

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Подходы к антитромботической терапии у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий

Елена Андреевна Ушкалова*, Сергей Кенсаринович Зырянов,
Екатерина Владимировна Думченко

Российский университет дружбы народов. Россия 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Пожилой возраст – наиболее важный и независимый фактор риска развития фибрилляции предсердий (ФП). Доля больных с ФП в возрасте 65-85 лет достигает 70%, а средний возраст пациентов с ФП составляет 75 лет. Антитромботическая терапия у пожилых затруднена в силу ряда причин. С одной стороны, у пожилых повышен риск развития системной эмболии и инсульта, а также фатальных исходов инсульта по сравнению с более молодыми пациентами. С другой стороны, у пожилых пациентов повышен риск кровотечений. Кроме того, они страдают сопутствующими заболеваниями и получают препараты, которые могут вступать во взаимодействия с антитромботическими средствами. В статье обсуждаются шкалы, применяемые для оценки риска тромбоемболических и геморрагических осложнений и общие подходы к антитромботической терапии у пожилых пациентов.

Ключевые слова: антитромботическая терапия, фибрилляция предсердий, пожилые, оценка риска тромбоемболических и геморрагических осложнений.

Для цитирования: Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Думченко Е.В. Подходы к антитромботической терапии у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):275-283. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-275-283>

Approaches to Antithrombotic Therapy in Elderly Patients with Atrial Fibrillation

Elena A. Ushkalova*, Sergei K. Zyryanov, Ekaterina V. Dumchenko

People's Friendship University of Russia. Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Advanced age is the most important and independent risk factor for the development of atrial fibrillation (AF). The proportion of patients with AF at the age of 65-85 years reaches 70%, and average age of patients with AF is 75 years. Antithrombotic therapy of AF in the elderly is challenging for several reasons. On the one hand, elderly patients are at an increased risk of systemic embolism and stroke and fatal outcomes of stroke are higher in the elderly compared with these in the younger patients. On the other hand, elderly are at an increased risk of bleeding. In addition, they have important comorbidities and are treated with drugs that can interact with antithrombotic agents. The article discusses tools used to assess risks of thromboembolic and hemorrhagic complications and general approaches to antithrombotic treatment of elderly patients.

Keywords: antithrombotic therapy, atrial fibrillation, elderly, assessment of risk of thromboembolic and hemorrhagic complications.

For citation: Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Dumchenko E.V. Approaches to Antithrombotic Therapy in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):275-283. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-275-283

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): eushk@yandex.ru

Received / Поступила: 30.11.2016

Accepted / Принята в печать: 19.12.2016

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – самый часто встречающийся вид сердечной аритмии, распространенность которой значительно увеличивается с возрастом. Согласно данным эпидемиологических исследований у лиц старше 80 лет она достигает 15-20% по сравнению с <0,1% у лиц моложе 40 лет [1,2]. Возможно, что реальная распространенность ФП еще выше, так как методы, применяемые в эпидемиологических исследованиях, недостаточно выявляют пароксизмальную форму ФП [3].

По данным Фремингемского исследования распространенность и частота ФП удваиваются каждое десятилетие после 50 лет [4]. Например, среди мужчин 75-79 лет распространенность ФП в 2 раза превышает таковую среди мужчин в возрасте 65-69 лет и в 5 раз – в возрасте 55-59 лет [5]. Доля лиц 65-85 лет среди пациентов с ФП достигает 70%, а средний возраст больных составляет 75 лет [6,7]. В связи с постарением населения встречаемость ФП продолжает расти – если в 1990 г. она составляла в мире 60,7 на 100000 человек-лет среди мужчин и 43,8 – среди женщин, то в

2010 г. эти показатели составили 77,5 и 59,5, соответственно, причем в экономически развитых странах они были выше средних [5]. У лиц в возрасте ≥ 80 лет частота ФП достигает 20,7/1000 населения в год [8, 9]. К 2060 г. в странах Европы и Северной Америки прогнозируется увеличение числа пациентов с ФП в 2-3 раза [10].

В России распространенность ФП в общей популяции составляет 3,2-5,7 на 1000 населения, максимальная (19,7 на 1000 пациентов) – в возрастной группе 70-79 лет [11].

Смертность больных с ФП увеличилась в мире в период с 1990 г. по 2010 г. в 2 раза среди мужчин, и в 1,9 раза – среди женщин [5].

