

Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов

ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации — Обособленное структурное подразделение “Российский геронтологический научно-клинический центр”. Москва, Россия; Российская ассоциация геронтологов и гериатров

Рабочая группа:

Председатель: д.м.н., профессор Ткачева О.Н.

Заместитель председателя: д.м.н. Рунихина Н.К.

Члены рабочей группы: д.м.н. Воробьева Н.М., д.м.н. Комаров А.Л., д.м.н., профессор Котовская Ю.В., д.м.н., профессор Панченко Е.П., к.м.н. Плохова Е.В., д.м.н., профессор Фролова Е.В., д.м.н. 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.А. (Кемерово), член-корр. РАН Бойцов С.А. (Москва), профессор Болотнова Т.В. (Тюмень), профессор Галявич А.С. (Казань), д.м.н. Гиляров М.Ю. (Москва), профессор Глезер М.Г. (Москва), профессор Гринштейн Ю.И. (Красноярск), д.м.н. Дупляков Д.В. (Самара), профессор Захарова Н.О. (Самара), д.м.н. Ильницкий А.Н. (Москва), профессор Караева Е.В. (Тверь), академик РАН Кириенко А.И. (Москва), профессор Кобалава Ж.Д. (Москва), профессор Козиолова Н.А. (Пермь), профессор Конради А.О. (Санкт-Петербург), д.м.н. Линчак Р.М. (Москва), профессор Новикова Н.А. (Москва), академик РАН Оганов Р.Г. (Москва), профессор Павлова Т.В. (Самара), профессор Процаев К.И. (Москва), профессор Руда М.Я. (Москва), профессор Терещенко С.Н. (Москва), профессор Фомин И.В. (Нижний Новгород), профессор Чесникова А.И. (Ростов-на-Дону), профессор Якушин С.С. (Рязань).

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3): 4–33
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-4-33>

Поступила 18/04-2017
Принята к публикации 05/05-2017

Antithrombotic therapy in elderly and senile age: an expert consensus

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) — SD “Russian Gerontological Scientific-Clinical Center”. Moscow, Russia;
Russian Association of Gerontologists and Geriatricians
Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Vorobiova N.M., Komarov A.L., Kotovskaya Yu.V., Panchenko E.P., Plokhova E.V., Frolova E.V., Yavelov I.S.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(3): 4–33
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-4-33>

ABK — антагонисты витамина К, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, АТП — антитромботические препараты, АТТ — антитромботическая терапия, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВТЭО — венозные тромбозомболические осложнения, ГП — гликопротеин, ДАТТ — двойная антитромботическая терапия, ДИ — доверительный интервал, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИПП — ингибиторы протонной помпы, КК — клиренс креатинина, КШ — коронарное шунтирование, ЛС — лекарственные средства, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НОАК — новые пероральные антикоагулянты, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, НФГ — нефракционированный гепарин, ОКС — острый коронарный синдром, ОКС↑ST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОКС↓ST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОР — относительный риск, ПОАК — пероральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: natalyavorobjeva@mail.ru

[Ткачева О.Н. — д.м.н., профессор, директор РГНКЦ, ОСП ФГБОУ ВО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Рунихина Н.К. — д.м.н., заместитель директора РГНКЦ, ОСП ФГБОУ ВО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Воробьева Н.М.* — д.м.н., с.н.с. лаборатории сердечно-сосудистого старения РГНКЦ, ОСП ФГБОУ ВО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Комаров А.Л. — д.м.н., в.н.с. лаборатории клинических проблем атеротромбоза ФГБУ “РКНПК” МЗ РФ, Котовская Ю.В. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории сердечно-сосудистого старения РГНКЦ, ОСП ФГБОУ ВО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Панченко Е.П. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинических проблем атеротромбоза ФГБУ “РКНПК” МЗ РФ, Плохова Е.В. — к.м.н., н.с. лаборатории сердечно-сосудистого старения РГНКЦ, ОСП ФГБОУ ВО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Фролова Е.В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО “СЗГМУ им. И.И. Мечникова” МЗ РФ, Явелов И.С. — д.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздрава России].

Введение

Улучшение качества оказания медицинской помощи и увеличение продолжительности жизни способствуют росту популяции пожилых и старых людей, что обуславливает актуальность проблемы старения. По прогнозам экспертов, к 2050г во всем мире доля лиц >60 лет удвоится с 11% до 22%, и достигнет 2 млрд человек, а численность населения в возрасте ≥80 лет увеличится почти в 4 раза [1]. Старение населения сопровождается повышением спроса на медицинскую помощь и оказывает негативное влияние на социально-экономическое развитие страны. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), организация и внедрение мер общественного здравоохранения, направленных на снижение заболеваемости и инвалидизации в пожилом возрасте, является приоритетным направлением в решении этой проблемы.

Согласно классификации ВОЗ, возраст 60-74 года считают пожилым, 75-89 лет — старческим, а лиц в возрасте ≥90 лет долгожителями. Однако, несмотря на это, широко распространена и является общепринятой точка зрения, что пожилыми считаются лица в возрасте ≥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 представленного документа, границы пожилого возраста были различными: ≥65, 70, 75 и 80 лет. Учитывая имеющиеся разногласия при определении возрастных границ, эксперты рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов в консенсусном документе по антитромботической терапии (АТТ) у пожилых пациентов [2] намеренно избежали определения границ пожилого возраста. В этом документе поддерживается та же точка зрения, которую имеют европейские эксперты, и не устанавливается какая-то одна граница пожилого возраста, но указываются возрастные критерии конкретно для каждой рекомендации или клинического исследования, о которых упоминается в настоящей работе.

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 легочной артерии (ТЭЛА). С возрастом риск тромбозов увеличивается, а у лиц >75 лет — удваивается. Более одной трети пациентов, госпитализированных с острым ИМ, и две трети умерших от него относятся к возрастной группе ≥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 фармакокинетики

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

В представленном документе обсуждаются особенности АТТ у лиц пожилого возраста в различных клинических ситуациях.

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, 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, ингибитора пути тканевого фактора, и снижение уровня плазминогена [5, 8, 9]. Эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление, а также дисбаланс между окислительным стрессом и антиоксидантной защитой могут играть ключевую роль в развитии возраст-ассоциированного атеротромбоза [10-13]. С возрастом также ухудшаются реологические свойства крови за счет увеличения вязкости плазмы и ригидности эритроцитов [14].

У пожилых людей наблюдается ряд возрастных физиологических изменений, влияющих на эффективность и безопасность АТТ (таблица 2). Уменьшение печеночного кровотока, изменение размера и архитектоники печени приводят к снижению активности ряда изоферментов цитохрома P450, участвующих в метаболизме АТП [15, 16]. С возраст-

Таблица 1

Изменения в системе гемостаза у пожилых людей

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

Таблица 2

Возраст-ассоциированные изменения в организме, влияющие на фармакокинетику АТП

Возрастные изменения	Изменение фармакокинетики
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>	
Незначительное увеличение pH желудочного содержимого	Снижение абсорбции (клинически незначимое)
Замедление опорожнения желудка	Изменение биодоступности/ растворимости pH-чувствительных ЛС
Снижение висцерального кровотока	ЛС
Уменьшение площади абсорбции	
Снижение моторики	
<i>Состав тела и распределение ЛС</i>	
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 α_1 -гликопротеина	Изменение содержания свободной фракции основных ЛС
<i>Печень</i>	
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	
<i>Почки</i>	
Снижение почечного кровотока	Нарушение элиминации
Снижение скорости клубочковой фильтрации	
Изменение морфологии нефрона	

Таблица 3

Шкала HAS-BLED для стратификации риска кровотечений при неклапанной ФП

ФР	Баллы
АГ — систолическое АД >160 мм рт.ст.	1
Нарушенная функция печени: тяжелое хроническое заболевание печени, например, цирроз, или 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	1
Нарушенная функция почек — диализ, трансплантация, сывороточный креатинин ≥ 200 мкмоль/л	1
Инсульт	1
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям, в т.ч. анемия	1
Лабильное МНО — нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне <60% времени	1
Злоупотребление алкоголем	1
Прием лекарств, повышающих риск кровотечения — НПВП, антиагреганты	1

Примечание: риск кровотечения оценивается по общему количеству баллов: 0-2 балла — низкий риск, ≥ 3 — высокий. АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза, АЛТ — аланиновая аминотрансфераза.

том 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 АТП, имеющих преимущественно почечный путь элиминации: низкомолекулярные гепарины (НМГ), фондапаринукс, бивалирудин, эптифибатид, дабигатран [21, 22]. Подобные изменения индивидуальны и весьма вариабельны.

Влияние возраста на риск тромбоза и кровотечения

АТП, с одной стороны, способны предотвратить или замедлить развитие артериального или венозного тромбозов, а с другой — повышают риск геморрагических осложнений. У пожилых пациентов польза АТП, как правило, преобладает над риском кровотечения. При этом риски тромбоза и кровотечения тесно взаимосвязаны и с возрастом параллельно увеличиваются [23].

Возраст ≥ 65 лет является важной клинической характеристикой и интегрирован во многие шкалы по оценке риска тромботических и геморрагических осложнений. Например, шкалы HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal and liver function (1 point each), Stroke, Bleeding history or predisposition,

Labile INR, Elderly (>65 years), Drugs and alcohol (1 point each)) (таблица 3) и CHA₂DS₂-VASc (Cardiac failure, Hypertension, Age ≥75 (2 points), Diabetes, Stroke (2 points) — Vascular disease, Age 65-74, Sex category) (таблица 4) применяются у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) для оценки риска кровотечений и инсульта, соответственно [24].

Помимо шкалы HAS-BLED, для стратификации риска геморрагических осложнений разработан ряд других шкал, преимущественно у пациентов, принимавших антагонисты витамина К: ORBIT (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation), HEMORR₂HAGES (Hepatic or renal disease, Ethanol abuse, Malignancy history, Older age >75, Reduced platelet count/function/antiplatelet, Rebleeding risk (scores double), Hypertension (uncontrolled), Anaemia, Genetic factors, Excessive fall risk, Stroke history), ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation), ABC (Age, Biomarkers, Clinical history). В обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ФП, опубликованных в 2016г [25], эксперты не отдают предпочтение ни одной из этих шкал. Любая из них может быть использована для выявления и последующей коррекции (по возможности)

модифицируемых и частично модифицируемых факторов риска (ФР) кровотечений. Важно отметить, что в данной редакции рекомендаций возраст признан немодифицируемым ФР кровотечений.

Примечательно, что в шкале HAS-BLED возраст >65 лет оценивается в 1 балл, а в CHA₂DS₂-VASc значимость возраста ранжирована: возрастному промежутку 65-74 года соответствует 1 балл,

Таблица 4

Шкала CHA₂DS₂-VASc
для стратификации риска инсульта
при неклапанной ФП

ФР	Баллы
Сердечная недостаточность	1
АГ, в т.ч. в анамнезе	1
Возраст >75 лет	2
СД	1
Инсульт или ТИА в анамнезе	2
Сосудистое заболевание: перенесенный ИМ, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

Примечание: риск тромбоэмболии оценивается по общему количеству баллов: 0 баллов — низкий риск, 1 балл — средний, ≥2 — высокий.

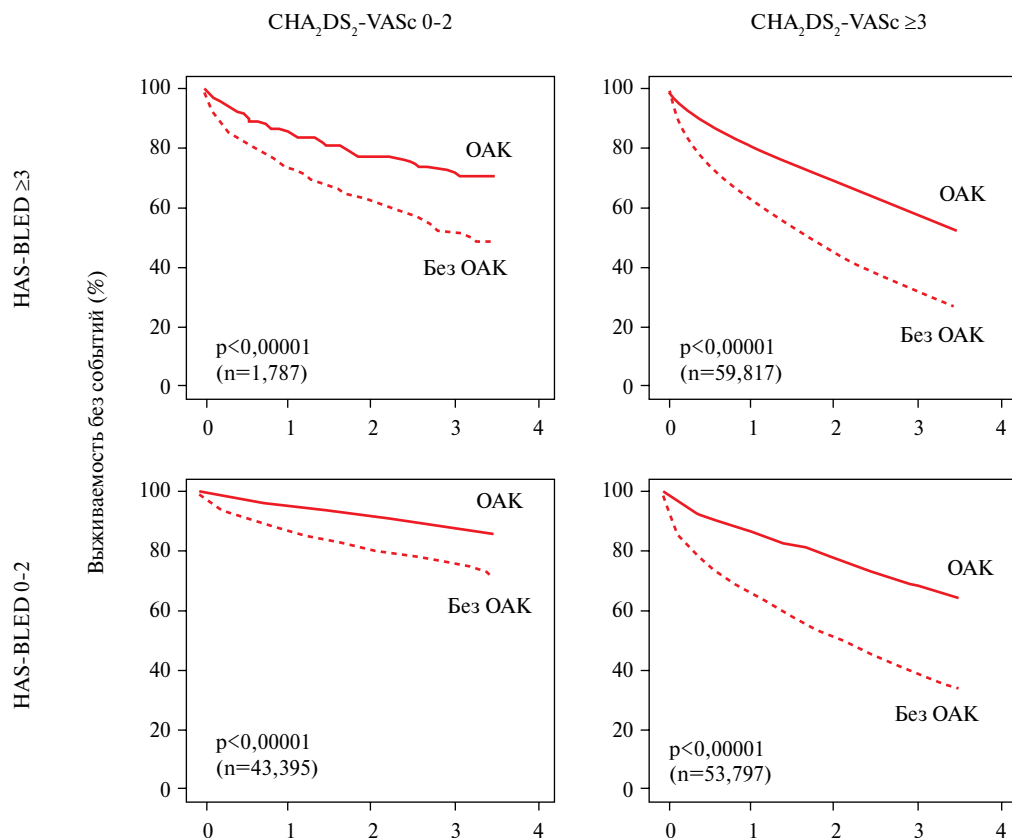


Рис. 1 Относительная польза от назначения ОАК в зависимости от риска инсульта (по шкале CHA₂DS₂-VASc) и кровотечения (по шкале HAS-BLED) у больных ФП [Friebert L, et al., 2012].

