

## Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии

**Рабочая группа:** Ткачёва О. Н., Воробьева Н. М., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Стражеско И. Д., Виллевалде С. В., Драпкина О. М., Комаров А. Л., Орлова Я. А., Панченко Е. П., Погосова Н. В., Фролова Е. В., Явелов И. С.

**Комитет экспертов:** профессор Аверков О. В. (Москва), профессор Архипов М. В. (Екатеринбург), профессор Баранова Е. И. (Санкт-Петербург), член-корр. РАН Барбараш О. Л. (Кемерово), академик РАН Бойцов С. А. (Москва), профессор Болотнова Т. В. (Тюмень), к.м.н. Булгакова С. В. (Самара), профессор Галявич А. С. (Казань), профессор Глезер М. Г. (Москва), профессор Гришштейн Ю. И. (Красноярск), профессор Дупляков Д. В. (Самара), д.м.н. Зенин С. А. (Новосибирск), д.м.н. Ильницкий А. Н. (Москва), к.м.н. Кириллов О. В. (Волгоград), член-корр. РАН Кобалава Ж. Д. (Москва), профессор Козиолова Н. А. (Пермь), член-корр. РАН Конради А. О. (Санкт-Петербург), профессор Напалков Д. А. (Москва), профессор Новикова Н. А. (Москва), профессор Павлова Т. В. (Самара), профессор Процаев К. И. (Москва), профессор Терещенко С. Н. (Москва), профессор Фомин И. В. (Нижний Новгород), профессор Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону), профессор Якушин С. С. (Рязань)

**Ключевые слова:** антитромботическая терапия, пожилой возраст, согласованное мнение.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 19/03-2021

Рецензия получена 26/03-2021

Принята к публикации 05/04-2021



Комаров А. Л., Орлова Я. А., Панченко Е. П., Погосова Н. В., Фролова Е. В., Явелов И. С. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2847. doi:10.15829/1728-8800-2021-2847

**Для цитирования:** Ткачёва О. Н., Воробьева Н. М., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Стражеско И. Д., Виллевалде С. В., Драпкина О. М.,

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: natalyavorobjeva@mail.ru

[Ткачёва О. Н. — д.м.н., профессор, директор ФГАУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России — ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр", Москва, ORCID: 0000-0002-4193-688X, Воробьева Н. М.\* — д.м.н., зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения ФГАУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России — ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр", Москва, ORCID: 0000-0002-6021-7864, Котовская Ю. В. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГАУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России — ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр", Москва, ORCID: 0000-0002-1628-5093, Рунихина Н. К. — д.м.н., профессор, зам. директора по гериатрической работе ФГАУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России — ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр", Москва, ORCID: 0000-0001-5272-0454, Стражеско И. Д. — д.м.н., зам. директора по трансляционной медицине ФГАУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России — ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр", Москва, ORCID: 0000-0002-3657-0676, Виллевалде С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования ФГБУ "Национальный исследовательский центр им. В. А. Алмазова" Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Комаров А. Л. — д.м.н., в.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0001-9141-103X, Орлова Я. А. — д.м.н., профессор, зав. отделом возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, ORCID: 0000-0002-8160-5612, Панченко Е. П. — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-1174-2574, Погосова Н. В. — д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научно-аналитической работе и профилактической кардиологии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-4165-804X, Фролова Е. В. — д.м.н., профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова", Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-5569-5175, Явелов И. С. — д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-2816-1183].

## Antithrombotic therapy in the elderly and senile age: the consensus opinion of experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology

**Task Force:** Tkacheva O. N., Vorobyeva N. M., Kotovskaya Yu. V., Runikhina N. K., Strazhesco I. D., Villevalde S. V., Drapkina O. M., Komarov A. L., Orlova Ya. A., Panchenko E. P., Pogossova N. V., Frolova E. V., Yavelov I. S.

**Committee of Experts:** Averkov O. V. (Moscow), Arkhipov M. V. (Yekaterinburg), Baranova E. I. (Saint Petersburg), Barbarash O. L. (Kemerovo), Boytsov S. A. (Moscow), Bolotnova T. V. (Tyumen), Bulgakova S. V. (Samara), Galyavich A. S. (Kazan), Glezer M. G. (Moscow), Grinstein Yu. I. (Krasnoyarsk), Duplyakov D. V. (Samara), Zenin S. A. (Novosibirsk), Ilnitsky A. N. (Moscow), Kirillov O. V. (Volgograd), Kobalava Zh. D. (Moscow), Koziovalova N. A. (Perm), Konradi A. O. (Saint Petersburg), Napalkov D. A. (Moscow), Novikova N. A. (Moscow), Pavlova T. V. (Samara), Proschaev K. I. (Moscow), Tereshchenko S. N. (Moscow), Fomin I. V. (Nizhny Novgorod), Chesnikova A. I. (Rostov-on-Don), Yakushin S. S. (Ryazan)

**Keywords:** antithrombotic therapy, old age, consensus opinion.

\*Corresponding author: natalyavorobjeva@mail.ru

**Relationships and Activities:** none.

**Received:** 19/03-2021

**Revision Received:** 26/03-2021

**Accepted:** 05/04-2021

Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X, Vorobyeva N. M.\* ORCID: 0000-0002-6021-7864, Kotovskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Runikhina N. K. ORCID: 0000-0001-5272-0454, Strazhesco I. D. ORCID: 0000-0002-3657-0676, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Komarov A. L. ORCID: 0000-0001-9141-103X, Orlova Ya. A. ORCID: 0000-0002-8160-5612, Panchenko E. P. ORCID: 0000-0002-1174-2574, Pogossova N. V. ORCID: 0000-0002-4165-804X, Frolova E. V. ORCID: 0000-0002-5569-5175, Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183.

**For citation:** Tkacheva O. N., Vorobyeva N. M., Kotovskaya Yu. V., Runikhina N. K., Strazhesco I. D., Villevalde S. V., Drapkina O. M., Komarov A. L., Orlova Ya. A., Panchenko E. P., Pogossova N. V., Frolova E. V., Yavelov I. S. Antithrombotic therapy in the elderly and senile age: the consensus opinion of experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2847. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2847

ABK — антагонисты витамина K, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, АТТ — антиромботическая терапия, в/в — внутривенно, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВТЭО — венозные тромбозомболические осложнения, ГП — гликопротеин, ДАТ — двойная антиромботическая терапия, ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЗПА — заболевания периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИПП — ингибиторы протонной помпы, КК — клиренс креатинина, КШ — коронарное шунтирование, ЛС — лекарственное средство, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ОР — отношение рисков, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, НФГ — нефракционированный гепарин, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСbпST — острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST, ОКСnST — острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST, ПОАК — пероральные антикоагулянты прямого действия, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, РФ — Российская Федерация, СА — старческая астения, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, СЭ — системные эмболии, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

ACUITY — Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy, ADVANCE-2 — Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement, AMPLIFY — Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy, ARISTOTLE — Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, ASPREE — Aspirin in Reducing Events in the Elderly, ASSENT-3 — Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic, ATLANTIC — Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial infarction to open the Coronary artery, ATLAS ACS TIMI 46 — Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes, ATLAS ACS 2 TIMI 51 — Rivaroxaban for Secondary Prevention of Acute Coronary Syndrome in Patients With History of Congestive Heart Failure, AVERROES — Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment, BAFTA — Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, CLARITY-TIMI 28 — Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction, COMMIT — Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial, COMPASS — Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies, CURE — Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events, DAPT — Dual antiplatelet therapy, ELDERCARE-AF — Edoxaban Low-Dose for Elder CARE AF patients, ENGAGE-AF TIMI 48 — Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48, EXTRACT-TIMI 25 — Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction (EXTRACT) — Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 25, Hokusai-VTE — Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism, ISAR REACT-2 — Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment, JPPP — Japanese Primary Prevention Project, OASIS — Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes, PEGASUS-TIMI 54 — Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction, PEITHO — Pulmonary Embolism Thrombolysis, PLATO — PLATelet inhibition and patient Outcomes, POPular AGE — Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome, RE-COVER — first study on the treatment of venous thromboembolism (VTE) with dabigatran, RE-LY — Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, RE-MODEL — Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement, RE-NOVATE — Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty, RECORD — Regulation of Coagulation in Orthopedic surgery to pRevent Deep venous thrombosis and pulmonary embolism, ROCKET-AF — Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation, SYNERGY — Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors, TRITON-TIMI 38 — TRIal to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet InhibitionN with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38, TRILOGY ACS — Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes.

## Оглавление

Введение .....	138
<b>Раздел 1. Возрастные изменения органов и систем</b> .....	138
<b>Раздел 2. Влияние возраста на риск тромбоза и кровотечения</b> .....	139
<b>Раздел 3. Антитромбоцитарные препараты</b> .....	142
3.1. Ацетилсалициловая кислота .....	142
3.2. Ингибиторы P2Y <sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов .....	143
3.2.1. Производные тиенопиридина .....	143
3.2.2. Тикагрелор .....	145
3.3. Ингибиторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa .....	146
3.4. Дипиридамол .....	146
3.5. Двойная антитромбоцитарная терапия .....	147
<b>Раздел 4. Парентеральные антикоагулянты</b> .....	149
4.1. Нефракционированный и низкомолекулярные гепарины .....	149
4.2. Фондапаринукс натрия .....	150
4.3. Бивалирудин .....	150
<b>Раздел 5. Пероральные антикоагулянты</b> .....	151
5.1. Антагонисты витамина К .....	151
5.2. Пероральные антикоагулянты прямого действия .....	152
5.2.1. Профилактика ВТЭО после ортопедических операций .....	153
5.2.2. Профилактика инсульта и СЭ у пациентов с неклапанной ФП .....	154
5.2.3. Лечение и вторичная профилактика ВТЭО .....	156
5.2.4. ОКС .....	158
5.2.5. Стабильная ИБС и ЗПА .....	159
<b>Раздел 6. Тромболитические препараты</b> .....	160
6.1. Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST .....	161
6.2. Венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения .....	161
6.3. Ишемический инсульт .....	162
<b>Раздел 7. Особенности антитромботической терапии при возраст-ассоциированных заболеваниях и состояниях</b> .....	163
7.1. Синдром старческой астении .....	163
7.2. Падения и высокий риск падений .....	165
7.3. Когнитивные нарушения и деменция .....	165
7.4. Полиморбидность .....	166
7.5. Полипрагмазия .....	166
7.6. Хроническая болезнь почек .....	167
7.7. Анемия и тромбоцитопения .....	167
7.8. Высокий риск желудочно-кишечных кровотечений .....	168
7.9. Нарушения глотания .....	168
7.10. Применение пероральных антикоагулянтов у лиц в возрасте ≥80 лет .....	168
<b>Раздел 8. Безопасность антитромботической терапии</b> .....	170
8.1. План обследования перед назначением пероральных антикоагулянтов .....	170
8.2. Вопросы безопасности при назначении двойной и тройной антитромботической терапии .....	171
8.3. Возможности гастро- и энтеропротекции у пожилых пациентов, получающих антитромботическую терапию .....	171
8.4. Профилактика кровотечений у пожилых пациентов, получающих антитромботическую терапию .....	172
8.5. Рекомендации по применению антитромботических препаратов .....	173
8.6. Применение антидотов .....	173
8.7. Критерии STOPP/START, система FORTA .....	174
8.8. Тактика при кровотечении .....	176
8.9. Прекращение и возобновление антитромботической терапии .....	176
<b>Заключение</b> .....	176
<b>Литература/References</b> .....	177

## Введение

Улучшение качества оказания медицинской помощи и увеличение продолжительности жизни способствуют росту популяции людей пожилого и старческого возраста. По прогнозам экспертов [1], к 2050г во всём 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. Старение населения сопровождается повышением спроса на медицинскую помощь и оказывает негативное влияние на социально-экономическое развитие страны. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), разработка и внедрение мер общественного здравоохранения, направленных на снижение заболеваемости и инвалидизации в пожилом и старческом возрасте, является приоритетным направлением в решении данной проблемы.

В соответствии с классификацией ВОЗ, возраст 60-74 года считается пожилым, 75-89 лет — старческим, а лица в возрасте  $\geq 90$  лет являются долгожителями. Однако, несмотря на это, широко распространена и является общепринятой точка зрения, что пожилыми считаются лица в возрасте  $\geq 75$  лет. Вместе с тем, в шкалы по оценке риска неблагоприятных событий входит возраст, начиная с 65 лет, а в клинических исследованиях, результаты которых использовали при подготовке данного документа, границы пожилого возраста были различными:  $\geq 65$ ,  $\geq 70$ ,  $\geq 75$  и  $\geq 80$  лет. Учитывая имеющиеся разногласия при определении возрастных границ, эксперты рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов (ЕОК) в консенсусном документе по антитромботической терапии (АТТ) у пожилых пациентов [2] намеренно избежали определения границ пожилого возраста. В данном документе мы придерживаемся той же точки зрения, что и европейские эксперты, и не устанавливаем какую-то одну границу пожилого возраста, но указываем возрастные критерии конкретно для каждой рекомендации или клинического исследования, о которых упоминаем.

Основной причиной инвалидизации и смертности пожилых людей являются заболевания, связанные с тромбозами, — как артериальными (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт), так и венозными (тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА)). С возрастом риск тромбозов увеличивается, а у лиц старше 75 лет — удваивается. Так, более одной трети пациентов, госпитализированных с острым ИМ, и две трети умирающих от него относятся к возрастной группе  $\geq 75$  лет [3]. В связи с этим пожилым пациентам чаще требуется назначение АТТ. В то же время у пожилых людей наблюдаются возрастные изменения системы гемостаза, нарушение функции печени и почек, что обуславливает модификацию фармакокинети-

ки и фармакодинамики антитромботических препаратов, приводя к снижению их эффективности наряду с повышением риска кровотечений. Поэтому к назначению антитромботических препаратов у лиц пожилого возраста следует подходить индивидуально, тщательно оценивая соотношение риск/польза.

В данном документе обсуждаются особенности АТТ у лиц пожилого и старческого возраста в различных клинических ситуациях.

## Раздел 1. Возрастные изменения органов и систем

Изменение с возрастом уровней или активности компонентов системы гемостаза увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4]. В пожилом возрасте повышается содержание прокоагулянтных факторов (фибриногена, факторов VII и VIII) и ингибиторов фибринолитической системы (ингибитора активатора плазминогена-1 и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза), что увеличивает тромбогенный потенциал плазмы со снижением фибринолитической активности [5-7] (таблица 1). У пожилых женщин может наблюдаться увеличение концентрации естественных антикоагулянтов (протеина С, антитромбина и ингибитора пути тканевого фактора) и снижение уровня плазминогена [5, 8, 9]. Эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление, а также дисбаланс между оксидативным стрессом и антиоксидантной защитой могут играть ключевую роль в развитии возраст-ассоциированного атеротромбоза [10-13]. С возрастом также ухудшаются реологические свойства крови за счёт увеличения вязкости плазмы и ригидности эритроцитов [14].

Кроме того, у пожилых людей наблюдается ряд возрастных физиологических изменений, влияющих на эффективность и безопасность АТТ (таблица 2). Уменьшение печёночного кровотока, из-

Таблица 1

Изменения в системе гемостаза у лиц пожилого и старческого возраста [2]

Компоненты системы гемостаза	Изменение с возрастом
<b>Прокоагулянтные факторы</b>	
Фибриноген	↑
Фактор VII	↑
Фактор VIII	↑
<b>Фибринолитическая система</b>	
Ингибитор активатора плазминогена-1	↑
Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза	↑
Плазминоген	↓ (у женщин)
<b>Антикоагулянтные факторы</b>	
Протеин С	↑ (у женщин)
Антитромбин	↑ (у женщин)
Ингибитор пути тканевого фактора	↑ (у женщин)

Таблица 2

Возраст-ассоциированные изменения в организме, влияющие на фармакокинетику антитромботических ЛС [2]

Возрастные изменения	Изменение фармакокинетики
<b>Желудочно-кишечный тракт</b>	
Незначительное увеличение pH желудка	Снижение абсорбции (клинически незначимое)
Замедление опорожнения желудка	Изменение биодоступности/растворимости pH-чувствительных ЛС
Снижение висцерального кровотока	
Уменьшение площади абсорбции	
Снижение моторики	
<b>Состав тела и распределение ЛС</b>	
Увеличение жира и уменьшение мышечной массы	Увеличение объема распределения и периода полувыведения липофильных ЛС
Снижение объема воды на 10-15%	Снижение объема распределения и увеличение концентрации в плазме гидрофильных ЛС
Снижение сывороточного альбумина на ~10%	Увеличение свободной фракции ЛС с кислой реакцией
Повышение уровня кислого $\alpha_1$ -гликопротеина	Изменение содержания свободной фракции основных ЛС
<b>Печень</b>	
Снижение кровотока на 30-50%	Снижение эффекта первого прохождения через печень
Снижение функциональной массы гепатоцитов на 20-40%	Снижение активности ряда изоферментов цитохрома P450
Изменение архитектоники	
<b>Почки</b>	
Снижение почечного кровотока	Нарушение элиминации
Снижение скорости клубочковой фильтрации	
Изменение морфологии нефрона	

Примечание: ЛС — лекарственное средство.

менение размеров и архитектоники печени приводят к снижению активности ряда изоферментов цитохрома P450, участвующих в метаболизме антитромботических препаратов [15, 16]. С возрастом снижается и функция почек, ухудшается их кровоснабжение, изменяется морфология нефрона, уменьшается количество функционирующих нефронов и объем воды в организме [17-20]. Частое присоединение интеркуррентных заболеваний (пневмония, декомпенсация хронической сердечной недостаточности и др.) на фоне хронического ухудшения почечной функции у пожилых людей может приводить к более выраженному и быстрому снижению клиренса креатинина (КК), что в свою очередь изменяет фармакокинетику антитромботических препаратов, имеющих преимущественно почечный путь элиминации (низкомолекулярные гепарины (НМГ), фондапаринукс, бивалирудин, эптифибатид, дабигатран) [21, 22]. Подобные изменения индивидуальны и весьма вариабельны.

## Раздел 2. Влияние возраста на риск тромбоза и кровотечения

Антитромботические препараты, с одной стороны, способны предотвратить или замедлить развитие артериального или венозного тромбоза, а с другой — повышают риск геморрагических осложнений. При этом риски тромбоза и кровотечений тесно взаимосвязаны и с возрастом увеличиваются параллельно.

Возраст  $\geq 65$  лет является важной клинической характеристикой и интегрирован во многие шка-

Таблица 3

Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc для оценки риска инсульта у пациентов с ФП [23]

Фактор риска	Баллы
Клинические симптомы ХСН; объективно подтвержденная умеренная или тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ (в т.ч. бессимптомная); гипертрофическая кардиомиопатия	1
АГ или приём антигипертензивных препаратов	1
Возраст $\geq 75$ лет	2
СД 1 и 2 типа (глюкоза крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или приём пероральных сахароснижающих препаратов или инсулинотерапия)	1
Инсульт, ТИА или тромбоэмболии в анамнезе	2
ССЗ (ангиографически подтвержденная ИБС; ИМ в анамнезе; клинически значимый атеросклероз периферических артерий; атеросклеротические бляшки в аорте)	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1
<b>Максимально возможная сумма баллов</b>	<b>9</b>

Примечание: риск инсульта оценивается по сумме баллов: 0 баллов — низкий риск; 1 балл — средний риск;  $\geq 2$  балла — высокий риск. АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

лы по оценке риска тромботических и геморрагических осложнений. Например, шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (таблица 3) и HAS-BLED (таблица 4) применяются у пациентов с неклапанной фибрилляцией

Таблица 4

Шкала HAS-BLED для оценки риска кровотечений у пациентов с ФП [23]

Фактор риска	Баллы
Неконтролируемая АГ (САД >160 мм рт.ст.)	1
Нарушенная функция печени (цирроз; повышение билирубина >2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышением АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы >3 раз от верхней границы нормы)	1
Возраст >65 лет или “хрупкий” пациент	1
Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация, сывороточный креатинин >200 мкмоль/л)	1
Ишемический или геморрагический* инсульт в анамнезе	1
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (большое кровотечение в анамнезе; анемия; тяжёлая тромбоцитопения)	1
Лабильное МНО (<60% времени в терапевтическом диапазоне) у пациентов, получающих варфарин <sup>§</sup>	1
Злоупотребление алкоголем (“запой” или >14 единиц в нед.)	1
Приём лекарств, повышающих риск кровотечения (НПВП, антиагреганты)	1
<b>Максимально возможная сумма баллов</b>	<b>9</b>

Примечание: риск кровотечения оценивается по сумме баллов: 0-2 балла — низкий риск; ≥3 баллов — высокий риск. \* — геморрагический инсульт также оценивается в 1 балл по критерию “кровотечение в анамнезе”, <sup>§</sup> — у пациентов, не получающих варфарин, оценивается в 0 баллов. АГ — артериальная гипертензия, АЛТ — аланиновая аминотрансфераза, АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза, МНО — международное нормализованное отношение, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, САД — систолическое артериальное давление.

предсердий (ФП) для оценки риска инсульта и кровотечений, соответственно [23]. Эксперты ЕОК также выделяют модифицируемые, потенциально модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений (таблица 5) [23].

Примечательно, что в шкале HAS-BLED возраст >65 лет оценивается в 1 балл, а в CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc значимость возраста ранжирована: возрастному промежутку 65-74 года соответствует 1 балл, а возрасту ≥75 лет — 2 балла, что указывает на более весомый “вклад” возраста в риск тромбоза, нежели кровотечения, у лиц старше 75 лет. Такая интерпретация, конечно, достаточно условна, поскольку риск тромботических и геморрагических осложнений зависит от многих факторов, не только от возраста. Тем не менее, значение одного только возраста ≥75 лет как фактора риска инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc уже соответствует высокому риску и имеет ту же градацию в баллах, что и инсульт в анамнезе, поэтому значимость возраста как фактора риска неблагоприятных событий нельзя недооценивать. Результаты крупного шведского исследования [24] с участием 170292 пациентов с ФП (средний возраст 76 лет; 53% мужчин) подтверждают, что частота тромбозов преобладает над частотой любых кровотечений вне зависимости от риска кровотечений по шкале

Таблица 5

Факторы риска кровотечений у пациентов с ФП [23]

Немодифицируемые ФР
Возраст >65 лет
Большое кровотечение в анамнезе
Тяжёлое нарушение функции почек (трансплантация почки или гемодиализ)
Тяжёлое нарушение функции печени (цирроз)
Онкологическое заболевание
Генетические факторы (в т.ч. полиморфизмы гена CYP2C9)
Инсульт в анамнезе
СД 1 или 2 типа
Когнитивные нарушения/деменция
Потенциально модифицируемые ФР
Синдром “хрупкости” и/или высокий риск падений
Анемия
Снижение количества или нарушение функции тромбоцитов
Нарушение функции почек (КК <60 мл/мин)
Контроль уровня антикоагуляции на терапии АВК*
Модифицируемые ФР
АГ/повышенное САД
Сопутствующий приём антиагрегантов/НПВП
Злоупотребление алкоголем
Отсутствие приверженности к антикоагулянтной терапии
Опасные профессии/увлечения
Терапия “моста” с гепарином
Лабильное МНО <sup>§</sup>
Ошибки при назначении антикоагулянта и/или выборе дозы

Примечание: \* — стратегии контроля: более частый контроль МНО, специальные антикоагулянтные клиники, обучение пациентов, <sup>§</sup> — у пациентов, получающих АВК. АГ — артериальная гипертензия, АВК — антагонисты витамина К, КК — клиренс креатинина, МНО — международное нормализованное отношение, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ФР — фактор риска.

HAS-BLED (рисунок 1), т.е. у пожилых пациентов риск тромбоза всё же превалирует над риском кровотечений, в т.ч. у больных с высоким риском кровотечений.

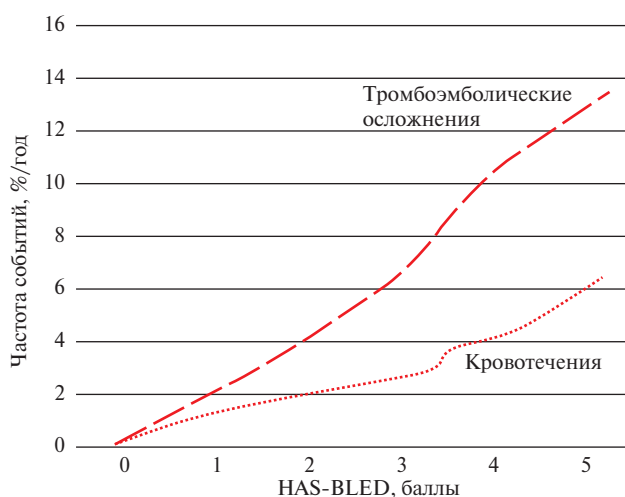


Рис. 1. Взаимосвязь между риском кровотечения по шкале HAS-BLED и ежегодной частотой тромбозов и кровотечений у пациентов с неклапанной ФП [24].

**Таблица 6**  
Шкала CRUSADE для оценки риска  
большого кровотечения в стационаре  
у больных ОКСбпСТ [26]

Фактор риска	Значение фактора риска	Баллы
Пол	Мужской	0
	Женский	8
Признаки сердечной недостаточности при госпитализации	Нет	0
	Да	7
Сосудистое заболевание в анамнезе (инсульт, периферический атеросклероз)	Нет	0
	Да	6
Сахарный диабет	Нет	0
	Да	6
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	<91	10
	91-100	8
	101-120	5
	121-180	1
	181-200	3
Частота сердечных сокращений, уд./мин	<71	0
	71-80	1
	81-90	3
	91-100	6
	101-110	8
Гематокрит, %	111-120	10
	>120	11
	<31	9
	31-33,9	7
	34-36,9	3
Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Гаулта, мл/мин	37-39,9	2
	>39,9	0
	<15,1	39
	15,1-30	35
	30,1-60	28
Риск большого кровотечения в стационаре	60,1-90	17
	90,1-120	7
	>120	0
	Сумма баллов	
Очень низкий	≤20	
Низкий	21-30	
Умеренный	31-40	
Высокий	41-50	
Очень высокий	>50	

При отсутствии абсолютных противопоказаний высокий риск кровотечений не должен являться причиной отказа от назначения антикоагулянтов. Эксперты рекомендуют рассмотреть использование шкалы HAS-BLED для оценки риска кровотечений и выявления модифицируемых и потенциально модифицируемых факторов риска кровотечений с целью их коррекции (по возможности), а также для идентификации пациентов с высоким риском кровотечений (HAS-BLED  $\geq 3$  баллов), для которых следует обеспечить более раннее и частое наблюдение [23]. Данная рекомендация основана на результатах систематического обзора 38 исследований [25], продемонстрировавшего, что по сравнению с другими шкалами (BRI, HEMORR<sub>2</sub>HAGES, ATRIA, ABC) шкала HAS-BLED обладает лучшей прогностической ценностью при стратификации риска кровотечений у пациентов с клапанной ФП.

В обновлённых рекомендациях ЕОК по лечению ФП, опубликованных осенью 2020г [23], представлены модификации данных шкал, в которых расширен и конкретизирован перечень клинических состояний. Так, в шкале HAS-BLED теперь учитывается статус “хрупкости”, а в список факторов риска кровотечений включены некоторые гериатрические синдромы: синдром “хрупкости”, высокий риск падений, когнитивные нарушения и деменция. Важно отметить, что пожилой возраст рассматривается как немодифицируемый фактор риска кровотечений.

Для оценки риска больших кровотечений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъёма сегмента ST (ОКСбпСТ) рекомендуется использовать шкалу CRUSADE (таблица 6) [26], однако возраст в ней не учитывается.

Для оценки риска кровотечений у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), разработана шкала PRECISE-DAPT [27], которая может быть использована для принятия решения о продолжительности двойной антитромботической терапии (ДАТ) у конкретного пациента. В эту шкалу входит возраст; электронный калькулятор представлен на сайте [www.precisedaptscore.com](http://www.precisedaptscore.com). Значение индекса PRECISE-DAPT  $\geq 25$  баллов указывает на высокий риск кровотечений.

#### Ключевые положения

- Пожилой возраст — значимый фактор риска как тромбоза, так и кровотечений, однако риск тромбоза всё же преобладает над риском кровотечений, в т.ч. у пациентов с высоким риском кровотечений.
- Перед назначением АТТ следует оценить риски тромбоза и кровотечений при помощи специальных шкал, а также выявить и по возможности скорректировать модифицируемые и потенциально модифицируемые факторы риска кровотечений.
- Пожилой возраст не является противопоказанием для назначения АТТ.
- При отсутствии абсолютных противопоказаний высокий риск кровотечений не должен являться причиной отказа от назначения АТТ.
- Пожилые пациенты с высоким риском кровотечений требуют более раннего и частого наблюдения.

## Раздел 3. Антитромбоцитарные препараты

### 3.1. Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота (АСК) необратимо ингибирует фермент циклооксигеназу тромбоцитов, в результате чего снижается образование тромбоксана  $A_2$  — мощного вазоконстриктора и стимулятора агрегации тромбоцитов. Поскольку тромбоциты не имеют ядра и не способны синтезировать белки, то необратимое ингибирование циклооксигеназы приводит к тому, что блокада образования тромбоксана  $A_2$  под действием АСК сохраняется в течение всего периода жизни тромбоцита (7-10 дней), что обуславливает длительный антитромбоцитарный эффект.

Основное показание для назначения АСК — первичная и вторичная профилактика ССЗ. Если необходимость терапии АСК для вторичной профилактики ССЗ сомнений не вызывает, то целесообразность её применения с целью первичной профилактики окончательно не определена. За последние несколько десятилетий выполнен ряд рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по оценке эффективности и безопасности АСК для первичной профилактики ССЗ, в т.ч. 2 исследования, организованные специально у лиц пожилого возраста.