Факторы риска развития фибрилляции предсердий в пожилом возрасте

Валидизированные факторы риска развития ФП в пожилом возрасте представлены в табл. 1. Наиболее важным и независимым фактором риска является сам пожилой возраст [11]. Старение сопровождается дилатацией предсердия вследствие снижения эластичности стенки левого желудочка, расширением легочных вен, фиброзом ткани предсердий, постепенной потерей мышечных волокон и накоплением генетических мутаций в митохондриальной ДНК предсердий [12]. Возрастные структурные, клеточные и молекулярные изменения вызывают электрофизиологическое и структурное ремоделирование предсердия, предрасполагающее к развитию ФП. Кроме того, в пожилом возрасте значительно увеличивается распространенность сопутствующих заболеваний, являющихся факторами риска развития ФП. Однако выявленное в Фремингемском исследовании удвоение частоты ФП с каждым десятилетием жизни после 50 лет не зависело от наличия коморбидности [4].

Важным фактором риска является сердечная недостаточность. Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы одновременно предрасполагают к развитию как ФП, так и хронической сердечной недоста-

Table 1. Validated risk factors for AF in old age [adapted from 12]

Таблица 1. Валидизированные факторы риска развития ФП в пожилом возрасте [адаптировано из 12]

Факторы риска	Отношение рисков
Возраст	1,03-5,9 в год
Мужской пол	1,5-2,7
Хроническая сердечная недостаточность	1,4-7,7
Клапанная болезнь сердца	1,8-3,2
Артериальная гипертензия	1,1-2,7
Сахарный диабет	1,4-2,2
Инфаркт миокарда	1,4-2,6
Генетические факторы	1,1-1,9

точности (ХСН). Кроме того, ФП способствует развитию ХСН, а ХСН – развитию ФП, что в итоге приводит к формированию порочного круга [13]. Риск развития ХСН у пациентов с ФП повышен в 3 раза по сравнению с лицами без данного заболевания [14], а распространенность ФП среди больных с ХСН возрастает по мере увеличения тяжести последней, и составляет у пациентов с I классом ХСН по Нью-Йоркской классификации 4-5%, с II-III классом – 10-27%, IV классом – 50% [15, 16]. В Фремингемском исследовании ФП являлась причиной 14% смертей, возникающих в первые несколько мес после установления диагноза ХСН [17].

Риск развития ФП также повышается у пожилых больных с артериальной гипертензией (АГ), заболеваниями сердечных клапанов, сахарным диабетом и перенесших инфаркт миокарда. Валидизированным фактором риска является мужской пол, однако в связи с большей продолжительностью жизни у женщин среди самых пожилых больных преобладают лица женского пола [6].

К факторам риска, требующим дальнейшей валидации, относятся ожирение, синдром обструктивного апноэ сна, субклинический гипертиреоз, хроническое обструктивное заболевание легких, хроническая болезнь почек, воспаление, повышенное потребление алкоголя и некоторые другие [12, 18].

Особенности клинических проявлений и течения фибрилляции предсердий у пожилых

У пожилых пациентов значительно чаще, чем у лиц среднего возраста встречается постоянная, а не пароксизмальная форма ФП, которая в 25-40% случаев имеет «немое» (бессимптомное или субклиническое) течение [19, 20] и проявляется повышенной утомляемостью, ухудшением сердечной недостаточности и/или стенокардии, развитием инсульта [12]. Диагноз ФП часто устанавливается пожилым людям случайно при обследовании по другому поводу, например, ХСН или тромбоэмболических осложнений [13].

Осложнения ФП в пожилом возрасте возникают чаще, чем в среднем, отличаются большей тяжестью и чаще приводят к летальным исходам [21]. Самыми распространенными среди них являются инсульт и симптоматическая ХСН [13]. К факторам, ассоциирующимся с наиболее высоким риском развития инсульта у больных ФП, относятся тромбоэмболия в анамнезе (инсульт, транзиторная ишемическая атака [ТИА] или системная эмболия), а также ревматический стеноз митрального клапана [22]. Риск развития инсульта при ФП колеблется от менее 1% до более 18% в год и зависит от формы заболевания (пароксизмальная, персистирующая или постоянная) и наличия факторов риска [23].

Значение возраста в качестве независимого фактора риска развития инсульта при ФП было подтверждено

в 12 из 17 целенаправленных исследований [24]. Обобщенные результаты 5 РКИ предполагают, что относительный риск инсульта у больных ФП повышается с каждым десятилетием жизни в 1,5 раза [25]. Риск инсульта и системной эмболии резко возрастает после 75 лет [26]. У лиц в возрасте 65-74 лет без дополнительных факторов риска частота инсульта составляет около 2% в год [76], ≥75 лет – превышает 4% в год, достигает 24% в возрасте 80-89 лет, и 35% – старше 90 лет по сравнению с 1,5% у пациентов 50-59 лет [2,14,15,28]. С возрастом также повышается риск кровотечений и летальных исходов [26]. 80% инсультов у пациентов пожилого возраста являются ишемическими и 20% – геморрагическими [27].