Примечание: ОАК — оральные антикоагулянты.

а возрасту ≥ 75 лет — 2 балла, что указывает на более весомый “вклад” возраста в риск тромбоза, а не кровотечения, у лиц > 75 лет. Такая интерпретация 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 ФР инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc уже соответствует высокому риску и имеет ту же градацию в баллах, что и инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе, поэтому значимость возраста как ФР неблагоприятных событий нельзя недооценивать.

Пожилые пациенты нередко имеют несколько хронических заболеваний, требующих одновременного приема множества лекарственных средств (ЛС), а также сниженную приверженность лечению за счет когнитивных нарушений. К тому же в пожилом возрасте многие заболевания и состояния являются ФР одновременно и тромбоза, и кровотечения. Однако, как правило, чем старше пациент, тем реже врачи назначают АТП, в большей степени учитывая риск кровотечения, а не тромбоза, что не всегда оправдано. В исследовании Friberg L, et al. [24] продемонстрировано, что у пациентов с ФП польза от назначения антикоагулянтов, которая выражалась в отсутствии смертельных исходов, инсультов и внутричерепных кровоизлияний, была очевидна даже у лиц с высоким риском геморрагических осложнений (HAS-BLED ≥ 3) (рисунок 1). Поэтому во избежание необоснованного отказа от назначения АТТ у пожилых необходима комплексная оценка риска тромботических и геморрагических осложнений.

Антитромбоцитарные препараты

Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота (АСК) необратимо ингибирует фермент циклооксигеназу тромбоцитов, в результате чего снижается образование тромбоксана А₂ — 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 А₂ под действием АСК сохраняется в течение всего периода жизни тромбоцита (7-10 сут.), что обуславливает длительный антитромбоцитарный эффект.

Основное показание для назначения АСК — первичная и вторичная профилактика ССЗ. Если необходимость приема АСК с целью вторичной профилактики ССЗ сомнений не вызывает, то целесообразность применения низких доз АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) до сих пор обсуждается. Наиболее полная информация о возраст-зависимых пользе

и рисках АСК была получена в результате мета-анализа 6 рандомизированных исследований по первичной профилактике ССЗ — 95 тыс. пациентов с низким или средним риском ССО, и 16 исследований по вторичной профилактике — 17 тыс. пациентов с высоким или средним риском ССО, в которых длительную терапию АСК сравнивали с группой контроля [23]. Однако выборка лиц пожилого возраста > 70 лет в этих работах оказалась нерепрезентативной: например, в исследовании PHS (Physicians' Health Study) количество таких пациентов составило 1480 из 22071 или $\sim 7\%$, притом, что эта возрастная категория имеет наиболее высокий риск ССО.

В исследованиях по первичной профилактике терапия АСК продемонстрировала практически одинаковое снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как у пациентов < 65 лет на 13%, так и > 65 лет на 12%, особенно в отношении нефатального ИМ. Однако из-за более высокой частоты неблагоприятных событий у пожилых пациентов — 1,53% vs 0,4% в год у лиц молодого возраста, абсолютная выгода АТТ у них оказалась в 3 раза выше: терапия АСК предотвращала 16 vs 5 неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 10 тыс. пациенто-лет [23].

Эксперты Американского общества торакальных врачей [26] признали целесообразным назначение АСК 75-100 мг/сут. с целью первичной профилактики лицам в возрасте > 50 лет без предшествующих ССЗ (уровень доказательности 2B). В комментариях авторы рекомендаций отмечают, что терапия АСК сопровождается некоторым уменьшением общей смертности, а также риска онкологических заболеваний при приеме АСК > 10 лет вне зависимости от исходного сердечно-сосудистого риска. Поэтому пациенты со средним и высоким риском ССО могут принимать АСК с целью предотвращения ИМ, если риск его возникновения превышает риск желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК).

Российские эксперты считают, что назначение низких доз АСК показано больным артериальной гипертензией (АГ) > 50 лет с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или очень высоким риском ССО даже при отсутствии других ССЗ [27], поскольку выгода от снижения риска ССО при использовании АСК у этой категории пациентов превышает риск кровотечения. Для минимизации риска геморрагического инсульта прием АСК может быть начат только при контролируемой АГ и уровне артериального давления (АД) $< 140/90$ мм рт.ст. Эксперты Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ [28] также предлагают рассмотреть возможность назначения АСК больным АГ со сниженной функцией почек или высоким сердечно-сосудистым риском

при условии хорошо контролируемого АД (класс Па, уровень В). При этом эксперты Европейского общества кардиологов [29] не рекомендуют назначение АСК пациентам без ССЗ и цереброваскулярных заболеваний из-за высокого риска геморрагических осложнений.

Результаты мета-анализа [23] не позволяют рекомендовать АСК для первичной профилактики ССЗ лицам >80 лет в связи с тем, что имеющейся информации недостаточно для оценки баланса риск/польза у пожилых. Во всех 6 исследованиях подавляющее большинство участников были <70 лет. При этом мета-анализ показал, что с возрастом увеличивается не только риск ССО, но также существенно возрастает риск кровотечений, особенно ЖКК [30], которые в пожилом возрасте нередко приводят к летальному исходу [31].

Не так давно были организованы 2 исследования по первичной профилактике ССЗ у лиц пожилого возраста. В японское исследование JPPP (Japanese Primary Prevention Project With Aspirin) [32] включили 14464 человек в возрасте 60-85 лет с ФР ССЗ: сахарным диабетом (СД), АГ или дислипидемией, которых рандомизировали к приему АСК 100 мг/сут. или в группу контроля. Исследование было прекращено досрочно в связи с отсутствием преимуществ терапии АСК. Суммарная частота ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти составила 2,77% в группе АСК vs 2,96% в группе контроля — относительный риск (ОР) 0,94; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,77-1,15 ($p=0,54$). Терапия АСК в ~2 раза снижала частоту ИМ и ТИА, но при этом также в 2 раза увеличивала риск больших внечерепных кровотечений [33]. В продолжающемся в настоящее время исследовании ASPREE (ASpirin in Reducing Events in the Elderly) [34] оценивают эффективность и безопасность АСК в дозе 100 мг/сут. у лиц европеоидной расы >70 лет без СД и ССЗ.

Эффективность АСК в рамках вторичной профилактики ССО примерно такая же, как при первичной, но абсолютная выгода АСК значимо выше как у пожилых, так и у молодых пациентов. В уже упоминавшемся мета-анализе [23] терапия АСК способствовала снижению риска ССО на 19% — ежегодная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила 6,7% и 8,2% ($p<0,0001$) у принимавших и не принимавших АСК, соответственно. Еще один крупный мета-анализ [35], объединивший 287 исследований и 135 тыс. пациентов, показал, что у принимавших низкие дозы АСК риск нефатального ИМ снизился на одну треть, нефатального инсульта — на одну четверть, сердечно-сосудистой смерти — на одну шестую, любых ССО — на одну четверть. При этом снижение абсолютного риска ССО в расчете на 1 тыс. пролеченных составило 38 среди больных острым ИМ, 36 — у лиц с ИМ или инсультом в анамнезе, 22 — у пациентов

со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), ФП или атеросклерозом периферических артерий, 9 — при остром инсульте.

По данным мета-анализа [23], возраст проявил себя как независимый ФР не только ишемических (коронарных) событий — ОР за 10 лет 1,84; 95% ДИ 1,74-1,95, и ишемического инсульта — ОР 2,46; 95% ДИ 2,27-2,65, но и геморрагического инсульта — ОР 1,59; 95% ДИ 1,33-1,90, и больших внечерепных кровотечений — ОР 2,15; 95% ДИ 1,93-2,39. Риск кровотечений на фоне низких доз АСК у пожилых пациентов оказался в 2-3 раза выше, чем у лиц молодого возраста. При этом риск ЖКК значимо увеличивался у лиц ≥ 70 лет [36], особенно при наличии заболеваний желудочно-кишечного тракта или на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [37].

Производные тиенопиридина

Производные тиенопиридина — пролекарства с активными метаболитами, необратимо связывают и ингибируют рецепторы P_2Y_{12} на мембране тромбоцитов, что приводит к угнетению стимуляции аденилатциклазного механизма и блокированию связанного с ним сигнала, направленного на усиление агрегации тромбоцитов. К производным тиенопиридина относятся тиклопидин, клопидогрел и прасугрел.

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 приема тиклопидина [38]. 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 образо-

вания активного метаболита из пролекарства вследствие полиморфизма генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов отмечается с первых сут. лечения, постепенно увеличивается в течение 3–7 сут., 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 сут. Поэтому в ситуациях, когда необходима быстрая реализация антиагрегантного эффекта — острый коронарный синдром (ОКС), чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), назначение нагрузочной дозы клопидогрела обязательно.

В комбинации с АСК клопидогрел рекомендован при ОКС с подъемом (ОКС↑ST) и без подъема (ОКС↓ST) сегмента ST (в т.ч. на фоне тромболизиса) [39] и/или после ЧКВ в течение 12 мес. [40]. У больных стабильной ИБС при плановом ЧКВ с имплантацией голометаллического стента длительность лечения клопидогрелом в комбинации с АСК составляет 1 мес.; стента, выделяющего лекарственное средство, — 6 мес. В качестве монотерапии клопидогрел назначают пациентам со стабильной ИБС при непереносимости или резистентности к АСК [41].

В исследовании CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) [39] у больных ОКС, получавших комбинированную терапию АСК и клопидогрелом в течение 3–12 мес., отмечено снижение риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта 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, $n=6\,208$; 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) [42] у больных ИМ↑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 сут.) 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 28) [43] продемонстрировало преимущества нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг с последующим ежедневным приемом

75 мг/сут. по сравнению с плацебо у пациентов, получивших ТЛТ и АСК; однако пациентов >75 лет в это исследование не включали. Поскольку информация о безопасности нагрузочной дозы клопидогрела у пожилых пациентов, получающих ТЛТ, пока отсутствует, назначение нагрузочной дозы клопидогрела этой категории пациентов не рекомендуется [44].

В настоящее время активно обсуждается вопрос об оптимальной продолжительности двойной антитромботической терапии (ДАТТ) после ЧКВ [45, 46]. В современном исследовании DAPT (Dual AntiPlatelet Therapy) [46] 9961 пациентов, из них 40% с ОКС, были рандомизированы для ДАТТ (АСК + клопидогрел) в течение 12 или 30 мес. с последующей монотерапией АСК. Продление ДАТТ до 30 мес. приводило к снижению частоты ишемических событий, но сопровождалось более высокой частотой геморрагических осложнений с пограничным увеличением смертности от всех причин ($p=0,05$). Подобные результаты были получены и у пациентов ≥75 лет, $n=1032$; 11,6% от общего числа обследованных.

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, причем как у здоровых, так и у больных ИБС, включая тех, кто перенес ЧКВ. Прасугрел назначают при ЧКВ со стентированием коронарных артерий у больных ОКС в составе ДАТТ (в комбинации с АСК) в течение 12 мес.; при ОКС на фоне ТЛТ и у пациентов со стабильной ИБС не изучен.

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 с ОКС после стентирования коронарных артерий, получающих АСК. Длительность лечения производными тиенопиридина составила в среднем 14,5 мес. По сравнению с клопидогрелом прасугрел в большей степени снизил риск сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта — ОР 0,81; 95% ДИ 0,73–0,90 ($p<0,001$). Однако у леченных прасугрелом пациентов ≥75 лет, $n=1769$; 13% от общего количества участников, уменьшение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составило всего 6%, в то время 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 ≥ 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 с ОКС \downarrow ST, получающих АСК, терапия прасутгрелом: нагрузочная доза 30 мг; поддерживающая 10 мг/сут. у пациентов <75 лет и 5 мг/сут. у пациентов ≥ 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 прасутгрела у лиц ≥ 75 лет, $n=2083$ — 22% от общего количества участников, были сопоставимы с таковыми у пациентов <75 лет, получивших полную дозу препарата. В подгруппе прасутгрела ($n=4033$) раннее его назначение сразу после установления диагноза ОКС \downarrow ST, 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 ≥ 75 лет.