В одно из них — японское исследование JPPP (Japanese Primary Prevention Project) [28] — включили 14464 человек в возрасте 60-85 лет с факторами риска ССЗ (сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией (АГ) или дислипидемией), которых рандомизировали к приёму АСК 100 мг/сут. ( $n=7220$ ) или в группу контроля ( $n=7244$ ). Исследование было прекращено досрочно в связи с отсутствием преимуществ терапии АСК. 5-летняя накопительная частота ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти составила 2,77% в группе АСК vs 2,96% в группе контроля (отношение рисков (ОР) 0,94; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,77-1,15;  $p=0,54$ ). Терапия АСК приблизительно в 2 раза снижала частоту нефатального ИМ (ОР 0,53; 95% ДИ 0,31-0,91;  $p=0,02$ ) и транзиторной ишемической атаки (ТИА) (ОР 0,57; 95% ДИ 0,32-0,99;  $p=0,04$ ), но при этом практически в 2 раза увеличивала риск больших внечерепных кровотечений (ОР 1,85; 95% ДИ 1,22-2,81;  $p=0,004$ ).

В другое исследование ASPREE (ASPIrin in Reducing Events in the Elderly) [29, 30] включили 19114 лиц европеоидной расы в возрасте  $\geq 70$  лет без ССЗ, деменции и инвалидности, проживающих в Австралии и США, из которых 9525 человек рандомизировали в группу АСК (100 мг/сут.), 9589 — в группу плацебо. Медиана периода наблюдения составила 4,7 года. Приём АСК не приводил к снижению риска ССЗ (ОР 0,95; 95% ДИ 0,83-1,08), но сопровождался повышением риска больших кровотечений на 38% (ОР 1,38; 95% ДИ 1,18-1,62;  $p<0,001$ ) [29].

Помимо этого, в группе АСК риск смерти от всех причин оказался выше на 14% (ОР 1,14; 95% ДИ 1,01-1,29), чем в группе плацебо [30]. Поскольку половина (49,6%) всех случаев смерти была вызвана онкологическими заболеваниями, то риск смерти от злокачественных новообразований также был выше в группе АСК (ОР 1,31; 95% ДИ 1,10-1,56). Авторы отмечают, что в контексте предыдущих исследований этот результат оказался неожиданным, поэтому его следует интерпретировать с осторожностью. Таким образом, два РКИ по первичной профилактике ССЗ у лиц пожилого возраста не продемонстрировали пользу от назначения АСК.

В 2019г опубликованы результаты нескольких метаанализов РКИ по оценке эффективности низких доз АСК в первичной профилактике ССЗ [31-34]. В эти метаанализы включили исследования JPPP и ASPREE. Так, например, в одном из них [33], объединившем 15 РКИ с участием 165502 человек, среди которых 83529 пациентов были рандомизированы в группу АСК, а 81973 — в группу контроля, средняя продолжительность наблюдения составила 6,44 года. По сравнению с контрольной группой в группе АСК выявлен подобный риск смерти от всех причин (ОР 0,97; 95% ДИ 0,93-1,01;  $p=0,13$ ), сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,93; 95% ДИ 0,86-1,00;  $p=0,064$ ) и не сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,98; 95% ДИ 0,92-1,05;  $p=0,53$ ). В группе АСК риск нефатального ИМ был ниже на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,72-0,94;  $p=0,005$ ), ТИА — на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,71-0,89;  $p<0,001$ ), ишемического инсульта — на 13% (ОР 0,87; 95% ДИ 0,79-0,95;  $p=0,002$ ), при этом риск геморрагических осложнений оказался существенно выше, чем в группе контроля: большого кровотечения — на 50% (ОР 1,5; 95% ДИ 1,33-1,69;  $p<0,001$ ), внутричерепного кровотечения — на 32% (ОР 1,32; 95% ДИ 1,12-1,55;  $p=0,001$ ), большого желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) — на 52% (ОР 1,52; 95% ДИ 1,34-1,73;  $p<0,001$ ). Результаты всех метаанализов указывают на то, что преимущества АСК в отношении снижения риска некоторых сердечно-сосудистых осложнений нивелируются существенным увеличением риска кровотечений.

Эффективность АСК для вторичной профилактики ССЗ установлена в многочисленных исследованиях. Результаты метаанализа [35] 16 исследований (17 тыс. пациентов с высоким риском; 43 тыс. пациенто-лет; 3306 неблагоприятных сердечно-сосудистых событий) продемонстрировали, что терапия АСК снижала риск сердечно-сосудистых осложнений на 19% (ежегодная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила 6,7% и 8,2% ( $p<0,0001$ ) у принимавших и не принимавших АСК, соответственно).

С целью вторичной профилактики ССЗ АСК назначают в низких дозах (75-100 мг/сут.), что



вполне оправдано как с фармакологической, так и с клинической позиции. Объединённый анализ результатов клинических исследований [36] показал, что назначение низких (75-100 мг/сут.) доз АСК для длительного лечения не менее эффективно, чем средних (160-325 мг/сут.) или высоких (500-1500 мг/сут.). Также было установлено, что увеличение дозы АСК не приводит к повышению эффективности лечения, но увеличивает риск побочных эффектов.

## 3.2. Ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов

Ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов занимают второе место после АСК по частоте применения среди антитромбоцитарных препаратов. Выделяют 2 группы ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов, различающихся по своей структуре и фармакологическим свойствам. Первая группа включает производные тиенопиридина (тиклопидин, клопидогрел и прасугрел), вторая — соединения, близкие по структуре к адениновым нуклеотидам (тикагрелор и кангрелор).

### 3.2.1. Производные тиенопиридина

Производные тиенопиридина — пролекарства с активными метаболитами, необратимо связывают и ингибируют рецепторы P2Y<sub>12</sub> на мембране тромбоцитов, что приводит к угнетению стимуляции аденилатциклазного механизма и блокированию связанного с ним сигнала, направленного на усиление агрегации тромбоцитов.

**Тиклопидин** — представитель первого поколения производных тиенопиридина, является эффективным антиагрегантом, но обладает рядом нежелательных эффектов, среди которых возможность развития нейтропении, тромбоцитопении, анемии, гиперхолестеринемии. Также описаны случаи возникновения тромботической тромбоцитопенической пурпуры на фоне приёма тиклопидина [37]. Из-за побочных эффектов в настоящее время почти не используется.

**Клопидогрел** относится ко второй генерации производных тиенопиридина. Являясь структурным аналогом тиклопидина, клопидогрел практически полностью заменил его в рутинной клинической практике из-за лучшего профиля безопасности. Препарат имеет сложный метаболизм. Всасывание клопидогрела в кишечнике контролируется особым белком (Р-гликопротеином), кодируемым геном *ABCB1*. Только 15% абсорбируемого препарата превращается в печени в активный метаболит. Процесс является двухступенчатым (окисление и гидролиз) и зависит от нескольких изоферментов цитохрома P450, наиболее значимыми из которых являются CYP2C19 и CYP3A4. Предполагается, что вариабельность антитромбоцитарного

эффекта клопидогрела у различных пациентов может быть обусловлена рядом фармакокинетических факторов, в т.ч. недостаточной нагрузочной или поддерживающей дозой, лекарственным взаимодействием, нарушением всасывания или образования активного метаболита из пролекарства (вследствие полиморфизма генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450).

При ежедневном приёме клопидогрела в дозе 75 мг подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов отмечается с первого дня лечения, постепенно увеличивается в течение 3-7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). Однако при использовании нагрузочной (300-600 мг) дозы клопидогрела ингибирование агрегации тромбоцитов начинается уже через 2 ч и достигает максимума к концу вторых суток. Поэтому в ситуациях, когда необходима быстрая реализация антиагрегантного эффекта (ОКС, ЧКВ), назначение нагрузочной дозы клопидогрела обязательно.

Клопидогрел (в комбинации с АСК) применяется при лечении больных ОКС с подъёмом сегмента ST (ОКСпST) [38] и ОКСбпST [39] в сочетании с процедурой ЧКВ или при консервативной стратегии лечения. Также назначается пациентам со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) при плановом ЧКВ (в комбинации с АСК) [27]. В качестве монотерапии (как альтернатива АСК при её непереносимости или резистентности) может использоваться у больных стабильной ИБС [40], при атеросклеротическом поражении периферических артерий [40], при лечении или вторичной профилактике инсульта или ТИА [41].

В исследовании CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events) [42] у больных ОКСбпST, получавших комбинированную терапию АСК и клопидогрелом в течение 3-12 мес., отмечено снижение риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта на 20% по сравнению с монотерапией АСК (ОР 0,80; 95% ДИ 0,72-0,90; p<0,001). Похожие результаты были получены в подгруппе пациентов >65 лет (n=6208; 49% от общего числа обследованных). При этом частота больших кровотечений была значимо выше в группе АСК и клопидогрела (ОР 1,38; 95% ДИ 1,13-1,67; p=0,001) и не зависела от возраста пациентов.

В исследовании COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) [43] у больных ИМ с подъёмом сегмента ST, получивших тромболитическую терапию (ТЛТ) (49% пациентов) и АСК (все пациенты), было показано, что терапия клопидогрелом 75 мг/сут. (без нагрузочной дозы) вплоть до 4 нед. (медиана 15 дней) имеет преимущества по сравнению с плацебо; в подгруппе лиц ≥70 лет (n=1854 пациента; 26% от общего числа участников) получили аналогичные результаты.

Исследование CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction) [44] продемонстрировало преимущества нагрузочной дозы клопидогрела (300 мг) с последующим ежедневным приёмом 75 мг/сут. по сравнению с плацебо у пациентов, получивших ТЛТ и АСК; однако пациентов старше 75 лет в данное исследование не включали. Поскольку данные о безопасности нагрузочной дозы клопидогрела у пожилых пациентов, получающих ТЛТ, пока отсутствуют, назначение нагрузочной дозы клопидогрела этой категории пациентов не рекомендуется. Согласно рекомендациям [37], у больных ОКСпСТ в возрасте  $\geq 75$  лет нагрузочная доза клопидогрела перед ТЛТ соответствует поддерживающей и составляет 75 мг.

В исследовании DAPT (Dual antiplatelet therapy) [45] включили 9961 пациента (из них 40% с ОКС), которых рандомизировали для ДАТ (АСК + клопидогрел) на протяжении 12 или 30 мес. с последующей монотерапией АСК. Продление ДАТ до 30 мес. приводило к снижению частоты ишемических событий, но сопровождалось более высокой частотой геморагических осложнений с пограничным увеличением смертности от всех причин ( $p=0,05$ ). Подобные результаты были получены и у пациентов  $\geq 75$  лет ( $n=1032$ ; 11,6% от общего числа обследованных).

В 2020г опубликованы результаты РКИ POPular AGE (Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome) [46], организованного специально для пожилых пациентов, в котором клопидогрел сравнили с тикагрелором и прасугрелом. В него включили 1002 пациента в возрасте  $\geq 70$  лет (средний возраст 77 лет; 36% пациентов в возрасте  $\geq 80$  лет; 36% женщин) с ОКСбпСТ; все больные получали АСК. В группу клопидогрела (нагрузочная доза 300 или 600 мг, поддерживающая — 75 мг/сут.) рандомизировали 500 пациентов, в группу тикагрелора/прасугрела (нагрузочная доза тикагрелора 180 мг, поддерживающая — 90 мг 2 раза/сут.; нагрузочная доза прасугрела 60 мг, поддерживающая — 10 мг/сут., пациентам в возрасте  $\geq 75$  лет или с массой тела  $\leq 60$  кг назначали в поддерживающей дозе 5 мг/сут.) — 502 человека. Длительность периода наблюдения составила 12 мес.

Суммарная частота событий комбинированной конечной точки (смерть, инсульт, ИМ) составила 12,8% в группе клопидогрела и 12,5% в группе тикагрелора/прасугрела (ОР 1,02; 95% ДИ 0,72-1,45;  $p=0,91$ ). При практически одинаковой эффективности терапия клопидогрелом оказалась значительно более безопасной: частота больших и малых кровотечений по критериям PLATO была 17,6% в группе клопидогрела и 23,1% в группе тикагрелора/прасугрела ( $p=0,03$ ), а снижение риска кровотечений составило 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,56-0,97;

$p=0,03$ ). События первичной конечной точки безопасности также были проанализированы отдельно. Так, в группе клопидогрела не было зафиксировано ни одного эпизода фатального кровотечения, а частота массивных кровотечений по критериям PLATO оказалась почти в 2 раза ниже, чем в группе тикагрелора/прасугрела.

Учитывая результаты исследования POPular AGE, клопидогрел может быть препаратом выбора среди ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов у пациентов с ОКСбпСТ в возрасте  $\geq 70$  лет, особенно имеющих высокий риск кровотечений.

**Прасугрел** — представитель третьего поколения производных тиенопиридина. Образует более высокую концентрацию активного метаболита в плазме крови; ингибирует АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов быстрее, более стабильно (воспроизводимо) и в большей степени, чем стандартные и даже более высокие дозы клопидогрела, причём как у здоровых, так и у больных ИБС, включая тех, кто подвергается ЧКВ.

Прасугрел (в комбинации с АСК) назначают при коронарном стентировании у больных ОКСпСТ [38] и ОКСбпСТ [39] при отсутствии высокого риска жизнеугрожающих кровотечений и других противопоказаний (инсульта/ТИА, внутричерепных кровотечений в анамнезе). Применение прасугрела у больных ОКСпСТ, перенесших коронарное стентирование после ТЛТ, не изучено. Использование прасугрела вместо клопидогрела может быть рассмотрено при выполнении планового коронарного стентирования у отдельных больных стабильной ИБС с высоким ишемическим риском (предшествующий тромбоз стента, вмешательство на стволе левой коронарной артерии, высокий балл по шкале SYNTAX) и низким риском кровотечений.

В исследовании TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) [47] сравнили эффективность и безопасность клопидогрела и прасугрела у 13608 больных ОКС после стентирования коронарных артерий, получающих АСК. Длительность лечения производными тиенопиридина составила в среднем 14,5 мес. По сравнению с клопидогрелом терапия прасугрелом привела к снижению риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,73-0,90;  $p<0,001$ ). Однако у леченных прасугрелом пациентов  $\geq 75$  лет ( $n=1769$ ; 13% от общего количества участников) уменьшение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составило всего 6%, тогда как у пациентов в возрасте  $< 65$  лет риск снизился на 25%. При этом терапия прасугрелом ассоциировалась с увеличением риска больших кровотечений, связанных с коронарным шунтированием (КШ) по классификации TIMI (ОР 1,32; 95% ДИ 1,03-1,68;

$p=0,03$ ), в т.ч. фатальных и жизнеугрожающих, особенно у пациентов  $\geq 75$  лет.

В исследовании TRILOGY ACS (Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes) [48, 49] у 9326 больных ОКСбпСТ, получающих АСК, терапия прасугрелом (нагрузочная доза 30 мг; поддерживающая 10 мг/сут. у лиц  $< 75$  лет и 5 мг/сут. у пациентов  $\geq 75$  лет) в течение 30 мес. не обнаружила преимуществ перед клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг; поддерживающая 75 мг/сут.) при такой же безопасности. Эффективность и безопасность половинной поддерживающей дозы прасугрела у лиц  $\geq 75$  лет ( $n=2083$ ; 22% от общего количества участников) были сопоставимы с таковыми у пациентов  $< 75$  лет, получивших полную дозу препарата. В подгруппе прасугрела ( $n=4033$ ) раннее его назначение (сразу после установления диагноза ОКСбпСТ) по сравнению с отсроченным (после проведения коронарной ангиографии; в среднем на 4,3 ч позже) привело к увеличению частоты больших кровотечений в 1,9 раза без преимуществ в отношении профилактики ишемических событий [50]. Похожие результаты были получены и у 715 человек  $\geq 75$  лет.

Учитывая высокий риск фатальных кровотечений и отсутствие преимуществ по эффективности у пожилых людей, эксперты ЕОК в рекомендациях по реваскуляризации миокарда [51] в целом не рекомендуют использовать прасугрел у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет, однако всё же допускают его применение в случае необходимости в поддерживающей дозе 5 мг/сут. Эксперты также рекомендуют с осторожностью назначать прасугрел больным ОКСбпСТ в возрасте  $\geq 75$  лет и снижать поддерживаемую дозу до 5 мг/сут. [39].

### 3.2.2. Тикагрелор

Тикагрелор — производное циклопентилтриазолопиримидина, нетиенопиридиновый обратимый ингибитор  $P2Y_{12}$  рецепторов на мембране тромбоцитов. В отличие от производных тиенопиридина, тикагрелор не является пролекарством; он представляет собой активное вещество, которое метаболизируется посредством изофермента CYP3A4 с образованием активного метаболита. Степень ингибирования  $P2Y_{12}$  рецепторов определяется, в первую очередь, содержанием в плазме тикагрелора и, в меньшей степени, его активного метаболита. Период полувыведения составляет ~12 ч, в связи с чем препарат назначают 2 раза/сут. Как и прасугрел, тикагрелор характеризуется более быстрым началом действия и обеспечивает более выраженное и стойкое ингибирование агрегации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом. В то же время восстановление функции тромбоцитов после отмены тикагрелора происходит быстрее,

чем после отмены клопидогрела. При лечении тикагрелором, помимо геморрагических осложнений, возможно возникновение таких нежелательных эффектов, как одышка, синоатриальные паузы, повышение уровня сывороточного креатинина, гиперурикемия.

Тикагрелор (в комбинации с АСК) рекомендован больным ОКСбпСТ (независимо от тактики лечения) [39] и ОКСпСТ в сочетании с первичным ЧКВ [38]. При ОКСпСТ на фоне ТЛТ не изучен. Применение тикагрелора вместо клопидогрела может быть рассмотрено при выполнении планового ЧКВ у отдельных больных стабильной ИБС с высоким ишемическим риском (предшествующий тромбоз стента, вмешательство на стволе левой коронарной артерии, высокий балл по шкале SYNTAX) и низким риском кровотечений.

В исследовании PLATO (PLAtelet inhibition and patient Outcomes) [52] 18624 больных ОКС, получающих АСК, были рандомизированы для лечения тикагрелором или клопидогрелом в течение 12 мес.; 2878 (15%) пациентов были старше 75 лет. В группе тикагрелора (нагрузочная доза 180 мг; поддерживающая — 90 мг 2 раза/сут.) наблюдали значимое снижение частоты ишемических событий и общей смертности по сравнению с группой клопидогрела как у молодых, так и у пожилых пациентов. Учитывая высокий риск сердечно-сосудистых осложнений в пожилом возрасте, абсолютное снижение смертности в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом было численно выше у лиц  $\geq 75$  лет (9,8% vs 12,4%; ОР 0,77; 95% ДИ 0,60-0,98), чем у лиц  $< 75$  лет (3,6% vs 4,8%; ОР 0,80; 95% ДИ 0,68-0,95). Частота больших кровотечений (по критериям PLATO, включая связанные с КШ) оказалась несколько выше в группе тикагрелора как среди всех больных, так и в подгруппе пожилых пациентов. В группе тикагрелора возникло 11 случаев фатального внутричерепного кровотечения vs 1 случая в группе клопидогрела ( $p=0,02$ ). Увеличение частоты больших кровотечений, не связанных с КШ, в группе тикагрелора не зависело от возраста (ОР 1,25; 95% ДИ 1,03-1,53;  $p=0,03$ ). У пациентов с нарушением функции почек (КК  $< 60$  мл/мин;  $n=3237$ , из них 46,3% больных  $\geq 75$  лет) тикагрелор оказался эффективнее клопидогрела в снижении риска неблагоприятных событий (сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта) (ОР 0,77; 95% ДИ 0,65-0,90) и общей смертности (ОР 0,72; 95% ДИ 0,58-0,89) без увеличения риска больших, фатальных и не связанных с КШ кровотечений [53].

В исследовании ATLANTIC (Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial infarction to open the Coronary artery) [54] у 1862 больных ОКСпСТ было выявлено, что раннее (на догоспитальном этапе) назначение тикагрелора не оказывает значимо-

го влияния на продолжительность элевации сегмента ST или на достижение кровотока TIMI III перед первичной ЧКВ, а также на частоту больших кровотечений, не связанных с КШ, в течение 48 ч и 30 дней по сравнению с его отсроченным (при ангиографии; спустя ~31 мин) применением. Полученные данные были аналогичны для разных возрастных групп [54]. Частота тромбоза стента в течение 30 дней была ниже у пациентов, получивших тикагрелор на догоспитальном этапе (0,2% vs 1,2%,  $p=0,02$ ). Хотя тикагрелор противопоказан при внутричерепном кровотечении в анамнезе, по сравнению с клопидогрелом его приём способствовал значимому снижению смертности у пациентов с предшествующим ишемическим инсультом или ТИА (анализ по возрасту не проводили, учитывая небольшое число событий) [55].

Вне зависимости от возраста пациентов по сравнению с клопидогрелом терапия тикагрелором увеличивала риск возникновения одышки и синоатриальных пауз, поэтому его следует использовать с осторожностью при дисфункции синусового узла в отсутствии постоянного электрокардиостимулятора, а также при бронхиальной астме или хронической обструктивной болезни лёгких.

### 3.3. Ингибиторы рецепторов гликопротеина P2b/P3a

Ингибиторы рецепторов гликопротеина (ГП) P2b/P3a блокируют взаимодействие ГП P2b/P3a с фибриногеном, фактором фон Виллебранда и другими адгезивными молекулами на поверхности тромбоцитов. В эту группу препаратов входят абциксимаб, эптифибатид, тирофибан и руциромаб. Абциксимаб и руциромаб представляют собой Fab-фрагменты химерных (абциксимаб) или мышинных (руциромаб) моноклональных антител к рецепторам тромбоцитов. Эптифибатид является синтетическим циклическим гептапептидом. Тирофибан — производное тирозина, пептидомиметик (RGD-подобная структура без пептидной связи).

Ингибиторы рецепторов ГП P2b/P3a — это препараты для внутривенного (в/в) введения с быстрым началом действия и коротким периодом полужизни. Сфера их применения — антитромботическая поддержка ЧКВ. Показания к назначению: ОКСпСТ при ЧКВ; ОКСбпСТ при ЧКВ у больных высокого риска; ОКСбпСТ при ЧКВ невысокого риска, если не применяли ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов; ОКСбпСТ без ЧКВ у больных высокого риска; плановое ЧКВ у больных высокого риска, не получивших ДАТ; неоптимальный ангиографический результат ЧКВ.

В крупном метаанализе рандомизированных исследований с участием 31402 больных ОКСбпСТ, не получивших нагрузочную дозу клопидогрела или других ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоци-

тов, сравнили терапию абциксимабом, эптифибатидом и тирофибаном с плацебо или контрольной группой [56]. Была продемонстрирована высокая эффективность ингибиторов рецепторов ГП P2b/P3a, особенно у пациентов высокого риска, подвергнутых ЧКВ. При этом риск больших кровотечений оказался значимо выше в группе ингибиторов рецепторов ГП P2b/P3a по сравнению с группой контроля, а также увеличивался с возрастом, особенно у лиц старше 80 лет [57].

В исследовании ISAR REACT-2 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment) [58] с участием 2022 пациентов с ОКСбпСТ, получивших 600 мг клопидогрела перед ЧКВ, не обнаружили преимуществ назначения абциксимаба в отношении снижения риска 30-дневной смертности и ИМ у 802 пациентов ≥70 лет (суммарная частота смерти и ИМ составила 10,3% в группе абциксимаба vs 9,4% в группе плацебо; ОР 1,11; 95% ДИ 0,72-1,71;  $p=0,65$ ). В то же время выгоду от назначения абциксимаба наблюдали у пациентов ≤70 лет (7,6% в группе абциксимаба vs 13% в группе плацебо; ОР 0,57; 95% ДИ 0,40-0,81;  $p=0,002$ ). Эти данные не согласуются с результатами метаанализа 4 исследований с участием >7 тыс. пациентов, показавшего значительную эффективность абциксимаба по сравнению с плацебо без увеличения риска кровотечения у лиц старше 70 лет [59]. Применение абциксимаба у пожилых пациентов с ОКСпСТ оказалось достаточно безопасным, но не имело преимуществ по эффективности в сравнении с плацебо [60]. Аналогичные результаты были получены для тирофибана [61].

По сравнению с более молодыми пациентами при проведении первичного ЧКВ у пожилых больных ОКСпСТ наблюдается высокая частота эмболизации дистальных отделов артерий и значимое снижение перфузии миокарда [59]. Тем не менее, учитывая потенциально высокий риск жизнеугрожающих кровотечений на фоне лечения ингибиторами рецепторов ГП P2b/P3a, при отсутствии доказанной пользы у лиц старше 70 лет их следует использовать только при тромботических осложнениях во время ЧКВ. В случае их применения, например, во время первичного ЧКВ, следует проводить превентивные меры (использовать радиальный доступ, ограничить сроки введения, назначать ингибиторы протонной помпы (ИПП), соблюдать осторожность при тяжёлых нарушениях функции почек или при указании на большое кровотечение в анамнезе) [62].

### 3.4. Дипиридамо́л

Дипиридамо́л — это производное пиримидо-пиримидина; обладает вазодилатирующим и слабым антитромбоцитарным действием за счёт активации аденилатциклазы и ингибирования фосфодиэсте-

Таблица 7

## Рекомендации по антитромбоцитарной терапии у лиц пожилого и старческого возраста

Лекарственное средство	Доза	Коррекция дозы в зависимости от возраста	Коррекция дозы при нарушении функции почек
Ацетилсалициловая кислота	<b>75-100 мг/сут.</b> (вторичная профилактика ССЗ) В первичной профилактике ССЗ преимущество пользы над риском не установлено	Не требуется	Не требуется
Клопидогрел	<b>300-600 мг</b> (нагрузочная доза при ОКС, ЧКВ) <b>75 мг/сут.</b> (поддерживающая доза при ОКС, ЧКВ)	У пациентов $\geq 75$ лет нагрузочная доза перед ТЛТ равна поддерживающей (75 мг)	Не требуется С осторожностью при КК $< 15$ мл/мин
Прасугрел*	<b>60 мг</b> (нагрузочная доза при ЧКВ у больных ОКС) <b>10 мг/сут.</b> (поддерживающая доза при ЧКВ у больных ОКС)	<b>5 мг/сут.</b> у лиц $\geq 75$ лет (поддерживающая доза при ЧКВ у больных ОКС)	Не требуется С осторожностью при КК $< 15$ мл/мин
Тикагрелор**	<b>180 мг</b> (нагрузочная доза при ОКС) <b>90 мг 2 раза/сут.</b> (поддерживающая доза при ОКС) <b>60 мг 2 раза/сут.</b> через 1 год после ИМ при высоком риске ишемических осложнений и низком риске кровотечений	Не требуется	Не требуется При нарушении функции почек необходим контроль уровня креатинина Не рекомендован у пациентов на гемодиализе
Ингибиторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa***	В/в болюс в зависимости от массы тела (абциксимаб и эптифибатид) + инфузия (ЧКВ высокого риска)	С осторожностью у лиц $\geq 70$ лет	<i>Абциксимаб</i> : с осторожностью при КК $< 15$ мл/мин; избегать при гемодиализе <i>Эптифибатид</i> : дозу инфузии снизить на 50% при КК 30-50 мл/мин; избегать при КК $< 30$ мл/мин <i>Тирофибан</i> : дозу снизить на 50% при КК $< 30$ мл/мин
Дипиридамола	<b>200 мг 2 раза/сут.</b> в комбинации с АСК 25 мг 2 раза/сут. (вторичная профилактика после ишемического некардиоэмболического инсульта/ТИА)	Не требуется	Не рекомендован у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек

Примечание: \* — противопоказан при наличии инсульта/ТИА, внутричерепного кровоизлияния в анамнезе, \*\* — с осторожностью при ХОБЛ/бронхиальной астме, нарушении синоатриальной проводимости; противопоказан при внутричерепном кровоизлиянии, \*\*\* — противопоказаны при ОКС на фоне ТЛТ; эптифибатид и тирофибан противопоказаны при внутричерепном кровоизлиянии в анамнезе или ишемическом инсульте в предшествующие 30 дней; абциксимаб противопоказан при инсульте любого генеза в предшествующие 2 года. АСК — ацетилсалициловая кислота, в/в — внутривенно, ИМ — инфаркт миокарда, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, КК — клиренс креатинина, ОКС — острый коронарный синдром, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЛТ — тромболитическая терапия, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

разы тромбоцитов. Абсорбция дипиридамола варьирует, поэтому его системная биодоступность низкая. Период полужизни составляет  $\sim 10$  ч, вследствие чего его назначают 2 раза/сут. В последние годы создан препарат дипиридамола модифицированного высвобождения (с улучшенной биодоступностью) в сочетании с малыми дозами АСК (нет в Российской Федерации (РФ)).

Дипиридамола в комбинации с АСК рекомендован только для вторичной профилактики ишемического некардиоэмболического инсульта [63]. В исследованиях по вторичной профилактике ССЗ у пациентов после ИМ [64], КШ [65] или ЧКВ [66] дипиридамола не продемонстрировал выгоду от назначения. Данные об эффективности и безопасности дипиридамола в зависимости от возраста в настоящее время отсутствуют.

Рекомендации по антитромбоцитарной терапии у лиц пожилого и старческого возраста представлены в таблице 7.

