in groups of patients older than 75, based on the data of randomized clinical trials, and also presents extrapolation of the results of RCTs to the real clinical practice (data of registers and cohort trials). The use of unreasonably low doses of oral anticoagulants in elderly patients is debated. It often leads to a decrease in the efficacy of anticoagulant therapy without improving the drugs safety profile. A new validated scale (ABH) for evaluating of anticoagulant therapy safety is presented in the article. The ABH scale can be used before prescribing to patients exactly direct oral anticoagulants. This scale is simpler and more practical than the HAS-BLED scale. The data for the ABH scale are validated based on direct oral anticoagulants in 21,248 patients from the Norwegian register. The presented results demonstrate a favorable efficiency and safety profile of rivaroxaban in comparison with warfarin in patients 75 years and older. Thus, the overall benefit for the use of rivaroxaban against warfarin in patients > 75 years of age in the subanalysis of the ROCKET-AF study was statistically significantly greater than in younger patients with AF. Data on 11 121 patients with AF who were treated with rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism are included in the combined analysis of the XANTUS, XANAP and XANTUS-EL registers. 96% of patients in the study did not have serious thromboembolic events. The amount of major bleeding was 1.7 per 100 patient-years, and gastrointestinal bleeding was 0.7 per 100 patient-years. This turned out to be less than in some other registry studies. In addition, patients showed good adherence to rivaroxaban treatment: after a year, 77.4% of patients continued to take the drug.

Keywords: atrial fibrillation, elderly, rivaroxaban, warfarin, safety.

For citation: Napalkov D.A., Sokolova A.A. Elderly Patients with Atrial Fibrillation: Focus on Comorbidity and Safety of Anticoagulant Therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(4):553-557. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-553-557

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

Received / Поступила: 19.06.2019

Accepted / Принята в печать: 24.06.2019

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является аритмией преимущественно пожилого возраста. Ожидается, что в европейских странах в связи с увеличением продолжительности жизни число пациентов с ФП к 2060 г. по сравнению с 2010 г. увеличится как минимум вдвое [1]. Один из самых больших европейских регистров ФП последних лет – EORP-AF (250 центров в 27 странах Европы; включено более 11000 пациентов за 3 года) продемонстрировал, что каждый третий из пациентов с ФП (33,7%) – это житель 75 лет и старше, а всего пациенты старше 65 лет составили 63,7% от общего числа включенных в регистр [2,3].

Возраст и другие факторы риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с фибрилляцией предсердий

Регистр EORP-AF дает ответы на вопросы за пределами рандомизированных клинических исследований (РКИ) – это рутинная клиническая практика. С этой точки зрения крайне интересно, какие факторы риска являются наиболее значимыми с позиции сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в данной когорте пациентов. Риск инсульта, транзиторных ишемических атак и системной эмболии с увеличением возраста на 1 год возрастает примерно на 6%, что нельзя назвать ни слишком низкой, ни слишком высокой цифрой. Интересно, что малоподвижный образ жизни при наличии ФП повышает шансы на цереброваскулярные события в 2,71 раза. Из числа сопутствующей патологии наиболее неблагоприятно ФП протекает вне зависимости от проводимой антикоагулянтной терапии у пациентов с хронической болезнью почек (риск инсульта повышается в 2,35 раза), хронической сердечной недостаточностью (в 2,18 раза), онкологией (в 1,85 раза) и сахарным диабетом (в 1,67 раза). Следует отметить, что все вышеуказанные патологии наиболее часто встречаются во второй половине жизни.

Неназначение антикоагулянтов пациентам с ФП было изучено на большой популяции другого регистра ORBIT-AF [4]. Результаты оказались вполне ожидаемыми: пациенты с ФП без антикоагулянтов на 65% реже имели кровотечения, но показатель общей смертности у них был на 22% больше. В настоящее время в европейских странах пациенты с ФП, имеющие 1 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, в 89-97% случаев получают оральные антикоагулянты. Врачи по-прежнему выбирают между «старыми» – антагонистами витамина К (АВК) и «новыми» – прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК). Региональные предпочтения по выбору препаратов в настоящее время следующие: страны Северной Европы предпочитают ПОАК, в странах Западной Европы

ПОАК и варфарин назначаются с одинаковой частотой, а в странах Восточной Европы – преимущественно назначается варфарин [2].