Учитывая высокий риск фатальных кровотечений и отсутствие преимуществ прасутгрела у пожилых людей, эксперты Европейского общества кардиологов не рекомендуют прасутгрел — нагрузочная доза 60 мг; поддерживающая 10 мг/сут., у больных ИМ \uparrow ST >75 лет [51]. На основании результатов фармакокинетического анализа исследования TRITON-TIMI 38 ($n=1159$), показавшего увеличение концентрации активного метаболита прасутгрела у пациентов ≥ 75 лет всего на 19%; американская организация FDA (Food and Drug Administration), напротив, одобрила прасутгрел в поддерживающей дозе 5 мг/сут. для пациентов ≥ 75 лет [52].

Тикагрелор — производное циклопентилтриазолопиримидина, нетиенопиридиновый обратимый ингибитор P_2Y_{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 P_2Y_{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 дважды в сут. Как и прасутгрел, 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 предпочтительнее клопидогрела при ОКС \downarrow ST, независимо от тактики лечения, или при ОКС \uparrow ST на фоне первичного ЧКВ [51, 53]. При ОКС на фоне ТЛТ и у пациентов со стабильной ИБС не изучен.

В исследовании PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) [54] 18624 больных ОКС, получающих АСК, были рандомизированы для лечения тикагрелором или клопидогрелом в течение 12 мес.; 2878 (15%) пациентов были >75 лет. В группе тикагрелора, нагрузочная доза 180 мг; поддерживающая — 90 мг 2 раза в 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 ССО в пожилом возрасте, абсолютное снижение смертности в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом было численно выше у лиц ≥ 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 ≥ 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 [55].

У 1862 больных с ОКС \uparrow ST было выявлено, что раннее, на догоспитальном этапе, назначение тикагрелора не оказывает значимого 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 сут. по сравнению с его отсроченным при ангиографии спустя ~ 31 мин, применением. Полученные данные были аналогичны для разных возрастных групп [56]. Частота тромбоза стента в течение 30 сут. была ниже у пациентов, получивших тикагрелор на догоспитальном этапе — 0,2%

vs 1,2% ($p=0,02$). Хотя тикагрелор противопоказан при внутричерепном кровоизлиянии в анамнезе, по сравнению с клопидогрелом его прием способствовал значимому снижению смертности у пациентов с предшествующим ишемическим инсультом или ТИА. Анализ по возрасту не проводили, учитывая небольшое число событий [57].

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 легких [57].

Ингибиторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa

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

Ингибиторы рецепторов ГП IIb/IIIa — это препараты для внутривенного введения с быстрым началом действия и коротким периодом полужизни. Сфера их применения — антитромботическая поддержка ЧКВ. Показания к назначению: ОКС \uparrow ST при ЧКВ; ОКС \downarrow ST при ЧКВ у больных высокого риска; ОКС \downarrow ST при ЧКВ невысокого риска, если не применяли блокаторы P_2Y_{12} -рецепторов; ОКС \downarrow ST без ЧКВ у больных высокого риска; плановое ЧКВ у больных высокого риска, не получивших ДАТТ; неоптимальный ангиографический результат ЧКВ.

В крупном мета-анализе рандомизированных исследований с участием 31402 больных с ОКС \downarrow ST, не получивших нагрузочную дозу клопидогрела или других антагонистов P_2Y_{12} -рецепторов, сравнили терапию абциксімабом, эптифибати́дом и тирофибаном с плацебо или контрольной группой [58]. Была продемонстрирована высокая эффективность ингибиторов рецепторов ГП IIb/IIIa, особенно у пациентов высокого риска, подвергнутых ЧКВ. При этом риск больших кровотечений оказался значимо выше в группе ингибиторов рецепторов ГП IIb/IIIa по сравнению с группой контроля, а также увеличивался с возрастом, особенно у лиц >80 лет [59].

В исследовании ISAR REACT-2 (Intracoronary stenting and Antithrombotic Regimen—Rapid Early Action for Coronary Treatment) [60] с участием 2022

пациентов с ОКС \downarrow ST, получивших 600 мг клопидогрела перед ЧКВ, не обнаружили преимуществ назначения абциксімоба в отношении снижения риска 30-суточной смертности и ИМ у 802 пациентов ≥ 70 лет; суммарная частота смерти и ИМ составила 10,3% в группе абциксімоба 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 абциксімоба наблюдали у пациентов ≤ 70 лет: 7,6% в группе абциксімоба vs 13% в группе плацебо — ОР 0,57; 95% ДИ 0,40–0,81 ($p=0,002$). Эти данные не согласуются с результатами мета-анализа 4 исследований с участием >7 тыс. пациентов, показавшего значительную эффективность абциксімоба по сравнению с плацебо без увеличения риска кровотечения у лиц >70 лет [61]. Применение абциксімоба у пожилых пациентов с ОКС \uparrow ST оказалось достаточно безопасным, но не имело преимуществ по эффективности в сравнении с плацебо [62]. Аналогичные результаты были получены для тирофибана [63].

По сравнению с более молодыми пациентами при проведении первичного ЧКВ у пожилых больных с ОКС \uparrow ST наблюдается высокая частота эмболизации дистальных отделов артерий и значимое снижение перфузии миокарда [61]. Тем не менее, учитывая потенциально высокий риск жизнеугрожающих кровотечений на фоне лечения ингибиторами рецепторов ГП IIb/IIIa, при отсутствии доказанной пользы у лиц >70 лет их следует использовать только в качестве жизнеспасующего средства. 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 тяжелых нарушениях функции почек или при указании на большое кровотечение в анамнезе [64].

Дипирида́мол

Дипирида́мол — это производное пиримидо-пиримидина; обладает вазодилатирующим и слабым антитромботическим действием за счет активации аденилатциклазы и ингибирования фосфодиэстеразы тромбоцитов. Абсорбция дипиридамола варьирует, поэтому его системная биодоступность низкая. Период полужизни составляет ~ 10 ч, вследствие чего его назначают дважды в сут. (таблица 5). В последние годы создан препарат дипиридамола модифицированного высвобождения с улучшенной биодоступностью в сочетании с малыми дозами АСК.

Дипирида́мол в комбинации с АСК рекомендован только для вторичной профилактики ишемического некардиоэмболического инсульта [44]. В исследованиях по вторичной профилактике ССЗ у пациентов после ИМ [65], аортокоронарного шунтирования [66] или ЧКВ [67] дипирида́мол не продемонстрировал пользы от назначения. Данные об эффективности

Таблица 5

Рекомендации по АТТ у лиц пожилого возраста

ЛС	Доза	Коррекция дозы у пожилых	Коррекция дозы при нарушении функции почек
АСК	75-100 мг/сут. (вторичная профилактика ССЗ) В первичной профилактике ССЗ преимущество пользы над риском не установлено	Не требуется	Не требуется
Клопидогрел	300-600 мг (нагрузочная доза при ОКС, ЧКВ) 75 мг/сут. (поддерживающая доза при ОКС, ЧКВ)	Для лиц ≥ 75 лет не назначается нагрузочная доза перед ТЛТ при ОКС [III A]	Не требуется С осторожностью при КК < 15 мл/мин
Прасугрел**	60 мг (нагрузочная доза при ЧКВ у больных ОКС) 10 мг/сут. (поддерживающая доза при ЧКВ у больных ОКС)	5 мг/сут. у лиц ≥ 75 лет (поддерживающая доза при ЧКВ у больных ОКС) [IIa B]	Не требуется С осторожностью при КК < 15 мл/мин
Тикагрелор**	180 мг (нагрузочная доза при ОКС) 90 мг 2 раза в сут. (поддерживающая доза при ОКС)	Не требуется	Не требуется При нарушении функции почек необходим контроль уровня креатинина Не рекомендован у пациентов на гемодиализе
Ингибиторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa***	Внутривенный болюс в зависимости от массы тела (абиксимаб и эптифибатид) + инфузия (ЧКВ высокого риска)	С осторожностью у лиц ≥ 70 лет [IIb A]	Абиксимаб: с осторожностью при КК < 15 мл/мин; избегать при гемодиализе Эптифибатид: дозу инфузии снизить на 50% при КК 30-50 мл/мин; избегать при КК < 30 мл/мин Тирофибан: дозу снизить на 50% при КК < 30 мл/мин
Дипиридамол	200 мг 2 раза в сут. в комбинации с АСК 25 мг 2 раза в сут. (вторичная профилактика после ишемического некардиоэмболического инсульта/ТИА)	Не требуется	Не рекомендован у пациентов с тяжелым нарушением функции почек

Примечание: * Противопоказан при наличии инсульта/ТИА, внутричерепного кровоизлияния в анамнезе [III B]. ** С осторожностью при ХОБЛ/бронхиальной астме, нарушении синоатриальной проводимости [IIb B]; противопоказан при внутричерепном кровоизлиянии [III B]. *** Противопоказаны при ОКС на фоне ТЛТ [III A]; эптифибатид и тирофибан противопоказаны при внутричерепном кровоизлиянии в анамнезе или ишемическом инсульте в предшествующие 30 сут. [III A]; абиксимаб противопоказан при инсульте любого генеза в предшествующие 2 г [III A]. * Препарат не зарегистрирован в РФ. ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких. В квадратных скобках указаны класс рекомендаций и уровень доказательности.

и безопасности дипиридамола в зависимости от возраста в настоящее время отсутствуют.

Рекомендации

- Для вторичной профилактики ССЗ у лиц пожилого возраста рекомендован длительный прием 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.

- Назначение АСК с целью первичной профилактики ССЗ пожилым пациентам в настоящее время не рекомендуется.

- ДАТТ, включающая АСК (75-100 мг/сут.) и клопидогрел (75 мг/сут.), рекомендована при ОКС и/или после ЧКВ независимо от возраста. Длитель-

ность ДАТТ у больных с ОКС, в сочетании с ЧКВ или без ЧКВ, составляет 12 мес.; у больных стабильной ИБС при плановом ЧКВ зависит от типа имплантируемого стента (1-6 мес.). При ОКС и высоком риске кровотечения клопидогрел предпочтительнее, чем прасугрел или тикагрелор. Нагрузочная доза клопидогрела при ТЛТ не рекомендована у пациентов ≥ 75 лет.

- При ОКС прасугрел следует использовать с осторожностью у лиц ≥ 75 лет; препарат противопоказан при наличии инсульта или ТИА в анамнезе. В случае необходимости назначения прасугрела пожилым пациентам поддерживающая доза 5 мг/сут. предпочтительнее дозы 10 мг/сут.; однако, прасугрел в дозе 5 мг не изучали у пациентов после ЧКВ.

- Пожилым пациентам с ОКС тикагрелор может быть назначен без коррекции дозы.

- Использование ингибиторов рецепторов ГП IIb/IIIa у лиц ≥ 70 лет должно быть ограничено ввиду высокого риска кровотечений.

Парентеральные антикоагулянты

Нефракционированный (НФГ) и низкомолекулярные (НМГ) гепарины

НФГ и НМГ являются непрямыми ингибиторами тромбина, поскольку для реализации антикоагулянтного эффекта им требуется кофактор — анти-тромбин, за счет связывания с которым они ингибируют активированные факторы свертывания. Комплекс НФГ-анти тромбин инактивирует несколько факторов свертывания: 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 вариабельный, плохо прогнозируемый антикоагулянтный эффект. В отличие от НФГ, биодоступность НМГ существенно выше и составляет $\geq 90\%$, в результате чего достигается стабильный и предсказуемый антикоагулянтный эффект. НФГ имеет внепочечный путь элиминации и может использоваться у пациентов с тяжелыми 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 России являются эноксапарин, дальтепарин и надропарин.

У пожилых людей часто наблюдается избыточное или недостаточное дозирование НФГ при использовании стандартных доз вследствие воспалительного статуса, снижения сердечного выброса, изменения биодоступности, уменьшения массы тела при синдроме старческой астении. Высокая биодоступность и большая эффективность НМГ обуславливают более частое их применение, чем НФГ. Многочисленные рандомизированные исследования с участием больных с 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 сравнимой частоте кровотечений [68–71].

В исследовании SYNERGY (Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors trial) [72] ~25% больных с ОКС из 9 977 рандомизированных в группы эноксапарина и НФГ были > 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 3) и ASSENT-3 PLUS [73] у больных с ОКС \uparrow ST, получивших ТЛТ теноктеплазой, 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 Treatment—Thrombolysis In Myocardial Infarction 25) [74] ~20500 пациентов с ОКС \uparrow ST на фоне ТЛТ были рандомизированы в группу эноксапарина или НФГ с коррекцией доз в зависимости от возраста и функции почек: внутривенный 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 внутривенного болюса или каждые 24 ч при КК < 30 мл/мин. У ~2500 пациентов в возрасте ≥ 75 лет эноксапарин оказался эффективнее НФГ без увеличения риска кровотечения.