### 3.5. Двойная антитромбоцитарная терапия

Всем больным, перенесшим ОКС, рекомендуется ДАТ, включающая АСК в дозе 75-100 мг/сут. в комбинации с одним из ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов в поддерживающей дозе (клопидогрел — 75 мг/сут., прасугрел — 5/10 мг/сут. или тикагрелор — 90 мг 2 раза/сут.). Прасугрел и тикагрелор являются более мощными, чем клопидогрел, ингибиторами P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов, поэтому при выборе ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов им следует отдавать предпочтение. Согласно рекомендациям [38, 39], клопидогрел рекомендуется только при невозможности терапии прасугрелом и тикагрелором в случае их отсутствия, непереносимости или наличия противопоказаний к их назначению. Однако у пожилых больных ОКСбпСТ в возрасте  $\geq 70$  лет клопидогрел может быть препаратом выбора, поскольку является более безопасным, чем прасугрел и тикагрелор, при сопоставимой эффективности.

Стандартная продолжительность ДАТ у больных ОКС составляет 12 мес. вне зависимости от инвазивной или консервативной тактики лечения. Удлинение или укорочение длительности ДАТ зависит от ряда факторов: риска ишемических и геморрагических осложнений, потребности в сопутствующем приёме антикоагулянтов, переносимости лечения. У больных ОКС с высоким риском кровотечений (например, сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT  $\geq 25$ ), подвергнутых процедуре ЧКВ, длительность ДАТ может быть уменьшена до 6 мес. У больных ОКС, не подвергнутых ЧКВ, период ДАТ может быть сокращён до 2-4 нед. У больных ОКСбпСТ с низким или умеренным риском ишемических событий и низким риском кровотечений, получающих ДАТ АСК в комбинации с тикагрелором, возможно сокращение периода ДАТ до 3 мес. с последующей длительной монотерапией тикагрелором [39].

Продление ДАТ свыше 12 мес. после эпизода ОКС может рассматриваться у отдельных пациентов с ИМ в анамнезе при хорошей переносимости лечения, высоком риске ишемических событий и низком риске кровотечений (например, сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT  $\geq 25$ ). Рутинное продление ДАТ всем больным после ОКС нецелесообразно. В качестве препаратов для продлённого лечения следует рассматривать тикагрелор 60 мг 2 раза/сут. или клопидогрел 75 мг/сут. (при недоступности/невозможности приёма тикагрелора).

Доказательная база по применению клопидогрела включает ряд крупных РКИ и регистров (DAPT, PRODIGY, ITALIC и др.), которые показали, что продление терапии клопидогрелом свыше стандартного срока снижало риск повторного ИМ, в т.ч. обусловленного тромбозом стента. Однако из-за существенного увеличения частоты крупных кровотечений положительного влияния на смертность обнаружено не было.

Возможности использования тикагрелора (в дозах 60 и 90 мг 2 раза/сут.) в составе ДАТ продолжительностью ~3 лет у больных ОКС старше 50 лет, имеющих хотя бы один дополнительный фактор риска (возраст  $\geq 65$  лет, СД, второй ИМ в анамнезе, многососудистое поражение или хроническая болезнь почек (ХБП)), изучены в исследовании PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction) [67]. В целом приём тикагрелора сопровождался снижением суммарной частоты смерти, ИМ и инсульта, но при этом возрастал риск больших кровотечений,

что фактически нивелировало положительный эффект от продления ДАТ. Выгода от продления ДАТ преобладала над риском кровотечения при использовании низкой (60 мг 2 раза/сут.) дозы тикагрелора, у пациентов моложе 75 лет, при давности ИМ менее двух лет, при сопутствующем атеросклерозе нижних конечностей.

Учитывая существенное повышение риска кровотечений при продлении ДАТ и отсутствие преимуществ продлённого лечения тикагрелором у лиц старше 75 лет в исследовании PEGASUS, продление ДАТ свыше 12 мес. у больных ОКС пожилого и старческого возраста в целом не рекомендуется.

**Дезэскалация ДАТ.** Несмотря на то, что эксперты рекомендуют использовать тикагрелор или прасугрел в составе ДАТ у больных ОКС, в клинической практике нередко возникает необходимость перехода от терапии этими препаратами на приём клопидогрела, что называется дезэскалацией (деинтенсификацией) антиагрегантной терапии [68]. Потребность в смене антиагреганта может возникать по различным причинам: геморрагические осложнения и другие нежелательные явления, необходимость приёма пероральных антикоагулянтов, высокая стоимость конкретного препарата, отсутствие приверженности к лечению, появление противопоказаний [69]. Результаты небольших проспективных РКИ [70, 71] подтвердили, что дезэскалация действительно приводит к снижению риска кровотечений и при этом может быть достаточно эффективной стратегией в отношении предотвращения ишемических событий, сопоставимой с таковой при использовании тикагрелора и прасугрела, что в итоге улучшает прогноз для пациента. Рассматривать возможность дезэскалации следует не ранее 30 сут. от момента ЧКВ. Снижение интенсивности ДАТ в течение первого месяца после ОКС нежелательно, однако при наличии веских оснований (развитие кровотечения, необходимость приёма пероральных антикоагулянтов и т.д.) такое решение может быть принято и в эти сроки. У лиц пожилого и старческого возраста дезэскалация ДАТ может быть вполне оправданной стратегией, позволяющей значимо снизить риск кровотечений и других нежелательных явлений без потери эффективности лечения.

Стандартная продолжительность ДАТ после планового ЧКВ у больных стабильной ИБС составляет 6 мес. У отдельных пациентов с низким риском кровотечения возможно продление ДАТ свыше 6 мес. При высоком риске кровотечений, напротив, возможно уменьшение продолжительности ДАТ до 1-3 мес.

**Ключевые положения**

- Назначение АСК лицам пожилого и старческого возраста с целью первичной профилактики ССЗ не рекомендуется.
- Для вторичной профилактики ССЗ у лиц пожилого и старческого возраста рекомендован длительный приём низких (75-100 мг/сут.) доз АСК при отсутствии индивидуальной непереносимости, активного кровотечения или предшествующего внутричерепного кровоизлияния. При непереносимости АСК может быть рекомендована монотерапия клопидогрелом (75 мг/сут.).
- ДАТ, включающая низкие (75-100 мг/сут.) дозы АСК и ингибитор P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, прасугрел или тикагрелор), рекомендована при ОКС и/или после ЧКВ независимо от возраста. Стандартная продолжительность ДАТ у больных ОКС (в сочетании с ЧКВ или без ЧКВ) составляет 12 мес.; у больных стабильной ИБС при плановом ЧКВ — 6 мес. При высоком риске кровотечений возможно уменьшение длительности ДАТ до 1-6 мес. (при ОКС) и 1-3 мес. (при стабильной ИБС). При ОКС и высоком риске кровотечения клопидогрел предпочтительнее, чем прасугрел или тикагрелор. У пациентов ≥70 лет с ОКСб/СТ препаратом выбора среди ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов может быть клопидогрел.
- Продление ДАТ >12 мес. у больных ОКС пожилого и старческого возраста в целом не рекомендуется.
- У больных ОКСп/СТ, получающих ТЛТ, рекомендована комбинация АСК и клопидогрела (у пациентов <75 лет: нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая доза 75 мг/сут.; у пациентов ≥75 лет: нагрузочная доза равна поддерживающей дозе — 75 мг).
- У больных ОКС в возрасте ≥75 лет назначение прасугрела в целом не рекомендуется; препарат противопоказан при наличии инсульта/ТИА в анамнезе. В случае необходимости назначения прасугрела пациентам ≥75 лет следует снижать поддерживающую дозу до 5 мг/сут.
- Пожилым больным ОКС тикагрелор может быть назначен без коррекции дозы.
- Использование ингибиторов рецепторов GP IIb/IIIa у лиц в возрасте ≥70 лет должно быть ограничено ввиду высокого риска кровотечений.

**Раздел 4. Парентеральные антикоагулянты****4.1. Нефракционированный и низкомолекулярные гепарины**

Нефракционированный гепарин (НФГ) и НМГ являются непрямыми ингибиторами тромбина, поскольку для реализации антикоагулянтного эффекта им требуется кофактор — антитромбин, за счёт связывания, с которым они ингибируют активированные факторы свёртывания. Комплекс НФГ-антитромбин инактивирует несколько факторов свёртывания: тромбин (II), Ха, IXa, XIa и XIIa, однако основными являются тромбин и Ха, которые НФГ ингибирует приблизительно в равной степени. НМГ инактивируют преимущественно фактор Ха и в меньшей степени тромбин.

Биодоступность НФГ при подкожном введении достаточно низкая (15-20%), что обуславливает весьма переменный, плохо прогнозируемый антикоагулянтный эффект. В отличие от НФГ, биодоступность НМГ существенно выше и составляет 90% и более, в результате чего достигается стабильный и предсказуемый антикоагулянтный эффект. НФГ имеет внепочечный путь элиминации и может использоваться у пациентов с тяжёлыми нарушениями функции почек (КК <30 мл/мин). Напротив, НМГ выводятся через почки в виде метаболитов, поэтому при нарушении почечной функции требуется коррекция дозы; при КК <30 мл/мин их назначают с осторожностью. В группу НМГ входит около десятка препаратов, но наиболее изученными и широко применяемыми в нашей стране являются эноксапарин натрия, дальтепарин натрия и надропарин кальция.

У пожилых людей часто наблюдается избыточное или недостаточное дозирование НФГ при использовании стандартных доз вследствие воспалительного статуса, снижения сердечного выброса, изменения биодоступности, уменьшения массы те-

ла при синдроме старческой астении (СА). Высокая биодоступность и большая эффективность НМГ обуславливают более частое их применение, чем НФГ. Многочисленные РКИ с участием больных венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) и ОКС (в т.ч. на фоне ТЛТ, при первичном или elective ЧКВ) показали сопоставимую или большую эффективность НМГ vs НФГ при сравнительно частоте кровотечений [72-75].

В исследовании SYNERGY (Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors) [76] ~25% больных ОКС из 9977 рандомизированных в группы эноксапарина и НФГ были старше 75 лет. Терапия эноксапарином сопровождалась значимым увеличением риска кровотечений у пациентов ≥75 лет, в связи с чем его следует назначать с осторожностью лицам этой возрастной категории. Анализ результатов исследований ASSENT-3 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic) и ASSENT-3 PLUS [77] у больных ОКСп/СТ, получивших ТЛТ тенектеплазой, обнаружил значимые взаимосвязи возраста, пола и лечения эноксапарином с внутричерепным кровотечением у женщин ≥75 лет: частота внутричерепного кровотечения составила 5,5% (10/183) в группе эноксапарина и 0,5% (1/185) в группе НФГ (p=0,005).

В исследовании ExTRACT-TIMI 25 (Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction (ExTRACT) — Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 25) [78] ~20500 пациентов с ОКСп/СТ на фоне ТЛТ были рандомизированы в группу эноксапарина или НФГ с коррекцией доз в зависимости от возраста и функции почек: в/в болюс 30 мг и 1 мг/кг подкожно каждые 12 ч для лиц <75 лет; 0,75 мг/кг подкожно каждые 12 ч у пациентов ≥75 лет без в/в болюса или каждые 24 ч при КК <30 мл/мин. У почти 2500 пациентов в возрасте ≥75 лет

эноксапарин оказался эффективнее НФГ без увеличения риска кровотечения.

#### 4.2. Фондапаринукс натрия

Фондапаринукс натрия является синтетическим непрямым ингибитором Ха фактора со 100%-ной биодоступностью при подкожном введении и длительным периодом полувыведения. Элиминируется в основном почками в неизменённом виде, в связи с чем противопоказан при КК <20 мл/мин [79]. При нарушении функции почек (КК 20-50 мл/мин) требуется коррекция дозы (таблица 8). Показания к применению: ОКСпСТ (в т.ч. при ТЛТ), ОКСбпСТ, лечение и профилактика ВТЭО.

В исследовании OASIS-5 (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes) ([80] 20078 пациентов с ОКСбпСТ были рандомизированы для лечения фондапаринуксом (2,5 мг 1 раз/сут.) или эноксапарином (1 мг/кг каждые 12 ч) в течение 8 дней. Суммарная частота смерти, ИМ или нестабильной стенокардии в течение 9 дней лечения составила 5,8% в группе фондапаринукса vs 5,7% в группе эноксапарина (ОР 1,01; 95% ДИ 0,90-1,13). Частота больших кровотечений была почти в 2 раза ниже в группе фондапаринукса: 2,2% vs 4,1% (ОР 0,52; 95% ДИ 0,44-0,61; p<0,001) [81]. Выгода назначения фондапаринукса была продемонстрирована в разных возрастных группах, включая пожилых людей [81].

У пациентов ≥65 лет частота кровотечений была существенно ниже в группе фондапаринукса: 4,1% vs 8% (ОР 0,49; 95% ДИ 0,37-0,66; p<0,00001). У пациентов <65 лет получили похожие результаты: 1,5% vs 2,5% (ОР 0,58; 95% ДИ 0,34-0,99; p=0,047). Более низкая частота кровотечений в группе фондапаринукса также ассоциировалась со снижением смертности в течение 6 мес. (p=0,05) [82].

В исследовании OASIS-6 [83] 12092 больных ОКСпСТ были рандомизированы в группы фондапаринукса или стандартной терапии (плацебо или НФГ). В группе фондапаринукса частота смерти или рецидива ИМ в течение 30 дней снизилась с 11,2% до 9,7% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77-0,96; p=0,008). Однако при ЧКВ эффективность НФГ превосходила таковую фондапаринукса. Соотношение риск/польза при лечении фондапаринуксом оказалось примерно одинаковым во всех возрастных группах.

#### 4.3. Бивалирудин

Бивалирудин — рекомбинантный в/в прямой ингибитор тромбина. Выводится через почки в неизменённом виде (20%) и в виде метаболитов (80%). При нарушении функции почек необходимо корректировать дозу (таблица 8). Изучен при ЧКВ на фоне стабильной и нестабильной ИБС [84], ОКСпСТ [85-87] или ОКСбпСТ [88-91]. Основное

Таблица 8

Рекомендации по назначению парентеральных антикоагулянтов пациентам пожилого и старческого возраста

Лекарственное средство	Доза	Коррекция дозы в зависимости от возраста	Коррекция дозы при нарушении функции почек
НФГ	Подбор и коррекция дозы под контролем АЧТВ (ОКС, ВТЭО) и АВС (ЧКВ)	Не требуется	Может быть использован при тяжёлом нарушении функции почек (КК <15 мл/мин)
НМГ	Дозы зависят от препарата и показаний (ОКС, ЧКВ, лечение и профилактика ВТЭО)	<i>Эноксапарин (при ОКСпСТ в сочетании с ТЛТ):</i> у лиц ≥75 лет <b>0,75 мг/кг 2 раза/сут.</b> без первоначального болюса, при этом первые 2 дозы суммарно не должны превышать 75 мг	<i>Эноксапарин:</i> при КК <30 мл/мин — <b>1 мг/кг 1 раз/сут.</b> ; профилактическая доза — <b>20 мг 1 раз/сут.</b>
Фондапаринукс	<b>2,5 мг 1 раз/сут.</b> (ОКС, профилактика ВТЭО) Для лечения ВТЭО доза зависит от массы тела: <50 кг — <b>5 мг</b> ; 50-100 кг — <b>7,5 мг</b> ; >100 кг — <b>10 мг 1 раз/сут.</b>	Не требуется	<b>1,5 мг 1 раз/сут.</b> при КК 20-50 мл/мин (ОКС, профилактика ВТЭО) Не рекомендован при КК <20 мл/мин
Бивалирудин	<b>В/в болюс 0,75 мг/кг + инфузия 1,75 мг/кг/ч</b> в течение 4 ч (ЧКВ при ОКС, ЧКВ при ГИТ) <b>В/в болюс 0,1 мг/кг + инфузия 0,25 мг/кг/ч</b> не более 72 ч (ОКСбпСТ), если планируется ЧКВ — перед процедурой дополнительно <b>в/в болюс 0,5 мг/кг + инфузия 1,75 мг/кг/ч</b> в течение 4 ч <i>Контроль АВС через 5 мин после введения:</i> если <225 с, то дополнительно <b>в/в болюс 0,3 мг/кг</b>	Не требуется	При КК 30-59 мл/мин: снижение скорости инфузии до <b>1,4 мг/кг/ч</b> (ЧКВ при ОКС, ЧКВ при ГИТ); не требует коррекции дозы при ОКСбпСТ Не рекомендован при КК <30 мл/мин

Примечание: АВС — активированное время свёртывания, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения, ВТЭО — венозные тромбозы и эмболии, КК — клиренс креатинина, НМГ — низкомолекулярные гепарины, НФГ — нефракционированный гепарин, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.



показание — антитромботическая поддержка ЧКВ. Может быть использован при гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

В более ранних исследованиях было показано, что при ОКС бивалирудин столь же эффективен, как и НФГ в сочетании с ингибиторами рецепторов ГП IIb/IIIa или без них, но при этом более безопасен [88, 89, 91]. Среди больных ОКСпСТ, подвергнутых первичному ЧКВ, сердечно-сосудистая смертность на фоне терапии бивалирудином была значительно ниже, чем при лечении НФГ в сочетании с ингибиторами рецепторов ГП IIb/IIIa [85], однако риск тромбоза стента в течение 30 дней оказался выше у леченных бивалирудином [86, 92]. Также имеются данные о значительном увеличении частоты острого (в первые 24 ч после ЧКВ) тромбоза стента на фоне применения бивалирудина [93]. Результаты не-

давнего исследования [87] продемонстрировали сопоставимую безопасность, но более низкую эффективность бивалирудина при первичном ЧКВ по сравнению с НФГ в сочетании с избирательным использованием ингибиторов рецепторов ГП IIb/IIIa.

В ряде исследований наиболее низкий риск кровотечения на фоне лечения бивалирудином отмечен именно у пожилых пациентов [86, 90]. Так, например, в исследовании ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) [90] количество пациентов, требующих лечения для предотвращения одного большого кровотечения, составило 23 для лиц в возрасте  $\geq 75$  лет и 100 — для лиц  $< 75$  лет.

Рекомендации по применению парентеральных антикоагулянтов у лиц пожилого и старческого возраста представлены в таблице 8.

#### Ключевые положения

- У пожилых пациентов с тяжёлым нарушением функции почек (КК  $< 15$  мл/мин) НФГ является препаратом выбора среди парентеральных антикоагулянтов.
- Больным ОКСпСТ в возрасте  $\geq 75$  лет при ТЛТ эноксапарин следует назначать подкожно в дозе 0,75 мг/кг каждые 12 ч без первоначального в/в болюса, при этом первые 2 дозы суммарно не должны превышать 75 мг; при КК  $< 30$  мл/мин вне зависимости от возраста эноксапарин вводят каждые 24 ч.
- Фондапаринукс рекомендован пациентам с ОКСпСТ и ОКСбпСТ, которым не планируется проведение первичного ЧКВ. Фондапаринукс противопоказан при тяжёлых нарушениях функции почек (КК  $< 20$  мл/мин); при КК 20-50 мл/мин у больных ОКС и для профилактики ВТЭО рекомендованная доза — 1,5 мг/сут.
- У пациентов  $\geq 75$  лет бивалирудин более безопасен, чем комбинация НФГ с ингибиторами рецепторов ГП IIb/IIIa. При нарушении функции почек (КК 30-59 мл/мин) требуется коррекция дозы; не рекомендован при КК  $< 30$  мл/мин.
- Коррекции дозы НФГ, фондапаринукса и бивалирудина у лиц  $\geq 75$  лет не требуется.

## Раздел 5. Пероральные антикоагулянты

Выделяют 2 группы пероральных антикоагулянтов: непрямого и прямого действия. К первой группе относят антагонисты витамина К (АВК), которые представлены производными индандиона (фениндион) или кумарина (варфарин, аценокумарол). Препараты второй группы — так называемые “не-АВК”, новые или прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), которые в свою очередь могут быть прямыми ингибиторами тромбина (дабигатрана этексилат, далее — дабигатран) или прямыми ингибиторами фактора Ха (ривароксабан, апиксабан и эдоксабан).

### 5.1. Антагонисты витамина К

Механизм действия АВК заключается в уменьшении образования в печени четырёх витамин К-зависимых факторов свёртывания крови (II, VII, IX, X), что приводит к снижению уровня тромбина. При лечении АВК необходим регулярный лабораторный контроль над уровнем антикоагуляции, который заключается в определении международного нормализованного отношения (МНО). Целевые значения МНО не зависят от возраста и составляют 2,0-3,0 у больных ФП и ВТЭО и 2,0-3,5 — у паци-

ентов с искусственными клапанами сердца. Также нужно учитывать, что АВК метаболизируются в печени с участием изоферментов системы цитохрома P450, которая используется многими лекарственными средствами (ЛС) и имеет множество генетических вариантов, что способно изменить их метаболизм и повлиять на величину поддерживающей дозы препарата, стабильность антикоагулянтного эффекта и риск кровотечений.

Препаратом выбора среди АВК считается варфарин. Терапия варфарином предпочтительна в случае длительного, хорошо контролируемого лечения (время нахождения значений МНО в границах терапевтического диапазона  $> 70\%$ ), при значительном снижении функции почек (КК  $< 15$  мл/мин), при нежелании (невозможности) приёма или непереносимости ПОАК. С целью прогнозирования возможности удержания значений МНО в терапевтическом диапазоне предложено использовать индекс  $SAMeT_2R_2$  (таблица 9) [94].

В пожилом возрасте лечение варфарином сопровождается увеличением риска больших кровотечений [95], ежегодная частота которых при ФП составила 1,7-3,0% у пациентов  $< 75$  лет и 4,2-5,2% у лиц старше 75 лет [96]. Пожилым людям свой-

Прогноз поддержания значений МНО в границах терапевтического диапазона >70% времени у больных, принимающих АВК. Шкала SAMeT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> [93]

Аббревиатура	Показатель		Баллы
S	Sex female	Женский пол	1
A	Age <60	Возраст <60 лет	1
Me	Medical history	Более 2 сопутствующих заболеваний (АГ, СД, ИБС, ЗПА, ХСН, ишемический инсульт в анамнезе, заболевания печени/почек)	1
T	Treatment	Взаимодействующие вещества (амиодарон)	1
T	Tobacco use (doubled)	Курение	2
R	Race (doubled)	Раса (не белая)	2

Примечание: 0-2 балла — высокая вероятность поддержания значений МНО в границах терапевтического диапазона >70% времени; у пациентов без опыта приёма антикоагулянтов можно рассмотреть назначение варфарина, >2 баллов — низкая вероятность поддержания значений МНО в границах терапевтического диапазона >70% времени; у пациентов без опыта приёма антикоагулянтов следует сразу назначить ПОАК. АГ — артериальная гипертензия, ЗПА — заболевания периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МНО — международное нормализованное отношение, ПОАК — пероральные антикоагулянты прямого действия, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ственна более высокая чувствительность к АВК, вследствие чего для достижения целевых значений МНО обычно требуются более низкие дозы препаратов [97]; также у них медленнее происходит нормализация высоких значений МНО [98]. К основным причинам повышенной чувствительности к варфарину у пожилых пациентов относят гипоальбуминемию (уменьшение распределения препарата), снижение потребления витамина К (снижение образования факторов свёртывания в печени), снижение абсорбции витамина К, полипрагазию (лекарственные взаимодействия с варфарином), возрастное снижение активности изоферментов цитохрома P450 и уменьшение метаболизма варфарина в печени на 30% [97].

В исследовании BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study) [99] с участием 973 пациентов с неклапанной ФП в возрасте ≥75 лет (средний возраст 81,5 года), рандомизированных к приёму индивидуально подобранных варфарина (под контролем МНО) или АСК 75 мг/сут. в течение 2,7 лет, варфарин оказался значительно эффективнее АСК в предупреждении событий первичной конечной точки (фатальный или инвалидизирующий ишемический или геморрагический инсульт, внутричерепное кровоизлияние или клинически значимые артериальные эмболии) и снижал их риск на 52% (ОР 0,48; 95% ДИ 0,28-0,80; p=0,0027) при сопоставимом риске больших внемозговых кровотечений (ОР 0,87; 95% ДИ 0,43-1,73).

Помимо профилактики кардиоэмболического инсульта при ФП, АВК используются для лечения и вторичной профилактики ВТЭО, для профилактики тромбоэмболий у больных с искусственными клапанами сердца и клапанными пороками сердца, при внутрисердечном тромбозе и антифосфолипидном синдроме, для вторичной профилактики после ИМ и профилактики послеоперационных тромбозов. Таким образом, пожилой возраст не

является противопоказанием для приёма АВК, но может потребовать назначения более низких стартовых и поддерживающих доз и более частого контроля МНО.

## 5.2. Пероральные антикоагулянты прямого действия

Хотя АВК чрезвычайно эффективны в профилактике тромбоэмболических осложнений, их использование сопряжено с некоторыми сложностями. К основным проблемам при лечении АВК относят “узкое” терапевтическое окно, медленное начало/прекращение действия, необходимость подбора индивидуальной дозы препарата, потребность в регулярном лабораторном контроле, множественные пищевые и лекарственные взаимодействия, влияние генетических факторов на антикоагулянтный эффект и риск кровотечений.

Преимуществами ПОАК перед АВК являются удобство применения, использование фиксированных дозировок, отсутствие необходимости рутинного лабораторного контроля, минимальные лекарственные взаимодействия, отсутствие взаимодействия с пищевыми продуктами, лучший профиль безопасности в отношении внутричерепных кровотечений. Особенностью всех ПОАК является наличие у них почечного пути элиминации. Так, почечная экскреция составляет 80% у дабигатрана, 33% — у ривароксабана, 27% — у апиксабана, 50% — у эдоксабана. У пациентов с ХБП период полужизни ПОАК может удлиниться и потенциально приводить к увеличению числа кровотечений. В связи с этим нарушение функции почек несколько ограничивает использование ПОАК. Кроме того, применение ПОАК при тяжёлой почечной недостаточности пока не изучено (в РКИ с участием ПОАК не включали пациентов с КК <25-30 мл/мин).

У больных с неклапанной ФП и ВТЭО ПОАК хорошо изучены в РКИ III фазы. В РКИ у пациен-

тов с ФП каждый из ПОАК сравнили с варфарином; в РКИ у больных с острым эпизодом ВТЭО ПОАК сравнили со стандартной терапией (короткий курс НФГ/НМГ с последующим длительным приёмом варфарина). Прямых сравнений ПОАК друг с другом в рамках РКИ не проводили. При интерпретации результатов этих исследований также следует помнить, что они имели различный дизайн и в них участвовали пациенты с разным риском инсульта и кровотечений.

Показаниями для назначения ПОАК являются профилактика ВТЭО после ортопедических операций (все ПОАК), профилактика кардиоэмболического инсульта и системных тромбозов (СЭ) при неклапанной ФП (все ПОАК), лечение и длительная вторичная профилактика ВТЭО (все ПОАК), ОКС (ривароксабан), стабильная ИБС и/или заболевания периферических артерий (ЗПА) (ривароксабан).

### 5.2.1. Профилактика ВТЭО после ортопедических операций

Крупные ортопедические операции (эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, операции при переломах шейки бедра) сопряжены с очень высоким риском ВТЭО, при котором частота возникновения послеоперационного ТГВ при отсутствии профилактики составляет 40–80%. С возрастом частота дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и риск переломов бедренной кости значительно возрастают, поэтому ортопедические операции чаще всего выполняются именно пожилым пациентам, что и определяет актуальность профилактики ВТЭО после ортопедических операций в пожилом возрасте.

**Дабигатран.** В исследованиях RE-NOVATE (Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty) [100] и RE-MODEL (Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement) [101] сравнили дабигатран (220 и 150 мг 1 раз/сут.) и эноксапарин (40 мг подкожно 1 раз/сут.) у больных, перенесших эндопротезирование тазобедренного (RE-NOVATE) или коленного (RE-MODEL) суставов. Продолжительность профилактики составила 28–35 дней в RE-NOVATE и 6–10 сут. (с продлением до 3 мес. по усмотрению лечащего врача) в RE-MODEL. По результатам данных исследований эффективность и безопасность дабигатрана оказались сопоставимы с таковыми для эноксапарина. Продление лечения дабигатраном до 28–35 дней после эндопротезирования тазобедренного сустава сопровождалось снижением частоты ТГВ голени на 50% без существенного увеличения частоты побочных эффектов. Доза дабигатрана, рекомендуемая для профилактики ВТЭО после ортопедических операций,

составляет 220 мг 1 раз/сут. и не зависит от массы тела пациентов. Для пациентов старше 75 лет и при нарушении функции почек (КК 30–50 мл/мин) рекомендована доза 150 мг 1 раз/сут.

**Ривароксабан.** Известны результаты четырёх исследований с ривароксабаном RECORD (Regulation of Coagulation in Orthopedic surgery to pRevent Deep venous thrombosis and pulmonary embolism) 1–4, в которых приняли участие 12729 пациентов, подвергнутых эндопротезированию тазобедренного и коленного суставов. Во всех работах ривароксабан (10 мг 1 раз/сут.) сравнили с эноксапарином (40 мг 1 раз/сут. или 30 мг каждые 12 ч подкожно). Объединённый анализ этих исследований [102] показал, что ривароксабан эффективнее эноксапарина предупреждал неблагоприятные события, включавшие симптомные эпизоды ВТЭО и смерть от любых причин, частота которых была 0,5% в группе ривароксабана и 1% в группе эноксапарина ( $p=0,001$ ). Частота больших кровотечений составила 0,3% vs 0,2% ( $p=0,23$ ); любых кровотечений — 6,6% vs 6,2% ( $p=0,38$ ), соответственно. В подгруппе пожилых пациентов получили похожие результаты. На основании этих исследований доза ривароксабана, рекомендуемая для профилактики ВТЭО после ортопедических операций, составляет 10 мг 1 раз/сут. Коррекции дозы у пожилых не требуется.