Возраст ≥75 лет считается более неблагоприятным прогностическим фактором при ФП с точки зрения развития инсульта и смертности, чем АГ, сахарный диабет или ХСН [1, 28], а смертность в этой возрастной группе составляет 18,2% [29]. Значение возраста ≥75 в качестве одного из самых важных факторов риска развития инсульта отражено и в самой широко применяемой шкале для оценки риска тромбоэмболических осложнений CHA₂DS₂-VASc, где ему присвоено 2 балла (табл. 2).

Наряду с возрастом важным фактором развития инсульта у пожилых является коморбидность, особенно, инсульт или ТИА в анамнезе, АГ и СД [25]. Абсолютный риск развития инсульта у больных ФП, не получающих анти тромботическую терапию, имеющих в анамнезе инсульт или ТИА, составляет 6-9% в год, АГ – 1,5-3%, СД – 2-3,5% [25]. Риск возникновения инсульта также повышается (в 1,49 раза) у пациентов с ФП, перенесших внутримозговое кровоизлияние [23].

Мощным предиктором развития инсульта и системной эмболии при неклапанной ФП является нарушение функции почек, которое часто встречается у пациентов пожилого и, особенно, старческого возраста [30, 31]. При снижении клиренса креатинина на 10 мл/мин риск развития инсульта повышается на 12% [31], а наличие хронической болезни почек, согласно результатам мета-анализа 19 исследований, ассоциируется почти с 50%-ным повышением риска тромбоэмболии [30]. Почечная недостаточность повышает риск как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений у пациентов с ФП [32] и является независимым фактором риска развития внутримозгового кровоизлияния [23]. Этот риск еще в большей степени повышается, ко-

Table 2. Scales for assessing the risk of thromboembolic complications in patients with AF [39, 46]
Таблица 2. Шкалы для оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных ФП [39, 46]

Шкала оценки риска инсульта у больных с ФП (CHADS ₂)		Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с ФП (CHA ₂ DS ₂ -VASc)		Шкала оценки риска инсульта ATRIA	
Факторы риска	Баллы	Факторы риска	Баллы	Баллы	
				у пациентов без инсульта в анамнезе	у пациентов с инсультом в анамнезе
Инсульт/ТИА в анамнезе	2	Инсульт/ТИА в анамнезе/ Тромбоэмболия	2	Возраст ≥85	6 9
Возраст >75 лет	1	Возраст 65-74 лет	1	Возраст 75-84	5 7
Артериальная гипертензия	1	Возраст >75 лет	2	Возраст 65-74 лет	3 7
Сахарный диабет	1	Артериальная гипертензия	1	Возраст <65 лет	0 8
ХСН	1	Сахарный диабет	1	Женский пол	1 1
		Застойная сердечная недостаточность/ дисфункция ЛЖ (в частности, ФВ ≤40%)	1	Сахарный диабет	1 1
		Сосудистое заболевание	1	ХСН	1 1
		Женский пол	1	Артериальная гипертензия	1 1
				Протеинурия	1 1
				СКФ <45 или КСПН	1 1

ФП - фибрилляция предсердий, ТИА - транзиторная ишемическая атака, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ - левый желудочек, ФВ - фракция выброса, СКФ - скорость клубочковой фильтрации, КСПН - конечная стадия почечной недостаточности

гда почечная недостаточность сочетается с другими гериатрическими симптомами, в частности, с анемией [33]. С другой стороны, анемия является фактором риска развития кровотечения у больных ФП и ассоциируется с увеличением смертности [34].

Синдром «хрупкости», характерный для гериатрических больных, с одной стороны, повышает риск развития инсульта и смерти при отсутствии антиромботической терапии, с другой стороны, ассоциируется с повышенным риском развития кровотечений на фоне лечения антикоагулянтами [35].

В свою очередь, сама ФП способствует развитию гериатрических синдромов. У лиц пожилого возраста она является независимым фактором риска падений [36], которые в этой группе пациентов сопряжены с более серьезными последствиями, чем у молодых, и чаще приводят к серьезным травмам и внутричерепным кровотечениям на фоне антиромботической терапии [37].

ФП также является фактором риска снижения когнитивных функций и развития деменции [38]. По сравнению с пациентами с синусовым ритмом риск когнитивных нарушений у больных ФП повышается в 1,7-3,3 раза, риск деменции – в 2-3 раза. Это может быть связано с присутствием у этих больных других сердечно-сосудистых факторов риска (например, АГ, СД, ожирения, гиперхолестеринемии или курения), которые одновременно способствуют развитию ФП, инсульта и деменции [35]. Когнитивные расстройства, ухудшающие приверженность лечению, наряду с полиморбидностью, полипрагмазией, снижением почечного клиренса ЛС, повышенной уязвимостью в отношении нежелательных реакций (НР), включая тромбоемболические и геморрагические, а также в связи с повышенным риском падений осложняют подбор фармакотерапии пожилым пациентам [13, 39].