Фондапаринукс

Фондапаринукс является синтетическим непрямым ингибитором Ха фактора со 100%-ной биодоступностью при подкожном введении и длительным периодом полувыведения. Элиминирование в основном почками в неизменном виде, в связи с чем противопоказан при КК < 20 мл/мин [75]. При нарушении функции почек (КК 20–50 мл/мин) требуется коррекция дозы (таблица 6). Показания к применению: ОКС \uparrow ST, в т.ч. при ТЛТ, ОКС \downarrow ST, лечение и профилактика ВТЭО.

В исследовании OASIS-5 (Fifth Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) [75] 20078 пациентов с ОКС \downarrow ST были рандомизированы для лечения фондапаринуксом (2,5 мг 1 раз в сут.) или эноксапарином (1 мг/кг каждые 12 ч) в течение 8 сут. Суммарная частота смерти, ИМ или нестабильной стенокардии в течение 9 сут. 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 в ~2 раза ниже в группе фондапаринукса: 2,2% vs 4,1% — ОР 0,52; 95% ДИ 0,44–0,61 ($p<0,001$) [76]. Выгода назначения фондапаринукса была продемонстрирована в разных возрастных группах, включая пожилых людей [76]. 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. ($p=0,05$) [77]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по

Таблица 6

Рекомендации по назначению парентеральных антикоагулянтов у лиц пожилого возраста

Лекарственное средство	Доза	Коррекция дозы у пожилых	Коррекция дозы при нарушении функции почек
НФГ	Подбор и коррекция дозы под контролем АЧТВ (ОКС, ЧКВ, ВТЭО)	Не требуется	Может быть использован при тяжелом нарушении функции почек (КК <15 мл/мин)
НМГ	Дозы зависят от препарата и показаний (ОКС, ЧКВ, лечение и профилактика ВТЭО)	<i>Эноксапарин (в сочетании с ТЛТ):</i> у лиц ≥ 75 лет 0,75 мг/кг 2 раза в сут.; на фоне ТЛТ болюс не вводят [1 В]	<i>Эноксапарин:</i> при КК <30 мл/мин — 1 мг/кг 1 раз в сут.; профилактическая доза — 20 мг 1 раз в сут. <i>Надропарин кальция:</i> при КК 30-15 мл/мин лечебную дозу снизить на 25% от исходной; при КК <15 мл/мин — только профилактические дозы (снизить на 25%)
Фондапаринукс	2,5 мг 1 раз в сут. (ОКС, профилактика ВТЭО) Для лечения ВТЭО доза зависит от массы тела: <50 кг — 5 мг; 50-100 кг — 7,5 мг; >100 кг — 10 мг 1 раз в сут.	Не требуется	1,5 мг 1 раз в сут. при КК 20-50 мл/мин (ОКС, профилактика ВТЭО) Не рекомендован при КК <20 мл/мин
Бивалирудин	В/в болюс 0,75 мг/кг + инфузия 1,75 мг/кг/ч в течение 4 ч (ЧКВ при ОКС, ЧКВ при ГИТ) В/в болюс 0,1 мг/кг + инфузия 0,25 мг/кг/ч не более 72 ч (ОКС \downarrow ST), если планируется ЧКВ — перед процедурой дополнительно в/в болюс 0,5 мг/кг + инфузия 1,75 мг/кг/ч в течение 4 ч <i>Контроль АВС через 5 мин после введения: если <225 с, то дополнительно в/в болюс 0,3 мг/кг</i>	Не требуется	При КК 30-59 мл/мин: снижение скорости инфузии до 1,4 мг/кг/ч (ЧКВ при ОКС, ЧКВ при ГИТ); не требует коррекции дозы при ОКС \downarrow ST Не рекомендован при КК <30 мл/мин

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, АВС — активированное время свертывания, ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения, в/в — внутривенный. В квадратных скобках указаны класс рекомендаций и уровень доказательности.

лечению больных с ОКС \downarrow ST (2015) фондапаринукс имеет I класс рекомендаций [78].

В исследовании OASIS-6 [79] 12092 больных с ОКС \uparrow ST были рандомизированы в группы фондапаринукса или стандартной терапии: плацебо или НФГ. В группе фондапаринукса частота смерти или рецидива ИМ в течение 30 сут. 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.

Бивалирудин

Бивалирудин — рекомбинантный внутривенный прямой ингибитор тромбина. Выводится через почки в неизмененном виде — 20% и в виде метаболитов — 80%. При нарушении функции почек необходимо корректировать дозу (таблица 6). Изучен при ЧКВ на фоне стабильной и нестабильной ИБС [80], ИМ \uparrow ST [81-83] или ИМ \downarrow ST [84-87]. Основное 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 [84, 85, 87]. Среди больных с ОКС \uparrow ST, 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 [81], однако риск тромбоза стента в течение 30 сут. оказался выше у леченных бивалирудином [82, 88]. Также имеются данные о значительном увеличении частоты острого, в первые 24 ч после ЧКВ, тромбоза стента на фоне применения бивалирудина [89]. Результаты современного исследования [83] 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 был отмечен именно у пожилых [82, 86]. В исследовании ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) [86] количество пациентов, требующих лечения для предотвращения одного большого кровотечения, составило 23 для лиц в возрасте ≥ 75 лет и 100 — для лиц < 75 лет.

Рекомендации

- У пожилых пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК < 15 мл/мин) НФГ является препаратом выбора среди парентеральных антикоагулянтов.

- Пациентам в возрасте ≥ 75 лет эноксапарин в сочетании с ТЛТ следует назначать в дозе 0,75 мг/кг 2 раза в сут. без первоначального болюса; однократное внутривенное введение, например, при ЧКВ, не требует коррекции дозы. При КК < 30 мл/мин эноксапарин назначают 1 раз в сут.

- Фондапаринукс рекомендован пациентам с ОКС \uparrow СТ и ОКС \downarrow СТ, которым не планируется проведение первичного ЧКВ. Фондапаринукс противопоказан при тяжелых нарушениях функции почек, КК < 20 мл/мин; при КК 20-50 мл/мин у больных с ОКС и для профилактики ВТЭО рекомендованная доза — 1,5 мг/сут.

- У пациентов ≥ 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 (таблица 6); не рекомендован при КК < 30 мл/мин.

- Коррекции дозы НФГ, фондапаринукса и бивалирудина у лиц ≥ 75 лет не требуется.

Пероральные антикоагулянты

Антагонисты витамина К

Антагонисты витамина К (АВК) являются пероральными антикоагулянтами (ПОАК) прямого действия, которые уменьшают образование в печени четырех витамин К-зависимых факторов свертывания крови — II, VII, IX, X, что приводит к снижению уровня тромбина. Известны 2 группы АВК: производные индандиола (фениндион) и кумарина (варфарин, аценокумарол). При лечении АВК необходим регулярный лабораторный контроль над уровнем антикоагуляции, который заключается в определении международного нормализованного отношения (МНО). Целевые значения МНО составляют 2,0-3,0 вне зависимости от возраста; все показания, за исключением профилактики тромбоэмболий у больных с искусственными клапанами сердца. Также нужно учитывать, что АВК метаболизируются в печени с участием изоферментов системы цитохрома P450, которая используется многими 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, при нежелании (невозможности) приема или переносимости новых пероральных антикоагулянтов (НОАК).

В пожилом возрасте лечение варфарином сопровождается увеличением риска больших кровотечений [90]. В рандомизированных исследованиях ежегодная частота больших кровотечений на фоне лечения варфарином при ФП составила 1,7-3,0% у пациентов < 75 лет и 4,2-5,2% у лиц ≥ 75 лет [91]. Более высокий риск кровотечения в пожилом возрасте обусловлен множеством факторов. К основным причинам повышенной чувствительности к варфарину у пожилых пациентов относят: гипоальбуминемию (уменьшение распределения препарата), снижение потребления витамина К (снижение образования факторов свертывания в печени), снижение абсорбции витамина К, полипрагмазию (лекарственные взаимодействия с варфарином), возрастное снижение активности изоферментов цитохрома P450 и уменьшение метаболизма варфарина в печени на 30% [92]. Пожилым людям обычно требуются более низкие дозы АВК для достижения целевых значений МНО [92]. У них медленнее происходит нормализация высоких значений МНО [93].

Несмотря на это, в исследовании BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study) [94] с участием 973 пациентов ≥ 75 лет с неклапанной ФП, рандомизированных к приему варфарина под контролем МНО или АСК 75 мг/сут. в течение 2,7 лет, варфарин оказался значительно эффективнее АСК в профилактике тяжелого инсульта — ОР 0,48; 95% ДИ 0,28-0,80 ($p=0,0027$) при сопоставимом риске кровотечений: 1,4% в группе варфарина vs 1,6% в группе АСК для внечерепного кровотечения и 8 vs 6 случаев для внутричерепного кровотечения, соответственно.

Помимо профилактики кардиоэмболического инсульта при ФП, АВК рекомендованы 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 приема варфарина, но может потребовать назначения более низких доз и более частого контроля МНО.

НОАК

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. Для преодоления указанных недостатков АВК в последние годы были синтезированы НОАК, к которым относятся дабигатран этексилат (далее — дабигатран), ривароксабан и апиксабан. В отличие от варфарина, НОАК воздействуют на каскад коагуляции избирательно и блокируют образование только одного фактора свертывания — Па (дабигатран) или Ха (ривароксабан и апиксабан). Преимуществами НОАК перед АВК являются: удобство применения; использование фиксированных дозировок; отсутствие необходимости лабораторного контроля, минимальные лекарственные взаимодействия; отсутствие взаимодействия с пищевыми продуктами; лучший профиль безопасности в отношении внутричерепных кровотечений. Особенностью всех НОАК является наличие у них почечного пути элиминации. Почечная экскреция составляет 80% у дабигатрана, 33% — у ривароксабана и 25% — у апиксабана. У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) период полужизни НОАК может удлиниться и потенциально приводить к увеличению числа кровотечений. В связи с этим нарушение функции почек несколько ограничивает использование НОАК. Применение НОАК при тяжелой почечной недостаточности пока не изучено: в исследованиях с НОАК не включали пациентов с КК <25–30 мл/мин).

Дабигатран — прямой ингибитор тромбина. Представляет собой пролекарство, являющееся низкомолекулярным предшественником активной формы дабигатрана и не обладающее фармакологической активностью. После приема внутрь он быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, и посредством гидролиза в печени и плазме крови превращается в дабигатран, который имеет период полужизни 12–17 ч, и выводится из организма преимущественно почками [95]. Показания к назначению: профилактика ВТЭО после ортопедических операций, профилактика кардиоэмболического инсульта и системных тромбоэмболий при клапанной ФП, лечение и длительная вторичная профилактика ВТЭО.

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 тромбоза глубоких вен 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 пожилым пациентам, что и определяет актуальность профилактики ВТЭО после ортопедических операций в пожилом возрасте.

В исследованиях RE-NOVATE (Extended Thromboembolism Prevention After Hip Surgery) [96] и RE-MODEL (Thromboembolism Prevention After Knee Surgery) [97] сравнили дабигатран (220 и 150 мг 1 раз в сут.) и эноксапарин (40 мг подкожно 1 раз в сут.) у больных, перенесших эндопротезирование тазобедренного (RE-NOVATE) или коленного (RE-MODEL) суставов. Продолжительность профилактики составила 28–35 сут. 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 сут. после эндопротезирования тазобедренного сустава сопровождалось снижением частоты тромбоза глубоких вен голени на 50% без существенного увеличения частоты побочных эффектов. Доза дабигатрана, рекомендуемая для профилактики ВТЭО после ортопедических операций, составляет 220 мг 1 раз в сут., и не зависит от массы тела пациентов. Для пациентов >75 лет и при нарушении функции почек — КК 30–50 мл/мин, рекомендована доза 150 мг 1 раз в сут. (таблица 7).

Неклапанная ФП. ФП является наиболее часто встречающимся в клинической практике нарушением сердечного ритма, при этом пожилой возраст является значимым ФР ее возникновения. По результатам Фремингемского исследования [98], 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 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 служит тромбоз ушка левого предсердия. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП используют ПОАК.