**Апиксабан.** В исследованиях ADVANCE-2 (Arixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement) и ADVANCE-3 с участием 8464 пациентов после эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов сравнили апиксабан (2,5 мг 2 раза/сут.) и эноксапарин (40 мг 1 раз/сут. подкожно) [103]. Длительность профилактики составила в среднем 12 и 35 дней после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов, соответственно. Частота эпизодов ВТЭО составила 0,7% в группе апиксабана и 1,5% в группе эноксапарина ( $p=0,001$ ). Частота больших кровотечений была практически одинаковой — 0,7% vs 0,8%, соответственно. Суммарная частота больших и клинически значимых малых кровотечений составила 4,4% в группе апиксабана vs 4,9% в группе эноксапарина. Таким образом, апиксабан (2,5 мг 2 раза/сут.) оказался эффективнее эноксапарина в профилактике ВТЭО после ортопедических операций без увеличения риска геморрагических осложнений.

**Эдоксабан.** Возможности использования эдоксабана для профилактики ВТЭО после ортопедических операций были изучены только у пациентов, проживающих в Японии и Тайване. В исследовании STARS E-3 [104] у 716 пациентов, перенесших эндопротезирование коленного сустава, сравнили эдоксабан (30 мг 1 раз/сут.) и эноксапарин (20 мг 2 раза/сут. подкожно) в течение 11–14 дней. Частота эпизодов ВТЭО составила 7,4% в группе эдокса-

Рекомендации по назначению ПОАК пациентам  
пожилого и старческого возраста после ортопедических операций

ПОАК	Доза	Коррекция дозы в зависимости от возраста	Коррекция дозы при нарушении функции почек
Дабигатран	<b>220 мг 1 раз/сут.</b> Первый приём через 1-4 ч после операции в половинной дозе (1 капс. 110 мг), затем увеличить дозу до 2 капс. 1 раз/сут. КС: 10 дней ТС: 28-35 дней	<b>150 мг 1 раз/сут.</b> у лиц $\geq 75$ лет <b>(75 мг 1 раз/сут.</b> в 1-е сут.)	<b>150 мг 1 раз/сут.</b> при КК 30-50 мл/мин Не рекомендован при КК <30 мл/мин
Ривароксабан	<b>10 мг 1 раз/сут.</b> Первый приём через 6-10 ч после операции КС: 2 нед. (при высоком риске тромбоза продлить до 5 нед.) ТС: 5 нед.	Не требуется	Не требуется Не рекомендован при КК <15 мл/мин
Апиксабан	<b>2,5 мг 2 раза/сут.</b> Первый приём через 12-24 ч после операции КС: 10-14 дней ТС: 32-38 дней	Не требуется	Не требуется Не рекомендован при КК <15 мл/мин
Эдоксабан	Не одобрен в Европе (изучен только в Азии)		

Примечание: КК — клиренс креатинина, КС — коленный сустав, ПОАК — пероральные антикоагулянты прямого действия, ТС — тазобедренный сустав.

бана и 13,9% в группе эноксапарина ( $p < 0,001$  для гипотезы “не хуже”;  $p = 0,01$  для гипотезы “лучше”) при сопоставимой частоте больших кровотечений (1,1% vs 0,3% в группе эноксапарина;  $p = 0,373$ ). В РКИ II фазы [105] 264 пациента, подвергнутых эндопротезированию тазобедренного сустава, были рандомизированы для лечения эдоксабаном (15 или 30 мг 1 раз/сут.) или эноксапарином (20 мг 2 раза/сут. подкожно) в течение 11-14 дней. Частота эпизодов ВТЭО была 3,8% в группе эдоксабана 15 мг, 2,8% в группе эдоксабана 30 мг и 4,1% в группе эноксапарина ( $p = 1,0$ ). Частота больших или клинически значимых малых кровотечений составила 2,2%, 1,2% и 2,3% соответственно ( $p = 1,0$ ). Таким образом, при сопоставимой с эноксапарином безопасности эдоксабан в дозе 30 мг/сут. оказался более эффективным у пациентов, подвергнутых эндопротезированию коленного сустава, а в дозах 15 и 30 мг/сут. был столь же эффективным, как и эноксапарин, у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава.

Рекомендации по назначению ПОАК после ортопедических операций пациентам пожилого и старческого возраста представлены в таблице 10.

### 5.2.2. Профилактика инсульта и СЭ у пациентов с неклапанной ФП

ФП является наиболее часто встречающимся в клинической практике нарушением сердечного ритма, при этом пожилой возраст является значимым фактором риска её возникновения. Так, по данным Фрамингемского исследования [106], если принять риск развития ФП у лиц в возрасте 50-59 лет равным 1,0, то у людей в возрасте 60-69 лет он выше почти в 5 раз (ОР 4,98; 95% ДИ 3,49-7,10), а у лиц возрастной категории 80-89 лет — в 9 раз

(ОР 9,33; 95% ДИ 6,68-13,0). Наличие ФП ассоциируется с повышением риска тромбоэмболических осложнений, самым опасным среди которых является кардиоэмболический инсульт, а причиной тромбоэмболий является тромбоз ушка левого предсердия. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП используют пероральные антикоагулянты.

**Дабигатран.** В исследовании RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) [107] с участием 18113 больных неклапанной ФП с высоким риском инсульта (в т.ч. 40% больных старше 75 лет) сравнили 2 фиксированные дозы дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза/сут.) с индивидуально подобранными дозами варфарина. У всех пациентов обе дозы дабигатрана были не хуже варфарина в отношении профилактики инсульта/СЭ: дабигатран в дозе 150 мг превосходил варфарин и снижал риск инсульта/СЭ на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,53-0,82;  $p < 0,001$  для гипотезы “не хуже”), а в дозе 110 мг не обнаружил перед ним преимуществ (ОР 0,91; 95% ДИ 0,74-1,11;  $p < 0,001$  для гипотезы “не хуже”;  $p = 0,34$  для гипотезы “лучше”). По сравнению с варфарином риск большого кровотечения оказался сопоставимым в группе дабигатрана 150 мг (ОР 0,93; 95% ДИ 0,81-1,07;  $p = 0,31$ ) и на 20% ниже — в группе дабигатрана 110 мг (ОР 0,80; 95% ДИ 0,69-0,93;  $p = 0,003$ ). Кроме того, обе дозы дабигатрана значительно снижали риск геморрагического инсульта (на 69% и 74%). Однако, несмотря на более низкий риск геморрагических осложнений в целом, у леченных дабигатраном в дозе 150 мг риск ЖКК был выше на 50% (ОР 1,50; 95% ДИ 1,19-1,89;  $p < 0,001$ ). Анализ подгрупп у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет [108] показал, что по сравнению с варфарином дабигатран в дозе 150 мг снижал

риск инсульта/СЭ на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,49-0,90) и внутричерепного кровотечения на 58% (ОР 0,42; 95% ДИ 0,25-0,70), но при этом увеличивал риск большого внечерепного кровотечения на 39% (ОР 1,39; 95% ДИ 1,13-1,670) и большого ЖКК на 79% (ОР 1,79; 95% ДИ 1,35-2,37). Дабигатран в дозе 110 мг снижал риск внутричерепного кровотечения на 63% (ОР 0,37; 95% ДИ 0,21-0,64), но увеличивал риск большого ЖКК на 39% (ОР 1,39; 95% ДИ 1,03-1,98) при схожем с варфарином риске инсульта/СЭ и большого кровотечения.

Согласно инструкции к препарату, показани-ми для назначения дабигатрана в дозе 110 мг являются: 1) возраст  $\geq 80$  лет; 2) повышенный риск кровотечения (например, HAS-BLED  $>3$  баллов); 3) постоянный приём верапамила. В остальных случаях рекомендован дабигатран в дозе 150 мг. Учитывая это, Lip G, et al. [109] выполнили вторичный (post-hoc) анализ данных исследования RE-LY, цель которого заключалась в оценке эффективности и безопасности дабигатрана, дозируемого в строгом соответствии с инструкцией, по сравнению с варфарином. Так, среди 6015 и 6076 пациентов, получавших дабигатран 110 и 150 мг, соответственно, только у 1780 и 4296 человек доза препарата соответствовала инструкции. Пациентов с избыточным или недостаточным дозированием дабигатрана из анализа исключили, после чего в группе дабигатрана оказалось 6004 человек. По сравнению с варфарином ( $n=6022$ ) лечение дабигатраном в дозах, соответствующих инструкции, было связано со снижением риска инсульта и СЭ на 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,60-0,91), геморрагического инсульта на 78% (ОР 0,22; 95% ДИ 0,11-0,44), общей смертности на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75-0,98) и сердечно-сосудистой смертности на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,68-0,95). Лечение дабигатраном также ассоциировалось с меньшей частотой больших (ОР 0,85; 95% ДИ 0,73-0,98), жизнеугрожающих (ОР 0,72; 95% ДИ 0,58-0,91), внутричерепных (ОР 0,28; 95% ДИ 0,17-0,45) и любых (ОР 0,86; 95% ДИ 0,81-0,92) кровотечений, но не ЖКК (ОР 1,23; 95% ДИ 0,96-1,59). Полученные результаты указывают на то, что дозирование дабигатрана в соответствии с инструкцией к препарату повышает эффективность и безопасность лечения по сравнению с варфарином.

**Ривароксабан.** В исследовании ROCKET-AF (Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) [110] участвовали 14264 пациента с ФП, в т.ч. 6229 (44%) старше 75 лет. У всех больных ривароксабан (20 мг 1 раз/сут.; 15 мг 1 раз/сут. при КК 30-49 мл/мин) снижал риск инсульта и/или СЭ на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66-0,96;  $p<0,001$  для гипотезы “не хуже”;  $p=0,12$  для гипотезы “лучше”) при подобном

риске большого или клинически значимого малого кровотечения (ОР 1,03; 95% ДИ 0,96-1,11;  $p=0,44$ ) по сравнению с варфарином. У пациентов, принимавших ривароксабан, риск кровотечений из жизненно важных органов был ниже на 31%, внутричерепных кровоизлияний — на 33% и фатальных кровотечений — на 50%. При этом профили эффективности и безопасности ривароксабана не зависели от возраста пациентов. В подгруппе больных в возрасте  $\geq 75$  лет ривароксабан продемонстрировал тенденцию к снижению риска инсульта/СЭ на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,63-1,02) по сравнению с варфарином [111]. У больных  $<75$  лет ОР инсульта/СЭ составил 0,95 (95% ДИ 0,76-1,19) ( $p$  для взаимодействия  $=0,31$ ). Риск большого или клинически значимого малого кровотечения также оказался схожим у пациентов в возрасте  $<75$  лет (ОР 0,96; 95% ДИ 0,78-1,19) и  $\geq 75$  лет (ОР 1,11; 95% ДИ 0,92-1,34) ( $p$  для взаимодействия  $=0,34$ ) и был сопоставим с таковым в группе варфарина.

**Апиксабан.** В исследовании ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [112] участвовали 18201 пациентов с неклапанной ФП, из них  $\sim 30\%$  в возрасте  $\geq 75$  лет. Апиксабан (5 мг 2 раза/сут.) сравнили с варфарином (МНО 2,0-3,0); медиана длительности лечения составила 1,8 года. У части пациентов использовали апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза, который назначали при наличии как минимум двух критериев: возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\leq 60$  кг, креатинин сыворотки  $\geq 133$  мкмоль/л (КК  $<25$  мл/мин и креатинин сыворотки  $\geq 221$  мкмоль/л являлись критериями исключения). У всех пациентов апиксабан в дозе 5 мг превосходил варфарин в предупреждении инсульта/СЭ (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66-0,95;  $p<0,001$  для гипотезы “не хуже”;  $p=0,01$  для гипотезы “лучше”), значительно реже вызывал большие (ОР 0,69; 95% ДИ 0,60-0,80;  $p<0,001$ ) и внутричерепные (ОР 0,42; 95% ДИ 0,30-0,58;  $p<0,001$ ) кровотечения и приводил к меньшей смертности во всех возрастных группах (ОР 0,89; 95% ДИ 0,80-0,99;  $p=0,047$ ). Частота ЖКК у леченных апиксабаном была сопоставима с таковой для варфарина (ОР 0,89; 95% ДИ 0,70-1,15;  $p=0,37$ ). В подгруппе пациентов старше 75 лет терапия апиксабаном снижала риск инсульта/СЭ на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,53-0,95), большого кровотечения — на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,52-0,79), внутричерепного кровотечения — на 66% (ОР 0,34; 95% ДИ 0,20-0,57), любого кровотечения — на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,65-0,78) [113].

В исследовании AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) [114] включили 5599 пациентов с ФП и наличием противопоказаний для назначения варфарина или отказавшихся

## Рекомендации по назначению ПОАК пожилым пациентам с неклапанной ФП

ПОАК	Доза	Коррекция дозы в зависимости от возраста	Коррекция дозы при нарушении функции почек
Дабигатран	150 мг 2 раза/сут.	110 мг 2 раза/сут. у лиц $\geq 80$ лет	110 мг 2 раза/сут. при КК 30-50 мл/мин* Не рекомендован при КК $< 30$ мл/мин
Ривароксабан	20 мг 1 раз/сут.	Не требуется	15 мг 1 раз/сут. при КК 15-49 мл/мин Не рекомендован при КК $< 15$ мл/мин
Апиксабан	5 мг 2 раза/сут.	2,5 мг 2 раза/сут. при наличии 2-х и более критериев: возраст $\geq 80$ лет; вес $\leq 60$ кг; уровень креатинина $\geq 133$ мкмоль/л	2,5 мг 2 раза/сут. при наличии 2-х и более критериев: возраст $\geq 80$ лет; вес $\leq 60$ кг; уровень креатинина $\geq 133$ мкмоль/л Не рекомендован при КК $< 15$ мл/мин
Эдоксабан	60 мг 1 раз/сут.	Не требуется	30 мг 1 раз/сут. при КК 30-50 мл/мин, массе тела $\leq 60$ кг, совместном приёме дронадарона, циклоспорина, эритромицина или кетоконазола Не рекомендован при КК $< 15$ мл/мин

Примечание: \* — по усмотрению лечащего врача; снижение дозы до 110 мг 2 раза/сут. возможно у пациентов в возрасте 75-79 лет, с высоким риском кровотечений, желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе, при сопутствующем приёме амиодарона, хинидина или антиагрегантов. КК — клиренс креатинина, ПОАК — пероральные антикоагулянты прямого действия.

от лечения данным препаратом. Апиксабан (5 мг 2 раза/сут.) сравнили с АСК (81-324 мг/сут.). Исследование было прекращено досрочно из-за очевидных преимуществ апиксабана: по сравнению с АСК снижение риска инсульта/СЭ составило 55% (ОР 0,45; 95% ДИ 0,32-0,62;  $p < 0,001$ ). Частота больших вне- или внутричерепных кровотечений у принимавших АСК и апиксабан была практически одинаковой во всех возрастных группах.

**Эдоксабан.** В исследовании ENGAGE-AF TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) [115] принимали участие 21105 пациентов, из них 40% были старше 75 лет. Использовали высокую (60 мг 1 раз/сут.) и низкую (30 мг 1 раз/сут.) дозы эдоксабана; дозу уменьшали вдвое (до 30 и 15 мг 1 раз/сут., соответственно) при массе тела  $\leq 60$  кг, КК 30-50 мл/мин, сопутствующем приёме верапамила, хинидина или дронадарона. У всех больных эдоксабан в дозе 60 мг снижал риск инсульта/СЭ на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,63-0,99;  $p < 0,001$ ) и большого кровотечения на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,71-0,91;  $p < 0,001$ ) по сравнению с варфарином. У пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет обе дозы эдоксабана не имели преимуществ перед варфарином в отношении профилактики инсульта/СЭ (ОР 0,83; 95% ДИ 0,66-1,04 для эдоксабана 60 мг; ОР 1,12; 95% ДИ 0,91-1,37 для эдоксабана 30 мг). Риск большого кровотечения у пациентов, принимавших эдоксабан в дозах 60 и 30 мг, был ниже, чем в группе варфарина, в обеих подгруппах пациентов:  $< 75$  лет (ОР 0,77; 95% ДИ 0,64-0,93 для эдоксабана 60 мг; ОР 0,47; 95% ДИ 0,38-0,58 для эдоксабана 30 мг) и  $\geq 75$  лет (ОР 0,83; 95% ДИ 0,70-0,99 для эдоксабана 60 мг; ОР 0,47; 95% ДИ 0,38-0,58 для эдоксабана 30 мг) [116].

Рекомендации по назначению ПОАК пожилым пациентам с неклапанной ФП представлены в таблице 11.

### 5.2.3. Лечение и вторичная профилактика ВТЭО

ВТЭО объединяют 2 взаимосвязанных заболевания — ТГВ и ТЭЛА. С увеличением возраста риск ВТЭО существенно повышается, причём возраст рассматривается в качестве риска ВТЭО, начиная уже с 40 лет. Пожилой возраст также считается одним из предикторов рецидива ВТЭО.

**Дабигатран.** В исследованиях RE-COVER (first study on the treatment of venous thromboembolism (VTE) with dabigatran) [117] и RE-COVER II [118] 5107 больных ВТЭО были рандомизированы для лечения парентеральным антикоагулянтом в течение 5-10 дней с последующим приёмом варфарина под контролем МНО (целевые значения 2,0-3,0) или дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. в течение 6 мес. Объединённый анализ обоих исследований показал, что частота рецидивов ВТЭО на фоне терапии дабигатраном оказалась сопоставима с таковой в группе варфарина во всей выборке, в т.ч. и в старших возрастных группах (ОР 1,09; 95% ДИ 0,76-1,57). Частота больших кровотечений существенно не различалась между группами дабигатрана и варфарина (ОР 0,73; 95% ДИ 0,48-1,11). Данные о безопасности антикоагулянтов в зависимости от возраста в этих работах не представлены [118].

Возможности применения дабигатрана для продлённого лечения ВТЭО изучили в двух РКИ — REMEDY (исследование с активным контролем, в котором дабигатран сравнили с варфарином) и RE-SONATE (плацебо-контролируемое исследование, в котором дабигатран сравнили с плацебо). В исследовании REMEDY [119] с участием 2856 больных ВТЭО сравнили лечение дабигатраном 150 мг 2 раза/сут. и варфарином (МНО 2,0-3,0) в течение 18-36 мес. после основного курса лечения длительностью 3-12 мес. Эффективность дабигатрана в отношении профилактики симптомного рецидива ВТЭО или смерти, обусловленной ВТЭО,

не уступала таковой варфарина (ОР 1,44; 95% ДИ 0,78-2,64;  $p=0,01$  для гипотезы “не хуже”). Частота большого кровотечения оказалась в 2 раза ниже в группе дабигатрана и составила 0,9% и 1,8%, соответственно (ОР 0,52; 95% ДИ 0,27-1,02).

В исследовании RE-SONATE [119] 1353 пациента принимали дабигатран 150 мг 2 раза/сут. или плацебо в течение 6 мес. после основного курса антикоагулянтной терапии продолжительностью 6-18 мес. Лечение дабигатраном было ассоциировано со снижением риска симптомного рецидива ВТЭО или необъяснимой смерти на 92% (ОР 0,08; 95% ДИ 0,02-0,25), при этом частота большого кровотечения составила 0,3% в группе дабигатрана vs 0% в группе плацебо, а риск большого или клинически значимого малого кровотечения был почти в 3 раза выше у получавших дабигатран (ОР 2,92; 95% ДИ 1,52-5,60).

В ряде клинических ситуаций (возраст  $\geq 80$  лет, высокий риск ЖКК, сопутствующий приём верапамила) по усмотрению лечащего врача у больных ВТЭО возможно снижение дозы дабигатрана до 110 мг 2 раза/сут., однако следует помнить, что в вышеупомянутых РКИ у больных ВТЭО изучена только одна доза — 150 мг 2 раза/сут. Все пациенты старше 80 лет (максимальный возраст 97 лет), включённые в эти РКИ, получали дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут.

**Ривароксабан.** Ривароксабан — первый из ПОАК, изученный в качестве монотерапии (без использования парентеральных антикоагулянтов) для лечения острого эпизода ВТЭО. В исследованиях EINSTEIN-DVT [120] и EINSTEIN-PE [121] у больных ТГВ и ТЭЛА, соответственно, сравнили ривароксабан (15 мг 2 раза/сут. в течение первых 3 нед., далее 20 мг 1 раз/сут.) и стандартную терапию (короткий курс эноксапарина с последующим приёмом АВК под контролем МНО) в течение 3-12 мес. Ривароксабан оказался сопоставим по эффективности со стандартной терапией как у молодых (<65 лет), так и у пожилых (>75 лет) пациентов. Частота больших кровотечений у пожилых людей была существенно ниже при лечении ривароксабаном по сравнению со стандартной терапией (1,2% vs 4,5%; ОР 0,25; 95% ДИ 0,12-0,56). Анализ подгрупп показал, что риск рецидива ВТЭО и кровотечений не зависел от возраста пациентов.

В исследовании EINSTEIN-Extension [120] у 1196 пациентов с первым эпизодом ВТЭО сравнили продление лечения ривароксабаном (20 мг 1 раз/сут.) и плацебо в течение 6-12 мес. Терапия ривароксабаном оказалась значительно эффективнее плацебо и способствовала снижению риска рецидива ВТЭО на 82% (ОР 0,18; 95% ДИ 0,09-0,39). Нефатальное большое кровотечение произошло у 0,7% пациентов в группе ривароксабана vs 0% в группе плацебо ( $p=0,11$ ). Суммарная частота боль-

ших или клинически значимых малых кровотечений составила, соответственно, 6,0% и 1,2%, что соотносилось с повышением риска в 5 раз (ОР 5,19; 95% ДИ 2,3-11,7).

В исследовании EINSTEIN CHOICE [122] у больных ВТЭО, завершивших основной 6-12-мес. курс лечения антикоагулянтами, сравнили продлённую терапию ривароксабаном (10 или 20 мг 1 раз/сут.) и АСК 100 мг/сут. Обе дозы ривароксабана значительно превосходили АСК по эффективности и снижали риск рецидива ВТЭО на 66% и 74% (ОР 0,34 для 20 мг ривароксабана vs АСК, 95% ДИ 0,20-0,59; ОР 0,26 для 10 мг ривароксабана vs АСК, 95% ДИ 0,14-0,47;  $p<0,001$  для обоих сравнений). При сравнении между собой двух доз ривароксабана ОР составил 1,34 для ривароксабана 20 мг vs 10 мг (95% ДИ 0,65-2,75;  $p=0,42$ ). Частота больших кровотечений составила 0,5% в группе ривароксабана 20 мг, 0,4% — в группе ривароксабана 10 мг и 0,3% — в группе АСК (ОР 2,01 для ривароксабана 20 мг vs АСК, 95% ДИ 0,50-8,04,  $p=0,32$ ; ОР 1,64 для ривароксабана 10 мг vs АСК, 95% ДИ 0,39-6,84,  $p=0,50$ ). Таким образом, исследование EINSTEIN CHOICE показало, что продлённое лечение ривароксабаном как в лечебной (20 мг 1 раз/сут.), так и в профилактической (10 мг 1 раз/сут.) дозе значительно эффективнее АСК (100 мг/сут.) в отношении профилактики рецидивов ВТЭО при сопоставимом с АСК риске большого кровотечения.

**Апиксабан.** В исследовании AMPLIFY (Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy) [123] у 5400 больных с острым эпизодом ВТЭО апиксабан, как и ривароксабан, был использован в качестве единственного антикоагулянта (без парентеральной поддержки). Апиксабан (10 мг 2 раза/сут. в первые 7 дней, затем 5 мг 2 раза/сут.) сравнили со стандартной терапией эноксапарином и варфарином (МНО 2,0-3,0); длительность лечения составила 6 мес. Монотерапия апиксабаном была столь же эффективна, как и стандартное лечение эноксапарином и варфарином (ОР 0,84; 95% ДИ 0,60-1,18;  $p<0,001$  для гипотезы “не хуже”), но при этом более безопасна и ассоциировалась со снижением риска больших кровотечений на 69% (ОР 0,31; 95% ДИ 0,17-0,55;  $p<0,001$  для гипотезы “лучше”). Эффективность и безопасность апиксабана были подтверждены в подгруппе больных  $\geq 75$  лет.

Возможности продления терапии апиксабаном оценили в исследовании AMPLIFY-Extension [124] с участием 2486 больных ВТЭО, в котором 2 дозы апиксабана (2,5 или 5 мг 2 раза/сут.) сравнили между собой и с плацебо. Длительность лечения составила 12 мес. Частота симптомного рецидива ВТЭО или ассоциированной с ВТЭО смерти составила 8,8% в группе плацебо, 1,7% — в группе

## Рекомендации по назначению ПОАК пожилым пациентам с ВТЭО

ПОАК	Доза	Коррекция дозы в зависимости от возраста	Коррекция дозы при нарушении функции почек
<b>Иницирующее лечение</b>			
Дабигатран		НМГ/НФГ/фондапаринукс не менее 5 дней	
Ривароксабан	15 мг 2 раза/сут. 21 день	Не требуется	Не рекомендован при КК <15 мл/мин
Апиксабан	10 мг 2 раза/сут. 7 дней	Не требуется	Не рекомендован при КК <15 мл/мин
Эдоксабан		НМГ/НФГ/фондапаринукс не менее 5 дней	
<b>Лечение острого эпизода ВТЭО (как минимум 3 мес.)</b>			
Дабигатран	150 мг 2 раза/сут.	110 мг 2 раза/сут. у лиц ≥80 лет*	Не рекомендован при КК <30 мл/мин
Ривароксабан	20 мг 1 раз/сут.	Не требуется	Не рекомендован при КК <15 мл/мин
Апиксабан	5 мг 2 раза/сут.	Не требуется	Не рекомендован при КК <15 мл/мин
Эдоксабан	60 мг 1 раз/сут.	Не требуется	30 мг 1 раз/сут. при КК ≤50 мл/мин, массе тела ≤60 кг, совместном приёме ингибиторов Р-гликопротеина Не рекомендован при КК <15 мл/мин
<b>Продлённое лечение, вторичная профилактика ВТЭО (после первых 6 мес.)</b>			
Дабигатран	150 мг 2 раза/сут.	110 мг 2 раза/сут. у лиц ≥80 лет*	Не рекомендован при КК <30 мл/мин
Ривароксабан	10 мг 1 раз/сут. 20 мг 1 раз/сут. при высоком риске рецидива ВТЭО	Не требуется	Не рекомендован при КК <15 мл/мин
Апиксабан	2,5 мг 2 раза/сут.	Не требуется	Не рекомендован при КК <15 мл/мин
Эдоксабан		Не изучен	

Примечание: \* — по усмотрению лечащего врача (в клинических исследованиях не изучено). ВТЭО — венозные тромбозы и тромбоэмболии, КК — клиренс креатинина, НМГ — низкомолекулярные гепарины, НФГ — нефракционированный гепарин, ПОАК — пероральные антикоагулянты прямого действия.

апиксабана 2,5 мг (ОР 0,19 vs плацебо; 95% ДИ 0,11-0,33) и 1,7% — в группе апиксабана 5 мг (ОР 0,20 vs плацебо; 95% ДИ 0,11-0,34). Таким образом, обе дозы апиксабана подтвердили свою эффективность и продемонстрировали снижение риска рецидива ВТЭО или смерти, связанной с ВТЭО, на 81% и 80% (для дозы 2,5 и 5 мг, соответственно) по сравнению с плацебо. Частота большого кровотечения составила 0,5% в группе плацебо, 0,2% — в группе апиксабана 2,5 мг и 0,1% — в группе апиксабана 5 мг. Риск большого или клинически значимого малого кровотечения оказался сопоставим (ОР 1,20 для апиксабана 2,5 мг vs плацебо, 95% ДИ 0,69-2,10 и ОР 1,62 для апиксабана 5 мг vs плацебо, 95% ДИ 0,96-2,73). Таким образом, у больных с ВТЭО, завершивших основное 6-12-мес. лечение антикоагулянтами, продление терапии апиксабаном как в лечебной (5,0 мг 2 раза/сут.), так и в профилактической (2,5 мг 2 раза/сут.) дозе оказалось эффективным и безопасным, поскольку сопровождалось значительным снижением риска рецидивов ВТЭО без повышения риска больших кровотечений. При анализе подгрупп обнаружено, что преимущества апиксабана оказались не столь очевидными лишь у больных с ВТЭО в возрасте ≥75 лет, с массой тела ≤60 кг и при наличии умеренной или тяжёлой почечной недостаточности; доля таких пациентов составила 15% от общего количества участников AMPLIFY-Extension.

**Эдоксабан.** В исследовании Hokusai-VTE (Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism) [125] 8240 больных ВТЭО после начальной терапии гепарином рандомизировали для лечения эдоксабаном в дозе 60 или 30 мг 1 раз/сут. (дозу снижали при КК 30-50 мл/мин или массе тела ≤60 кг) или варфарином в течение 3-12 мес. Эдоксабан не уступал варфарину по эффективности в отношении предупреждения симптомных рецидивов ВТЭО (ОР 0,89; 95% ДИ 0,70-1,13;  $p < 0,001$  для гипотезы “не хуже”) и при этом оказался более безопасным; у получавших эдоксабан риск большого или клинически значимого малого кровотечения был ниже на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,71-0,94;  $p = 0,004$  для гипотезы “лучше”). В подгруппе больных ТЭЛА с дисфункцией правого желудочка ( $n = 938$ ) частота рецидива ВТЭО оказалась в 2 раза ниже в группе эдоксабана (3,3% vs 6,2% в группе варфарина; ОР 0,52; 95% ДИ 0,28-0,98).

Рекомендации по назначению ПОАК пожилым пациентам с ВТЭО представлены в таблице 12.