Подходы к антиромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий в пожилом возрасте

Основной целью лечения ФП у пожилых является предотвращение инсульта и системной эмболии, дополнительной – улучшение качества жизни пациентов [40]. Первая цель достигается применением антиромботической терапии, вторая – восстановлением и поддержанием синусового ритма и частоты сердечных сокращений.

При принятии решения о назначении антиромботической терапии пожилому больному с ФП необходимо оценить риск развития инсульта без лечения и риск развития кровотечения, особенно внутричерепного, на фоне лечения, а также выяснить предпочтения самого пациента [32].

Шкалы для оценки риска развития тромбоемболических и геморрагических осложнений

Для оценки риска тромбоемболических осложнений у больных ФП разработаны специальные шкалы, среди которых наиболее хорошо валидизированы CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc (табл. 2) [41]. Начиная с 2010 г., предпочтение рекомендуется отдавать шкале CHA₂DS₂-VASc, в которой большее значение придается возрасту [2]. Эта шкала также позволяет более точно выявлять пациентов с низким (<1%) риском развития тромбоемболических осложнений, которым можно безопасно отсрочить назначение антиромботической терапии [32, 42], и, что более важно, пациентов, которые по шкале CHADS₂ относятся к группе с низким риском, но на самом деле нуждаются в лечении [14], а также определять риск развития инсульта у пациентов с ФП, уже получающих антикоагулянтную терапию [41]. Однако результаты недавнего исследования в Китае предполагают, что у пациентов ≥65 лет с неклапанной ФП шкала CHADS₂ позволяет значительно лучше прогнозировать тромбоемболические осложнения, включая ишемический инсульт, чем шкала CHA₂DS₂-VASc [43]. В частности, в этом исследовании было показано отсутствие прогностического значения таких факторов риска, включенных в шкалу CHA₂DS₂-VASc, как женский пол и сосудистое заболевание. Возможно, что данная находка может быть объяснена этническим составом участников исследования.

В ряде исследований были выявлены преимущества более новой шкалы ATRIA, в которой выделены 4 возрастные категории, а также включен такой фактор риска, как нарушение функции почек (табл. 2), однако шкала требует дальнейшей валидизации, в том числе, в различных группах населения [44, 45]. Стратификация риска развития тромбоемболических осложнений у больных ФП при оценке по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc представлена в табл. 3. Однако по мнению экспертов не все показатели, оцененные в шкале CHA₂DS₂-VASc в 1 балл, имеют одинаковое клиническое значение, в том числе, с точки зрения выбора фармакотерапии [46], поэтому в Европейских рекомендациях предлагается не выделять степени риска, а учитывать клинически релевантный риск [14]. Например, женский пол без дополнительных факторов риска большинство экспертов не рассматривают в качестве показателя к назначению антикоагулянтной терапии.

Среди шкал для оценки риска кровотечений предпочтение в современных руководствах отдается шкале HAS-BLED [14, 22]. Высокий риск кровотечений наблюдается у пациентов с суммой баллов по этой шкале ≥3 (табл. 4), однако точное определение риска кровотечений у лиц старше 80 лет с помощью современных шкал, включая HAS-BLED, затруднено [47].

Table 3. Stratification of the risk of thromboembolic complications in patients with AF in the assessment by the scales CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc [adapted from 46]

Таблица 3. Стратификация риска развития тромбоемболических осложнений у больных ФП при оценке по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc [адаптировано из 46]

Шкала	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
CHADS ₂	0 баллов	1-2 балла	3-6 баллов
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Отсутствие факторов риска	1 балл	2-9 баллов

Table 4. The HAS-BLED bleeding risk assessment scale [1]

Таблица 4. Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED [1]

Показатель	Количество баллов
Артериальная гипертензия (САД >160 мм рт.ст.)	1
Нарушенная функция печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение билирубина >2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными АСТ/АлТ >3 раз от верхней границы нормы)	1
Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация или 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
Возраст >65 лет	1
Злоупотребление алкоголем	1
Прием ЛС, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС)	1

САД – систолическое артериальное давление, АСТ – аспарагиновая трансаминаза, АлТ – аланиновая трансаминаза, МНО – международное нормализованное отношение, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

Существует мнение, что антикоагулянтную терапию следует отменять, когда число баллов по шкале HAS-BLED превышает таковое по шкале CHA₂DS₂-VASc, и наоборот [48], но, по результатам исследования Olesen и соавт. в реальной медицинской практике у пациентов с более высоким риском кровотечений по шкале HAS-BLED наблюдается значительно большее снижение абсолютного риска инсульта при терапии варфарином по сравнению с пациентами с более низким риском, которое не перевешивает небольшое повышение риска кровотечений [49].