В исследовании RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) [99] с участием 18113 больных клапанной ФП с высоким риском инсульта сравнили 2 фиксированные дозы

Таблица 7

Рекомендации по назначению ПОАК у лиц пожилого возраста

Лекарственное средство	Доза	Коррекция дозы у пожилых	Коррекция дозы при нарушении функции почек
Варфарин	Подбор и коррекция дозы под контролем МНО (профилактика инсульта и системных тромбоэмболий при ФП; профилактика и лечение ВТЭО; механические протезы клапанов сердца)	Могут потребоваться более низкие дозы для достижения целевых значений МНО Рекомендован более частый контроль МНО	Не требуется
Дабигатран	220 мг 1 раз в сут. (профилактика ВТЭО после ортопедических операций)	150 мг 1 раз в сут. у лиц ≥ 75 лет после ортопедических операций	150 мг 1 раз в сут. после ортопедических операций при КК 30-50 мл/мин
	150 мг 2 раза в сут. (профилактика инсульта и системных тромбоэмболий при неклапанной ФП)	110 мг 2 раза в сут. у лиц ≥ 75 лет при ФП [IIa B]	110 мг 2 раза в сут. при КК 30-50 мл/мин при ФП При ВТЭО и КК >30 мл/мин не требуется
	150 мг 2 раза в сут. (лечение ВТЭО)	При ВТЭО не требуется	Не рекомендован при КК <30 мл/мин
Ривароксабан	10 мг 1 раз в сут. (профилактика ВТЭО после ортопедических операций)	Не требуется [I A]	При ФП и КК 15-49 мл/мин 15 мг 1 раз в сут.
	20 мг 1 раз в сут. (профилактика инсульта и системных тромбоэмболий при неклапанной ФП)		Не рекомендован при КК <15 мл/мин
	20 мг 1 раз в сут. (при ВТЭО; в первые 3 нед. 15 мг 2 раза в сут.)		При ВТЭО и КК >15 мл/мин не требуется
Апиксабан	2,5 мг 2 раза в сут. (профилактика ВТЭО после ортопедических операций)	2,5 мг 2 раза в сут. при наличии ≥ 2 -х критериев: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, уровень креатинина ≥ 133 мкмоль/л [I A]	2,5 мг 2 раза в сут. при наличии ≥ 2 -х критериев: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, уровень креатинина ≥ 133 мкмоль/л [I A]
	5 мг 2 раза в сут. (профилактика инсульта и системных тромбоэмболий при неклапанной ФП)		Не рекомендован при КК <15 мл/мин
	5 мг 2 раза в сут. (при ВТЭО; в первые 7 сут. 10 мг 2 раза в сут.)	При ВТЭО не требуется	При ВТЭО и КК >15 мл/мин не требуется

Примечание: в квадратных скобках указаны класс рекомендаций и уровень доказательности.

дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в сут.) с индивидуально подобранными дозами варфарина под контролем МНО. Обе дозы дабигатрана оказались не хуже варфарина в отношении риска развития инсульта или системных эмболий: дабигатран в дозе 150 мг превосходил варфарин — ОР 0,66; 95% ДИ 0,53-0,82 ($p < 0,001$), а в дозе 110 мг не обнаружил перед ним преимуществ — ОР 0,91; 95% ДИ 0,74-1,11 ($p = 0,34$). При этом взаимосвязи возраста с риском инсульта или системных эмболий отсутствовали. Анализ отдаленных результатов показал значительное снижение частоты неблагоприятных событий у пожилых пациентов, леченных дабигатраном 150 мг 2 раза в сут., но не 110 мг 2 раза в сут., по сравнению с группой варфарина. В то же время выявлена существенная взаимосвязь возраста с риском больших внечерепных кровотечений:

снижение риска больших кровотечений на 20% при лечении дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в сут. по сравнению с варфарином было отмечено во всей популяции, но не среди пациентов ≥ 75 лет. При этом наблюдали значимое увеличение частоты больших внечерепных кровотечений у пожилых пациентов, получавших дабигатран 150 мг 2 раза в сут., по сравнению с варфарином [100]. Риск внутричерепных кровотечений был ниже при приеме дабигатрана вне зависимости от возраста и дозы, чем у получавших варфарин. Частота ЖКК также оказалась выше при лечении дабигатраном 150 мг 2 раза в сут. по сравнению с варфарином, однако нужно отметить, что среди больных с ЖКК, получавших дабигатран 150 мг 2 раза в сут., оказались и пациенты в возрасте ≥ 80 лет, имевшие показания для назначения сниженной дозы дабигатрана.

Согласно инструкции к препарату, в настоящее время показаниями для назначения дабигатрана в дозе 110 мг являются: возраст ≥ 80 лет; повышенный риск кровотечения, например, HAS-BLED >3 баллов; постоянный прием верапамила. В остальных случаях рекомендован дабигатран в дозе 150 мг. Учитывая это, Lip GYH, et al. [101] 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. 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 оказались 6004 человек. По сравнению с варфарином ($n=6022$) лечение дабигатраном в дозах, соответствующих инструкции, было связано со снижением риска инсульта и системных эмболий 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 кровотечений — ОР 0,86; 95% ДИ 0,81-0,92, 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.

Для получения дополнительной информации об эффективности и безопасности дабигатрана у пожилых пациентов в США было выполнено крупное, наблюдательное, когортное исследование с участием >130 тыс. пациентов в возрасте ≥ 65 лет с неклапанной ФП, имеющих право на получение бесплатной медицинской помощи в системе Medicare [102]. Из более чем 300 тыс. человек, зарегистрированных в системе Medicare и удовлетворяющих критериям включения в исследование, были сформированы 2 когорты по 67207 пациентов в каждой: варфарина и дабигатрана. Использовали 2 дозы дабигатрана — 75 и 150 мг 2 раза в сут. Подавляющее большинство пациентов получали дабигатран в дозе 150 мг, а дозу 75 мг в основном назначали при нарушении функции почек.

По сравнению с варфарином терапия дабигатраном ассоциировалась со снижением риска развития ишемического инсульта на 20%, внутричерепного кровоизлияния на 66% и смерти на 14%,

но сопровождалась увеличением риска большого ЖКК на 28%. Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сут. оказался эффективнее дозировки 75 мг 2 раза в сут. и в большей степени снижал риск ишемического инсульта, внутричерепного кровоизлияния и смерти, но увеличивал риск большого ЖКК. Анализ подгрупп, стратифицированных по возрасту и полу, показал, что в сравнении с варфарином риск большого ЖКК в группе дабигатрана был выше у женщин ≥ 75 лет и у мужчин ≥ 85 лет. У женщин <75 лет и у мужчин <85 лет риск ЖКК оказался сопоставим для обоих антикоагулянтов.

В октябре 2016г опубликованы результаты независимого наблюдательного исследования FDA [103] на основе данных национальной страховой программы США Medicare, посвященных сравнению эффективности и безопасности дабигатрана и ривароксабана у пожилых пациентов. В настоящее время это первое исследование, в котором сравнили между собой два новых антикоагулянта. В него включили >118 тыс. пациентов в возрасте ≥ 65 лет с неклапанной ФП без предшествующего опыта лечения АВК, получавших полные дозы НОАК: дабигатран 150 мг 2 раза в сут. или ривароксабан 20 мг 1 раз в сут. По сравнению с ривароксабаном терапия дабигатраном ассоциировалась со снижением риска внутричерепных кровотечений на 39% — ОР 0,61; 95% ДИ 1,20-2,26, больших внечерепных кровотечений на 32% — ОР 0,68; 95% ДИ 1,31-1,66 и больших ЖКК на 29% — ОР 0,71; 95% ДИ 1,22-1,58. Полученные данные позволяют судить о большей безопасности дабигатрана в подгруппе пациентов ≥ 65 лет с неклапанной ФП. В группе дабигатрана также был ниже показатель общей смертности — 22,2 vs 24,7 на 1 тыс. пациенто-лет в группе ривароксабана — ОР для ривароксабана 1,15; 95% ДИ 1,00-1,32; при этом разница в уровне риска оказалась статистически значимой для пациентов в возрасте 75-84 года и с суммой баллов по шкале CHADS₂ >2 .

Также в 2016г были опубликованы результаты анализа программы Medicare, часть D [104]. В этой программе пожилые пациенты принимали дабигатран в дозе 150 или 75 мг 2 раза в сут. ($n=7322$ и $n=1818$, соответственно) или ривароксабан в дозе 20 или 15 мг 1 раз в сут. ($n=5799$ и $n=2568$, соответственно). Риск инсульта оказался практически одинаковым у пациентов, принимавших дабигатран 150 мг и ривароксабан 20 мг — ОР 1,05; 95% ДИ 0,97-1,13, а также у получавших дабигатран 75 мг и ривароксабан 15 мг — ОР 1,05; 95% ДИ 0,94-1,18. По сравнению с дабигатраном в дозе 150 мг терапия ривароксабаном в дозе 20 мг ассоциировалась с более высоким риском других, кроме инсульта, тромбоэмболических событий — ОР 1,28; 95% ДИ 1,14-1,44, большого кровотечения — ОР 1,32; 95%

ДИ 1,17-1,50, и смерти — ОР 1,36; 95% ДИ 1,19-1,56. Подобные результаты были получены и в подгруппах пациентов, принимавших дабигатран 75 мг и ривароксабан 15 мг. Анализ подгрупп показал, что преимущества дабигатрана в отношении снижения риска смерти от любых причин, большого или любого кровотечения особенно проявляются у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, имеющих ХБП или > 7 сопутствующих заболеваний. Таким образом, у пожилых пациентов дабигатран и ривароксабан продемонстрировали одинаковую эффективность в отношении профилактики инсульта, однако лечение ривароксабаном было связано с более высоким риском смерти, большого кровотечения и тромбоэмболических событий, кроме инсульта. Результаты этих двух работ, полученные в условиях реальной клинической практики, указывают на то, что у пациентов с неклапанной ФП в возрасте ≥ 65 лет следует отдавать предпочтение назначению дабигатрана, а не ривароксабана.

Совсем недавно стали доступны результаты наблюдательного когортного исследования, основанного на данных Национальных Датских регистров [105], в котором у больных с неклапанной ФП оценили эффективность и безопасность низких доз дабигатрана, ривароксабана и апиксабана по сравнению с варфарином. Всего в исследование включили 55644 больных, не получавших ранее ПОАК и имевших показания для назначения сниженных доз НОАК. Большинство пациентов ($n=38893$) принимали варфарин при МНО 2,0-3,0; дабигатран 110 мг 2 раза в сут. получали 8875 больных; ривароксабан 15 мг 1 раз в сут. — 3476 больных; апиксабан 2,5 мг 2 раза в сут. — 4400 больных. Средний возраст участников исследования — 74 года, при этом доля лиц в возрасте ≥ 80 лет составила 36% ($n=19853$), из них чуть более половины ($n=10176$) были > 85 лет. Наблюдение за пациентами продолжалось в среднем 2,3 года. В группе пациентов ≥ 80 лет по сравнению с варфарином риск инсульта и системных эмболий был несколько ниже в группе ривароксабана — ОР 0,71; 95% ДИ 0,52-0,95, и практически такой же в группе дабигатрана — ОР 0,98; 95% ДИ 0,82-1,17, а в группе апиксабана была выявлена недостоверная тенденция к повышению риска — ОР 1,15; 95% ДИ 0,94-1,41. Риск любых кровотечений оказался несколько ниже в группах апиксабана — ОР 0,78; 95% ДИ 0,63-0,96, и дабигатрана — ОР 0,89; 95% ДИ 0,76-1,04, и чуть выше в группе ривароксабана — ОР 1,13; 95% ДИ 0,91-1,40. Риск смерти от любых причин в группе дабигатрана — ОР 1,00; 95% ДИ 0,91-1,10, не отличался от такового в группе варфарина, но оказался выше в группах апиксабана — ОР 1,54; 95% ДИ 1,40-1,70, и ривароксабана — ОР 1,67; 95% ДИ 1,49-1,87. По сравнению с варфарином лечение каждым НОАК сопровождалось снижением риска

геморрагического инсульта на 18% в группе апиксабана — ОР 0,82; 95% ДИ 0,46-1,45, на 54% в группе дабигатрана — ОР 0,46; 95% ДИ 0,27-0,78, и на 46% в группе ривароксабана — ОР 0,54; 95% ДИ 0,23-1,29, однако наибольшее снижение риска было отмечено у принимавших дабигатран. Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с неклапанной ФП в возрасте ≥ 80 лет, получавших сниженные дозы НОАК, наилучшим соотношением польза/риск обладает дабигатран.

Итак, для пациентов ≥ 75 лет и при высоком риске кровотечений рекомендована доза дабигатрана 110 мг 2 раза в сут. При КК 30-50 мл/мин дозу дабигатрана также предлагается уменьшить до 110 мг 2 раза в сут. При этом эффективность обеих доз дабигатрана (110 и 150 мг) не зависит от функции почек [106]. Дабигатран не рекомендуется при КК < 30 мл/мин. Следует избегать совместного назначения дабигатрана с ингибиторами Р-гликопротеина: амиодарон, аторвастатин, азитромицин, карведиллол, дилтиазем, кетоконазол, нифедипин и др., у пациентов в возрасте ≥ 75 лет и при нарушении функции почек при КК 30-50 мл/мин.

ВТЭО объединяют 2 взаимосвязанных заболевания — ТГВ и ТЭЛА. В исследованиях RE-COVER (Efficacy and Safety of Dabigatran Compared to Warfarin for 6 Month Treatment of Acute Symptomatic Venous Thromboembolism) [107] и RE-COVER II (Phase III Study Testing Efficacy and Safety of Dabigatran Compared to Warfarin for 6 Month Treatment of Acute Symptomatic Venous Thromboembolism) [108] 5107 больных ВТЭО были рандомизированы для лечения парентеральным антикоагулянтом в течение 5-10 сут. с последующим приемом варфарина под контролем МНО (целевые значения 2,0-3,0) или дабигатрана 150 мг 2 раза в сут. в течение 6 мес. Объединенный 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 [108].

