

# Пероральные антикоагулянты при неклапанной фибрилляции предсердий у больных преклонного возраста: проблемы и противоречия

И.С. ЯВЕЛОВ



№ 1

М Н Е Н И Е Э К С П Е Р Т А

## Пероральные антикоагулянты при неклапанной фибрилляции предсердий у больных преклонного возраста: проблемы и противоречия

*Преклонный возраст — признанный фактор риска инсульта, опасность которого наиболее велика у больных от 75 лет и старше. Причины этого многообразны и наряду с изменениями, характерными для старения, связаны с увеличением количества и усилением тяжести сопутствующих заболеваний у пациента. В то же время возраст выступает предиктором риска геморрагических осложнений. Опасность кровотечений — главный мотив отказа от антитромботической терапии и/или выбора заниженных, заведомо менее эффективных доз антикоагулянтов при фибрилляции предсердий (ФП) у пожилых. Соответственно, чем старше больной, тем важнее оценка соотношения «польза-риск», основанная на фактах и опыте, а не на предубеждениях, опасениях или распространенных заблуждениях.*



**Игорь  
Семенович  
Явелов**

Д.м.н., профессор, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, заместитель председателя секции «Неотложная кардиология» РКО, член правления РКО, член правления Общества специалистов по неотложной кардиологии

При лечении антикоагулянтами наиболее действенными способами предотвращения кровотечений являются активный поиск и устранение их возможных источников/факторов риска, а также выбор перорального препарата, обладающего максимальной безопасностью при

достаточной эффективности. При этом со временем могут появляться новые или утяжелиться имеющиеся заболевания, которые способствуют возникновению кровотечений (например, нарушение функции почек), что требует регулярного мониторинга. В частности, на фоне приема прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) эксперты Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) рекомендуют определять клиренс креатинина у больных с ФП в возрасте  $\geq 75$  лет или имеющих синдром старческой астении не реже 1 раза в 4 мес, а также внепланово при возникновении заболеваний/состояний, потенциально способных повлиять на почечную функцию [1].

Роль пероральных антикоагулянтных препаратов у пациентов преклонного возраста с ФП продемонстрирована в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) WARFA, включавшем 973 участника в возрасте  $\geq 75$  лет (в среднем 81,5 года) [2]. При назначении

## М Н Е Н И Е Э К С П Е Р Т А

варфарина с целевым международным нормализованным отношением (МНО) 2,0–3,0 отмечено снижение риска совокупности неблагоприятных исходов, характеризующих эффективность и безопасность лечения (сумма случаев инсульта, внутричерепные кровотечения и артериальные тромбоэмболии), на 52 % в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой в дозе 75 мг 1 раз/сут ( $p = 0,003$ ). Эта закономерность распространялась и на подгруппу пациентов  $\geq 85$  лет. Статистически значимых различий по частоте внутричерепных и крупных венозных кровотечений между группами варфарина и ацетилсалициловой кислоты не было. При этом, несмотря на возраст, в рамках

инсульта [3]. В обоих случаях риск интракраниальных кровотечений не повышался.

Имеются свидетельства о том, что из-за более высокой (в абсолютном выражении) опасности тромботических осложнений в пожилом/старческом возрасте польза длительного приема антикоагулянтов увеличивается. Согласно данным регистра PREFER, включавшего 6412 пациентов с ФП (505 в возрасте  $\geq 85$  лет), снижение на фоне ПООК частоты суммы случаев ишемического инсульта, артериальных тромбоэмболий, инфаркта миокарда, геморрагического инсульта или крупных кровотечений за 1 год было наиболее выраженным в подгруппах  $\geq 85$  и особенно  $\geq 90$  лет [4].

## “ Длительный прием антикоагулянтов у пациентов в преклонном возрасте оправдан

данного РКИ время нахождения МНО в границах целевого диапазона было высоким и составляло 67 %. Таким образом, показано, что при надлежащем использовании антагонисты витамина К — эффективное и достаточно безопасное средство профилактики кардиоэмболических осложнений у лиц с ФП пожилого и старческого возраста, намного превосходящее ацетилсалициловую кислоту. Кроме того, в большинстве подобных случаев вполне реально поддерживать целевые значения МНО. Важно также, что (как и в других исследованиях) ацетилсалициловая кислота сильно уступала по эффективности сравняемому препарату и не имела преимуществ по безопасности.