Недостатком шкал по оценке риска кровотечений является тот факт, что они были разработаны на основании результатов исследований, в которых оценивались кровотечения разной локализации и разной тяжести [46]. Несмотря на то, что любое кровотечение может привести к летальному исходу или тяжелой инвали-

дизации, примерно 80% серьезных кровотечений приходится на внечерепные кровотечения (прежде всего, желудочно-кишечные), которые относительно редко (<5-6%) приводят к летальным исходам и инвалидизации [47, 50]. Напротив, внутричерепные кровотечения, которые возникают у 15-20% пациентов, получающих варфарин, 46% случаев приводят к летальным исходам и в 22% – к тяжелой инвалидности [51], и занимают 90% в структуре всех фатальных кровотечений [50]. К сожалению, существующие шкалы не могут определить количественный риск развития внутричерепных кровотечений или выявить пациентов, у которых риск фатальных или инвалидизирующих кровотечений превышает риск развития фатального или инвалидизирующего ишемического инсульта [39].

Эксперты рекомендуют использовать показатели шкалы HAS-BLED не в качестве критерия прекращения анти тромботической терапии, а для выявления и коррекции модифицируемых факторов риска кровотечения, например, неконтролируемого артериального давления, сопутствующего приема ацетилсалициловой кислоты (АСК) или нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), высокого потребления алкоголя и лабильного МНО [14, 39].

Рекомендации по применению анти тромботической терапии у пожилых пациентов

Необходимость назначения анти тромботической терапии пациентам с 2 или большим числом баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc подтверждена наиболее высоким уровнем доказательств (IA) [46] и рекомендуется во всех современных руководствах (табл. 5). К этой группе относятся все больные с ФП в возрасте 75 лет и старше, у которых риск кровотечения не превышает риск развития инсульта [2]. В отношении проведения анти тромботической терапии пациентам с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc мнение экспертов неоднозначно, что находит отражение в международных руководствах [46].

В Европейском руководстве анти тромботическую терапию рекомендуют больным, имеющим, по крайней мере, 1 фактор риска по шкале CHA₂DS₂-VASc (за исключением случаев, когда единственным фактором риска является женский пол), т.е. всем пожилым пациентам (≥65 лет) [14]. Другие эксперты при решении во-

Table 5. Recommendations for the prescription of antithrombotic therapy
Таблица 5. Рекомендации по назначению анти тромботической терапии

Число баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	ESC, 2012 [14]	NICE, 2014 [52]	AHA/ACC/HRS, 2014 [53]	CCS, 2012 [54]	РКО, ВНОА и АССХ, 2012 [55]
0	Анти тромботическая терапия не требуется	Анти тромботическая терапия не требуется	Анти тромботическая терапия не требуется	Анти тромботическая терапия не требуется	Анти тромботическая терапия не требуется
1	Женский пол: анти тромботическая терапия не требуется Возраст ≥65 лет или сосудистое заболевание: НПА Антагонисты витамина К в качестве альтернативы НПА (TTR>70%) АСК только для пациентов, которые отказываются от приема анти коагулянтов или не переносят их	Женский пол: анти тромботическая терапия не требуется Мужской пол: рассмотреть вопрос о назначении пероральных анти коагулянтов	Пероральные анти коагулянты или АСК или отсутствие назначений	Возраст ≥65 лет: предпочтение следует отдавать НПА перед антагонистами витамина К Сосудистое заболевание или женский пол: адекватная альтернатива – АСК	Пероральная анти коагулянтная терапия (предпочтение отдавать НПА)
≥2	НПА Антагонисты витамина К в качестве альтернативы НПА (TTR>70%)	НПА или антагонисты витамина К	Варфарин, дабигатран, ривароксабан или апиксабан	Антагонист витамина К (варфарин) в подобранной дозе (МНО 2-3); или прямой ингибитор тромбина (дабигатран); или пероральный ингибитор фактора Ха (например, ривароксабан или апиксабан) Лучший вариант – НПА, альтернатива – антагонист витамина К	Антагонист витамина К (варфарин) в подобранной дозе (МНО 2-3); или прямой ингибитор тромбина (дабигатран); или пероральный ингибитор фактора Ха (например, ривароксабан или апиксабан) Лучший вариант – НПА, альтернатива – антагонист витамина К

АСК – ацетилсалициловая кислота, НПА – новые пероральные анти коагулянты, TTR (Time in Therapeutic Range) – время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне

Table 6. Prevalence of thromboembolic events per 100 person-years for the CHA₂DS₂-VASc scale in prospective cohort studies
Таблица 6. Частота тромбоземболических событий на 100 человеко-лет при оценке по шкале CHA₂DS₂-VASc в проспективных когортных исследованиях