Анализ подгрупп, выполненный после суммирования результатов RE-COVER и RE-COVER II, показал, что пол, этническая принадлежность, регион проживания, индекс массы тела, КК, эпизоды ВТЭО в анамнезе, применение ингибиторов Р-гликопротеина, АСК или НПВП одновременно с антикоагулянтами не влияли на эффективность антикоагулянтной терапии. Аналогично эти же

показатели, а также геморрагические эпизоды в анамнезе не влияли на риск большого или любого кровотечения при использовании дабигатрана по сравнению с варфарином.

Анализ подгрупп также не выявил необходимости корректировать дозу дабигатрана в зависимости от демографических особенностей пациентов или характера сопутствующей терапии. Ранее лекарственные взаимодействия с дабигатраном были описаны только для ингибиторов Р-гликопротеина [109]. Хотя в обоих исследованиях всего 100 человек одновременно принимали дабигатран и ингибитор Р-гликопротеина, у них не было отмечено повышения риска кровотечений. Точно так же не обнаружили доказательств увеличения риска кровотечений при приеме дабигатрана у пациентов ≥ 75 лет, при КК 30–49 мл/мин или с геморрагическими эпизодами в анамнезе.

Ривароксабан — прямой селективный ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь и широким терапевтическим окном. Он демонстрирует прямую линейную зависимость доза—эффект, при этом всего треть препарата выводится почками в неизменном виде, что позволяет использовать ривароксабан при легкой и умеренной степени почечной недостаточности; не рекомендован при КК < 15 мл/мин. Показания к назначению: профилактика ВТЭО после ортопедических операций, профилактика кардиоэмболического инсульта и системных тромбоэмболий при неклапанной ФП, лечение и профилактика ВТЭО, ОКС в составе тройной АТТ.

Профилактика ВТЭО после ортопедических операций. Известны результаты четырех исследований с ривароксабаном, в которых приняли участие 12729 пациентов, подвергнутых эндопротезированию тазобедренного и коленного суставов. Во всех работах ривароксабан (10 мг 1 раз в сут.) сравнивали с эноксапарином (40 мг 1 раз в сут. или 30 мг каждые 12 ч подкожно). Объединенный анализ этих исследований [110] 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 в сут. Коррекции дозы у пожилых не требуется.

Неклапанная ФП. 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) [111] с участием 14 264 больных неклапанной ФП с высоким риском инсульта, в т.ч. 44% > 75 лет, сравнили варфарин (МНО 2,0–3,0) и ривароксабан — 20 мг 1 раз в сут.; 15 мг 1 раз в сут. при КК 15–49 мл/мин. Эффективность ривароксабана в предупреждении инсульта или системных эмболий не уступала таковой варфарина при сопоставимой частоте больших кровотечений вне зависимости от дозы [112]. В сравнении с варфарином на фоне лечения ривароксабаном зарегистрировано меньше внутричерепных и фатальных кровотечений, но больше ЖКК. Не выявлено ассоциаций между возрастом пациентов и частотой возникновения инсульта/системных эмболий, а также больших и клинически значимых малых кровотечений.

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО). Ривароксабан — первый из НОАК, изученный в качестве монотерапии без использования парентеральных антикоагулянтов для лечения острого эпизода ВТЭО. В исследованиях EINSTEIN-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) [113] и EINSTEIN-PE (Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism) [114] у больных ТГВ и ТЭЛА, соответственно, сравнили ривароксабан (15 мг 2 раза в сут. в течение первых 3 нед., далее 20 мг 1 раз в сут.) и стандартную терапию — короткий курс эноксапарина с последующим приемом 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 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.

ОКС. В настоящее время известны результаты 6 исследований с пятью НОАК, в которых изучили возможности применения тройной АТТ (АСК + ингибитор P_2Y_{12} -рецепторов + ПОАК) при ОКС. Результаты исследований с дабигатраном, апиксабаном и дарексабаном продемонстрировали недопустимое увеличение риска геморрагических осложнений, что, предположительно, было связано с неудачным выбором дозировок НОАК. Исследование с ксимелагатраном имело позитивный результат, однако препарат был отозван с рынка из-за гепатотоксичности. И только 2 исследования с ривароксабаном оказались успешными. В первом из них — ATLAS ACS TIMI 46 (Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome—Thrombolysis

In Myocardial Infarction 46) [115] — отобрали 2 дозы ривароксабана (2,5 и 5 мг 2 раза в сут.) для дальнейшего изучения у больных ОКС в исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51.

В исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 [116] участвовали 15526 больных с ОКС (как \uparrow ST, так и \downarrow ST) без инсульта/ТИА в анамнезе, получавших ДАТТ и не имевших показаний к длительному применению высоких (лечебных) доз антикоагулянтов. В дополнение к ДАТТ назначали ривароксабан 2,5 мг или 5 мг 2 раза в сут. или плацебо в среднем на 13 мес. По сравнению с плацебо ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в 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 $>$ и <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 этого исследования ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сут. в дополнение к ДАТТ (АСК и клопидогрел) был одобрен для лечения больных с 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, Европейского общества кардиологов и согласился с оценкой результатов исследования, данной европейскими экспертами о возможности назначения ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в 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 до 1 года [117].

Апиксабан — прямой ингибитор фактора Ха, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента; он ингибирует как свободный, так и связанный фактор Ха, а также активность протромбиназы. Обладает достаточно высокой биодоступностью ($>50\%$) при приеме *per os*. Максимальная концентрация в плазме достигается уже через 3-4 ч; период полувыведения составляет 12 ч. Апиксабан выводится из организма печенью и почками, но поскольку почечная экскреция составляет всего 25% от общего клиренса, то его применение возможно у пациентов с почечной недостаточностью; не рекомендуется при КК <15 мл/мин. Показания к назначению: профилактика ВТЭО после ортопедических операций, профилактика кардиоэмболического инсульта и системных тромбоэмболий при неклапанной ФП, лечение и профилактика ВТЭО.

Профилактика ВТЭО после ортопедических операций. В исследованиях ADVANCE-2 (Study of an Investigational Drug for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Knee Replacement Surgery) и ADVANCE-3 (Apixaban Dosed Orally Versus Anticoagulation With Injectable Enoxaparin to Prevent Venous Thromboembolism) с участием 8464 пациентов после эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов сравнили апиксабан (2,5 мг 2 раза в сут.) и эноксапарин (40 мг 1 раз в сут. подкожно) [118]. Длительность профилактики составила в среднем 12 и 35 сут. 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 в сут. оказался эффективнее эноксапарина в профилактике ВТЭО после ортопедических операций без увеличения риска геморрагических осложнений.

Неклапанная ФП. В исследовании ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [119] участвовали 18201 пациентов с неклапанной ФП, из них ~30% в возрасте ≥ 75 лет. Апиксабан 5 мг 2 раза в сут. сравнили с варфарином при МНО 2,0-3,0; медиана длительности лечения составила 1,8 г. У части пациентов использовали апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза, который назначали при наличии как минимум двух критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин сыворотки ≥ 133 мкмоль/л; КК <25 мл/мин и креатинин сыворотки ≥ 221 мкмоль/л являлись критериями исключения. Апиксабан в дозе 5 мг превосходил варфарин в предупреждении инсульта/системной

эмболии, значительно реже вызывал большие вне- или внутричерепные кровотечения и приводил к меньшей смертности во всех возрастных группах. Похожие результаты были получены для 13% пациентов в возрасте ≥ 80 лет [120]. Частота ЖКК при приеме апиксабана была сопоставима с таковой для варфарина. Преимущества апиксабана в снижении риска больших кровотечений были особенно выражены у пациентов с нарушением функции почек [121].

В исследование AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) [122] включили 5599 пациентов с ФП и наличием противопоказаний для назначения варфарина или отказавшихся от лечения этим препаратом. Апиксабан 5 мг 2 раза в сут. сравнили с АСК 81-324 мг/сут. Исследование было прекращено досрочно из-за очевидных преимуществ апиксабана: по сравнению с АСК снижение риска инсульта/системной эмболии 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.

ВТЭО. В исследовании AMPLIFY (Efficacy and Safety Study of Apixaban for Extended Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism) [123] у 5 400 больных с острым эпизодом ВТЭО апиксабан, как и ривароксабан, был использован в качестве единственного антикоагулянта без парентеральной поддержки. Апиксабан 10 мг 2 раза в сут. в первые 7 сут, затем 5 мг 2 раза в сут. сравнили со стандартной терапией эноксапарином и варфарином при МНО 2,0-3,0; длительность лечения составила 6 мес. Монотерапия апиксабаном была столь же эффективна, как и стандартное лечение эноксапарином и варфарином при МНО 2,0-3,0, но при этом более безопасна и ассоциировалась со снижением риска больших кровотечений на 69%. Эффективность и безопасность апиксабана были подтверждены у больных ≥ 75 лет.

Рекомендации

- Пожилым пациентам с неклапанной ФП и КК > 30 мл/мин предпочтительно назначать НОАК, нежели варфарин.
- Дозы НОАК зависят от возраста и функции почек (таблица 7).
- При назначении НОАК следует регулярно контролировать функцию почек.
- Апиксабан и ривароксабан не рекомендуются при КК < 15 мл/мин, дабигатран — при КК < 30 мл/мин.
- При нарушении функции почек (КК < 30 мл/мин) препаратом выбора является варфарин.

- При использовании варфарина у пожилых пациентов могут потребоваться более низкие дозы для достижения целевых значений МНО и более частый контроль МНО. Целевые значения МНО при лечении варфарином составляют 2,0-3,0 независимо от возраста; все показания, за исключением профилактики тромбоэмболий у больных с искусственными клапанами сердца.

- При лечении ВТЭО коррекции дозы НОАК в зависимости от возраста не требуется.

- Назначение ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сут. в дополнение к ДАТТ (АСК и клопидогрел) на срок до 1 г может быть рассмотрено с осторожностью у отдельных больных с ОКС без инсульта или ТИА в анамнезе, с низким риском кровотечения и высоким риском ишемических событий.

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. Основным механизмом 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, тенектоплаза, 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 8.

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

Первые наблюдения в отношении возраст-зависимой эффективности ТЛТ с использованием данных 58600 пациентов, включенных в 9 рандомизированных исследований, подтвердили преи-

Таблица 8

Рекомендации по ТЛТ у лиц пожилого возраста

ЛС	Доза	Коррекция дозы у пожилых	Коррекция дозы при нарушении функции почек
Стрептокиназа	1,5 млн ЕД (в/в болюс 250 тыс. ЕД + инфузия 1,25 млн ЕД) в течение 60 мин (ОКС↑ST) В/в инфузия 250 тыс. ЕД в течение 30 мин, затем 100 тыс. ЕД/ч в течение 24-72 ч (ТЭЛА) В/в инфузия 250-500 тыс. ЕД за 20 мин, затем 1-1,5 млн ЕД за 10 ч (тромбоз искусственных клапанов сердца)	Не требуется	Не требуется
Альтеплаза	В/в болюс 15 мг, затем инфузия 0,75 мг/кг (максимально 50 мг) в течение 30 мин, затем инфузия 0,5 мг/кг (максимально 35 мг) в течение 60 мин (ОКС↑ST) В/в болюс 10 мг за 1-2 мин, затем инфузия 90 мг в течение 2 ч (ТЭЛА) В/в болюс 10 мг за 1-2 мин, затем инфузия 90 мг в течение 90 мин (тромбоз искусственных клапанов сердца) Индивидуальное дозирование по массе тела (максимально 90 мг) в/в болюс за 1 мин + инфузия в течение 1 ч (ишемический инсульт)	Не требуется	Не требуется
Тенектеплаза	В/в болюс в зависимости от веса (30-50 мг) (ОКС↑ST, ТЭЛА)	С осторожностью у лиц ≥75 лет [IIb A] У больных ОКС↑ST ≥75 лет, для которых выбрана фармако-инвазивная стратегия, рекомендовано снижение дозы на 50% [I B]	Не требуется
Проурокиназа	В/в болюс 2 млн ЕД, затем 4 млн ЕД в течение 60 мин (ОКС↑ST, ТЭЛА)	Не требуется	Не требуется

Примечание: в/в — внутривенный; в квадратных скобках указаны класс рекомендаций и уровень доказательности.

мушество ТЛТ у пожилых людей [124]. Показано, что в течение первых 35 сут. после ОКС применение ТЛТ спасает 1 жизнь на 100 пролеченных пациентов ≥75 лет. Тем не менее, из-за небольшого числа пациентов пожилого возраста в этих исследованиях это 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 [125].