#### 5.2.4. ОКС

На сегодняшний день известны результаты 6 исследований с пятью ПОАК, в которых изучали возможности применения тройной АТТ (АСК+ингибитор P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов + пероральный антикоагулянт) при ОКС. Результаты исследований с дабигатраном, апиксабаном



и дарексабаном продемонстрировали недопустимое увеличение риска геморрагических осложнений, что, предположительно, было связано с неудачным выбором дозировок ПОАК. Исследование с ксимелагатраном имело позитивный результат, однако препарат был отозван с рынка из-за гепатотоксичности. И только 2 исследования с ривароксабаном оказались успешными.

**Ривароксабан.** В первом из них — ATLAS ACS TIMI 46 (Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes) [126] — отобрали 2 дозы ривароксабана (2,5 и 5 мг 2 раза/сут.) для дальнейшего изучения у больных ОКС в исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 (Rivaroxaban for Secondary Prevention of Acute Coronary Syndrome in Patients With History of Congestive Heart Failure). В исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 [127] участвовали 15526 больных ОКС (как с подъёмом, так и без подъёма сегмента ST) без инсульта/ТИА в анамнезе, получавших ДАТ и не имевших показаний к длительному применению высоких (лечебных) доз антикоагулянтов. В дополнение к ДАТ назначали ривароксабан 2,5 мг или 5 мг 2 раза/сут. или плацебо в среднем на 13 мес. По сравнению с плацебо ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. снижал риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт) на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,74-0,96;  $p=0,007$ ) и смерти от всех причин на 36% (2,7% в группе ривароксабана vs 4,5% в группе плацебо,  $p=0,004$ ). При этом на фоне лечения ривароксабаном отмечено увеличение частоты больших кровотечений, не связанных с КШ (1,8% vs 0,6% в группе плацебо;  $p<0,001$ ), и внутричерепных кровотечений (0,4% vs 0,2% в группе плацебо;  $p=0,04$ ) без существенных различий по частоте фатальных кровотечений. Частота тромбоза стента снизилась лишь в группе ривароксабана 2,5 мг (2,2% vs 2,9% в группе плацебо; ОР 0,65; 95% ДИ 0,45-0,94,  $p=0,02$ ). Соотношение польза/риск ривароксабана в дозе 2,5 мг оказалось примерно одинаковым у лиц старше и моложе 65 лет.

Сравнительный анализ эффективности и безопасности двух доз ривароксабана обнаружил одинаковую эффективность в отношении первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт); отсутствовали различия и по частоте тромбоза стента. Однако доза ривароксабана 2,5 мг отличалась лучшим соотношением эффективность/безопасность, что выражалось в снижении сердечно-сосудистой и общей смертности, а также в меньшей частоте кровотечений.

На основании данного исследования ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. в дополнение к ДАТ

(АСК и клопидогрел) был одобрен для лечения больных ОКС в Европе, но не в США. В 2015г совет российских экспертов обсудил результаты исследования ATLAS ACS 2 TIMI 51, рассмотрел точку зрения FDA, Европейского медицинского агентства, ЕОК и согласился с оценкой результатов исследования, данной европейскими экспертами о возможности назначения ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. в дополнение к терапии АСК и клопидогрелом у отдельных больных ОКС с высоким риском ишемических и низким риском геморрагических осложнений (но без инсульта или ТИА в анамнезе) сразу после отмены парентеральных антикоагулянтов на срок ~1 года [128].

### 5.2.5. Стабильная ИБС и ЗПА

**Ривароксабан.** В РКИ COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) [129] оценили эффективность и безопасность ривароксабана (в качестве монотерапии и в комбинации с АСК) в отношении вторичной профилактики ССЗ у 27395 пациентов со стабильным атеросклеротическим поражением артерий (ИБС, ЗПА или их сочетание), которых рандомизировали для лечения ривароксабаном (2,5 мг 2 раза/сут.) в комбинации с АСК (100 мг/сут.), монотерапии ривароксабаном (5 мг 2 раза/сут.) или АСК (100 мг/сут.). По сравнению с монотерапией АСК в группе “ривароксабан + АСК” частота событий комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт) оказалась ниже (4,1% vs 5,4%), что соотносилось со снижением риска данных событий на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,66-0,86;  $p<0,001$ ), при этом частота больших кровотечений оказалась выше (3,1% vs 1,9%; ОР 1,70; 95% ДИ 1,40-2,05;  $p<0,001$ ), однако существенных различий по частоте фатальных и внутричерепных кровотечений между группами не было. По сравнению с монотерапией АСК монотерапия ривароксабаном не обнаружила преимуществ по эффективности (ОР 0,90; 95% ДИ 0,79-1,03;  $p=0,12$ ), но сопровождалась повышением риска большого кровотечения на 51% (ОР 1,51; 95% ДИ 1,25-1,84;  $p<0,001$ ). Таким образом, наиболее благоприятный профиль соотношения эффективность/безопасность отмечен у пациентов, получавших низкие дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) в комбинации с АСК (100 мг/сут.). На основании результатов исследования в 2019г было зарегистрировано новое показание для ривароксабана — профилактика инсульта, ИМ и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или ЗПА в комбинированной терапии с АСК.

**Ключевые положения**

- Пожилым пациентам с неклапанной ФП и КК >30 мл/мин предпочтительно назначать ПОАК, нежели варфарин.
- Дозы ПОАК зависят от возраста и функции почек.
- При назначении ПОАК у пожилых пациентов следует регулярно (не реже 1 раза в 6 мес.) контролировать функцию почек.
- Апиксабан и ривароксабан не рекомендованы при КК <15 мл/мин, дабигатран — при КК <30 мл/мин.
- При нарушении функции почек (КК <30 мл/мин) препаратом выбора среди пероральных антикоагулянтов является варфарин.
- Целевые значения МНО от возраста не зависят. При использовании варфарина у пожилых пациентов могут потребоваться более низкие дозы для достижения целевых значений МНО и более частый контроль МНО. При необходимости коррекции дозы у пожилых пациентов рекомендуется уменьшать или увеличивать дозу варфарина на 1/4 таблетки с контролем МНО через 7 дней после коррекции.
- При лечении ВТЭО коррекции дозы ПОАК в зависимости от возраста не требуется.
- Назначение ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут. в дополнение к ДАТ (АСК + клопидогрел) на срок до 1 года может быть рассмотрено с осторожностью у отдельных больных ОКС (без инсульта или ТИА в анамнезе) с низким риском кровотечения и высоким риском ишемических событий.
- Назначение ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут. в комбинации с АСК 100 мг/сут. рекомендуется пациентам со стабильной ИБС и/или ЗПА.

**Раздел 6. Тромболитические препараты**

В настоящее время в клинической практике используют 2 класса тромболитических препаратов: тканевые активаторы плазминогена (tPA), которые являются фибрин-специфичными препаратами, и фибрин-неспецифичные активаторы, к которым относятся стрептокиназа и урокиназа. Основной механизм действия тромболитиков заключается в превращении плазминогена (циркулирующего в плазме крови и находящегося в тромбе) в плазмин, который ферментативно расщепляет фибрин, являющийся структурной основой тромба. Фибрин-неспецифичные тромболитики (стрептокиназа и урокиназа) расщепляют не только фибрин, но и его предшественник фибриноген, что приводит к достаточно высокой

частоте геморрагических осложнений. По сравнению с фибрин-неспецифичными фибрин-специфичные тромболитики (альтеплаза, тенектеплаза, проурокиназа и др.) в целом более эффективны и обладают рядом преимуществ. В частности, при их применении менее резко снижаются уровни плазминогена и фибриногена в крови. К достоинствам фибрин-специфичных тромболитиков относится также способность разрушать устойчивые к лизису тромбы. “Расплатой” за эти преимущества является более высокая частота реокклюзий при использовании фибрин-специфичных препаратов, что обуславливает необходимость сопутствующего применения гепаринов. Дозы и режимы введения тромболитических препаратов представлены в таблице 13.

**Таблица 13**

Рекомендации по ТЛТ у лиц пожилого и старческого возраста

Лекарственное средство	Доза	Коррекция дозы в зависимости от возраста	Коррекция дозы при нарушении функции почек
Стрептокиназа	<b>1,5 млн ЕД</b> (в/в болюс 250 тыс. ЕД + инфузия 1,25 млн ЕД) в течение 60 мин (ОКСпСТ) В/в инфузия <b>250 тыс. ЕД</b> в течение 30 мин, затем <b>100 тыс. ЕД/ч</b> в течение 24-72 ч (ТЭЛА) В/в инфузия <b>250-500 тыс. ЕД</b> за 20 мин, затем <b>1-1,5 млн ЕД</b> за 10 ч (тромбоз искусственных клапанов сердца)	Не требуется	Не требуется
Альтеплаза	В/в болюс <b>15 мг</b> , затем инфузия <b>0,75 мг/кг</b> (максимально 50 мг) в течение 30 мин, затем инфузия <b>0,5 мг/кг</b> (максимально 35 мг) в течение 60 мин (ОКСпСТ) В/в болюс <b>10 мг</b> за 1-2 мин, затем инфузия <b>90 мг</b> в течение 2 ч (ТЭЛА) В/в болюс <b>10 мг</b> за 1-2 мин, затем инфузия <b>90 мг</b> в течение 90 мин (тромбоз искусственных клапанов сердца) Индивидуальное дозирование по массе тела (максимально <b>90 мг</b> ) в/в болюс за 1 мин + инфузия в течение часа (ишемический инсульт)	Не требуется	Не требуется
Тенектеплаза	В/в болюс в зависимости от веса (30-50 мг) (ОКСпСТ, ТЭЛА)	С осторожностью у лиц ≥75 лет У больных ОКСпСТ ≥75 лет снижение дозы на 50%	Не требуется
Проурокиназа	В/в болюс <b>2 млн ЕД</b> , затем <b>4 млн ЕД</b> в течение 60 мин (ОКСпСТ, ТЭЛА)	Не требуется	Не требуется

Примечание: в/в — внутривенный, ОКСпСТ — острый коронарный синдром, ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии.

### 6.1. Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST

По сравнению с плацебо ТЛТ при ОКСпСТ уменьшает размер ИМ, позволяет сохранить сократительную функцию левого желудочка и увеличивает как краткосрочную, так и долгосрочную выживаемость, в т.ч. и у пожилых пациентов.

Первые наблюдения в отношении возраст-зависимой эффективности ТЛТ с использованием данных 58600 пациентов, включённых в 9 рандомизированных исследований, подтвердили преимущество ТЛТ у пожилых людей [130]. Показано, что в течение первых 35 дней после ОКС применение ТЛТ спасает 1 жизнь на 100 пролеченных пациентов  $\geq 75$  лет. Тем не менее, из-за небольшого числа пациентов пожилого возраста в этих исследованиях данное преимущество не оказалось статистически значимым. Кроме того, использование ТЛТ у пожилых увеличивает риск неблагоприятного исхода в течение первых 24 ч; подобный риск практически отсутствует у лиц  $< 75$  лет. Имеются данные, что у получавших ТЛТ пожилых пациентов достаточно высока частота внутричерепного кровотечения, нередко возникает разрыв миокарда [131].

В настоящее время наиболее оптимальной реперфузионной стратегией при ОКСпСТ является первичное ЧКВ, которое у пожилых пациентов является относительно безопасным. В рандомизированных исследованиях было установлено превосходство первичного ЧКВ над ТЛТ [132]. Недавние исследования также продемонстрировали преимущество первичного ЧКВ у пожилых в отношении комбинированной конечной точки, включавшей смерть, повторный ИМ и инсульт [133, 134]. Хотя первичное ЧКВ и является предпочтительным методом лечения ОКСпСТ, но при отсутствии возможности его проведения в течение 120 мин от момента первого медицинского контакта у пожилых пациентов с длительностью симптомов не более 12 ч может быть выполнена ТЛТ. Было показано, что сочетание фармакологической и инвазивной стратегий (в/в болюс теноктеплазы с последующей ангиографией в течение 6-24 ч или экстренная ангиография при неэффективности ТЛТ) может быть столь же эффективно, как и первичное ЧКВ [135].

При проведении ТЛТ пожилым ( $\geq 75$  лет) пациентам для снижения риска внутричерепного кровотечения следует уменьшить дозу теноктеплазы на 50% и использовать клопидогрел в нагрузочной дозе 75 мг с последующим переходом на поддерживающую дозу 75 мг/сут. [135, 136]. Также у пациентов старше 75 лет не допускается болюсное в/в введение эноксапарина; первое подкожное введение в дозе 0,75 мг/кг при максимальной дозе 75 мг для первых двух введений, далее — 0,75 мг/кг подкожно каждые 12 ч [78, 136, 137]. У пациентов с КК  $< 30$

мл/мин вне зависимости от возраста эноксапарин вводят подкожно в дозе 1 мг/кг каждые 24 ч [136].

### 6.2. Венозные тромбэмболические осложнения

При изолированном ТГВ предпочтительным является регионарное (непосредственно в тромботические массы), а не системное введение тромболитика, однако проведение ТЛТ возможно лишь у пациентов с длительностью заболевания не более 5 сут. и окклюзией 1-2 венозных сегментов. В связи с высоким риском геморрагических осложнений отбор пациентов для ТЛТ должен быть очень тщательным. Эксперты не рекомендуют рутинное использование регионарной ТЛТ при ТГВ [138]. Исключением является проведение ТЛТ при первичном тромбозе подключичной вены (болезнь Педжетта-Шреттера).

Для решения вопроса о необходимости ТЛТ у больных ТЭЛА следует оценить 30-дневный риск смерти. Абсолютными показаниями для ТЛТ является ТЭЛА высокого риска, сопровождающаяся выраженными нарушениями гемодинамики (шок, стойкая артериальная гипотензия). Использование ТЛТ возможно у больных с нормальным АД при высокой лёгочной гипертензии (систолическое давление в лёгочной артерии  $\geq 50$  мм рт.ст.) и признаками дисфункции правого желудочка по данным эхокардиографии или компьютерной томографии. Дополнительным аргументом в пользу ТЛТ могут служить признаки повреждения правого желудочка (повышенный уровень сердечных тропонинов Т или I). Подобные симптомы соответствуют ТЭЛА промежуточно-высокого риска. При ТЭЛА низкого риска ТЛТ не показана. Тромболитические препараты целесообразно вводить в/в; введение в лёгочную артерию не имеет преимуществ. Наилучшие результаты достигаются при проведении ТЛТ в первые 72 ч от момента эмболизации лёгочного сосудистого русла. Тем не менее, эффект от ТЛТ можно ожидать в первые 14 сут. заболевания [138].

Нужно отметить, что целесообразность проведения ТЛТ больным ТЭЛА промежуточного риска окончательно не ясна, поскольку геморрагические осложнения могут нивелировать эффект ТЛТ. Об этом свидетельствуют результаты исследования PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis) [139], в котором 1006 больных ТЭЛА промежуточного риска были рандомизированы для лечения теноктеплазой (в/в болюс 30-50 мг в зависимости от массы тела) или плацебо с последующим наблюдением в течение 180 дней. Первичная конечная точка (смерть и декомпенсация гемодинамических параметров) зарегистрирована у 2,6% больных в группе теноктеплазы и у 5,6% — в группе плацебо (ОР 0,44; 95% ДИ 0,23-0,87;  $p=0,02$ ). При этом в группе теноктеплазы наблюдали значительное увеличение

частоты внечерепных кровотечений (6,3% vs 1,2% в группе плацебо,  $p < 0,001$ ) и инсульта (12 случаев vs 1 случая, соответственно,  $p = 0,03$ ). Риск внечерепного кровотечения оказался значительно выше у пациентов  $\geq 75$  лет (ОР 20,38; 95% ДИ 2,69–154,5), чем у лиц  $< 75$  лет (ОР 2,80; 95% ДИ 1,00–9,86). Риск смерти или декомпенсации параметров гемодинамики также был выше у лиц  $\geq 75$  лет. Таким образом, исследование REITHO показало, что у больных ТЭЛА промежуточного риска теноктеплаза снижает риск декомпенсации гемодинамических параметров (но не смерти) ценой увеличения частоты внечерепных кровотечений и инсультов; у пациентов  $\geq 75$  лет риск внечерепного кровотечения чрезвычайно высок и значительно превосходит эффективность ТЛТ, поэтому к проведению ТЛТ у пожилых пациентов с ТЭЛА следует подходить с особой осторожностью.

### 6.3. Ишемический инсульт

Эффективность и безопасность системного тромболиза при ишемическом инсульте с использованием тканевого активатора плазминогена (альтеплазы) были доказаны в ряде крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и регистров. Согласно рекомендациям Европейской инсультной организации (ESO) и Американской инсультной ассоциации (ASA), системная ТЛТ с использованием тканевого активатора плазминогена является наиболее эффективным методом лечения ишемического инсульта в первые 4,5 ч от начала развития заболевания.

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями по проведению ТЛТ при ишемическом инсульте (2015) [140], формально пожилой возраст не является противопоказанием для ТЛТ. Однако, по мнению российских экспертов, у пациентов старше 80 лет ТЛТ следует применять с осторожностью, а вопрос о возможности её проведения необходимо решать индивидуально, с учётом предполагаемого риска.

По данным наблюдательных исследований, исходы ТЛТ у пациентов  $\geq 80$  лет в целом менее благоприятны, чем в других возрастных группах, однако исходы инсульта при использовании ТЛТ лучше, чем при отсутствии реперфузионного лечения. Так, например, в ретроспективном исследовании [141] у пациентов  $\geq 80$  лет, получивших ТЛТ ( $n = 204$ ), общая смертность в течение 24 ч и 3 мес. была достоверно ниже, чем у пациентов  $\geq 80$  лет без ТЛТ ( $n = 200$ ). Од-

нако она оказалась выше по сравнению с пациентами  $< 80$  лет, получившими ТЛТ ( $n = 200$ ). В другом ретроспективном исследовании [142] с участием 512 пациентов (из них 13% в возрасте  $\geq 80$  лет), получивших ТЛТ, напротив, показатели общей смертности, частоты геморрагической трансформации зоны инсульта и сохранения благоприятного функционального статуса практически не различались у пациентов старше и моложе 80 лет.

Имеется опыт проведения ТЛТ и у пациентов с ишемическим инсультом старше 90 лет. В небольшом ретроспективном исследовании [143] с участием 78 пациентов  $\geq 90$  лет, 37 из которых получили ТЛТ, отмечена более высокая частота геморрагической трансформации очага инсульта по сравнению с пациентами без ТЛТ (54% vs 12%,  $p = 0,002$ ). Тем не менее через 3 мес. различий в функциональном статусе между пациентами, получившими и не получившими ТЛТ, выявлено не было. По данным крупного регистра [144] ( $n = 35708$ , из них 2585 человек в возрасте  $\geq 90$  лет), риск внутричерепного кровотечения при проведении ТЛТ у пациентов  $\geq 90$  лет не выше, чем у лиц более молодого возраста, однако у них выше общая смертность и хуже функциональный статус по сравнению с пациентами в возрасте 66–89 лет. Также из-за наличия противопоказаний частота проведения ТЛТ у лиц  $\geq 90$  лет существенно ниже (67,4% vs 84,1% у лиц в возрасте 18–89 лет,  $p < 0,001$ ). Нужно отметить, что все исследования с участием очень пожилых пациентов были ретроспективными. Специально организованных проспективных РКИ по изучению эффективности и безопасности ТЛТ у пациентов с ишемическим инсультом в возрасте  $\geq 80$  лет не проводили.

Таким образом, решение о возможности проведения ТЛТ пациентам с ишемическим инсультом в возрасте  $\geq 80$  лет следует принимать взвешенно и осторожно, с учётом предполагаемого риска. Дозирование тромболитика (альтеплазы) проводится индивидуально для каждого пациента в зависимости от массы тела с использованием специальной таблицы, не превышая максимально допустимой дозы (90 мг). Начальная доза составляет 10% от общей дозы и вводится в/в болюсом в течение одной минуты. Основная доза препарата (90% дозы) вводится медленно (при помощи шприцевого дозатора или инфузомата) в течение 1 часа после введения болюса. Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется.

**Ключевые положения**

- У пожилых пациентов с ОКСпСТ ТЛТ является относительно эффективным методом лечения (при условии, что своевременное проведение первичного ЧКВ не представляется возможным), но сопровождается более высоким риском кровотечения.
- Коррекция дозы тромболитических препаратов в зависимости от возраста и функции почек не требуется, за исключением теноктеплагзы, дозу которой рекомендуется снижать на 50% у больных ОКСпСТ старше 75 лет.
- Также при проведении ТЛТ у больных ОКСпСТ в возрасте  $\geq 75$  лет следует использовать клопидогрел в нагрузочной дозе 75 мг с последующим переходом на поддерживающую дозу 75 мг/сут.; не допускать болюсного в/в введения эноксапарина; первое подкожное введение эноксапарина в дозе 0,75 мг/кг при максимальной дозе 75 мг для первых двух введений, далее — 0,75 мг/кг подкожно каждые 12 ч. У пациентов с КК  $< 30$  мл/мин вне зависимости от возраста эноксапарин следует вводить подкожно в дозе 1 мг/кг каждые 24 ч.
- В пожилом возрасте ТЛТ при ТЭЛА проводят по тем же принципам, что и у молодых больных. Тем не менее, следует учитывать более высокий риск кровотечений у лиц  $\geq 75$  лет и индивидуально оценивать соотношение риск/польза ТЛТ.
- При ишемическом инсульте ТЛТ с использованием тканевого активатора плазминогена при отсутствии противопоказаний следует проводить в первые 4,5 ч от начала заболевания.
- Решение о возможности проведения ТЛТ пациентам с ишемическим инсультом в возрасте  $\geq 80$  лет следует принимать взвешенно и осторожно, с учётом предполагаемого риска.

## Раздел 7. Особенности антитромботической терапии при возраст-ассоциированных заболеваниях и состояниях

### 7.1. Синдром старческой астении

Синдром СА или синдром “хрупкости” (англ. frailty — “хрупкость”) — это ассоциированный с возрастом синдром, основными клиническими проявлениями которого являются общая слабость, снижение физической активности, медлительность и/или непреднамеренная потеря веса, уменьшение функциональной активности многих систем, а также адаптационного и восстановительного резерва организма. Он характеризуется утратой способности к самообслуживанию, развитием зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни и ухудшением прогноза. Диагностическими критериями синдрома СА являются 5 компонентов: 1) потеря веса (саркопения); 2) снижение силы кисти (по данным динамометрии); 3) выраженная слабость и повышенная утомляемость; 4) снижение скорости передвижения; 5) значительное снижение физической активности [145]. Синдром СА диагностируют при наличии  $\geq 3$  критериев. Для рутинной диагностики СА рекомендуется использовать краткую батарею тестов физического функционирования (The Short Physical Performance Battery, SPPB) и тест Мини-Ког [146].

Физиологической основой СА являются длительная активация системы гемостаза и провоспалительный статус. В одном из исследований [147] у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет без ССЗ обнаружено, что у “хрупких” пациентов повышено содержание в крови С-реактивного белка, фибриногена, фактора VIII и D-димера. Наличие СА ассоциируется с увеличением риска как тромбоза, так и кровотечения [148], однако исследования [149] показали, что у “хрупких” пациентов риск тромбоза и смерти всё же преобладает над риском кровотечения. Тем не менее, “хрупкие” пациенты существенно реже “нехрупких” получают АТТ, даже при отсутствии явных противопоказаний. Более того, синдром СА является одной

из самых значимых причин неназначения антикоагулянтов. Так, например, в одной из работ [150] у больных ФП пожилой возраст сам по себе снижал вероятность назначения антикоагулянтов всего на 2% (ОР 0,98; 95% ДИ 0,97-0,98;  $p < 0,001$ ), высокий риск кровотечений — на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ 0,74-0,97;  $p = 0,02$ ), тогда как присутствие СА — на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,70-0,85;  $p < 0,001$ ).

Однако наличие синдрома СА не является противопоказанием для АТТ и основанием для снижения дозы антитромботических препаратов, но требует более строгого контроля над терапией и модификации факторов риска геморрагических осложнений. Важно также понимать, что синдром СА потенциально обратим, поэтому таким пациентам необходимо проводить мероприятия по коррекции СА и других ассоциированных с ней гериатрических синдромов.

Одной из причин, по которой врачи необоснованно отказываются от назначения антикоагулянтов “хрупким” пациентам, является недостаточный практический опыт их использования у данной категории пациентов и небольшая доказательная база. В РКИ по изучению ПОАК у больных ФП информация о “хрупких” пациентах не представлена; субанализ у этой категории пациентов не проводился. Имеющиеся данные о применении ПОАК у “хрупких” пациентов с ФП получены в единичных исследованиях реальной клинической практики.

В ретроспективном исследовании Martinez ВК, et al. [151] участвовали “хрупкие” пациенты с ФП в возрасте  $\geq 65$  лет, не получавшие пероральные антикоагулянты в предшествующие 12 мес. Для выявления СА использовали диагностический алгоритм Johns Hopkins Claims-based Frailty Indicator с пороговым значением индекса “хрупкости”  $\geq 0,20$ . Больным назначали либо варфарин, либо один из трёх ПОАК, при этом каждому пациенту из группы дабигатрана ( $n = 1350$ ), ривароксабана ( $n = 2635$ ) и апиксабана ( $n = 1392$ ) была подобрана соответствующая “пара” из группы варфарина, т.е. исполь-

зовали метод псевдорандомизации. Через 2 года наблюдения только терапия ривароксабаном сопровождалась значимым снижением риска инсульта/СЭ 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). Апиксабан и дабигатран продемонстрировали сопоставимую с варфарином эффективность и безопасность.

В 2020г опубликованы результаты крупного наблюдательного ретроспективного исследования [152] с участием “хрупких” пациентов с ФП, ранее не получавших антикоагулянты. Как и в исследовании Martinez ВК, et al. [151], для выявления СА использовали диагностический алгоритм Johns Hopkins Claims-based Frailty Indicator с пороговым значением индекса “хрупкости”  $\geq 0,20$ . Назначали как стандартные (апиксабан 5 мг 2 раза/сут., дабигатран 150 мг 2 раза/сут., ривароксабан 20 мг 1 раз/сут.), так и сниженные (апиксабан 2,5 мг 2 раза/сут., дабигатран 75 мг 2 раза/сут., ривароксабан 15 или 10 мг 1 раз/сут.) дозы ПОАК. Среди 404798 участников в возрасте  $\geq 65$  лет было выявлено 150487 “хрупких” пациентов (средний возраст 83-84 года), из них 23,8% получали апиксабан, 6,2% — дабигатран, 28% — ривароксабан и 42% — варфарин. По методу псевдорандомизации подобрали соответствующие пары пациентов: апиксабан-варфарин (n=34594), дабигатран-варфарин (n=9263), ривароксабан-варфарин (n=39898), апиксабан-дабигатран (n=9170), апиксабан-ривароксабан (n=34138) и дабигатран-ривароксабан (n=9235).

По сравнению с варфарином терапия апиксабаном снижала риск инсульта/СЭ на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,55-0,69), а ривароксабаном — на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,72-0,87). Риск большого кровотечения был ниже на 38% в группе апиксабана (ОР 0,62; 95% ДИ 0,57-0,66) и на 21% — в группе дабигатрана (ОР 0,79; 95% ДИ 0,70-0,89), тогда как у леченных ривароксабаном он оказался выше на 14% (ОР 1,14; 95% ДИ 1,08-1,21). Риск ЖКК был ниже в группе апиксабана и выше — в группе ривароксабана. Лечение всеми ПОАК было ассоциировано со снижением риска геморрагического инсульта и внутримозгового кровоизлияния.

В отличие от исследования Martinez ВК, et al. [151], в этой работе каждый из ПОАК сравнили не только с варфарином, но и между собой. Риск инсульта/СЭ в группе апиксабана был сопоставим с таковым в группе дабигатрана (ОР 0,83; 95% ДИ 0,66-1,06) и на 20% ниже (ОР 0,80; 95% ДИ 0,70-0,90), чем в группе ривароксабана. По сравнению с ривароксабаном пациенты, получавшие дабигатран, имели схожий риск инсульта/СЭ (ОР 1,03; 95%

ДИ 0,83-1,28). Риск большого кровотечения в группе апиксабана был ниже на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,63-0,85), чем в группе дабигатрана, и на 46% (ОР 0,53; 95% ДИ 0,50-0,57), чем в группе ривароксабана. Риск ЖКК в группе апиксабана также был ниже на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,50-0,76) и 54% (ОР 0,46; 95% ДИ 0,42-0,50), чем в группах дабигатрана и ривароксабана, соответственно. По сравнению с ривароксабаном в группе дабигатрана риск большого кровотечения был ниже на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,63-0,80), а риск ЖКК — на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,66-0,89).

У больных ВТЭО анализ подгрупп у “хрупких” пациентов был выполнен в РКИ с ривароксабаном и эдоксабаном; в РКИ с дабигатраном и апиксабаном такой анализ не проводили. Следует отметить, что в этих работах для обозначения статуса “хрупкости” использовали термины “*fragility*” и “*fragile*”, которые переводятся как “хрупкость”, но в контексте данных исследований правильнее трактовать их более широко — как “ослабленные”, а не “хрупкие” пациенты, поскольку в качестве критериев “хрупкости” использовали всего 3 показателя: возраст  $\geq 75$  лет, масса тела  $\leq 50$  кг и КК 30-50 мл/мин (достаточно было наличия хотя бы одного из них), не соответствующие общепринятым диагностическим критериям синдрома СА. В настоящее время в зарубежной литературе для обозначения “хрупкости” в основном используется термин “*frailty*”, который переводится как “непрочность”. По нашему мнению, понятия “*fragility*”, “*fragile*” и “*frailty*” являются равнозначными для обозначения статуса “хрупкости”.