Количество баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Olesen, et al, 2011 [58]	Fribergetal, 2012 [59]	Singeretal, 2013 [60]
0	0,78	0,3	0,04
1	2,01	0,9	0,55
2	3,71	2,9	0,83
3	5,92	4,6	1,66
4	9,27	6,7	2,80
5	15,26	10,0	4,31
6	19,74	13,6	4,77
7	21,50	15,7	4,82
8	22,38	15,2	7,82
9	23,64	17,4	16,62

проса о назначении анти тромботической терапии «молодым» пожилым (65-70 лет) рекомендуют подходить индивидуально и не применять ее у лиц без дополнительных факторов риска развития тромбоземболических

осложнений [46]. Поскольку в разных исследованиях частота развития инсульта у пациентов с 1 фактором риска значительно различалась (табл. 6), необходимо дальнейшее определение критических факторов у разных

Table 7. Conditions requiring temporary discontinuation or withdrawal of anticoagulant therapy [adapted from 35]
Таблица 7. Состояния, требующие временного прекращения или отмены антикоагулянтной терапии [адаптировано из 35]

Состояния, требующие отмены антикоагулянтной терапии	Состояния, при которых антикоагулянтная терапия может быть временно приостановлена	Состояния, при которых не оправдана отмена антикоагулянтов, но необходима осторожность при их применении
<ul style="list-style-type: none"> • Гиперчувствительность или непереносимость препарата • Отказ пациента • Отсутствие приверженности лечению • Неблагоприятный краткосрочный прогноз • Распространенный рак или терминальная стадия рака • Плохой функциональный статус пациента с полной зависимостью от окружающих • Выраженные когнитивные нарушения • Отсутствие социальной поддержки, обеспечивающей адекватное выполнение назначений врача • Высокий риск кровотечений • Ретинопатия с высоким риском кровотечения • Заболевания печени, ассоциированное с коагулопатией и клинически релевантным риском кровотечения • Злоупотребление алкоголем 	<ul style="list-style-type: none"> • Острое большое кровотечение (угрожающее жизни) кровотечение, приводящее к госпитализации или необходимости переливания крови • Перед плановым хирургическим вмешательством • Перед эндоскопической процедурой с высоким риском кровотечения 	<ul style="list-style-type: none"> • Коморбидность или хрупкость не являются противопоказанием к антикоагулянтной терапии, однако необходимо учитывать ожидаемую продолжительность жизни, функциональное состояние и когнитивные функции пациента. • Риск падений • Внутричерепные кровотечения в анамнезе не являются абсолютным противопоказанием, за исключением случаев, когда сохраняется высокий риск рецидива. В случае проведения антикоагулянтной терапии предпочтение следует отдавать новым пероральным антикоагулянтам прямого действия • Кровотечение в анамнезе, особенно, когда ликвидирована его причина • Необходимость проведения двойной антиагрегантной терапии (например, после установления стента) • Сопутствующее применение нестероидных противовоспалительных средств

категорий пациентов [56]. По результатам недавно проведенного популяционного исследования с участием 8962 пациентов с ФП польза от применения анти тромботической терапии у мужчин с 1 фактором риска или у женщин с 2 факторами риска по шкале CHA₂DS₂-VASc в реальной медицинской практике существенно превышает риск, связанный с ее применением [57].

Следует отметить, что врачи в недостаточной степени следуют рекомендациям по ведению пожилых пациентов с ФП, особенно старше 70 лет и/или с полиморбидностью, что обусловлено страхом перед высоким риском кровотечения, падений, последствий лекарственных взаимодействий и других потенциальных осложнений, в том числе связанных с «хрупкостью», нарушением когнитивных функций и низкой приверженностью пациентов лечению [61].

В реальной практике антикоагулянты получают менее половины пациентов, отвечающих критериям проведения антикоагулянтной терапии [35,61,62]. При этом результаты целенаправленных исследований свидетельствуют, что пожилой и старческий возраст не является абсолютным противопоказанием к проведению пероральной антикоагулянтной терапии [63, 64]. То же касается «хрупкости», нарушения функции почек, де-

менции, анемии и многих других коморбидных состояний, часто встречающихся у пожилых [35].

В целом абсолютные противопоказания к применению анти тромботической терапии редко встречаются у лиц пожилого возраста, а абсолютная польза от лечения пероральными антикоагулянтами с возрастом существенно повышается [49, 63]. Относительные противопоказания к применению антикоагулянтов у пожилых следует тщательно взвешивать с учетом риска развития инсульта при отсутствии лечения.