В настоящее время наиболее оптимальной реперфузионной стратегией при ОКС↑ST является первичное ЧКВ, которое у пожилых пациентов является относительно безопасным. В рандомизированных исследованиях было установлено превосходство первичного ЧКВ над ТЛТ [126]. Современные исследования также продемонстрировали преимущество первичного ЧКВ у пожилых в отношении

комбинированной конечной точки, включавшей смерть, повторный ИМ и инсульт [127, 128]. Хотя первичное ЧКВ и является предпочтительным методом лечения ОКС↑ST, но при отсутствии возможности его выполнения в течение 1 ч от момента первого медицинского контакта у пожилых пациентов с длительностью симптомов не более 3 ч может быть выполнена ТЛТ. Было показано, что сочетание фармакологической и инвазивной стратегий — в/в болюс тенектеплазы с последующей ангиографией в течение 6-24 ч или экстренная ангиография при неэффективности ТЛТ, может быть столь же эффективно, как и первичное ЧКВ [129]. При выборе фармако-инвазивной стратегии у пожилых пациентов ≥75 лет для снижения риска внутричерепного кровотечения следует уменьшить дозу тромболитика на 50% и не использовать нагрузочную дозу клопидогрела перед ТЛТ [130]. Также пациентам ≥75 лет не следует вводить болюс НМГ на фоне ТЛТ; доза эноксапарина после ТЛТ должна быть снижена с 1 до 0,75 мг/кг (1 или 2 раза в сут. в зависимости от функции почек) [131, 132].

ВТЭО. 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 [133]. Исключением является проведение ТЛТ при первичном тромбозе подвздошной вены (болезнь Педжетта-Шреттера).

Для решения вопроса о необходимости ТЛТ у больных ТЭЛА следует оценить 30-суточный 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 легочной гипертензии — систолическое давление в легочной артерии ≥ 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 внутривенно; введение в легочную артерию не имеет преимуществ. Наилучшие результаты достигаются при проведении ТЛТ в первые 72 ч от момента эмболизации легочного сосудистого русла. Тем не менее, эффект от ТЛТ можно ожидать в первые 14 сут. заболевания [133].

Нужно отметить, что целесообразность ТЛТ у больных ТЭЛА промежуточного риска окончательно не ясна, поскольку геморрагические осложнения могут нивелировать эффект ТЛТ. Об этом свидетельствуют результаты исследования PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis) [134], в котором 1006 больных с ТЭЛА промежуточного риска были рандомизированы для лечения теноктеплазой — внутривенный болюс 30-50 мг в зависимости от массы тела, или плацебо с последующим наблюдением в течение 180 сут. 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 внемозговых кровотечений — 6,3% vs 1,2% в группе плацебо ($p<0,001$) и инсульта — 12 случаев vs 1 случая, соответственно ($p=0,03$). Риск внемозгового кровотечения ока-

зался значительно выше у пациентов ≥ 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 ≥ 75 лет. Таким образом, исследование PEITHO показало, что у больных с ТЭЛА промежуточного риска теноктеплаза снижает риск декомпенсации гемодинамических параметров, но не смерти, ценой увеличения частоты внемозговых кровотечений и инсультов; у пациентов ≥ 75 лет риск внемозгового кровотечения чрезвычайно высок и значительно превосходит эффективность ТЛТ, поэтому к проведению ТЛТ у пожилых пациентов с ТЭЛА следует подходить с особой осторожностью.

Ишемический инсульт. Эффективность и безопасность системного тромболизиса 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) [1A] и Американской инсультной ассоциации (ASA) [1B], 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) [135], формально пожилой возраст не является противопоказанием для ТЛТ. Однако, по мнению российских экспертов, у пациентов >80 лет ТЛТ следует применять с осторожностью, а вопрос о возможности ее проведения необходимо решать индивидуально, с учетом предполагаемого риска.

По результатам наблюдательных исследований, исходы ТЛТ у пациентов ≥ 80 лет в целом менее благоприятны, чем в других возрастных группах, однако исходы инсульта при использовании ТЛТ лучше, чем при отсутствии реперфузионного лечения. Например, в ретроспективном исследовании [136] у пациентов ≥ 80 лет, получивших ТЛТ ($n=204$), общая смертность в течение 24 ч и 3 мес. была достоверно ниже, чем у пациентов ≥ 80 лет без ТЛТ ($n=200$). Однако она оказалась выше по сравнению с пациентами <80 лет, получившими ТЛТ ($n=200$). В другом ретроспективном исследовании [137] с участием 512 пациентов, из них 13% в возрасте ≥ 80 лет, получивших ТЛТ, напротив, показатели общей смертности, частоты геморрагической трансформации зоны инсульта и сохранения благоприятного функционального статуса практически не различались у пациентов $>$ и <80 лет.

Имеется опыт проведения ТЛТ и у пациентов с ишемическим инсультом >90 лет. В небольшом,

ретроспективном исследовании [138] с участием 78 пациентов ≥ 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 [139]: $n=35708$, из них 2585 человек в возрасте ≥ 90 лет, риск внутричерепного кровотечения при ТЛТ у пациентов ≥ 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 выполнения ТЛТ у лиц ≥ 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 организованные рандомизированные, проспективные исследования по изучению эффективности и безопасности ТЛТ у пациентов с ишемическим инсультом в возрасте ≥ 80 лет отсутствуют.

Таким образом, решение о возможности ТЛТ у пациентов с ишемическим инсультом в возрасте ≥ 80 лет следует принимать взвешенно и осторожно, с учетом предполагаемого риска. Дозирование тромболитика (альтеплазы) 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 внутривенно болюсом в течение 1 мин. Основная доза препарата (90% дозы) вводится медленно при помощи шприцевого дозатора или инфузомата в течение 1 ч после введения болюса. Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется.

Рекомендации

- У пожилых пациентов с ОКС \uparrow ST ТЛТ является относительно эффективным методом лечения при условии, что своевременное проведение первичного ЧКВ не представляется возможным, но сопровождается более высоким риском кровотечения. С осторожностью следует дополнительно применять антикоагулянты и клопидогрел.
- Коррекция дозы тромболитических препаратов в зависимости от возраста и функции почек не требуется.
- У больных с ОКС \uparrow ST ≥ 75 лет, для которых выбрана фармако-инвазивная стратегия, рекомендуется снижать дозу теноктеплазы на 50%.
- 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 ≥ 75 лет и индивидуально оценивать соотношение риск/польза ТЛТ.

Особенности АТТ при возраст-ассоциированных заболеваниях и состояниях

Синдром старческой астении

Синдром старческой астении 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 резервов организма. Он характеризуется утратой способности к самообслуживанию, развитием зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни и ухудшением прогноза. Синдром старческой астении включает 5 компонентов:

- потеря веса (саркопения);
- снижение силы кисти по данным динамометрии;
- выраженная слабость и повышенная утомляемость;
- снижение скорости передвижения;
- значительное снижение физической активности.

Синдром старческой астении диагностируют при наличии ≥ 3 признаков [140].

Наличие этого синдрома у лиц пожилого и старческого возрастов повышает риск заболеваемости и смертности [140, 141]. Синдром старческой астении, подобно возрасту, увеличивает риск развития как тромбоза, так и кровотечения [142]. Физиологической основой этого синдрома являются длительная активация системы гемостаза и провоспалительный статус. В исследовании с участием 4735 человек в возрасте ≥ 65 лет без ССЗ было показано, что синдром старческой астении ассоциируется с повышенным содержанием в крови С-реактивного белка, фибриногена, фактора VIII и D-димера [143].

При этом исследования показали, что пациенты с неклапанной ФП и синдромом старческой астении реже получают варфарин, чем те же пациенты без синдрома старческой астении. В одной из работ [144] наличие у пожилых пациентов таких факторов, как высокий риск падений, нарушение когнитивной функции, геморрагические осложнения в анамнезе, множество сопутствующих заболеваний и снижение приверженности лечению, отрицательно коррелировало с частотой назначения варфарина. В другом исследовании [145] выявили, что в период госпитализации доля пациентов с синдромом старческой астении, которым назначают варфарин, снижается на 10,7%, а количество больных без синдрома старческой астении, принимающих варфарин, увеличивается на 6,3%. Проспективное

6-месячное наблюдение за этими пациентами показало, что риск смерти и кардиоэмболического инсульта был выше у пациентов с синдромом старческой астении и составил 2,8 — 95% ДИ 1,2-6,5 ($p=0,01$) и 3,5 — 95% ДИ 1,0-12,0 ($p<0,05$), соответственно. При этом риск больших кровотечений у пациентов с синдромом старческой астении и без такового оказался сопоставим (ОР 1,35; $p=0,34$). Таким образом, синдром старческой астении не является значимым ФР больших кровотечений, но при этом увеличивает риск кардиоэмболического инсульта и смерти [146]. Наличие синдрома старческой астении не должно являться противопоказанием для назначения АТТ, а требует лишь более строгого контроля над лечением, а также коррекции или устранения ФР геморрагических осложнений.

Пациенты с синдромом старческой астении, как правило, имеют высокий риск падений. Однако и у таких пациентов риск инсульта преобладает над риском кровотечения. У пациентов с высоким риском падений и уровнем риска инсульта по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$ польза от лечения антикоагулянтами выше, чем риск внутричерепного кровотечения. Было рассчитано, что для того, чтобы риск развития геморрагического инсульта превысил выгоду от назначения варфарина, пациент должен упасть 295 раз в течение года [147]. Поэтому частые падения также не являются основанием для отказа от АТТ, но требуют 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 прием витамина Д.

Тем не менее, пациентам с частыми падениями и посттравматическим внутричерепным кровоизлиянием на фоне терапии антикоагулянтами их дальнейший прием не рекомендован. Следует избегать назначения антикоагулянтов пациентам с частыми падениями и низким риском тромбоэмболических осложнений. Учитывая, что по сравнению с варфаринотерапией НОАК ассоциируется с меньшим риском внутричерепного кровотечения — снижение риска на 33-69% в зависимости от препарата, в т.ч. посттравматического, пациентам с высоким риском падений предпочтительнее назначать НОАК [148].

Когнитивные нарушения

Пожилые пациенты с умеренными когнитивными расстройствами или деменцией часто не получают АТТ. Тем не менее, деменцию не следует рассматривать как абсолютное противопоказание для АТТ. При назначении АТТ следует принимать во внимание такие факторы, как тяжесть когнитивных расстройств, качество и предполагаемая продолжительность жизни, а также наличие хронических заболеваний. У пациентов с когнитивными

расстройствами, получающих АТТ, важно периодически оценивать эти факторы [149, 150]. Ухудшение когнитивной функции у больных, уже принимающих АВК, может быть связано с плохим контролем МНО, поэтому у таких пациентов препаратами выбора являются НОАК [150]. При назначении антикоагулянтов пациентам с деменцией следует обеспечить патронаж со стороны родственников или социальных работников, которые будут выдавать препарат и контролировать его прием.

ХБП

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 АТП должны быть скорректированы в зависимости от степени ее нарушения.

Перед началом АТТ следует обязательно оценить функцию почек. При ХБП I-II стадий (КК >60 мл/мин) АТП безопасны; при ХБП III стадии (КК 30-59 мл/мин) для многих из них требуется уменьшение дозы. Для четких рекомендаций по использованию АТТ у пациентов с ХБП IV-V стадий 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. Для вычисления КК принято использовать формулу Кокрофта-Голта, которая учитывает при расчете такие факторы, как возраст, пол, масса тела и уровень сывороточного креатинина. Вместо КК возможно определение скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD, которая учитывает возраст, пол, уровень сывороточного креатинина и расовую принадлежность.

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 сут. Дабигатран противопоказан при КК <30 мл/мин; апиксабан и ривароксабан — при КК <15 мл/мин.

У пациентов с синдромом старческой астении или при исходном снижении КК следует контролировать функцию почек, по крайней мере, 1 раз в 6-12 мес. [151-154]. При лечении НМГ и фондапаринуксом для обеспечения лучшего профиля безопасности возможен контроль уровня анти-Ха.

Анемия и тромбоцитопения

Анемия и тромбоцитопения ассоциируются с повышенным риском кровотечений [152, 155], поэтому до назначения АТТ следует обязательно проконтролировать общий анализ крови. Антикоагулянты, как правило, противопоказаны при количестве тромбоцитов $<100 \cdot 10^9/\text{л}$; у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, $<50 \cdot 10^9/\text{л}$. В клинические исследования с участием НОАК включали больных ФП с уровнем гемоглобина >10 г/дл и количеством тромбоцитов $>90 \cdot 10^9/\text{л}$ [156] и $>100 \cdot 10^9/\text{л}$ [99, 122], поэтому у пациентов с количеством тромбоцитов $>100 \cdot 10^9/\text{л}$ ограничений для назначения антикоагулянтов нет.

Исследования показали, что у пациентов с ФП анемия является предиктором не только геморрагических, но и тромбоэмболических осложнений, а также смертности [157]. Анемия у пожилых — весьма распространенное состояние, обусловленное инволютивными изменениями со стороны желудочно-кишечного тракта, снижением аппетита, нарушением пережевывания пищи из-за проблем с зубами, неполноценным питанием, дефицитом витамина B_{12} и наличием хронических заболеваний. Анемия не является абсолютным противопоказанием для назначения антикоагулянтов; при ее наличии антикоагулянтная терапия возможна, но в процессе лечения необходимо тщательно контролировать показатели крови. При анемии легкой степени рекомендовано оценивать уровень гемоглобина и эритроцитов каждые 8-12 нед. в начале лечения антикоагулянтами, а затем каждые 6-12 мес. Если уровень гемоглобина остается стабильным, прием антикоагулянтов следует продолжать. При тяжелой анемии требуется активный поиск источника кровотечения или онкологического заболевания, как наиболее частой причины анемии, а также коррекция этого состояния — препараты железа, стимуляторы эритропоэза, гемотрансфузии. Решение о необходимости назначения или продолжения приема антикоагулянтов при тяжелой анемии принимается строго индивидуально в зависимости от риска тромботических и геморрагических осложнений; зачастую такие пациенты получают антикоагулянты по жизненным показаниям.