Указанная закономерность подтверждается и при анализе повседневной врачебной практики. Так, по результатам изучения базы данных национальной страховой компании Тайваня, у больных с ФП в возрасте  $\geq 90$  лет применение варфарина в отличие от антиагрегантов оказалось эффективнее отсутствия антитромботической терапии в профилактике ишемического

Анализ подгрупп пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет в РКИ по прямому сравнению антагонистов витамина К и ПООК при неклапанной ФП продемонстрировал сопоставимую (дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут, ривароксабан 15–20 мг/сут) или большую (апиксабан 5 мг 2 раза в сутки, дабигатран 150 мг 2 раза/сут) эффективность последних в уменьшении риска суммы случаев инсульта и артериальных тромбоэмболий в сочетании с меньшим риском внутричерепных кровотечений [5]. При этом лишь в протоколах с апиксабаном получена меньшая частота крупных геморрагических событий при отсутствии увеличения риска крупных желудочно-кишечных кровотечений. В итоге по совокупному эффекту с учетом наиболее значимых неблагоприятных исходов (сумма случаев инсульта, артериальная тромбоэмболия, крупное или интракраниальное кровотечение) только апиксабан превосходил антагонисты витамина К. И вновь клиническая практика дает похожие результаты. В частности, согласно анализу базы данных национальной страховой компании

## М Н Е Н И Е Э К С П Е Р Т А

Тайваня, у больных  $\geq 90$  лет с ФП ПОАК оказались сопоставимы с варфарином по риску ишемического инсульта и крупных геморрагических событий, но существенно снижали вероятность внутричерепных кровотечений [3]. По данным объединенного анализа 22 исследований (как подгрупп в РКИ, так и наблюдательных), включавших в совокупности 440281 пациента с ФП в возрасте  $\geq 75$  лет, прием ПОАК был ассоциирован с меньшим риском суммы случаев инсульта, артериальных тромбоэмболий, геморрагического инсульта, внутричерепных и смертельных кровотечений [6]. При этом с точки зрения безопасности апиксабан выглядел наиболее предпочтительно.

В ходе изучения анализе крупной базы данных страховой компании в США оценивались последствия смены ПОАК у больных с неклапанной ФП, начавших получать апиксабан ( $n = 167\,868$ ) или ривароксабан ( $n = 65\,888$ ) [7]. С учетом других межгрупповых различий переход с апиксабана на ривароксабан был сопряжен с более высоким риском инсульта или системных тромбоэмболий (ОР 1,99; 95 % ДИ: 1,38–2,88) и крупных кровотечений (ОР 1,80; 95 % ДИ: 1,46–2,23) по сравнению с продолжением приема апиксабана. Переход же с ривароксабана на апиксабан позволял уменьшить риск крупных геморрагических событий (ОР 0,49; 95 % ДИ: 0,38–0,65) при сопоставимой частоте инсульта/системных тромбоэмболий (ОР 0,74; 95 % ДИ: 0,45–1,22) в сравнении с продолжением назначения ривароксабана.

Кроме того, для пожилых и престарелых пациентов особенно важна хорошо доказанная безопасность апиксабана при нарушенной функции почек [8–10]. В итоге, опираясь на фактологическую базу, 10 экспертов, подготовивших международный консенсус по применению ПОАК при ФП у пожилых (OAC-FORTA 2019), единогласно присвоили апиксабану наивысший класс А («необходимый»), в то время как

дабигатран и ривароксабан были отнесены к более низкому классу В («полезный») [11].

В 2023 г. вышел обновленный консенсусный документ Американского общества геритров (AGS). 12 медицинских экспертов этой специальности проанализировали в качестве доказательной базы 451 статью, 148 других источников, включая справочные материалы. Согласно опубликованным AGS критериям Бирса (Beers) (критерии для потенциально неуместного использования лекарств у пожилых людей), апиксабан рассматривается как наиболее безопасная альтернатива не только варфарину, но и другим ПОАК: дабигатрану, ривароксабану [12].

При наличии ФП прогноз существенно ухудшается в случае сопутствующего синдрома старческой астении. В соответствии с данными объединенного анализа 12 исследований, включавших в совокупности 212 111 пациента с ФП в возрасте 77–85 лет (в среднем 82 года), старческая астения присутствовала в 56 % случаев [13]. По итогам аналогичного анализа 33 исследовательских протоколов с числом участников 1 187 651, частота выявления этого синдрома при ФП составляла 39,7 %, а его наличие было ассоциировано с более высокими смертностью (ОР 5,56; 95 % ДИ 3,46–8,94), частотой ишемического инсульта (ОР 1,59; 95 % ДИ 1,0–2,52) и кровотечений (ОР 1,64; 95 % ДИ 1,11–2,41) [14].

Логично было бы предположить, что старческая астения должна служить отдельным основанием для назначения наиболее безопасных ПОАК. Однако имеющиеся факты противоречивы. Так, по данным национального регистра Дании, включавшего 32 048 больных с впервые выявленной ФП и синдромом старческой астении (средний возраст 80 лет), начало приема ПОАК при сопоставимой с варфарином частоте тромбоэмболических событий в течение 1 года было сопряжено с меньшим риском крупных кровотечений [15].

## М Н Е Н И Е Э К С П Е Р Т А

\*\*\*

Таким образом, очевидно, что общие принципы профилактики инсульта при неклапанной ФП в пожилом и старческом возрасте сохраняются неизменными. Надлежащее использование пероральных антикоагулянтных препаратов у этой категории лиц особенно важно, поскольку из-за более высокой частоты кардиоэмболических осложнений в абсолютном выражении польза для таких больных оказыва-

ется большей по сравнению с менее возрастными пациентами. При этом особое значение имеют назначение эффективных доз наиболее безопасных лекарственных средств, обеспечение приверженности к терапии, необходимость выявления и максимального контроля заболеваний и состояний, способствующих возникновению кровотечений, причем не только перед началом лечения, но и в процессе приема антикоагулянта.