При назначении анти тромботических препаратов в период терапии у людей пожилого и, особенно, старческого возраста следует оценивать коморбидность, в том числе, наличие и тяжесть деменции, качество и ожидаемую продолжительность жизни, а также риск развития инсульта/кровотечений [35]. Состояния, требующие отмены антикоагулянтной терапии или временного ее приостановления, указаны в табл. 7. Обычно отмена антикоагулянтов рекомендуется в случае, если риск кровотечения начинает перевешивать риск развития инсульта, однако, как указывалось выше, это соотношение крайне сложно оценить у лиц 80 лет и старше [47]. Кроме того, приостановление применения антикоагулянтов у лиц с терминальной стадией заболевания не приводит к улучшению выживаемости, а, на-

против, ассоциируется с повышенным риском тромбозомболических осложнений и смерти [65-67]. Это информацию следует с осторожностью донести до пациента и его родственников, и принимать решение об отмене или продолжении анти тромботической терапии с их участием [35].

У пациентов с высоким риском кровотечений следует предусмотреть немедикаментозные методы профилактики тромбозомболических осложнений, в частности, имплантацию окклюзирующих устройств ушка левого предсердия.

Заключение

Таким образом, у пациентов пожилого и, особенно старческого возраста, существуют множественные факторы риска развития ФП и ее осложнений, которые имеют более тяжелое течение и чаще приводят к летальным исходам, чем у лиц среднего возраста. Возраст, а также «хрупкость» и другие гериатрические синдромы не являются абсолютным противопоказанием к

проведению анти тромботической терапии, а абсолютная польза от применения анти коагулянтов увеличивается с возрастом. Лечение пожилых пациентов требует более тщательного мониторинга, чем лиц более молодого возраста, а решение об отмене анти тромботических препаратов в случае, если риск кровотечений у больного с терминальной стадией заболевания начинает перевешивать риск развития инсульта, должно приниматься с учетом мнения пациента и его родственников.

Обсуждению места конкретных анти тромботических препаратов в лечении пациентов с ФП пожилого возраста будут посвящены последующие статьи.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. 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) *Eur Heart J.* 2010;31:2369-429.
2. Hanon O., Assayag P., Belmin J., et al. Expert consensus of the French society of geriatrics and gerontology and the French society of cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2013;11(2):117-43.
3. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J., et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2007;9:1006-23.
4. Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998;82:2N-9N.
5. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014;129(8):837-47.
6. Amin A., Houmsse A., Ishola A., et al. The current approach of atrial fibrillation management. *Avicenna J Med.* 2016; 6(1): 8-16.
7. Kistler P., Sanders P., Fynn S., et al. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:109-16.
8. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A., et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006;27:949-95.
9. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004;110:1042-6.
10. Camm A.J., Savelieva I., Potpara T., et al. The changing circumstance of atrial fibrillation - progress towards precision medicine. *J Intern Med.* 2016;279(5):412-27.
11. Kolbin A.S., Tatarsky B.A., Biserova I.N., et al. Socio-economic burden of atrial fibrillation in the Russian Federation. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya.* 2010; 19(4): 17-22. (In Russ.) [Колбин А.С., Татарский, Б.А. Бисерова И.Н., и др. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. *Клиническая Фармакология и Терапия.* 2010;19(4):17-22].
12. Hakim F.A., Shen W.K. Atrial fibrillation in the elderly: a review. *Future Cardiol.* 2014;10(6):745-58.
13. Kazemian P., Oudit G., Jugdutt B.I. Atrial fibrillation and heart failure in the elderly. *Heart Fail Rev.* 2012;17(4-5):597-613.
14. Camm A.J., Lip G.Y., 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. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719-4.
15. Pozzoli M., Cioffi G., Traversi E., et al. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:197-204.
16. De Ferrari G.M., Klersy C., Ferrero P., et al. Atrial fibrillation in heart failure patients: Prevalence in daily practice and effect on the severity of symptoms. Data from the ALPHA study registry. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:502-9.
17. Deedwania P.C., Lardizabal J.A. Atrial fibrillation in heart failure: A comprehensive review. *Am J Med.* 2010;123:198-204.
18. Ferreira C., Providencia R., Ferreira M.J., Gonhalves L.M. Atrial Fibrillation and Non-cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(5):519-26.
19. Boriani G., Pettrone D. Atrial fibrillation burden and atrial fibrillation type: Clinical significance and impact on the risk of stroke and decision making for long-term anticoagulation. *Vascul Pharmacol.* 2016;83:26-35.
20. Rienstra M., Lubitz S.A., Mahida S., et al. Symptoms and Functional Status of Patients with Atrial Fibrillation: State-of-the-Art and Future Research Opportunities *Circulation.* 2012;125(23):2933-43.
21. Reiffel J.A. Atrial fibrillation and stroke: epidemiology. *Am J Med.* 2014;127(4):e15-6.
22. Wasmer K., Eckardt L. Management of atrial fibrillation around the world: a comparison of current ACCF/AHA/HRS, CCS, and ESC guidelines. *Europace.* 2011;13(10):1368-74.
23. Friberg L., Benson L., Lip G.Y. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J.* 2015;36(5):297-306.
24. Marinigh R., Lip G.Y., Fiotti N., et al (2010). Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients. *Heart Fail Rev.* 2012;17:597-613.
25. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working G. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology.* 2007;69(6):546-54.
26. Kilickap M., Bosch J., Eikelboom J.W., Hart R.G. Antithrombotic treatments for stroke prevention in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: Drugs and doses. *Can J Cardiol.* 2016;32(9):1108-16.
27. Olesen J.B., Fauchier L., Lane D.A., et al. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest.* 2012;141(1):147-53.
28. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke.* 1991;22:983-8.
29. WKnndell P.E., Carlsson A.C., Sundquist J., et al. Pharmacotherapy and mortality in atrial fibrillation-a cohort of men and women 75 years or older in Sweden. *Age Ageing.* 2015;44(2):232-8.
30. Providencia R., Marjion E., Boveda S., et al. Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;114(4):646-53.
31. Piccini J.P., Stevens S.R., Chang Y., et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCK-ET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (Anticoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation.* 2013;127(2):224-32.
32. Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L., et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367(7):625-35.
33. Xu D., Murakoshi N., Sairenchi T., et al. Anemia and reduced kidney function as risk factors for new onset of atrial fibrillation (from the Ibaraki Prefectural Health Study). *Am J Cardiol.* 2015;115(3):328-33.
34. Westenbrink B.D., Alings M., Connolly S.J., 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(5):699-707.
35. Fernandez S.C., Formiga F., Camafort M. Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a practical approach. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2015;15:143.
36. Sanders N.A., Ganguly J.A., Jetter T.L., et al. Atrial fibrillation: an independent risk factor for nonaccidental falls in older patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35:973-9.
37. Kundu A., Sardar P., Chatterjee S., et al. Minimizing the Risk of Bleeding with NOACs in the Elderly. *Drugs Aging.* 2016;33(7):491-500.