При объединённом анализе результатов EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE [153] из обоих исследований на основании вышеперечисленных критериев были отобраны 1532 “ослабленных” пациентов с ВТЭО, 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 варфарином. В исследовании Hokusai-VTE [125] у “ослабленных” больных ВТЭО частота рецидивов ВТЭО оказалась ниже в группе эдоксабана (2,5% vs 4,8%), чем варфарина при схожей частоте больших или клинически значимых малых кровотечений (11% vs 13,7%).

Таким образом, результаты субанализов РКИ и исследований реальной клинической практики указывают на то, что “хрупким” пациентам с ФП и “ослабленным” больным ВТЭО предпочтительно назначать ПОАК, а не варфарин.

## 7.2. Падения и высокий риск падений

Почти треть людей в возрасте  $\geq 65$  лет и половина лиц старше 80 лет падают по крайней мере 1 раз в год. При этом падения в анамнезе не являются независимым предиктором кровотечений на фоне приёма антикоагулянтов, поскольку даже у пациентов с падениями или высоким риском падений риск тромбоза преобладает над риском кровотечения. Было подсчитано, что для того, чтобы риск геморрагического инсульта превысил выгоду от назначения варфарина, пациент должен упасть 295 раз в течение года [154]. Поэтому частые падения не являются основанием для отказа от АТТ, но требуют проведения превентивных мер (улучшение качества зрения, профилактика ортостатической гипотензии, силовые упражнения и упражнения на тренировку баланса, оборудование комнаты, организация быта, ношение удобной обуви, использование трости или ходунков при ходьбе, регулярный приём витамина Д).

В рамках двух РКИ по изучению ПОАК при ФП выполнен субанализ у пациентов с падениями в анамнезе. В исследовании ARISTOTLE [155] участвовали 753 пациента с падениями за предшествующий год. Эти пациенты были старше, среди них было больше женщин, у них была выше распространённость цереброваскулярной болезни, деменции, депрессии, СД, хронической сердечной недостаточности, остеопороза и переломов в прошлом, а также больше сумма баллов по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED, чем у лиц без падений в анамнезе. В целом эффективность и безопасность апиксабана и варфарина у пациентов с падениями в анамнезе оказались сопоставимыми, однако апиксабан обнаружил преимущества перед варфарином в снижении риска любого кровотечения на 35% (ОР 0,65; 95% ДИ 0,52-0,81) и внутрисерепного кровотечения — на 81% (ОР 0,19; 95% ДИ 0,04-0,88).

В исследовании ENGAGE-AF TIMI 48 [156] 900 больных ФП (4,3%) имели высокий риск падений. Они были в среднем на 5 лет старше (77 vs 72 лет;  $p < 0,001$ ), у них была выше частота ИБС, СД и инсульта/ТИА в анамнезе. Эффективность и безопасность эдоксабана в целом были сопоставимы с таковыми варфарина, но лечение эдоксабаном привело к большему абсолютному снижению риска тяжёлых кровотечений и общей смертности.

Учитывая, что по сравнению с варфарином терапия ПОАК ассоциируется с меньшим риском внутрисерепного кровотечения (снижение риска на 33–69% в зависимости от препарата), в т.ч. посттравматического, пациентам с высоким риском падений и падениями в анамнезе предпочтительнее назначать ПОАК. Пациентам с частыми падениями и посттравматическим внутрисерепным кровоизлиянием на фоне терапии антикоагулянтами их дальнейший приём не рекомендован. Следует избе-

гать назначения антикоагулянтов пациентам с частыми падениями и низким риском тромбозомболических осложнений.

## 7.3. Когнитивные нарушения и деменция

Данные об эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов, особенно ПОАК, у пациентов с ФП и деменцией ограничены. К сожалению, пациентов с деменцией не включали в РКИ из-за невозможности подписать информированное согласие или соблюдать требования, предусмотренные протоколом исследования. Тем не менее, в единичных ретроспективных наблюдательных исследованиях реальной клинической практики [157, 158] продемонстрирована польза от продолжения антикоагулянтной терапии по сравнению с её прекращением, в т.ч. у пациентов в возрасте  $\geq 90$  лет. Так, у пациентов с ФП и деменцией, продолживших терапию варфарином после выявления деменции, риск инсульта был ниже на 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,54-0,996;  $p = 0,047$ ), смерти от всех причин — на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,60-0,87;  $p < 0,001$ ) с тенденцией к снижению риска большого кровотечения (ОР 0,78; 95% ДИ 0,61-1,01;  $p = 0,06$ ) по сравнению с пациентами с деменцией, прекратившими антикоагулянтную терапию после установления диагноза [157].

Только в одном ретроспективном когортном исследовании, датированном 2020г [159], представлены предварительные результаты сравнения эффективности и безопасности ПОАК и варфарина у пациентов с деменцией. По сравнению с варфарином лечение ПОАК ассоциировалось со снижением риска внутрисерепного кровотечения на 73% (ОР 0,27; 95% ДИ 0,08-0,86), с аналогичным риском инсульта/СЭ (ОР 0,91; 95% ДИ 0,67-1,25) и большого кровотечения (ОР 0,87; 95% ДИ 0,59-1,28), но с 2-кратным увеличением риска ЖКК (ОР 2,11; 95% ДИ 1,30-3,42) и смерти от всех причин (ОР 2,06; 95% ДИ 1,60-2,65). Исследователи отмечают, что полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за выборочного назначения антикоагулянтов пациентам с деменцией и объединения всех ПОАК в одну группу. Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день ограниченные данные указывают на потенциальную выгоду от продолжения антикоагулянтной терапии у пациентов с деменцией, но не отвечают на вопрос, какому антикоагулянту следует отдавать предпочтение.

Для скрининговой оценки когнитивных функций у лиц пожилого и старческого возраста рекомендуется использовать тест Мини-Ког [146].

При назначении АТТ пациентам с когнитивными нарушениями следует принимать во внимание такие факторы, как тяжесть когнитивных расстройств, наличие хронических заболеваний, качество и предполагаемая продолжительность жизни.

У пациентов с когнитивными расстройствами, получающих АТТ, важно периодически переоценивать эти факторы [160, 161]. Ухудшение когнитивных функций у больных, уже принимающих АВК, может быть связано с плохим контролем МНО, поэтому у таких пациентов препаратами выбора являются ПОАК [161].

Когнитивные нарушения ассоциируются со снижением приверженности к лечению. Для повышения приверженности целесообразно отдавать предпочтение препаратам с 1-кратным режимом дозирования и фиксированным комбинациям ЛС (там, где это возможно). Повышению приверженности к лечению также могут способствовать календарная упаковка лекарственного препарата, применение специальных контейнеров для таблеток (“таблетниц”), установка звуковых напоминаний в мобильном телефоне и т.д.

Деменцию следует рассматривать как относительное противопоказание для АТТ. Назначать АТТ пациентам с деменцией можно только при условии обеспечения патронажа со стороны родственников или социальных работников, которые будут выдавать препарат и контролировать его приём.

#### 7.4. Полиморбидность

Одной из клинических особенностей, свойственных пожилым пациентам, считается полиморбидность, т.е. наличие  $\geq 3$  сопутствующих заболеваний, некоторые из которых одновременно являются факторами риска инсульта и/или кровотечения. Полиморбидность тесно взаимосвязана с полипрагмазией и синдромом СА.

К сожалению, данные РКИ по оценке эффективности и безопасности антикоагулянтов у пациентов с полиморбидностью очень ограничены. Из четырёх РКИ, выполненных у больных ФП, только в одном исследовании — ARISTOTLE — был выполнен субанализ у пациентов с полиморбидностью [162], в который включили 16800 пациентов в возрасте  $\geq 55$  лет. В зависимости от исходного количества сопутствующих заболеваний пациентов распределили на 3 подгруппы: 1) нет полиморбидности (0-2 сопутствующих заболевания;  $n=6087$ ); 2) умеренная полиморбидность (3-5 сопутствующих заболеваний;  $n=8491$ ); 3) высокая полиморбидность ( $\geq 6$  сопутствующих заболеваний;  $n=2222$ ), т.е. умеренная или высокая полиморбидность имела место у 64% пациентов с ФП. Результаты показали, что с увеличением количества сопутствующих заболеваний возрастала и частота неблагоприятных исходов, однако эффективность и безопасность апиксабана не зависели от количества сопутствующих заболеваний. Так, например, по сравнению с варфарином риск большого кровотечения в группе апиксабана был ниже на 42% у пациентов с одним сопутствующим заболеванием (ОР 0,58; 95% ДИ 0,45-0,75), на

34% — с умеренной полиморбидностью (ОР 0,66; 95% ДИ 0,56-0,77), на 22% — с высокой полиморбидностью (ОР 0,78; 95% ДИ 0,64-0,97).

#### 7.5. Полипрагмазия

Полипрагмазия — одномоментное назначение пациенту  $\geq 5$  наименований лекарственных препаратов. Полипрагмазия неизбежно сопровождается межлекарственными взаимодействиями, которые могут стать причиной снижения эффективности лечения и развития побочных эффектов. Пожилые люди более склонны к возникновению серьёзных побочных эффектов из-за возрастных физиологических изменений организма и непрогнозируемых межлекарственных взаимодействий. Как и в ситуации с полиморбидностью, эффективность и безопасность антикоагулянтов у пациентов с полипрагмазией изучены недостаточно. Анализ подгрупп у пациентов с ФП и полипрагмазией был выполнен всего в двух РКИ — ARISTOTLE [163] и ROCKET AF [164].

В субанализ исследования ARISTOTLE [163] включили 18201 пациента с ФП, из которых 13932 человека (76,5%) принимали  $\geq 5$  ЛС. В зависимости от количества препаратов пациентов распределили на 3 подгруппы: 1) 0-5 ЛС ( $n=6943$ ); 2) 6-8 ЛС ( $n=6502$ ); 3)  $\geq 9$  ЛС ( $n=4756$ ). Терапия апиксабаном не уступала по эффективности варфарину в отношении риска инсульта/СЭ и смерти от всех причин у пациентов с любым количеством ЛС, но ассоциировалась со снижением риска большого кровотечения на 50% у пациентов, принимавших 0-5 ЛС (ОР 0,50; 95% ДИ 0,38-0,66), и на 28% — у получавших 6-8 ЛС (ОР 0,72; 95% ДИ 0,56-0,91). По сравнению с варфарином применение апиксабана у пациентов с 6-8 и  $\geq 9$  ЛС сопровождалось снижением риска внутримозгового кровотечения и аналогичным риском ЖКК.

В субанализ исследования ROCKET AF [164] включили 14264 пациента с ФП, из которых 98% дополнительно принимали как минимум одно ЛС. В зависимости от количества препаратов пациентов распределили на 3 подгруппы: 1) 0-4 ЛС ( $n=5101$ ); 2) 5-9 ЛС ( $n=7298$ ); 3)  $\geq 10$  ЛС ( $n=1865$ ). Ривароксабан сохранял свою эффективность у пациентов с любым количеством ЛС, тогда как его влияние на риск большого кровотечения различалось в зависимости от количества ЛС: у пациентов с 0-4 ЛС ривароксабан снижал риск на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,52-0,95); у пациентов с 5-9 ЛС — увеличивал риск на 23% (ОР 1,23; 95% ДИ 1,01-1,49); у пациентов с  $\geq 10$  ЛС риск был сопоставим с таковым варфарина (ОР 1,17; 95% ДИ 0,87-1,56).

Объединённые данные этих субанализов включили в два метаанализа [165, 166], результаты которых подтвердили, что у пациентов с ФП и полипрагмазией ( $\geq 5$  ЛС) терапия ПОАК превосходит варфарин по эффективности и ассоциируется со снижением риска инсульта/СЭ и смерти от всех



Таблица 14

Дозирование ПОАК у пациентов с неклапанной ФП в зависимости от функции почек

Клиренс креатинина	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан
>95 мл/мин	150 мг 2 раза/сут.	20 мг 1 раз/сут.	5 мг 2 раза/сут. или 2,5 мг 2 раза/сут.**	60 мг 1 раз/сут.
50-95 мл/мин	150 мг 2 раза/сут.	20 мг 1 раз/сут.	5 мг 2 раза/сут. или 2,5 мг 2 раза/сут.**	60 мг 1 раз/сут.***
30-50 мл/мин	150 мг 2 раза/сут. или 110 мг 2 раза/сут.*	15 мг 1 раз/сут.	5 мг 2 раза/сут. или 2,5 мг 2 раза/сут.**	30 мг 1 раз/сут.
15-30 мл/мин	Не рекомендован	15 мг 1 раз/сут.	2,5 мг 2 раза/сут.	30 мг 1 раз/сут.
<15 мл/мин	Не рекомендован	Не рекомендован	Не рекомендован	Не рекомендован
Гемодиализ	Не рекомендован	Не рекомендован	Не рекомендован	Не рекомендован

Примечание: \* — 110 мг 2 раза/сут. при высоком риске кровотечений, \*\* — 2,5 мг 2 раза/сут. при наличии любых двух из трёх критериев (возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\leq 60$  кг, креатинин сыворотки  $\geq 133$  мкмоль/л), \*\*\* — могут применяться другие критерии для снижения дозы (масса тела  $\leq 60$  кг, сопутствующее применение ингибиторов Р-гликопротеина).

причин при сопоставимом с варфарином риске большого кровотечения.

В рамках исследования Hokusai-VTE выполнен субанализ у пожилых пациентов с ВТЭО, мультиморбидностью и полипрагмазией [167]. Частота рецидива ВТЭО возрастала с увеличением возраста, количества сопутствующих заболеваний и принимаемых ЛС у пациентов, получавших варфарин, но не эдоксабан. Эдоксабан оказался эффективнее варфарина у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет и мультиморбидностью. У 517 пациентов в возрасте  $\geq 80$  лет частота рецидива ВТЭО оказалась в 2 раза ниже в группе эдоксабана (2,8% vs 5,7% в группе варфарина; ОР 0,51, 95% ДИ 0,21-1,24). Частота кровотечений также возрастала с увеличением возраста, количества сопутствующих заболеваний и принимаемых ЛС вне зависимости от типа антикоагулянта. Эти данные указывают на то, что у пожилых больных ВТЭО с мультиморбидностью и полипрагмазией терапия эдоксабаном является более эффективной и как минимум столь же безопасной, что и лечение варфарином.

## 7.6. Хроническая болезнь почек

Нарушение функции почек ассоциировано с риском возникновения как кровотечения, так и тромбоза. По мере снижения функции почек изменения в системе гемостаза обычно прогрессируют. Тем не менее, нарушение функции почек не является противопоказанием для АТТ, но требует модификации АТТ из-за увеличения риска осложнений. Поскольку функция почек влияет как на эффективность, так и на безопасность АТТ, то дозы антитромботических препаратов должны быть скорректированы в зависимости от степени её нарушения (таблица 14).

Перед началом АТТ следует обязательно оценить функцию почек посредством определения сывороточного креатинина и расчёта КК по формуле Кокрофта-Гаулта. При ХБП I-II стадии (КК  $> 60$  мл/

мин) антитромботические препараты безопасны; при ХБП III стадии (КК 30-59 мл/мин) для многих из них требуется уменьшение дозы. Для чётких рекомендаций по использованию АТТ у пациентов с ХБП IV-V стадии пока недостаточно клинических исследований. Предполагается, что при ХБП IV стадии (КК 15-29 мл/мин) польза от назначения АТТ в профилактике тромбозов превышает риск кровотечений, а при ХБП V стадии (КК  $< 15$  мл/мин) риск кровотечений заметно увеличивается.

Наиболее безопасными антикоагулянтами у пациентов с ХБП являются НФГ и варфарин. Целевые значения МНО при лечении варфарином составляют 2,0-3,0 (все показания, кроме профилактики тромбоэмболий у пациентов с искусственными клапанами сердца); при этом рекомендуется более частый контроль МНО, особенно в первые 90 дней. Дабигатран противопоказан при КК  $< 30$  мл/мин; апиксабан и ривароксабан — при КК  $< 15$  мл/мин.

У пациентов с синдромом СА или при исходном снижении КК следует контролировать функцию почек, по крайней мере, 1 раз в 6-12 мес. При лечении НМГ и фондапаринуксом для обеспечения лучшего профиля безопасности возможен контроль уровня анти-Ха.

## 7.7. Анемия и тромбоцитопения

Анемия и тромбоцитопения ассоциируются с повышенным риском кровотечений, поэтому до назначения АТТ следует обязательно проконтролировать общий анализ крови. Антикоагулянты, как правило, противопоказаны при количестве тромбоцитов  $< 100 \times 10^9$ /л (у онкологических пациентов, получающих химиотерапию,  $< 50 \times 10^9$ /л). В клинические исследования по изучению ПОАК включали больных ФП с уровнем гемоглобина  $> 10$  г/дл и количеством тромбоцитов  $> 90 \times 10^9$ /л [110] и  $> 100 \times 10^9$ /л [107, 112], поэтому у пациентов с количеством тромбоцитов  $> 100 \times 10^9$ /л ограничений для назначения пероральных антикоагулянтов нет.

Исследования показали, что у пациентов с ФП анемия является предиктором не только геморрагических, но и тромбозомболических осложнений, а также смертности [168]. Анемия у лиц пожилого возраста — весьма распространённое состояние, обусловленное инволютивными изменениями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), снижением аппетита, нарушением пережёвывания пищи из-за проблем с зубами, неполноценным питанием, дефицитом витамина В<sub>12</sub> и наличием хронических заболеваний. Анемия не является абсолютным противопоказанием для назначения антикоагулянтов; при её наличии антикоагулянтная терапия возможна, но в процессе лечения необходимо тщательно контролировать показатели крови. При анемии лёгкой степени рекомендовано оценивать уровень гемоглобина и эритроцитов каждые 8-12 нед. в начале лечения антикоагулянтами, а затем каждые 6-12 мес. Если уровень гемоглобина остаётся стабильным, приём антикоагулянтов следует продолжать. При тяжёлой анемии требуется активный поиск источника кровотечения или онкологического заболевания (как наиболее частой причины анемии), а также коррекция данного состояния (препараты железа, стимуляторы эритропоэза, гемотрансфузии). Решение о необходимости назначения или продолжения приёма антикоагулянтов при тяжёлой анемии принимается строго индивидуально в зависимости от риска тромботических и геморрагических осложнений; зачастую такие пациенты получают антикоагулянты по жизненным показаниям.

### 7.8. Высокий риск желудочно-кишечных кровотечений

Пожилые пациенты, имеющие, как правило, множество хронических заболеваний и принимающие несколько ЛС одновременно, имеют высокий риск ЖКК, который увеличивается на фоне АТТ. Метаанализы исследований по изучению ПОАК у пациентов с неклапанной ФП продемонстрировали их превосходство над варфарином в отношении снижения риска инсульта, внутричерепных кровотечений и смертности при сопоставимом риске больших кровотечений, но более высоком риске ЖКК [169]. Так, в сравнении с варфарином дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. и ривароксабан 20 мг 1 раз/сут. повышают риск ЖКК, а у пациентов, получавших дабигатран 110 мг 2 раза/сут. и аликсабан 5 мг 2 раза/сут., риск ЖКК оказался сопоставим с таковым у больных, леченных варфарином. По данным метаанализа РКИ [170], наиболее низкий риск ЖКК у больных ФП среди всех ПОАК имеют аликсабан и дабигатран в дозе 110 мг.

### 7.9. Нарушения глотания

Некоторые антитромботические препараты могут быть использованы у пациентов с нарушением глотания.

**Тикагрелор.** Для пациентов с затруднением глотания таблетку следует измельчить до состояния мелкого порошка, размешать в половине стакана питьевой воды и сразу же выпить полученную суспензию. Остатки смешать с дополнительной половиной стакана питьевой воды и выпить полученную суспензию.

Суспензию также можно вводить через назогастральный зонд (СН8 или большего размера). После введения суспензии необходимо промыть назогастральный зонд водой для того, чтобы доза препарата полностью попала в желудок пациента.

**Ривароксабан.** Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, то она может быть измельчена и смешана с водой или жидким питанием (например, яблочным пюре) непосредственно перед приёмом. После приёма измельчённой таблетки необходимо незамедлительно осуществить приём пищи.

Измельчённая таблетка также может быть введена через назогастральный зонд. Положение зонда в ЖКТ необходимо дополнительно согласовать с врачом перед приёмом препарата. Измельчённую таблетку следует вводить через назогастральный зонд в небольшом количестве воды, после чего необходимо ввести небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда. После приёма измельчённой таблетки необходимо незамедлительно осуществить приём энтерального питания.

**Аликсабан.** Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, её можно измельчить и развести в воде или 5% водной декстрозе или яблочном соке или смешать с яблочным пюре и дать пациенту для незамедлительного приёма внутрь.

В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в 60 мл воды или 5% водной декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельчённых таблетках сохраняет стабильность в воде, 5% водной декстрозе, яблочном соке и яблочном пюре до 4 ч.

### 7.10. Применение пероральных антикоагулянтов у лиц в возрасте ≥80 лет

В силу различных причин врачи нередко опасаются назначать антикоагулянты лицам в возрасте ≥80 лет, в т.ч. из-за небольшой доказательной базы и ограниченного практического опыта их использования у этой категории пациентов. Действительно, по объективным причинам “очень пожилые” пациенты недостаточно представлены в РКИ по изучению ПОАК при ФП и ВТЭО, однако во всех РКИ были выполнены анализы подгрупп в зависимости от возраста (обычно моложе и старше 75 лет), при этом в некоторых РКИ также выполнен субанализ у пациентов в возрасте ≥80 лет.

**ФП.** В исследование RE-LY с дабигатраном включили 2305 (12,7%) пациентов в возрасте 80-84 года и 722 (4,0%) — в возрасте  $\geq 85$  лет. Анализ подгрупп выполнили отдельно для каждой возрастной категории [171]. У пациентов в возрасте 80-84 года применение дабигатрана в дозе 110 мг ассоциировалось с подобными рисками инсульта/СЭ, большого кровотечения и смерти от всех причин, со снижением риска внутричерепного кровотечения на 70% (ОР 0,30; 95% ДИ 0,11-0,82), но с повышением риска большого внемозжечкового кровотечения на 50% (ОР 1,50; 95% ДИ 1,03-2,18) по сравнению с варфарином. У пациентов в возрасте 80-84 года применение дабигатрана в дозе 150 мг ассоциировалось с подобными рисками инсульта/СЭ, внутричерепного кровотечения и смерти от всех причин, но с повышением риска большого кровотечения на 41% (ОР 1,41; 95% ДИ 1,02-1,94) и большого внемозжечкового кровотечения на 68% (ОР 1,68; 95% ДИ 1,18-2,41) по сравнению с варфарином. У пациентов в возрасте  $\geq 85$  лет использование дабигатрана в дозах 110 и 150 мг ассоциировалось с подобными рисками инсульта/СЭ, большого кровотечения, внутричерепного кровотечения, большого внемозжечкового кровотечения и смерти от всех причин.

В исследовании ROCKET-AF с ривароксабаном принимали участие 663 пациента в возрасте  $\geq 85$  лет (численность пациентов старше 80 лет не указана). Представлен только анализ подгрупп у пациентов моложе и старше 75 лет. Субанализ у пациентов  $\geq 80$  лет не проводили. В 2020г опубликованы результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования реальной клинической практики SAFIR [172], в котором участвовали 995 пожилых (средний возраст 86 лет; 23% пациентов в возрасте  $\geq 90$  лет) больных ФП с наличием гериатрических синдромов (мальнутриция — 49%, анемия — 41%, деменция — 39%, падения в анамнезе — 27%), принимавших ривароксабан или варфарин. Длительность наблюдения составила 1 год. По сравнению с варфарином в группе ривароксабана риск большого кровотечения был ниже на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,45-0,99) и выявлена тенденция к снижению риска внутричерепного кровоизлияния на 48% (ОР 0,52; 95% ДИ 0,21-1,28) при сопоставимом риске ишемического инсульта (ОР 0,76; 95% ДИ 0,32-1,80) и смерти от любых причин (ОР 1,05; 95% ДИ 0,82-1,34).

В исследовании ARISTOTLE с апиксабаном участвовали 2436 пациентов в возрасте  $\geq 80$  лет (13% от общего количества участников; в т.ч. 2352 человека в возрасте 80-89 лет и 84 — в возрасте  $\geq 90$  лет; самому старшему пациенту было 100 лет). Представлен анализ подгрупп у пациентов старше 80 лет [113]. По сравнению с варфарином терапия апиксабаном ассоциировалась с подобным риском инсульта/СЭ (ОР 0,81; 95% ДИ 0,51-1,29), но ока-

залась более безопасной и снижала риск большого кровотечения на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,48-0,90) и внутричерепного кровоизлияния на 64% (ОР 0,36; 95% ДИ 0,17-0,77).

Ещё в одном РКИ с апиксабаном — AVERROES [173] — выполнили анализ подгрупп у пациентов в возрасте  $\geq 85$  лет ( $n=366$ ), доля которых составила 6% от общего числа участников. По сравнению с АСК применение апиксабана снижало риск инсульта/СЭ на 86% (ОР 0,14; 95% ДИ 0,02-0,48). Примечательно, что у пациентов моложе 85 лет лечение апиксабаном в меньшей степени снижало риск инсульта/СЭ (ОР 0,50; 95% ДИ 0,35-0,69;  $p<0,001$ ), т.е. “очень пожилые” пациенты получали больше пользы от назначения апиксабана, чем больные в возрасте  $<85$  лет. Риск большого кровотечения оказался схожим в группах апиксабана и АСК, при этом в группе апиксабана выявлена тенденция к снижению риска внутричерепного кровоизлияния (ОР 0,17; 95% ДИ 0,01-1,02;  $p=0,05$ ).

В исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 с эдоксабаном участвовали 3591 (17%) пациентов в возрасте  $\geq 80$  лет, в т.ч. 899 (4,3%) человек старше 85 лет. Анализ подгрупп выполнен отдельно у пациентов в возрасте  $\geq 80$  лет и  $\geq 85$  лет [116]. У пациентов в возрасте  $\geq 80$  лет терапия эдоксабаном оказалась безопаснее варфарина и снижала риск большого кровотечения на 58% (ОР 0,42; 95% ДИ 0,31-0,56), геморрагического инсульта на 79% (ОР 0,21; 95% ДИ 0,08-0,56) и внутричерепного кровоизлияния на 71% (ОР 0,29; 95% ДИ 0,15-0,57) при сопоставимом с варфарином риске инсульта/СЭ и большого ЖКК. У пациентов в возрасте  $\geq 85$  лет лечение эдоксабаном не уступало варфарину в снижении риска инсульта/СЭ и внутричерепного кровоизлияния, но при этом снижало риск большого кровотечения на 64% (ОР 0,36; 95% ДИ 0,20-0,64) и большого ЖКК на 64% (ОР 0,36; 95% ДИ 0,15-0,87).

В японское РКИ ELDERCARE-AF (Edoxaban Low-Dose for Elder CARE AF patients) [174], организованное специально для пожилых пациентов, включили 984 пациента в возрасте  $\geq 80$  лет с неклапанной ФП, которым, по мнению лечащего врача, не могли быть назначены одобренные для профилактики инсульта дозы антикоагулянтов. Больных рандомизировали в группы эдоксабана 15 мг 1 раз/сут. ( $n=492$ ) или плацебо ( $n=492$ ). Период наблюдения завершили 681 из 984 пациентов; число выбывших участников было одинаковым в обеих группах. Ежегодная частота инсульта/СЭ составила 2,3% в группе эдоксабана и 6,7% в группе плацебо (ОР 0,34; 95% ДИ 0,19-0,61;  $p<0,001$ ), большого кровотечения по критериям ISTH — 3,3% в группе эдоксабана и 1,8% в группе плацебо (ОР 1,87; 95% ДИ 0,90-3,89;  $p=0,09$ ), при этом частота ЖКК оказалась значительно выше в группе эдоксабана. Различий по частоте общей смертности между груп-

пами не было (9,9% в группе эдоксабана и 10,2% в группе плацебо; ОР 0,97; 95% ДИ 0,69-1,36). Таким образом, по сравнению с плацебо применение сниженных доз эдоксабана у очень пожилых пациентов ассоциировалось со снижением риска инсульта/СЭ на 66% без значимого повышения риска больших кровотечений.

**ВТЭО.** В РКИ по изучению ПОАК у больных ВТЭО был выполнен анализ подгрупп у пациентов в возрасте <75 и ≥75 лет (или <65 лет, 65-74 года

и ≥75 лет). Субанализ у пациентов в возрасте ≥80 лет не проводили; информация о численности пациентов ≥80 лет не представлена.

В последние годы также выполнено много наблюдательных исследований реальной клинической практики с участием пожилых пациентов с ФП и ВТЭО, в которых ПОАК сравнивали не только с варфарином, но и между собой. Результаты этих исследований достаточно разнородны и нередко противоречивы.

**Ключевые положения**

- Наличие СА и других гериатрических синдромов (за исключением деменции) не является противопоказанием для назначения АТТ и основанием для снижения дозы антитромботических препаратов.
- Деменцию следует рассматривать как относительное противопоказание для назначения АТТ. Назначать АТТ пациентам с деменцией можно только при условии обеспечения патронажа со стороны родственников или социальных работников, которые будут выдавать препарат и контролировать его приём.
- Падения в анамнезе не являются независимым предиктором кровотечений на фоне приёма антикоагулянтов. У пациентов с падениями или высоким риском падений риск тромбоза преобладает над риском кровотечения.
- У пожилых пациентов с наличием гериатрических синдромов (синдром СА, падения, высокий риск падений, полиморбидность, полипрагмазия) ПОАК обладают преимуществами перед варфарином.