## Список литературы:

1. Steffel J., Collins R., Antz M., et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021; 23: 1612–76. doi: 10.1093/eurpace/euab065
2. Mant J., Hobbs F.D.R., Fletcher K., et al.; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370 (9586): 493–503. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61233-1
3. Chao T.-F., Liu C.-J., Lin Y.-J., et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2018; 138(1): 37–47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031658
4. Patti G., Lucerna M., Pecun L., et al. Thromboembolic Risk, Bleeding Outcomes and Effect of Different Antithrombotic Strategies in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Sub-Analysis From the PREFER in AF (PREvention of Thromboembolic Events – European Registry in Atrial Fibrillation). *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(7): e005657. doi: 10.1161/JAHA.117.005657
5. Schäfer A., Flierl U., Berliner D., Bauersachs J. Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in Elderly Patients. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020; 34(4): 555–68. doi: 10.1007/s10557-020-06981-3
6. Silverio A., Di Maio M., Prota C., et al. Safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis of 22 studies and 440 281 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021; 7(F1): f20–9. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz073
7. Deitzelzweig S., Kang A., Jiang J., et al. Clinical Impact of Switching or Continuation of Apixaban or Rivaroxaban among Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Clin Med*. 2024; 13(4): 1073. doi: 10.3390/jcm13041073
8. Qamar A., Bhatt D.L. Anticoagulation therapy: Balancing the risks of stroke and bleeding in CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2015; 11(4): 200–2. doi: 10.1038/nrneph.2015.14
9. Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L., et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012; 33(22): 2821–30. doi: 10.1093/eurheartj/ehs274
10. Alexander J.H., Andersson U., Lopes R.D., et al.; Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Apixaban 5 mg Twice Daily and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Age, Low Body Weight, or High Creatinine: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016; 1(6): 673–81. doi: 10.1001/jamacardio.2016.1829
11. Pazan F., Collins R., Gil V.M., et al. A Structured Literature Review and International Consensus Validation of FORTA Labels of Oral Anticoagulants for Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older Patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs Aging*. 2020; 37(7): 539–48. doi: 10.1007/s40266-020-00771-0
12. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. *Am Geriatr Soc*. 2023; 71(7): 2052–81. doi: 10.1111/jgs.18372
13. Bul M., Shaikh F., McDonagh J., Ferguson C. Frailty and oral anticoagulant prescription in adults with atrial fibrillation: A systematic review. *Aging Med (Milton)*. 2022; 6(2): 195–206. doi: 10.1002/agm2.12214
14. Proietti M., Romiti G.F., Raparelli V., et al. Frailty prevalence and impact on outcomes in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of 1,187,000 patients. *Ageing Res Rev*. 2022; 79: 101652. doi: 10.1016/j.arr.2022.101652
15. Søgaard M., Ording A.G., Skjøth F., et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulation vs. warfarin in frail patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2024; 10(2): 137–46. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad091

PP-ELI-RUS-2617 24.04.2024

Авторские права на настоящие материалы принадлежат ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Перепечатка материалов и использование их в любой форме возможны только с письменного разрешения ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Несмотря на то, что содержание данного репринта было тщательно проверено, ни издатели, ни их партнеры не несут какой-либо ответственности или обязательств за актуальность предоставленной информации, за любые ошибки, пропуски или опечатки в оригинальном тексте или переводе, как и за любые вызванные этим последствия. Перед тем как предписывать препарат, следует ознакомиться с действующими инструкциями по применению.

# Торговое название: Эликвис®

**МНН:** аписабан

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Состав:** одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг аписабана.

## Показания к применению

- Профилактика венозной тромбоземболии у пациентов после планового эндотезирования тазобедренного или коленного сустава.
- Профилактика инсульта и системной тромбоземболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца.
- Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

## Противопоказания

Повышенная чувствительность к аписабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии аписабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

## Побочное действие

Частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению.

## Способ применения и дозы

Препарат Эликвис® принимается внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов.

У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки.

У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки 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  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л).

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу аписабана – 2,5 мг два раза в сутки.

Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение, по крайней мере, 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы аписабана 10 мг, по крайней мере, за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной аблацией.

У пациентов после планового эндотезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндотезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава - от 10 до 14 дней.

Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА):

По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений.

Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА):

По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА.

Отпускается по рецепту врача.

Срок годности: 3 года.

**Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007, ЛП-001475

**Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®**



Служба Медицинской Информации:  
[MedInfo.Russia@Pfizer.com](mailto:MedInfo.Russia@Pfizer.com)

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте [www.pfizermedinfo.ru](http://www.pfizermedinfo.ru)



ООО «Пфайзер Инновации».  
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,  
21 этаж. БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).  
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.  
[www.pfizer.ru](http://www.pfizer.ru)