Практикующих врачей, помимо приоритетов назначения антикоагулянтов пациентам с ФП, также интересуют данные об их эффективности и безопасности за пределами рандомизированных клинических исследований. Например, когда это касается очень пожилых пациентов, количество которых в РКИ крайне ограничено. Очень интересные данные были опубликованы в 2018 г. итальянским коллективом авторов G. Zoppellaro с соавт. [5]. С июля 2013 г. по август 2015 г. в ретроспективное когортное исследование были включены 12254 пациента 80 лет и старше, принимающие АВК, и 2882 пациента – различные ПОАК. Продолжительность наблюдения составила около 14 мес. Когорту составили исключительно пациенты с ФП 80 лет и старше; вследствие статистически значимых различий по среднему возрасту и коморбидной патологии применялся метод попарного моделируемого сравнения (propensity score). Результаты исследования показали, что при использовании ПОАК показатель общей смертности был статистически значимо ниже на 13%, чем в группе терапии АВК (относительный риск [ОР] 0,87; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,77-0,97), в то время как частота желудочно-кишечных кровотечений была на 73% выше при использовании ПОАК (ОР 1,73; 95% ДИ 1,17-2,56). Частота инфарктов, инсультов и больших кровотечений между группами не различалась. Авторы сделали вывод о том, что применение ПОАК у очень пожилых пациентов может способствовать улучшению прогноза, но требует специального мониторинга, особенно – у лиц с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений.

Table 1. ABH scale for assessing the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation, taking direct oral anticoagulants [adapted from 6]

Таблица 1. Шкала АВН для оценки риска кровотечений у пациентов с ФП, принимающих ПОАК [адаптировано из 6]

Фактор риска	Число баллов
Age:	
возраст 65-75 лет	1 балл
возраст более 75 лет	2 балла
Bleeding – кровотечение в анамнезе	2 балла
Hospitalisation – госпитализация (не связанная с кровотечением) в течение предшествующих 12 месяцев	1 балл
0-1 баллов – низкий риск (2,34-4,48% в год), 2-3 баллов – умеренный риск (7,13-11,46% в год), 4-5 баллов – высокий риск (19,35-20,29% в год)	

В этой связи вновь уместно упомянуть тот факт, что шкала HAS-BLED исходно была разработана для терапии АВК и используется до настоящего времени у пациентов на терапии ПОАК по умолчанию и за неимением лучшего. В 2018 г. в журнале *Open Heart* была представлена новая шкала оценки риска кровотечений у пациентов на терапии ПОАК, которая носит название ABH. Она гораздо проще и практичнее шкалы HAS-BLED, а данные валидизированы на основе приема ПОАК 21248 пациентами из норвежского регистра [6]. В табл. 1 представлены критерии, по которым оцениваются риски кровотечений согласно новому подходу.

Разработка такой (или аналогичной) шкалы запрашивалась уже давно. В европейских рекомендациях 2016 г. по ведению пациентов с ФП приводятся сразу несколько шкал оценки риска кровотечений. Особо обращается внимание на то, что высокий риск геморрагических событий не может быть причиной отказа от антикоагулянтной терапии, а требует корректировки модифицируемых факторов риска (коррекции уровня артериального давления, перевод с варфарина на ПОАК пациентов с лабильным международным нормализованным отношением (МНО), ограничение употребления алкоголя, отказ от сопутствующего применения нестероидных противовоспалительных средств и ацетилсалициловой кислоты, кроме особых ситуаций).

Еще в одной работе по безопасности применения ПОАК у пациентов с ФП старше 75 лет было обращено внимание на то, что средний балл по шкале HAS-BLED у пациентов с кровотечениями оказался таким же, как и у пациентов без геморрагических событий. У 142 пациентов, включенных в исследование, за которыми наблюдали более 2,5 лет, все эпизоды больших кровотечений произошли на фоне достоверного снижения в динамике скорости клубочковой фильтрации, что в очередной раз свидетельствует в пользу важности мониторингирования функции почек, особенно – у пациентов старшего возраста. Еще одна проблема, выявленная в данном исследовании – типичная ошибка в выборе дозы препарата. У каждого пятого больного доза была неоправданно снижена, однако это никак не повлияло на эффективность: за время наблюдения не было выявлено ни одного эпизода системной эмболии.

Неоправданное снижение дозы прямых оральных антикоагулянтов у очень пожилых пациентов

Совсем недавно были опубликованы данные ретроспективного исследования применения ПОАК (n=403) и варфарина (n=284) у пациентов с ФП со средним возрастом 83 лет, проживающих на территории Китая [8]. Из общего числа пациентов на ПОАК 158 получали ривароксабан, 141 – дабигатран и 104 – апиксабан. В ходе 1-2-летнего периода приема пре-

парата было зафиксировано 19 тромбоэмболических событий и 18 больших кровотечений. В данной работе было продемонстрировано явное преимущество в использовании ПОАК у пациентов этого возраста с ФП: в группе ПОАК были статистически значимо ниже риск развития тромбоэмболий, больших и внутричерепных кровотечений, а также общая смертность по сравнению с группой варфарина. Проведенный субанализ, в зависимости от использования адекватных и неоправданно сниженных доз ПОАК, показал, что, несмотря на отсутствие значимых различий между подгруппами в отношении показателя общей смертности, число тромбоэмболий было выше у пациентов, получавших сниженные не по инструкции дозировки различных ПОАК. Авторы работы делают вывод о том, что применение ПОАК у очень пожилых пациентов улучшает их прогноз, но обращают внимание на необходимость использования отработанных режимов дозирования препаратов.