**Раздел 8. Безопасность антитромботической терапии**

**8.1. План обследования перед назначением пероральных антикоагулянтов**

Перед назначением любого перорального антикоагулянта необходимо провести обследование для выявления противопоказаний и поиска потен-

циальных источников кровотечений (таблица 15). Следует по возможности скорректировать модифицируемые и потенциально модифицируемые факторы риска кровотечений (таблица 5).

При поиске потенциальных источников кровотечений стоит обращать внимание на наличие эрозивно-язвенного поражения ЖКТ, хроническо-

**Таблица 15**

План обследования перед назначением пероральных антикоагулянтов

Обследование	Комментарий
<b>Обязательные обследования</b>	
Общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты)	Для выявления/исключения анемии и тромбоцитопении Для оценки риска кровотечения (анемия и тромбоцитопения включены в шкалу HAS-BLED)
Биохимический анализ крови (креатинин, АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубин, общий белок)	Для оценки функции почек и определения дозы антикоагулянта Для оценки функции печени Для оценки риска кровотечения (креатинин, АСТ, АЛТ, ЩФ и билирубин включены в шкалу HAS-BLED)
Коагулограмма (протромбин с расчётом МНО, АЧТВ)	Для оценки исходного состояния системы гемостаза, выявления/исключения гипокоагуляции
Анализ кала на скрытую кровь	Как скрининг кровопотери через ЖКТ
Общий анализ мочи	Для выявления/исключения эритроцитурии
<b>Дополнительные обследования (по показаниям)</b>	
Эзофагогастродуоденоскопия	Для выявления/исключения источника кровопотери со стороны ЖКТ
УЗИ почек при выявлении эритроцитурии	Для выявления/исключения источника кровопотери со стороны мочевыводящей системы
КТ или МРТ головного мозга у пациентов, недавно перенесших ОНМК, а также при выраженном неврологическом дефиците	Для выявления/исключения геморрагического инсульта и сосудистых мальформаций
Осмотр гинекологом (для женщин)	Для выявления/исключения источника кровопотери со стороны репродуктивной системы
Осмотр окулистом	Для выявления/исключения геморрагических осложнений на сетчатке глаза

Примечание: АЛТ — аланиновая аминотрансфераза, АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза, АЧТВ — активированное частичное тромбoplastинное время, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, КТ — компьютерная томография, МНО — международное нормализованное отношение, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЩФ — щелочная фосфатаза.

го геморроя, мочекаменной болезни, воспалительного заболевания мочевыводящей системы, миомы матки у женщин, аневризмы аорты и её ветвей, злокачественных новообразований и т.д. Поиск источников кровотечений должен быть активным, в ряде случаев (при наличии в анамнезе вышеперечисленных заболеваний) — даже агрессивным, с проведением дополнительного обследования (по показаниям). В сложных случаях решение о назначении антикоагулянтов должно приниматься консилиумом специалистов.

## 8.2. Вопросы безопасности при назначении двойной и тройной антитромботической терапии

Перед назначением ДАТ больным ОКС и стабильной ИБС после планового ЧКВ следует оценить риск кровотечений при помощи шкалы PRECISE-DAPT [27]. Длительность ДАТ будет зависеть от риска кровотечений. Значение индекса PRECISE-DAPT  $\geq 25$  баллов указывает на высокий риск кровотечений и целесообразность уменьшения продолжительности ДАТ до 6 мес. — у пациентов, перенесших ОКС, и до 3 мес. — при плановом ЧКВ у больных стабильной ИБС.

У пациентов с ФП, имеющих показания для тройной АТТ, риск кровотечений следует оценивать по шкале HAS-BLED (таблица 4). Пациентам с ФП и показаниями для тройной АТТ предпочтительно назначать ПОАК, а не варфарин [175]. Длительность тройной АТТ может составлять от 1 до 6 мес., а минимальный срок (для пациентов с очень высоким риском кровотечений) может быть ограничен периодом госпитализации с назначением ДАТ (комбинация полной дозы ПОАК и клопидогрела) сразу после выписки пациента из стационара [175].

В составе тройной АТТ из ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов целесообразно назначать клопидогрел, а не тикагрелор или прасугрел.

Важно выбирать оптимальную дозу антитромботического препарата в составе двойной или тройной АТТ:

1. Назначать АСК в минимально эффективной дозе, не превышающей 100 мг/сут.

2. У пациентов с ФП или ВТЭО и высоким риском кровотечений, принимающих варфарин, поддерживать целевые значения МНО в диапазоне 2,0-2,5, а время пребывания значений МНО в целевом диапазоне — не <65-70%.

3. При использовании ПОАК в составе тройной АТТ выбирать минимальные дозы, подтвердившие эффективность в соответствующих РКИ: дабигатран 110 мг 2 раза/сут. у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет, с высоким риском кровотечения или принимающих ингибиторы Р-гликопротеина (например, верапамил); ривароксабан 15/10 мг 1 раз/сут. у пациентов с высоким риском кровотечений или

КК 30-49 мл/мин; апиксабан 2,5 мг 2 раза/сут. при наличии любых двух из трёх критериев (возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\leq 60$  кг, сывороточный креатинин  $\geq 133$  мкмоль/л); эдоксабан 30 мг 1 раз/сут. у пациентов с наличием одного признака (КК 30-50 мл/мин, масса тела  $\leq 60$  кг, сопутствующий приём хинидина, верапамила или дронедарона).

## 8.3. Возможности гастро- и энтеропротекции у пожилых пациентов, получающих антитромботическую терапию

Применение как антиагрегантов, так и антикоагулянтов сопряжено с повышенным риском развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ и опасностью ЖКК, в т.ч. фатальных. Так, терапия низкими дозами АСК ассоциируется с как минимум 2-кратным увеличением риска ЖКК [176-178], причём у пожилых пациентов этот риск в 2-3 раза выше, чем у лиц молодого возраста, особенно при наличии заболеваний ЖКТ или в сочетании с приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [179, 180].

Риск ЖКК значительно возрастает при комбинированной АТТ. Например, назначение АСК в комбинации с клопидогрелом сопровождается увеличением риска почти в 4 раза (ОР 3,90; 95% ДИ 2,78-5,47), а в сочетании с варфарином — в 6,5 раз (ОР 6,48; 95% ДИ 4,25-9,87) по сравнению с монотерапией каждым из препаратов [181]. Приём АСК совместно с другими антиагрегантами или антикоагулянтами может усиливать повреждающее действие на слизистую ЖКТ и приводить к более тяжёлому поражению — язвам [182].

В соответствии с концепцией универсальной многоуровневой защиты [183], антиагреганты и антикоагулянты относятся к внутрипросветным экзогенным факторам агрессии, следствием воздействия которых на слизистую оболочку ЖКТ является не только образование эрозий и язв, но и повышение её проницаемости для бактерий и токсических веществ за счёт повреждения/разрушения плотных межклеточных контактов, в результате чего развивается субклиническое (низкоуровневое, вялотекущее) воспаление. Имеются данные [184], что приём НПВП, в т.ч. АСК, приводит к повышенной проницаемости слизистой кишечника в 44-70% случаев.

ЖКК обычно возникают у пациентов с уже имеющейся патологией ЖКТ или в качестве осложнения гастро- и энтеропатий, ассоциированных с приёмом антиагрегантов и антикоагулянтов, т.е. развитию ЖКК всегда предшествует повреждение слизистой оболочки ЖКТ. При помощи капсульной эндоскопии было установлено, что повреждающее воздействие антитромботических препаратов не ограничивается слизистой верхнего отдела ЖКТ, а распространяется также и на нижний от-

дел, затрагивая тонкий и толстый кишечник [182, 185-187]. В последние годы наблюдается тенденция к снижению частоты ЖКК из верхнего отдела ЖКТ и, соответственно, увеличению — из нижнего отдела ЖКТ, связанная отчасти с более высокой распространённостью дивертикулов толстого кишечника и ангиодисплазии в пожилом возрасте.

Поскольку антитромботические препараты назначают на длительный срок (как правило, пожизненно), то для повышения безопасности долгосрочного лечения критически важно обеспечить адекватную защиту слизистой оболочки ЖКТ от их повреждающего воздействия. С этой целью широко используют ИПП, эффективность которых в предотвращении поражений слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки при лечении АСК и клопидогрелом хорошо известна. В идеале такие препараты следует назначать на тот же срок, что и АТТ, т.е. фактически пожизненно. Однако долгосрочное применение ИПП часто сопряжено с возникновением нежелательных явлений [188] и даже повышением риска смерти [189-191], поэтому должно быть ограничено у пожилых пациентов.

К существенным недостаткам ИПП также относится их неспособность предотвращать эрозивно-язвенные поражения нижнего отдела ЖКТ, ассоциированные с приёмом антиагрегантов и антикоагулянтов. Более того, применение ИПП, напротив, повышает риск развития энтеропатии, может усиливать повреждения слизистой тонкого кишечника (особенно при совместном применении с НПВП) и даже провоцировать развитие кровотечений из нижнего отдела ЖКТ [192-194].

С учётом вышеизложенного, для защиты слизистой ЖКТ от повреждающего воздействия антитромботических препаратов представляется разумным применение гастропротекторов, имеющих отличный от ИПП механизм действия. Одним из них является ребамипид (первый препарат в РФ — Ребагит®) — уникальный препарат, сочетающий свойства гастро- и энтеропротектора. Как гастропротектор, он повышает содержание простагландина  $E_2$  в слизистой желудка и простагландинов  $E_2$  и  $I_2$  в содержимом желудочного сока, оказывает цитопротективное действие в отношении слизистой желудка при повреждающем воздействии этанола, кислот, щелочей и АСК. В отличие от ИПП, ребамипид не подавляет кислотопродуцирующую функцию желудка. Механизм энтеропротективного действия ребамипида связан с устранением повышенной проницаемости кишечной стенки и восстановлением целостности кишечного барьера посредством увеличения количества бокаловидных клеток и стимуляции их пролиферации, усиления (восстановления) плотных межклеточных контактов и подавления воспалительных реакций. Примечательно, что ребамипид действует на всём

протяжении ЖКТ и восстанавливает целостность слизистой на всех трёх уровнях защиты: преэпителиальном, эпителиальном и постэпителиальном.

В ряде РКИ [195, 196] продемонстрирована эффективность ребамипида в отношении профилактики гастропатии у пациентов, получающих ДАТ низкими дозами АСК в сочетании с клопидогрелом. В одном из них [196] установлена эффективность ребамипида в предотвращении пептических язв диаметром  $\geq 5$  мм у пациентов, получавших ДАТ на протяжении  $\geq 1$  года. В экспериментальном исследовании [197] доказана способность ребамипида предотвращать желудочное кровотечение, индуцированное воздействием на слизистую желудка крыс АСК в сочетании с клопидогрелом. Также подтверждена эффективность ребамипида, не уступающая таковой ИПП и блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина, в устранении симптомов диспепсии, связанной с приёмом дабигатрана [198].

Ребамипид назначают в дозе 100 мг 3 раза/сут. на протяжении 8 нед. курсами 2-3 раза в год. Также имеется положительный опыт непрерывного приёма ребамипида в течение года, поэтому у пациентов, получающих двойную или тройную АТТ, следует рассмотреть возможность применения ребамипида в течение всего периода комбинированной АТТ. Рассмотреть возможность назначения ребамипида на более длительный срок также целесообразно и у коморбидных пациентов, пациентов с заболеваниями ЖКТ и высоким риском ЖКК, получающих монотерапию любым антитромботическим препаратом.

#### **8.4. Профилактика кровотечений у пожилых пациентов, получающих антитромботическую терапию**

1. Избегать хирургических вмешательств (кроме безусловно показанных); перед вмешательством при необходимости своевременно отменять или снижать дозу антитромботического препарата.
2. При проведении ЧКВ использовать радиальный доступ вместо феморального (при наличии соответствующего опыта у хирурга).
3. Для защиты слизистой оболочки ЖКТ и снижения риска ЖКК применять гастро- и энтеропротекторы.
4. Регулярно контролировать артериальное давление (АД). У пациентов с уровнем АД  $\geq 180/100$  мм рт.ст. начало лечения антикоагулянтами следует отложить до снижения АД  $< 160/90$  мм рт.ст.
5. Избегать приёма других лекарств, увеличивающих риск кровотечений (например, НПВП), и алкоголя.
6. Более часто контролировать МНО при лечении АВК.
7. Проводить мероприятия по профилактике падений.
8. Избегать внутримышечных инъекций.

9. Избегать немотивированной смены антикоагулянтов, в т.ч. в качестве терапии “моста”.

### 8.5. Рекомендации по применению антитромботических препаратов

Для обеспечения безопасности АТТ со стороны ЖКТ важно соблюдать рекомендации производителя по применению антитромботических препаратов.

**АСК в кишечнорастворимой оболочке:** внутрь, желательно как минимум за 30 мин до еды, запивая большим количеством воды. Чтобы обеспечить высвобождение АСК в щелочной среде 12-перстной кишки, таблетки не следует разламывать, измельчать или разжёвывать.

**АСК в комбинации с антацидом:** внутрь, через 1-2 ч после еды. Таблетку проглатывают целиком, запивая водой. При желании таблетку можно разломить пополам, разжевать или предварительно растереть.

**Клопидогрел:** внутрь, вне зависимости от приёма пищи.

**Прасугрел:** нет данных.

**Тикагрелор:** внутрь, вне зависимости от приёма пищи.

**Дабигатран:** внутрь, вне зависимости от приёма пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. Особые указания при изъятии капсул из блистера: 1) оторвать один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; 2) вынуть капсулу из блистера, отслаивая фольгу; 3) не выдавливать капсулы через фольгу.

**Ривароксабан:** внутрь, в дозе 15 или 20 мг — во время еды, в дозе 2,5 или 10 мг — независимо от приёма пищи. Имеет календарную упаковку.

**Апиксабан:** внутрь, вне зависимости от приёма пищи.

НФГ и НМГ нельзя вводить внутримышечно. НМГ выпускаются в предварительно заполненных шприцах, полностью готовых к применению. При выполнении подкожных инъекций НМГ следует строго соблюдать рекомендуемую производителем технику инъекций:

1. Инъекции желательно проводить в положении пациента лёжа на спине.

2. Во избежание потери препарата перед инъекцией не нужно удалять пузырьки воздуха из шприца.

3. Инъекции выполняют под кожу живота, поочерёдно в левую или правую переднелатеральную или заднелатеральную поверхность.

4. Иглу необходимо вводить на всю длину, вертикально (не сбоку), в кожную складку, собранную и удерживаемую до завершения инъекции между большим и указательным пальцами.

5. Складку кожи отпускают только после завершения инъекции.

6. Не массировать место инъекции после введения препарата.

В месте введения НМГ возможны различные местные реакции: подкожные гематомы; экхимозы; кровотечение; отёк, раздражение, воспаление, уплотнение, некроз кожи; кожный васкулит; пурпура; эритематозные папулы. При появлении инфильтрированных и болезненных папул необходимо отменить препарат. Твёрдые воспалительные узелки-инфильтраты исчезают сами через несколько дней и не являются основанием для отмены.

### 8.6. Применение антидотов

В случае развития большого кровотечения может возникнуть вопрос об экстренном ингибировании фармакологической активности антиромботического препарата, который необходимо решать индивидуально с учётом риска тромбоэмболических осложнений и тяжести кровотечения. При этом следует помнить, что применение тех или иных препаратов с прокоагулянтной и антифибринолитической активностью повышает риск тромболических осложнений.

**Антиагреганты.** АСК, клопидогрел и прасугрел ингибируют функцию тромбоцитов необратимо, поэтому их действие прекращается только после восстановления пула этих клеток в крови. Поскольку ежедневно обновляется не >10% тромбоцитов, то для нейтрализации действия данных препаратов требуется 5-7 сут. с момента их отмены. Для быстрого прерывания их антиагрегантного эффекта может быть использована тромбоцитарная масса или десмопрессин (аналог вазопрессина, увеличивающий концентрацию в крови фактора VIII и фактора фон Виллебранда).

Тикагрелор не имеет антидота. Использовать тромбоцитарную массу для прекращения его действия нецелесообразно, поскольку тикагрелор будет ингибировать P2Y<sub>12</sub> рецепторы тромбоцитов, вводимых извне, в течение всего периода полужизни, который составляет 8 ч.

**НФГ.** Антикоагулянтное действие НФГ полностью заканчивается через 3-4 ч после прекращения в/в инфузии и через 8-12 ч после подкожного введения больших доз. Для немедленной нейтрализации антикоагулянтного эффекта НФГ вводят протамина сульфат.

**НМГ.** Антикоагулянтный эффект НМГ полностью прекращается через 12-24 ч после введения. Частично нейтрализовать действие НМГ можно посредством введения протамина сульфата, который полностью устраняет анти-IIa активность, но лишь частично — анти-Xa активность.

**Фондапаринукс.** Антикоагулянтное действие фондапаринукса полностью прекращается через 24-30 ч после введения. Специфического антидота нет.

**Варфарин.** Механизм действия варфарина заключается в ингибировании синтеза четырёх витаминов К-зависимых факторов свёртывания крови (II, VII, IX и X), поэтому оптимальным способом нейтрализации его эффекта является парентеральное введение или пероральный приём витамина К<sub>1</sub>, который не зарегистрирован в РФ. Доступный в нашей стране препарат викасол является предшественником витамина К<sub>2</sub>, действие которого развивается очень медленно, поэтому применение викасола для лечения остро возникшего кровотечения на фоне приёма варфарина неэффективно.

Компенсировать дефицит факторов свёртывания крови можно посредством введения свежемороженой плазмы (не менее 4 доз) или концентрата протромбинового комплекса, содержащего факторы свёртывания, синтез которых блокирует варфарин, а также протеины С и S.

**ПОАК.** В настоящее время одобрены к применению 2 антидота — специфический антидот к дабигатрану идаруцизумаб, который зарегистрирован в РФ в конце 2018г, и андексанет альфа, являющийся специфическим антагонистом ингибиторов Ха фактора (нет в РФ). Идаруцизумаб назначают в виде двух последовательных инфузий длительностью не >5-10 мин каждая или в виде болюса. Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). На этапе клинических испытаний находится ещё один специфический антагонист ингибиторов Ха фактора — цирапарантаг. В случае отсутствия специфических антидотов может быть использован концентрат протромбинового комплекса, предпочтительно — активированный.

Показания для применения антидотов к ПОАК [199]:

1. Жизнеугрожающее кровотечение (внутричерепное кровоизлияние, симптомная или быстро нарастающая эпидуральная гематома, неконтролируемое кровотечение).

2. Кровотечения в закрытых пространствах или жизненно важных органах (интраспинальные, интраокулярные, перикардальные, лёгочные, ретроперитонеальные, внутримышечные с развитием синдрома сдавления).

3. Продолжающиеся большие кровотечения, несмотря на местные мероприятия, выполненные для достижения гемостаза, либо высокий риск рецидива кровотечения в связи с нарушенным выведением ПОАК или их передозировкой.

4. Необходимость экстренного инвазивного вмешательства с высоким риском кровотечения, которое не может быть отложено до момента выведения антикоагулянта.

5. Срочное хирургическое вмешательство или манипуляция с высоким риском перипроцедурального кровотечения, нейрохирургические операции (на головном и спинном мозге), люмбальная пунк-

ция, кардиохирургическое вмешательство, операция на сосудах (диссекция аорты, протезирование аорты в связи с разрывом аневризмы), вмешательства на печени или иные оперативные вмешательства большого объёма.

Применение антидотов возможно при возникновении потребности в экстренной хирургической операции или вмешательстве у пациентов с острой почечной недостаточностью.

Антидоты не следует применять при выполнении плановых оперативных вмешательств; при ЖКК, которые купируются местными манипуляциями; при высокой концентрации антикоагулянтов, выраженной гипокоагуляции без клинических проявлений в отсутствие кровотечения; при потребности в хирургическом вмешательстве, которое может быть отложено до выведения антикоагулянта из организма.

### 8.7. Критерии STOPP/START, система FORTA

Для оптимизации фармакотерапии и снижения частоты побочных эффектов разработаны специальные критерии/классификаторы надлежащего и ненадлежащего назначения лекарственных препаратов пожилым людям.

**Критерии STOPP/START.** Критерии STOPP/START предложены в 2008г в Ирландии для аудита лекарственной терапии [200]. Первоначально критерии STOPP/START включали в себя 65 STOPP (препараты, которые не рекомендуется применять у пожилых людей, и клинические ситуации, когда риск, связанный с применением ЛС в пожилом возрасте, достоверно превышает пользу) и 22 START (лечение приносит пользу пожилым пациентам) критерия. В 2015г критерии STOPP/START были пересмотрены группой из 19 экспертов из 13 европейских стран [201]. После обновления общее количество критериев составило 114, в т.ч. 80 STOPP и 34 START критерия. STOPP/START критерии, касающиеся назначения антитромботических препаратов, представлены в таблице 16. По мнению разработчиков, критерии STOPP/START могут быть использованы для аудита лекарственных назначений у лиц в возрасте ≥65 лет в любых амбулаторных и стационарных учреждениях здравоохранения. Применение данных критериев позволяет повысить качество медикаментозной терапии пожилых пациентов, причём положительный эффект сохраняется 6 мес. [202].

**Система FORTA.** Система FORTA (FIT fOR The Aged) предложена в Германии в 2008г [203], в соответствии с которой каждому лекарственному препарату присваивается один из четырёх классов FORTA в зависимости от его эффективности и безопасности у пожилых пациентов: А (обязательно к назначению), В (полезно), С (сомнительно) и D



Таблица 16

Критерии STOPP/START, касающиеся назначения антитромботических препаратов [198]

**STOPP: препараты, назначение которых нежелательно пациентам в возрасте  $\geq 65$  лет**

1. Длительный приём АСК в дозах, превышающих 160 мг/сут. (повышение риска кровотечений, нет доказательств повышения эффективности)
2. АСК при анамнезе язвенной болезни без совместного назначения ИПП (риск рецидива язвенной болезни)
3. АСК, клопидогрел, дипиридамол, АВК, прямые ингибиторы тромбина или фактора Ха пациентам с высоким риском кровотечений (неконтролируемая АГ, геморрагический диатез, недавнее спонтанное кровотечение) (высокий риск кровотечения)
4. Комбинация АСК и клопидогрела для вторичной профилактики инсульта, за исключением пациентов с текущим ОКС или коронарным стентированием < 12 мес. назад или с тяжёлым симптомным стенозом сонной артерии (нет доказательств преимущества комбинированной терапии по сравнению с монотерапией клопидогрелом)
5. АСК в комбинации с АВК, прямым ингибитором тромбина или фактора Ха у больных с постоянной формой ФП (нет доказательств преимуществ добавления АСК)
6. Антитромбоцитарные препараты в комбинации с АВК, прямым ингибитором тромбина или фактора Ха у пациентов со стабильным течением ИБС, цереброваскулярной болезни или ЗПА (нет доказательств преимуществ двойной терапии)
7. Назначение тиклопидина при любых состояниях (клопидогрел и прасугрел сопоставимы по эффективности, но меньше побочных эффектов)
8. АВК, прямой ингибитор тромбина или фактора Ха > 6 мес. при первом ТГВ без продолжения действия провоцирующего фактора риска (например, тромбофилии) (не доказано преимущество более длительного лечения)
9. АВК, прямой ингибитор тромбина или фактора Ха в течение > 12 мес. для первой ТЭЛА без продолжения действия провоцирующих факторов риска (например, тромбофилии) (не доказано преимущество более длительного лечения)
10. НПВП в комбинации с АВК, прямым ингибитором тромбина или фактора Ха (риск серьёзных ЖКК)
11. НПВП в комбинации с антитромбоцитарными препаратами без профилактического назначения ИПП (риск развития язвы желудка)
12. Прямые ингибиторы тромбина (например, дабигатран), если СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (риск кровотечения)
13. Прямые ингибиторы фактора Ха (например, ривароксабан и апиксабан), если СКФ < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (риск кровотечения)

**START: скрининговые критерии для корректного назначения препаратов**

1. АВК или прямые ингибиторы тромбина или фактора Ха при наличии ФП.
2. Антиагреганты (АСК или клопидогрел или прасугрел или тикагрелор) при документированной истории сосудистых коронарных и церебральных заболеваний, а также при заболеваниях периферических сосудов.

Примечание: АВК — антагонисты витамина К, АГ — артериальная гипертензия, АСК — ацетилсалициловая кислота, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ЗПА — заболевания периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИПП — ингибиторы протонной помпы, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОКС — острый коронарный синдром, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий.

(следует избегать) [203-206]. Преимущества системы FORTA подтверждены в РКИ [207-209], которые продемонстрировали существенное улучшение качества лечения и снижение частоты побочных эффектов.

В 2016г в список препаратов, часто назначаемых лицам пожилого возраста, были внесены пероральные антикоагулянты, а ключевые положения, касающиеся применения антикоагулянтов у пожилых пациентов с ФП, изложены в консенсусном документе ОАС-FORTA 2016 [210]. Эксперты особо отметили, что доказательная база применения антикоагулянтов у пожилых пациентов с гериатрическими синдромами очень ограничена. Согласно ОАС-FORTA 2016, 3 “старых” АВК (фенпрокумон, флюиндион и аценокумарол) были отнесены к классу FORTA-C. По мнению экспертов, назначения данных препаратов у пожилых пациентов следует избегать. Варфарин, дабигатран, ривароксабан и эдоксабан были отмечены как FORTA-B. Апиксабан — единственный из антикоагулянтов, который был отнесён к классу FORTA-A. Однако эксперты отмечают, что между классами FORTA-A и FORTA-B нет строгих различий.

В 2019г инициировано обновление документа ОАС-FORTA 2016 с целью переоценки доказательств эффективности и безопасности пероральных анти-

Таблица 17

Класс FORTA для пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с ФП [208]

Препарат	Класс FORTA
Аценокумарол	C
Флюиндион	C
Фенпрокумон	C
Варфарин	B
Дабигатран низкая доза	B
Дабигатран высокая доза	B
Эдоксабан высокая доза	(A) B
Ривароксабан	B
Апиксабан	A

коагулянтов у пожилых пациентов с ФП с учётом появившихся новых данных. Новая версия документа получила название ОАС-FORTA 2019 и была опубликована в 2020г [211]. В процессе подготовки ОАС-FORTA 2019 был выполнен поиск РКИ с участием пациентов с ФП в возрасте  $\geq 65$  лет в базах данных PubMed/MEDLINE, опубликованных в период с 1 февраля 2016г по 28 мая 2019г. В соответствии с критериями поиска были найдены 202 записи, но для итогового анализа отобраны 11 исследований, из них 4 новых, содержащих данные об эффективности и безопасности варфарина, апикса-

бана, дабигатрана или ривароксабана. Другие 7 исследований — это субанализы РКИ, ранее включённые в ОАС-FORTA 2016. Авторы не обнаружили ни одного РКИ по использованию АВК аценокумарола, флуиндиона и фенпрокумона у пожилых пациентов. По сравнению с ОАС-FORTA 2016 средний коэффициент согласия значительно увеличился с 0,867 до 0,931 ( $p < 0,05$ ), а предложенные классы FORTA во всех случаях были подтверждены в ходе первого рассмотрения (коэффициент согласия  $> 0,8$ ) и соответствовали первой версии классификатора (таблица 17). Следует подчеркнуть, что система FORTA представляет собой согласованное мнение экспертов и не имеет статуса клинических рекомендаций.

### 8.8. Тактика при кровотечении

В случае появления кровотечения тактика зависит от тяжести кровотечения и риска рецидива ишемических событий и не отличается от таковой у более молодых пациентов. Необходимо выявить и по возможности устранить источник кровотечения, выполнить гемостаз (вручную, эндоскопически, хирургически), прекратить (полностью или частично) АТТ, при необходимости произвести замещающую терапию и при наличии антидота принять решение о его введении. Переливание эритроцитарной массы показано гемодинамически нестабильным пациентам, при уровне гемоглобина  $< 70$  г/л или гематокрита  $< 25\%$ . Для выбора оптимальной тактики ведения пациента с кровотечением необходимо знать механизм действия, период полужизни, путь элиминации и время последнего приёма препарата, а также оценить функцию почек.

### 8.9. Прекращение и возобновление антитромботической терапии

Незначительные кровотечения или малоинвазивные вмешательства (стоматологические, дерматологические или эндоскопические операции, ЧКВ) не являются основанием для прекращения АТТ [212, 213]. Перерыв в лечении может потребоваться в случае развития большого кровотечения или инсульта, при оперативных вмешательствах на задней камере глаза, головном и спинном мозге или сопровождающихся высоким риском кровотечения (“большие” или реконструктивные операции, операции на предстательной железе и др.). Терапия ПОАК может быть возобновлена на 3, 6 или 12 день после малого, умеренного или большого ишемического инсульта, соответственно. После внутримозгового кровотечения рассматривать вопрос о возобновлении АТТ следует с осторожностью, особенно при лобной локализа-

ции кровоизлияния. В данной ситуации альтернативой АТТ может быть окклюзия ушка левого предсердия [214, 215].

### Заключение

В связи с увеличением продолжительности жизни и популяции лиц пожилого и старческого возраста доля пожилых людей, нуждающихся в назначении АТТ, постоянно возрастает. Тем не менее, многие пожилые пациенты не получают АТТ даже при наличии несомненных показаний. Наиболее частой причиной неназначения АТТ является опасность осложнений (прежде всего, геморрагических). Однако, несмотря на более высокий риск кровотечения, абсолютная выгода АТТ у пожилых людей выше, чем у лиц молодого возраста. В ряде же случаев отказ от назначения антиромботических препаратов ничем не обоснован, ведь сам по себе пожилой возраст не является противопоказанием для назначения АТТ.