Высокий риск ЖКК

Пожилые пациенты, имеющие, как правило, множество хронических заболеваний и принимающие несколько ЛС одновременно, имеют высокий риск ЖКК, который увеличивается на фоне АТТ. Этот риск в 2 раза выше при сочетанном приеме АСК и АВК, чем на фоне монотерапии АВК [158, 159]. Мета-анализы исследований с участием НОАК продемонстрировали их превосходство над варфарином в отношении снижения риска инсульта, внутричерепных кровотечений и смертности при сопоставимом риске больших кровоте-

чений, но более высоком риске ЖКК [160]. В сравнении с варфарином дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сут. и ривароксабан 20 мг 1 раз в сут. повышают риск ЖКК, а у получавших дабигатран 110 мг 2 раза в сут. и апиксабан 5 мг 2 раза в сут. риск ЖКК сопоставим с таковым у леченных варфарином. По данным мета-анализа [161], наиболее низкий риск ЖКК среди всех НОАК имеет апиксабан. Если у пациента имеется высокий риск ЖКК или эпизод кровотечения в анамнезе, предпочтительнее назначать АВК со строгим поддержанием МНО в пределах терапевтического диапазона. В случае выбора НОАК доза будет зависеть от возраста (дабигатран, апиксабан), функции почек (все НОАК) и риска кровотечений. При этом следует избегать приема НПВП и антиагрегантов, а также алкоголя [162, 163].

Профилактика и лечение кровотечений у пожилых

Лица пожилого возраста, получающие АТТ, имеют высокий риск геморрагических осложнений. Поскольку смертность от кровотечений у них выше, чем у более молодых пациентов, то меры профилактики имеют первостепенное значение.

Профилактика кровотечений у пожилых, получающих АТТ:

- Оптимизация длительности ДАТТ или тройной АТТ. При ОКС продолжительность ДАТТ составляет 12 мес. независимо от тактики ведения. Частота кровотечений при использовании прасу-грела или тикагрелора в составе ДАТТ выше, чем при приеме клопидогрела, однако у лиц >75 лет лечение тикагрелором ассоциируется с более низкой смертностью по сравнению с клопидогрелом [47, 54, 164]. У стабильных пациентов, которым показана длительная терапия антикоагулянтами и необходимо выполнение ЧКВ, целесообразно снизить длительность ДАТТ за счет имплантации голометаллического стента. По прошествии 12 мес. независимо от типа стента такие пациенты могут получать монотерапию антикоагулянтами. Назначения тройной АТТ пожилым пациентам следует по возможности избегать. Существуют сведения, что отмена АСК у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений, получающих тройную АТТ, может сопровождаться значимым снижением частоты кровотечений [165].

- Избегать хирургических вмешательств, кроме, безусловно, показанных; перед вмешательством при необходимости отменять или снижать дозу АТП.

- При проведении ЧКВ использовать радиальный доступ вместо феморального при наличии соответствующего опыта у хирурга.

- Для снижения риска ЖКК назначать ИПП пациентам, получающим ДАТТ. При приеме клопи-

догрела рекомендуется использовать ИПП с низкой ингибирующей активностью СУРС19, например, пантопразол. Учитывая отсутствие рандомизированных исследований, пока не ясна целесообразность назначения ИПП пожилым пациентам, принимающим один АТП.

- Регулярный контроль 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.

- Избегать приема других лекарств, увеличивающих риск кровотечений, например, НПВП, и алкоголя.

- Более частый контроль МНО при лечении АВК.

- Профилактика падений.

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: ручную, 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 < 7 г/дл или гематокрита $< 25\%$. Для выбора оптимальной тактики ведения пациента с кровотечением необходимо знать механизм действия, период полужизни, путь элиминации и время последнего приема препарата, а также оценить функцию почек.

Прекращение и возобновление АТТ

Незначительные кровотечения или малоинвазивные вмешательства: стоматологические, дерматологические или эндоскопические операции, ЧКВ, не являются основанием для прекращения АТТ [166, 167]. 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 НОАК может быть возобновлена на 3, 6 или 12 сут. после малого, умеренного или большого ишемического инсульта, соответственно. После внутричерепного кровотечения рассматривать

вопрос о возобновлении АТТ следует с осторожностью, особенно при лобной локализации кровоизлияния. В данной ситуации альтернативой АТТ может быть окклюзия ушка левого предсердия [168, 169].

Заключение

В связи с увеличением продолжительности жизни и популяции лиц пожилого и старческого возрастов 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 АТТ ничем не обоснован, ведь сам по себе пожилой возраст не является противопоказанием для назначения АТТ.

Рутинное использование АТТ у лиц пожилого возраста ограничено недостаточной доказательной базой, поскольку к настоящему моменту выполнены лишь единичные исследования, организованные специально для пожилых пациентов. Во многих рандомизированных, клинических исследованиях 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, рандомизированные, клинические исследования с участием пожилых пациентов, поэтому представленный 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 АТТ для пожилого пациента в конкретной клинической ситуации и тем самым повысить эффективность и безопасность лечения.

Литература

- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J* 2013; 34: 3028-34.
- 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.
- Aronow WS. Approach to symptomatic coronary disease in the elderly: TIME to change? *Lancet* 2001; 358: 945-6.
- Mari D, Ogliari G, Castaldi D, et al. Hemostasis and ageing. *Immun Ageing* 2008; 5: 12.
- 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.
- Gleerup G, Winther K. The effect of ageing on platelet function and fibrinolytic activity. *Angiology* 1995; 46: 715-8.
- Wilkerson WR, Sane DC. Aging and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28: 555-68.
- 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.
- Ariens 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.
- 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.
- 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.
- Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk. *J Hypertens* 2012; 30 (suppl.): S3-8.
- Liochev SI. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging. *Free Radic Biol Med* 2013; 60: 1-4.
- Simmonds MJ, Meiselmeier HJ, Baskurt OK. Blood rheology and aging. *J Geriatr Cardiol* 2013; 10: 291-301.
- Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: implications for disease? *Exp Gerontol* 2005; 40: 650-9.
- Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 33-60.
- 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.
- Beaufre B, Morio B. Fat and protein redistribution with aging: metabolic considerations. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54 (Suppl. 3): S48-53.
- Grandison MK, Boudinot FD. Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 271-90.
- McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 163-84.
- 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. *JACC* 2012; 59: 1709-15.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the 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. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-962.
- Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2) (Suppl): e637S-68S.
- Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Clinical guidelines. Moscow, 2013: <http://cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii>. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Москва, 2013: <http://cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii>).
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-81.
- Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk for upper gastrointestinal complications. *BMC Med* 2006; 4: 22.
- Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *BMJ* 1995; 311: 222-6.
- Reid CM, Storey E, Wong TY, et al. Aspirin for the prevention of cognitive decline in the elderly: rationale and design of a neuro-vascular imaging study (ENVIS-ion). *BMC Neurol* 2012; 12: 3.
- 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.
- Nelson MR, Reid CM, Ames DA, et al. Feasibility of conducting a primary prevention trial of low-dose aspirin for major adverse cardiovascular events in older people in Australia: results from the ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) pilot study. *Med J Aust* 2008; 189: 105-9.
- 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.
- Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2373-83.
- 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.
- 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.
- 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.
- Steinhuyl SR, Berger PB, Mann JT III, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
- CAPRIE SC. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
- 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.
- 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.
- Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011; 32: 2922-32.
- Naverese EP, Andreotti F, Sculze V, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2015; 350: h1628.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; 33: 2569-619.
- Riesmeyer JS, Salazar DE, Weerakkody GJ, et al. Relationship between exposure to prasugrel active metabolite and clinical outcomes in the TRITON-TIMI 38 substudy. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 789-97.
- Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.

54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehili J, et al. Age-dependent effect of abciximab in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2006; 114: 2040-6.
61. Mak KH, Effron MB, Moliterno DJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists and their use in elderly patients. *Drugs Aging* 2000; 16: 179-87.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J, Meier P. Persantine-Aspirin Reinfarction Study. Part II. Secondary coronary prevention with persantin and aspirin. *JACC* 1986; 7: 251-69.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Schiele F. Fondaparinux and acute coronary syndromes: update on the OASIS 5-6 studies. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 179-87.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Kastrati A, Neumann FJ, Mehili J, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 359: 688-96.
81. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2218-30.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203-16.
86. 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. *JACC* 2009; 53: 1021-30.
87. 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.
88. Nairroz 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate — a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116-27.
96. Eriksson B, 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.
97. Eriksson B, 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.
98. 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.
99. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
100. 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.
101. 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.
102. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation*, published online October 30, 2014, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061.
103. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1662-71.

104. Hernandez I, Zhang Y. Comparing Stroke and Bleeding with Rivaroxaban and Dabigatran in Atrial Fibrillation: Analysis of the US Medicare Part D Data. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016 Sep 14. doi 10.1007/s40256-016-0189-9.
105. Nielsen PB, Skjoth F, Sogaard M, et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017; 356: j510.
106. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014; 129: 961-70.
107. 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.
108. 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.
109. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 956-67.
110. 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 Haemostasis* 2011; 105: 444-53.
111. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
112. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387-94.
113. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-510.
114. 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.
115. 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.
116. Mega JL, Braunwald E, Wiwott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9-19.
117. Advisory council: Ruda MY, Syrkina 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. Russian (Экспертный совет: Руда М.Я., Сыркин А.Л., Панченко Е.П. и др. Резюме совета экспертов, посвященного обсуждению значения препарата ривароксабан в лечении больных, переживших острый коронарный синдром. Атеротромбоз 2015; 2: 86-94).
118. 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.
119. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
120. 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.
121. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33: 2821-30.
122. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011; 364: 806-17.
123. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808.
124. 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: 311-22.
125. Verheugt FW. The early risk of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: incidence, mechanisms and possible prevention. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 103-8.
126. 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.
127. de Boer MJ, Ottavanger 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. *JACC* 2002; 39: 1723-8.
128. 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.
129. 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.
130. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
131. 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.
132. 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.
133. Russian clinical guidelines about diagnostics, treatment and prophylaxis of venous thromboembolic complications. *Phlebology* 2010; 4 (1): 4-37. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболии. Флебология 2010; 4 (1): 4-37).
134. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370: 1402-11.
135. The Russian clinical guidelines about performing thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. Moscow 2015: mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/86.html. Russian (Российские клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Москва 2015: mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/86.html).
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. Bales CW, Ritchie CS. Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 309-23.
142. Hubbard RE, Andrew MK, Rockwood K. Effect of parental age at birth on the accumulation of deficits, frailty and survival in older adults. *Age Ageing* 2009; 38: 380-5.
143. 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.
144. Bajorek BV, Krass I, Ogle SJ, et al. Optimizing the use of antithrombotic therapy for atrial fibrillation in older people: a pharmacist-led multidisciplinary intervention. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1912-20.
145. Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation: physicians' fears often unfounded. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1580-6.
146. 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.
147. 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.
148. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *ROCKET AF Steering Committee and Investigators Stroke* 2014; 45: 1304-12.
149. 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.
150. 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.
151. Tavassoli N, Perrin A, Bérard E, et al. Factors associated with under treatment of atrial fibrillation in geriatric outpatients with Alzheimer disease. *REAL.FR Group. Am J Cardiovasc Drugs* 2013; 13: 425-33.
152. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Eur Heart J* 2012; 33: 2719-47.
153. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130: 2071-104.

154. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al.; Advisors: Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; Aug 31.
155. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, et al. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (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 Investigators. JACC* 2014; 63: 891-900.
156. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *ROCKET AF Investigators. N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
157. 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.
158. Yamada Y, Eto M, Yamamoto H, et al. Gastrointestinal hemorrhage and antithrombotic drug use in geriatric patients. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 751-2.
159. Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology* 2014; 147: 784-92.
160. 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.
161. 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.
162. Abraham NS, Castillo DL. Novel anticoagulants: bleeding risk and management strategies. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 676-83.
163. Holster IL, Hunfeld NG, Kuipers EJ, et al. On the treatment of new oral anticoagulant-associated gastrointestinal hemorrhage. *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22: 229-31.
164. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57.
165. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107-15.
166. 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. *JACCARDIOL* 2014; 64: 319-27.
167. 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.
168. Flynn R, Doney A. Antithrombotic medicines following intracerebral haemorrhage: where's the evidence? *Ther Adv Drug Saf* 2011; 2: 205-11.
169. Andreotti F, Crea F. Defining the role of left atrial appendage closure in atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66: 79-82.