Применение ривароксабана у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий

Еще в одном итальянском регистре REGINA у пациентов с ФП пытались оценить эффективность и безопасность ПОАК при годичном наблюдении. В исследование было включено 227 пациентов со средним возрастом 81 год, которые принимали дабигатран, ривароксабан и апиксабан в полных или сниженных дозах [9]. Пациенты имели в среднем 5 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc и 4 балла по шкале HAS-BLED, то есть, очень высокий риск как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. Средний клиренс креатинина в группе был существенно снижен, и составил 59 мл/мин. За время наблюдения было зафиксировано только 2 ишемических события, 10 больших кровотечений и 23 клинически значимых небольших кровотечения. Наименьшее число кровотечений в данной когорте пациентов было зафиксировано при приеме ривароксабана – 4 (1 большое, 3 небольших), дабигатрана – 7 (4 больших, 3 небольших), апиксабана – 12 (5 больших, 7 небольших). Поскольку обсчет различных баз приводит зачастую к противоречивым результатам, постараемся ниже прояснить информацию о применении ривароксабана у пожилых пациентов с ФП на разных этапах сбора клинической информации.

В ключевом РКИ по ривароксабану у пациентов с ФП – ROCKET-AF – 44% (n=6229) пациентов имели возраст старше 75 лет. Число инсультов, системных эмболий и больших кровотечений в возрастной группе 75 лет и старше было аналогичным на терапии ривароксабаном и варфарином. В группе ривароксабана было зафиксировано статистически значимо меньшее число больших кровотечений с летальным исходом

(ОР 0,45; 95%ДИ 0,23-0,87). Несмотря на то, что в настоящее время не существует метода сравнительной оценки общей пользы антикоагулянтной терапии, в данном субанализе использовался подход с расчетом кумулятивной частоты ишемического инсульта, большого кровотечения (включая внутричерепные кровоизлияния) и смертельных исходов по любой причине. Оказалось, что общая польза терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином у пациентов старше 75 лет в исследовании ROCKET-AF статистически значимо больше, чем у более молодых пациентов с ФП.

В соответствии с основными позициями доказательной медицины сведения об эффективности препарата собираются с помощью РКИ. Данные по безопасности, тенденциям выбора дозировок, предпочтений использований препаратов можно почерпнуть из регистров и данных рутинной практики. В объединенный анализ регистров XANTUS, XANAP и XANTUS-EL (если быть точным, то по дизайну это были не регистры, а нерандомизированные когортные исследования) вошли данные по 11121 пациенту с ФП, которым проводилась терапия ривароксабаном для профилактики инсульта и системных эмболий. В данном регистре доля пациентов в возрасте старше 65 лет составила 74,1%, а лиц старше 75 лет – 34,8%. Таким образом, средний возраст пациентов в объединенном анализе достиг 70,5 лет. Из числа сопутствующих заболеваний чаще всего у пациентов отмечалась артериальная гипертензия (76,2% от общего числа), сахарный диабет (22,3%), ранее перенесенное цереброваскулярное событие – инсульт или транзиторная ишемическая атака (21,3%) и сердечная недостаточность (21,2%). В результате профиль пациентов существенно отличался от такового в исследовании ROCKET-AF: это были пациенты с меньшим уровнем коморбидности, средний балл по шкале CHA₂DS₂ – 2 (в ROCKET-AF – 3,5), по шкале CHA₂DS₂-VASc – 3,5, по шкале HAS-BLED – 2, но с аналогичным возрастным профилем. Данная когорта пациентов с ФП не включалась в ключевое исследование с ривароксабаном, и долгое время оставалось неясным, можно ли результаты, полученные на более тяжелых пациентах, экстраполировать на менее коморбидных, встречающихся в клинической практике.

Наблюдение за пациентами продолжалось в течение 1 года. Полученные результаты продемонстрировали хороший профиль эффективности и безопасности ривароксабана. У 96% пациентов в исследовании не было зафиксировано ни одного серьезного события

(тромбоэмболии, смерть, большие кровотечения). Число больших кровотечений составило 1,7 на 100 пациенто-лет, а желудочно-кишечных кровотечений – 0,7 на 100 пациенто-лет, что оказалось меньше, чем в ряде других регистровых исследований (например, в Дрезденском регистре – 3,0 на 100 пациенто-лет). Число внутримозговых кровоизлияний на ривароксабане в программе XANTUS составило 0,4 на 100 пациенто-лет, что сопоставимо с результатами, полученными из американских страховых баз данных.