Рутинное использование антиромботических препаратов у лиц пожилого возраста ограничено недостаточной доказательной базой, поскольку к настоящему моменту выполнены лишь единичные исследования, организованные специально для пожилых пациентов. Во многих РКИ выборка лиц пожилого возраста была недостаточной по численности и подчас нерепрезентативной, а данные, которые послужили основой рекомендаций для этой возрастной группы, были получены при анализе подгрупп, что несколько снижает их ценность. Несмотря на это, в настоящее время имеется достаточно доказательств тому, что при соблюдении ряда условий АТТ в пожилом возрасте может быть вполне эффективной и безопасной. Безусловно, для получения более полной и подробной информации о возможностях АТТ в пожилом возрасте необходимы дальнейшие, специально спланированные, РКИ с участием пожилых пациентов, поэтому данный документ пока не может претендовать на статус клинических рекомендаций и представляет собой согласованное мнение экспертов по вопросам АТТ у лиц пожилого возраста, целью которого является предоставление врачам актуальной информации, помогающей правильно выбрать антиромботический препарат для пожилого пациента в конкретной клинической ситуации и тем самым повысить эффективность и безопасность лечения.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. 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/eh3356.
2. Andreotti F, Rocca B, Husted S, et al.; on behalf of the ESC Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2015;36:3238-49. doi:10.1093/eurheartj/ehv304.
3. Aronow WS. Approach to symptomatic coronary disease in the elderly: TIME to change? *Lancet*. 2001;358:945-6. doi:10.1016/S0140-6736(01)06111-6.
4. Mari D, Ogliari G, Castaldi D, et al. Hemostasis and ageing. *Immun Ageing*. 2008;5:12. doi:10.1186/1742-4933-5-12.
5. 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.
6. Gleerup G, Winther K. The effect of ageing on platelet function and fibrinolytic activity. *Angiology*. 1995;46:715-8. doi:10.1177/000331979504600810.
7. Wilkerson WR, Sane DC. Aging and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2002;28:555-68. doi:10.1055/s-2002-36700.
8. Sakkinen PA, Cushman M, Psaty BM, et al. Correlates of antithrombin, protein C, protein S, and TFPI in a healthy elderly cohort. *Thromb Haemost*. 1998;80:134-9.
9. Ariëns RA, Coppola R, Potenza I, Mannucci PM. The increase with age of the components of the tissue factor coagulation pathway is gender-dependent. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1995;6:433-7. doi:10.1097/00001721-199507000-00010.
10. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a 'set up' for vascular disease. *Circulation*. 2003;107:139-46. doi:10.1161/01.cir.0000048892.8352158.
11. Nedic O, Rattan SI, Grune T, Trougakos IP. Molecular effects of advanced glycation end products on cell signalling pathways, ageing and pathophysiology. *Free Radic Res*. 2013;47(Suppl. 1):28-38. doi:10.3109/10715762.2013.806798.
12. Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2012;30 (suppl.):S3-S8. doi:10.1097/HJH.0b013e328353e501.
13. Liochev SI. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging. *Free Radic Biol Med*. 2013;60:1-4. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.011.
14. Simmonds MJ, Meiselman HJ, Baskurt OK. Blood rheology and aging. *J Geriatr Cardiol*. 2013;10:291-301. doi:10.3969/j.issn.1671-5411.2013.03.010.
15. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: implications for disease? *Exp Gerontol*. 2005;40:650-9. doi:10.1016/j.exger.2005.06.009.
16. Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P4503A substrates. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:33-60. doi:10.2165/00003088-200544010-00002.
17. Aymanns C, Keller F, Maus S, et al. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:314-27. doi:10.2215/CJN.03960609.
18. Beaufriere B, Morio B. Fat and protein redistribution with aging: metabolic considerations. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54 (Suppl. 3):S48-S53. doi:10.1038/sj.ejcn.1601025.
19. Grandison MK, Boudinot FD. Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38:271-90. doi:10.2165/00003088-200038030-00005.
20. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*. 2004;56:163-84. doi:10.1124/pr.56.2.4.
21. Zamora E, Lupon J, Vila J, et al. Estimated glomerular filtration rate and prognosis in heart failure: value of the Modification of Diet in Renal Disease Study-4, chronic kidney disease epidemiology collaboration, and Cockcroft-Gault formulas. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1709-15. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.066.
22. Karsch-Volk M, Schmid E, Wagenpfeil S, et al. Kidney function and clinical recommendations of drug dose adjustment in geriatric patients. *BMC Geriatr*. 2013;13:92. doi:10.1186/1471-2318-13-92.
23. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2020;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
24. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 2012;125:2298-307. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079.
25. Borre ED, Goode A, Raitz G, et al. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost*. 2018;118:2171-87. doi:10.1055/s-0038-1675400.
26. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119:1873-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541.
27. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39:213-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
28. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2510-20. doi:10.1001/jama.2014.15690.
29. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al.; ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1509-18. doi:10.1056/NEJMoa1805819.
30. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al.; ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1519-28. doi:10.1056/NEJMoa1803955.
31. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019;321:277-87. doi:10.1001/jama.2018.20578.

32. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, et al. Aspirin Efficacy in Primary Prevention: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019;26:283-91. doi:10.1007/s40292-019-00325-5.
33. Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2915-29. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.501.
34. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, et al. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2019;40:607-17. doi:10.1093/eurheartj/ehy813.
35. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1849-60. doi:10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
36. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71-86. doi:10.1136/bmj.324.7329.71.
37. Chen DK, Kim JS, Sutton DM. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine use: a report of 3 cases and review of the literature. *Arch Intern Med.* 1999;159:311-4. doi:10.1001/archinte.159.3.311.
38. Ibanez B, James S, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39:119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
39. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
40. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41:407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
41. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink M-LEL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J.* 2018;39:763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
42. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345:494-502. doi:10.1056/NEJMoa010746.
43. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1607-21. doi:10.1016/S0140-6736(05)67660-X.
44. Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G, et al. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 trial. *Circulation.* 2005;112:3846-54. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595397.
45. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014;371:2155-66. doi:10.1056/NEJMoa1409312.
46. Gimbel M, Qaderdan K, Willemssen L, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2020;395:1374-81. doi:10.1016/S0140-6736(20)30325-1.
47. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001-15. doi:10.1056/NEJMoa0706482.
48. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med.* 2012;367:1297-309. doi:10.1056/NEJMoa1205512.
49. Roe MT, Goodman SG, Ohman EM, et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel. *Circulation.* 2013;128:823-33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002303.
50. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2013;369:999-1010. doi:10.1056/NEJMoa1308075.
51. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40:87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
52. Husted S, James S, Becker RC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATELET Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:680-8. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964395.
53. James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2010;122:1056-67. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933796.
54. Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2014;371:1016-27. doi:10.1056/NEJMoa1407024.
55. James SK, Storey RF, Khurmi NS, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation.* 2012;125:2914-21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.082727.
56. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet.* 2002;359:189-98. doi:10.1016/S0140-6736(02)07442-1.
57. Hernandez AV, Westerhout CM, Steyerberg EW, et al. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers in non-ST segment elevation acute coronary syndromes: benefit and harm in different age subgroups. *Heart.* 2007;93:450-5. doi:10.1136/hrt.2006.098657.
58. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, et al. Age-dependent effect of abciximab in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions. *Circulation.* 2006;114:2040-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642306.
59. Mak KH, Efron MB, Moliterno DJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists and their use in elderly patients. *Drugs Aging.* 2000;16:179-87. doi:10.2165/00002512-200016030-00003.

60. Guagliumi G, Stone GW, Cox DA, et al. Outcome in elderly patients undergoing primary coronary intervention for acute myocardial infarction: results from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation*. 2004;110:1598-604. doi:10.1161/01.CIR.0000142862.988171F.
61. Hermanides RS, van Houwelingen G, Ottervanger JP, et al. On-TIME 2 trial investigators. The impact of age on effects of pre-hospital initiation of high bolus dose of tirofiban before primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2011;25:323-30. doi:10.1007/s10557-011-6314-8.
62. De Luca G, van't Hof AW, Huber K, et al. Impact of advanced age on myocardial perfusion, distal embolization, and mortality patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Heart Vessels*. 2013;29:15-20. doi:10.1007/s00380-013-0323-4.
63. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2011;32:2922-32. doi:10.1093/eurheartj/ehr373.
64. Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J, Meier P. Persantine-Aspirin Reinfarction Study. Part II. Secondary coronary prevention with persantin and aspirin. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:251-69. doi:10.1016/s0735-1097(86)80489-2.
65. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, et al. Effect of dipyridamole and aspirin on late vein-graft patency after coronary bypass operations. *N Engl J Med*. 1984;310:209-14. doi:10.1056/NEJM198401263100401.
66. Lembo NJ, Black AJ, Roubin GS, et al. Effect of pretreatment with aspirin versus aspirin plus dipyridamole on frequency and type of acute complications of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1990;65:422-6. doi:10.1016/0002-9149(90)90804-a.
67. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-800. doi:10.1056/NEJMoa1500857.
68. Angiolillo DJ, Patti G, Chan KT, et al. De-escalation from ticagrelor to clopidogrel in acute coronary syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48:1-10. doi:10.1007/s11239-019-01860-7.
69. Koski R, Kennedy B. Comparative Review of Oral P2Y12 Inhibitors. *PT*. 2018;43(6):352-357.
70. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al.; TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicenter trial. *Lancet*. 2017;390:1747-57. doi:10.1016/S0140-6736(17)32155-4.
71. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*. 2017;38:3070-8. doi:10.1093/eurheartj/ehx175.
72. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Parenteral anticoagulants in heart disease: current status and perspectives (Section II). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost*. 2013;109:769-86. doi:10.1160/TH12-06-0403.
73. Cohen M, Antman EM, Gurfinkel EP, Radley D. Enoxaparin in unstable angina non-ST-segment elevation myocardial infarction: treatment benefits in prespecified subgroups. *J Thromb Thrombolysis*. 2001;12:199-206. doi:10.1023/a:1015259706522.
74. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*. 2011;378:693-703. doi:10.1016/S0140-6736(11)60876-3.
75. Montalescot G, White HD, Gallo R, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2006;355:1006-17. doi:10.1056/NEJMoa052711.
76. Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G, et al. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. *Eur Heart J*. 2008;29:1827-33. doi:10.1093/eurheartj/ehn236.
77. Armstrong PW, Chang WC, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of unfractionated heparin versus enoxaparin: a pooled analysis of ASSENT-3 and -3 PLUS data. *CMAJ*. 2006;174:1421-6. doi:10.1503/cmaj.051410.
78. Thomas D, Giugliano RP. EXTRACT-TIMI 25 in perspective: key lessons regarding enoxaparin as an adjunct to fibrinolytic therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;27:1-10. doi:10.1007/s11239-008-0284-0.
79. Schiele F. Fondaparinux and acute coronary syndromes: update on the OASIS 5-6 studies. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:179-87. doi:10.2147/vhrm.s6099.
80. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354:1464-76. doi:10.1056/NEJMoa055443.
81. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2009;30:655-61. doi:10.1093/eurheartj/ehn358.
82. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
83. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006;295:1519-30. doi:10.1001/jama.295.13.joc60038.
84. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2008;359:688-96. doi:10.1056/NEJMoa0802944.
85. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2218-30. doi:10.1056/NEJMoa0708191.
86. Steg PG, van't Hof A, Hamm CW, et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med*. 2013;369:2207-17. doi:10.1056/NEJMoa1311096.
87. Shahzad A, Kemp I, Mars C, et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;384:1849-58. doi:10.1016/S0140-6736(14)60924-7.
88. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2003;289:853-63. doi:10.1001/jama.289.7.853.

89. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;355:2203-16. doi:10.1056/NEJMoa062437.
90. Lopes RD, Alexander KP, Manoukian SV, et al. Advanced age, antithrombotic strategy, and bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1021-30. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.021.
91. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, et al. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2011;365:1980-9. doi:10.1056/NEJMoa1109596.
92. Nairooz R, Sardar P, Amin H, et al. Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Bivalirudin Versus Heparin Plus Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2014;114:250-9. doi:10.1016/j.amjcard.2014.04.033.
93. Navarese EP, Schulze V, Andreotti F, et al. Comprehensive meta-analysis of safety and efficacy of bivalirudin versus heparin with or without routine glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(1 Pt B):201-13. doi:10.1016/j.jcin.2014.10.003.
94. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score. *Chest.* 2013;144:1555-63. doi:10.1378/chest.13-0054.
95. Hutten BA, Lensing AW, Kraaijenhagen RA, Prins MH. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging.* 1999;14:303-12. doi:10.2165/00002512-199914040-00005.
96. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-67. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
97. Garcia D, Regan S, Crowther M, et al. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest.* 2005;127:2049-56. doi:10.1378/chest.127.6.2049.
98. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2007;115:2689-96. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653048.
99. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. 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;370:493-503. doi:10.1016/S0140-6736(07)61233-1.
100. Eriksson BI, Dahl O, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;370:949-56. doi:10.1016/S0140-6736(07)61445-7.
101. Eriksson BI, Dahl O, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate versus subcutaneous enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007;5:2178-85. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02748.x.
102. Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost.* 2011;105:444-53. doi:10.1160/TH10-09-0601.
103. Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94:257-64. doi:10.1302/0301-620X.94B2.27850.
104. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, et al. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the STARS E-3 trial. *Thromb Res.* 2014;134:1198-204. doi:10.1016/j.thromres.2014.09.011.
105. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, et al. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty in Japan and Taiwan. *J Arthroplasty.* 2014;29:2439-46. doi:10.1016/j.arth.2014.05.029.
106. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015;386:154-62. doi:10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
107. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
108. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123:2363-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
109. Lip GYH, Clemens A, Noack H, et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost.* 2014;111:933-42. doi:10.1160/TH13-09-0734.
110. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
111. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. 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.
112. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Eng J Med.* 2011;365:981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
113. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2014;35:1864-72. doi:10.1093/eurheartj/ehu046.
114. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *New Eng J Med.* 2011;364:806-17. doi:10.1056/NEJMoa1007432.
115. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
116. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003432. doi:10.1161/JAHA.116.003432.
117. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-52. doi:10.1056/NEJMoa0906598.

118. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129:764-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450.
119. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. for the REMEDY and the RE-SONATE Trails Investigators. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709-18. doi:10.1056/NEJMoa1113697.
120. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-510. doi:10.1056/NEJMoa1007903.
121. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-97. doi:10.1056/NEJMoa1113572.
122. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al., for the EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017;376:1211-22. doi:10.1056/NEJMoa1700518.
123. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al.; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808. doi:10.1056/NEJMoa1302507.
124. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al.; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708. doi:10.1056/NEJMoa1207541.
125. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al.; Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406-15. doi:10.1056/NEJMoa1306638.
126. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomized, double-blinded, phase II trial. *Lancet*. 2009;374:29-38. doi:10.1016/S0140-6736(09)60738-8.
127. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19. doi:10.1056/NEJMoa1112277.
128. Ruda MYa, Syrkin AL, Panchenko EP, et al. The summary of the council of experts devoted to discussion of value of rivaroxaban in treatment of the patients with acute coronary syndrome. Atherothrombosis. 2015;2:86-94. (In Russ.) Руда М. Я., Сыркин А. Л., Панченко Е. П. и др. Резюме совета экспертов, посвящённого обсуждению значения препарата ривароксабан в лечении больных, переживших острый коронарный синдром. Атеротромбоз. 2015;2:86-94. doi:10.21518/2307-1109-2015-2-86-94.
129. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319-30. doi:10.1056/NEJMoa1709118.
130. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994;343(8893):311-22.
131. Verheugt FW. The early risk of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: incidence, mechanisms and possible prevention. *J Cardiovasc Risk*. 1998;5(2):103-8.
132. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13-20. doi:10.1016/S0140-6736(03)12113-7.
133. de Boer MJ, Ottervanger JP, van't Hof AW, et al. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1723-8. doi:10.1016/s0735-1097(02)01878-8.
134. Bueno H, Betriu A, Heras M, et al. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J*. 2011;32:51-60. doi:10.1093/eurheartj/ehq375.
135. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368:1379-87. doi:10.1056/NEJMoa1301092.
136. The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European society of cardiology (ESC) 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*, 2018;23(5):103-58. (In Russ.) Рекомендации EOK по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;23(5):103-58. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-103-158.
137. White HD, Braunwald E, Murphy SA, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J*. 2007;28:1066-71. doi:10.1093/eurheartj/ehm081.
138. Russian clinical guidelines about diagnostics, treatment and prophylaxis of venous thromboembolic complications. *Phlebology*. 2010;4(2):2-37. (In Russ.) Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений. *Флебология*. 2010;4(2):2-37.
139. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402-11. doi:10.1056/NEJMoa1302097.
140. The Russian clinical guidelines about performing thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. Moscow. 2015. <http://mosgorzdrav.ru/ru-ru/science/default/download/86.html>. (In Russ.) Российские клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Москва. 2015. <http://mosgorzdrav.ru/ru-ru/science/default/download/86.html>.
141. Chen Y, Li CH, Wang YX, et al. Safety and Effectiveness of Intravenous Thrombolysis with Recombinant Tissue Plasminogen Activator in 80 Years and Older Acute Ischemic Stroke Patients. *Cell Biochem Biophys*. 2015;72:883-8. doi:10.1007/s12013-015-0556-1.
142. Pego PM, Nunes AP, Ferreira P, et al. Thrombolysis in Patients Aged over 80 Years Is Equally Effective and Safe. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25:1532-8. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.007.
143. Sagnier S, Galli P, Poli M, et al. The impact of intravenous thrombolysis on outcome of patients with acute ischemic stroke after 90 years old. *BMC Geriatr*. 2016;16:156. doi:10.1186/s12877-016-0331-1.
144. Arora R, Salamon E, Katz JM, et al. Use and Outcomes of Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients ≥90 Years of Age. *Stroke*. 2016;47:2347-54. doi:10.1161/STROKEAHA.116.012241.
145. Fried LP, 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. doi:10.1093/gerona/59.3.m255.

146. Tkacheva ON, Kotovskaya YV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020;(1):11-46. (In Russ.) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11-46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
147. Walston J, McBurnie MA, 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.
148. Kim S, Yoon S, Choi J, et al. Clinical implication of frailty assessment in older patients with atrial fibrillation. Arch Gerontol Geriatr. 2017;70:1-7. doi:10.1016/j.archger.2016.12.001.
149. Perera V, Bajorek BV, 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.
150. Induruwa I, Evans NR, Aziz A, et al. Clinical frailty is independently associated with non-prescription of anticoagulants in older patients with atrial fibrillation. Geriatr Gerontol Int. 2017;17:2178-83. doi:10.1111/ggi.13058.
151. Martinez BK, Sood NA, Bunz TJ, Coleman CI. 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.
152. Lip GYH, Keshishian AV, Kang AL, et al. Oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in frail elderly patients: insights from the ARISTOPHANES study. J Intern Med. 2020. doi:10.1111/joim.13140.
153. Prins MH, Lensing AW, 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(1):21. doi:10.1186/1477-9560-11-21.
154. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, et al. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. Arch Intern Med. 1999;159:677-85. doi:10.1001/archinte.159.7.677.
155. Rao MP, Vinereanu D, Wojdyla DM, et al. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial. Am J Med. 2018;131:269-75. doi:10.1016/j.amjmed.2017.10.036
156. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. J Am Coll Cardiol. 2016;68:1169-78. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.034.
157. Orkaby AR, Ozonoff A, Reisman JI, et al. Continued Use of Warfarin in Veterans with Atrial Fibrillation After Dementia Diagnosis. J Am Geriatrics Soc. 2017;65:249-56. doi:10.1111/jgs.14573.
158. Subic A, Cermakova P, Religa D, et al. Treatment of Atrial Fibrillation in Patients with Dementia: A Cohort Study from the Swedish Dementia Registry. J Alzheimers Dis. 2018;61(3):1119-28. doi:10.3233/JAD-170575.
159. Fanning L, Lau WCY, Mongkhon P, et al. Safety and Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in People With Atrial Fibrillation and Dementia. J Am Med Directors Assoc. 2020;21:1058-64. doi:10.1016/j.jamda.2019.11.022.
160. Cao L, Pokorney SD, Hayden K, et al. Cognitive Function: Is There More to Anticoagulation in Atrial Fibrillation Than Stroke? J Am Heart Assoc. 2015;4:e001573. doi:10.1161/JAHA.114.001573.
161. Horstmann S, Rizos T, Saribas M, et al. Cognitive impairment is not a predictor of failure to adhere to anticoagulation of stroke patients with atrial fibrillation. Cerebrovasc Dis. 2015;39:325-31. doi:10.1159/000381728.
162. Alexander KP, Brouwer MA, Mulder H, et al. Outcomes of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and multi-morbidity: Insights from the ARISTOTLE trial. Am Heart J. 2019;208:123-31. doi:10.1016/j.ahj.2018.09.017.
163. Jaspers Focks J, Brouwer MA, Wojdyla DM, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. BMJ (Clinical Res. ed). 2016;353:i2868. doi:10.1136/bmj.i2868.
164. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. Circulation. 2016;133:352-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018544.
165. Harskamp RE, Teichert M, Lucassen WAM, et al. Impact of Polypharmacy and P-Glycoprotein- and CYP3A4-Modulating Drugs on Safety and Efficacy of Oral Anticoagulation Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. Cardiovasc Drugs Ther. 2019;33:615-23. doi:10.1007/s10557-019-06907-8.
166. Kim IS, Kim HJ, Yu HT, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants with amiodarone, P-glycoprotein inhibitors, or polypharmacy in patients with atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. J Cardiol. 2019;73:515-21. doi:10.1016/j.jcc.2018.12.018.
167. Vanassche T, Verhamme P, Wells PS, et al. Impact of age, comorbidity, and polypharmacy on the efficacy and safety of edoxaban for the treatment of venous thromboembolism: An analysis of the randomized, double-blind Hokusai-VTE trial. Thromb Res. 2018;162:7-14. doi:10.1016/j.thromres.2017.12.005.
168. Westenbrink BD, Alings M, Connolly SJ, et al. Anemia predicts thromboembolic events, bleeding complications and mortality in patients with atrial fibrillation: insights from the RE-LY trial. J Thromb Haemost. 2015;13:699-707. doi:10.1111/jth.12874.
169. Jia B, Lynn HS, Rong F, Zhang W. Meta-analysis of efficacy and safety of the new anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation. J Cardiovasc Pharmacol. 2014;64:368-74. doi:10.1097/FJC.0000000000000129.
170. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014;383:955-62. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
171. Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. Heart. 2017;103:1015-23. doi:10.1136/heartjnl-2016-310358.
172. Hanon O, Chaussade E, David JP, et al. SAFIR cohort: One-year prospective follow-up of very old and frail patients treated with direct oral anticoagulant, rivaroxaban. Arch Cardiovasc Dis Suppl. 2020;12:115. doi:10.1016/j.acvdsp.2019.09.250.
173. Ng KH, Shestakovska O, Connolly SJ, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. Age Ageing. 2016;45:77-83. doi:10.1093/ageing/afv156.
174. Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al.; ELDERCARE-AF Committees and Investigators. Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2020;383:1735-45. doi:10.1056/NEJMoa2012883.
175. Atrial fibrillation and flutter. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.) Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические ре-



- комендации Министерства здравоохранения РФ. Год утверждения: 2020. [https://library.mededtech.ru/rest/documents/888\\_20/#Фибрилляция\\_и\\_трепетание\\_предсердий](https://library.mededtech.ru/rest/documents/888_20/#Фибрилляция_и_трепетание_предсердий)
176. García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, et al. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies. *PLoS One*. 2016;11:e0160046. doi:10.1371/journal.pone.0160046.
  177. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin — what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:897-908. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03077.x.
  178. Sorensen HT, Mellemejaer L, Blot WJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2218-24. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.02248.x.
  179. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2373-83. doi:10.1056/NEJMra052717.
  180. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769-79. doi:10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
  181. Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ*. 2007;177:347-51. doi:10.1503/cmaj.070186.
  182. Iwamoto J, Mizokami Y, Saito Y, et al. Small-bowel mucosal injuries in low-dose aspirin users with obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2014;20:13133-8. doi:10.3748/wjg.v20.i36.13133.
  183. Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Оганов Р.Г., Симааненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
  184. Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 (Suppl 3):S3. doi:10.1186/ar4175.
  185. Gao F, Chen X, Zhang J. Prevalence of gastric and small-intestinal mucosal injury in elderly patients taking enteric-coated aspirin by magnetically controlled capsule endoscopy. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;1582590. doi:10.1155/2019/1582590.
  186. Tziatzios G, Gkolfakis P, Papanikolaou IS, Triantafyllou K. Antithrombotic treatment is associated with small-bowel video capsule endoscopy positive findings in obscure gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2019;64:15-24. doi:10.1007/s10620-018-5292-0.
  187. Watanabe T, Sugimori S, Kameda N. et al. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1279-82. doi:10.1016/j.cgh.2008.06.021.
  188. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017;152:706-15. doi:10.1053/j.gastro.2017.01.031.
  189. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open*. 2017;7:e015735. doi:10.1136/bmjopen-2016-015735.
  190. Shiraev TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart Lung Circ*. 2018;27:443-50. doi:10.1016/j.hlc.2017.10.020.
  191. Maggio M, Corsonello A, Ceda GP, et al. Proton pump inhibitors and risk of 1-year mortality and rehospitalization in older patients discharged from acute care hospitals. *JAMA Intern Med*. 2013;173:518-23. doi:10.1001/jamainternmed.2013.2851.
  192. Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34:175-82. doi:10.1097/MOG.0000000000000427.
  193. Washio E, Esaki M, Maehata Y, et al. Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:809-15.e1. doi:10.1016/j.cgh.2015.10.022.
  194. Chen WC, Lin KH, Huang YT, et al. The risk of lower gastrointestinal bleeding in low-dose aspirin users. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:1542-50. doi:10.1111/apt.14079.
  195. Tozawa K, Oshima T, Okugawa T, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Rebamipide for Gastric Mucosal Injury Taking Aspirin With or Without Clopidogrel. *Dig Dis Sci*. 2014;59:1885-90. doi:10.1007/s10620-014-3108-4.
  196. Pittayanon R, Piyachaturawat P, Rerknimitr R, et al. Cytoprotective agent for peptic ulcer prevention in patients taking dual antiplatelet agents: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34:1517-22. doi:10.1111/jgh.14671.
  197. Takeuchi K, Takayama S, Hashimoto E, et al. Effect of rebamipide on gastric bleeding and ulcerogenic responses induced by aspirin plus clopidogrel under stimulation of acid secretion in rats. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29 (Suppl 4):37-46. doi:10.1111/jgh.12774.
  198. Yamashita T, Watanabe E, Ikeda T, et al. Observational study of the effects of dabigatran on gastrointestinal symptoms in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2014;30:478-84. doi:10.1016/j.joa.2014.02.011.
  199. Antithrombotic therapy in cardiology. Ed. E.P. Panchenko. М.: ООО "GRUPPA REMEDIUM", 2019. p. 256. (In Russ.) Антитромботическая терапия в кардиологии. Под ред. Е.П. Панченко. М.: ООО "ГРУППА РЕМЕДИУМ", 2019. с. 256. ISBN:978-5-906499-59-2.
  200. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;46:72-83. doi:10.5414/cpp46072.
  201. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44:213-8. doi:10.1093/ageing/afu145.
  202. O'Connor MN. Adverse drug reactions in older people during hospitalization: prevalence, risk factors and recognition. Unpublished MD thesis. University College Cork, 2013.
  203. Wehling M. Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA). (In German) *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133:2289-91. doi:10.1055/s-0028-1091275.
  204. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: fit for the aged. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:560-1. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02131.x.
  205. Kuhn-Thiel AM, Weiss C, Wehling M. Consensus validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging*. 2014;31:131-40. doi:10.1007/s40266-013-0146-0.

206. Pazan F, Weiss C, Wehling M. The FORTA (Fit FOR The Aged) list 2018: third version of a validated clinical tool for improved drug treatment in older people. *Drugs Aging*. 2019;36:481-4. doi:10.1007/s40266-019-00669-6.
207. Michalek C, Wehling M, Schlitzer J, Frohnhofen H. Effects of "Fit FOR The Aged" (FORTA) on pharmacotherapy and clinical endpoints — a pilot randomized controlled study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:1261-7. doi:10.1007/s00228-014-1731-9.
208. Wehling M, Burkhardt H, Kuhn-Thiel AM, et al. VALFORTA — a randomized trial to validate the FORTA ("Fit FOR The Aged") classification. *Age Ageing*. 2016;45:262-7. doi:10.1093/ageing/afv200.
209. Pazan F, Burkhardt H, Frohnhofen H, et al. Changes in prescription patterns in older hospitalized patients: the impact of FORTA on disease-related over- and under-treatments. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74:339-47. doi:10.1007/s00228-017-2383-3.
210. Wehling M, Collins R, Gil VM, et al. Appropriateness of oral anticoagulants for the long-term treatment of atrial fibrillation in older people. Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging*. 2017;34:499-507. doi:10.1007/s40266-017-0466-6.
211. Pazan F, Collins R, Gil VM, 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;37:539-48. doi:10.1007/s40266-020-00771-0.
212. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:319-27. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.049.
213. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32:1854-64. doi:10.1093/eurheartj/ehr204.
214. Flynn R, Doney A. Antithrombotic medicines following intracerebral haemorrhage: where's the evidence? *Ther Adv Drug Saf*. 2011;2:205-11. doi:10.1177/2042098611415457.
215. Andreotti F, Crea F. Defining the role of left atrial appendage closure in atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:79-82. doi:10.1016/j.rec.2012.09.011.