Кроме того, пациенты продемонстрировали хорошую приверженность лечению ривароксабаном: через год прием препарата продолжали 77,4% от общего числа.

Закключение

Таким образом, можно сделать вывод о том, что антикоагулянтная терапия ПОАК у пожилых пациентов с ФП, часто имеющих коморбидную патологию, в гораздо меньшей степени, чем варфарин, сопровождается серьезными геморрагическими событиями и лучше влияет на выживаемость больных. Ривароксабан достаточно широко изучался у пациентов пожилого возраста в рандомизированных клинических исследованиях и в рутинной практике, и может быть рекомендован в качестве предпочтительного по сравнению с варфарином препарата для профилактики инсульта и системных эмболий.

Конфликт интересов. Д.А. Напалков – лекции и исследовательская работа для компании Boehringer Ingelheim, лекции для компаний Bayer и Pfizer; А.А. Соколова – лекции и исследовательская работа для компании Boehringer Ingelheim, лекции для компаний Bayer и Pfizer.

Disclosures. Dmitry Napalkov receives speakers fees from and performs research work for Boehringer Ingelheim, receives speakers fees from Bayer and Pfizer. Anastasiya Sokolova receives speakers fees from and performs research work for Boehringer Ingelheim, receives speakers fees from Bayer and Pfizer.

Финансирование исследования. Публикация подготовлена при поддержке компании АО «Байер».

Research Funding. This publication was prepared with the support of Bayer.

PP-XAR-RU-0139-1

References / Литература

1. Krijthe B.P., Kunst A., Benjamin E.J., et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* 2013;34:2746-51. DOI:10.1093/eurheartj/ehz280.
2. Boriani G., Proietti M., Laroche C., et al. on behalf of the EORP-AF Long-Term General Registry Investigators. Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry. *Europace.* 2018;20:747-57. DOI:10.1093/europace/eux301.
3. Proietti M., Laroche C., Opolski G., et al. on behalf of the AF Gen Pilot Investigators. "Real-world" atrial fibrillation management in Europe: observations from the 2-year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase. *Europace.* 2017;19:722-33. DOI:10.1093/europace/euw112.
4. Hess P.L., Kim S., Fonarow G.C., et al. on behalf of the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Patients and Investigators. Absence of Oral Anticoagulation and Subsequent Outcomes Among Outpatients with Atrial Fibrillation. *The American Journal of Medicine.* 2017;130:449-56. DOI:10.1016/j.amjmed.2016.11.001.
5. Zoppellaro G., Zanella L., Denas G., Genet al. Different safety profiles of oral anticoagulants in very elderly non-valvular atrial fibrillation patients. A retrospective propensity scorematched cohort study. *International Journal of Cardiology.* 2018;265:103-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.04.117.
6. Rutherford O.C.W., Jonasson C., Ghanima W., et al. New score for assessing bleeding risk in patients with atrial fibrillation treated with NOACs. *Open Heart.* 2018;5:e000931. DOI:10.1136/openhrt-2018-000931.
7. Khan F., Huang H., Datta Y.H. Direct Oral Anticoagulant Use and the Incidence of Bleeding in the Very Elderly With Atrial Fibrillation. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;42(4):573-8. DOI:10.1007/s11239-016-1410-z.
8. Kim H.M., Choi E.K., Park C.S., et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in octogenarian patients with nonvalvular atrial fibrillation. *PLoS ONE.* 2019;14(3):e0211766. DOI:10.1371/journal.pone.0211766.
9. Monelli M., Molteni M., Cassetti G., et al. Non-vitamin K oral anticoagulant use in the elderly: a prospective real-world study - data from the REGISTRY of patients on Non-vitamin Koral Anticoagulants (REGINA). *Vascular Health and Risk Management.* 2019;15:19-25.
10. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M., et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared With Warfarin Among Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation.* 2014;130:138-46. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
11. Kirchhof P., Radaideh G., Kim Y.H., et al. Global XANTUS program Investigators. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(2):141-53. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.058.

About the Authors:

Dmitry A. Napalkov – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Institute of Clinical Medicine, Sechenov University

Anastasiya A. Sokolova – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy №1, Institute of Clinical Medicine, Sechenov University

Сведения об авторах:

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, Институт клинической медицины, Сеченовский университет

Соколова Анастасия Андреевна – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии №1, Институт клинической медицины, Сеченовский университет