38. Udompanich S., Lip G.Y., Apostolakis S., Lane D.A. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review. *QJM*. 2013;106(9):795-802.
39. Edholm K., Ragle N., Rondina M.T. Anti-Thrombotic Management of Atrial Fibrillation in the Elderly. *Med Clin North Am*. 2015;99(2):417-30.
40. Karamichalakis N., Letsas K.P., Vlachos K., et al. Managing atrial fibrillation in the very elderly patient: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:555-62.
41. Zhu W.G., Xiong Q.M., Hong K. Meta-analysis of CHADS₂ versus CHA₂DS₂-VASC for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients independent of anticoagulation. *Tex Heart Inst J*. 2015;42(1):6-15.
42. Esteve-Pastor M.A., MarTn F., Bertomeu-Martinez V., et al. Do physicians correctly calculate thromboembolic risk scores? A comparison of concordance between manual and computer-based calculation of CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASC scores. *Intern Med J*. 2016;46(5):583-9.
43. Xing Y., Ma Q., Ma X., et al. CHADS₂ score has a better predictive value than CHA₂DS₂-VASC score in elderly patients with atrial fibrillation. *Clin Interv Aging*. 2016;11:941-6.
44. van den Ham H.A., Klungel O.H., Singer D.E., et al. Comparative Performance of ATRIA, CHADS₂, and CHA₂DS₂-VASC Risk Scores Predicting Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: Results From a National Primary Care Database. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(17):1851.
45. Aspberg S., Chang Y., Atterman A., et al. Comparison of the ATRIA, CHADS₂, and CHA₂DS₂-VASC stroke risk scores in predicting ischaemic stroke in a large Swedish cohort of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3203-3210.
46. Manning W.J., Singer D.E., Lip G.Y.H. Atrial fibrillation: Anticoagulant therapy to prevent embolization. UpToDate. Jul 06, 2016. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-anticoagulant-therapy-to-prevent-embolization>. Checked by: April 20, 2017.
47. Fauchier L., Chaize G., Gaudin A.F., et al. Predictive ability of HAS-BLED, HEMORR₂HAGES, and ATRIA bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation. A French nationwide cross-sectional study. *Int J Cardiol*. 2016;217:85-91.
48. Ioannou A., Metaxa S., Kassianos G., Missouris C.G. Anticoagulation for the prevention of stroke in non-valvular AF in general practice: room for improvement. *Drugs Context*. 2016;5:212295.
49. Olesen J.B., Lip G.Y., Lindhardsen J., et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106:739-49.
50. Fang M.C., Go A.S., Chang Y., et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *The American journal of medicine*. 2007;120(8):700-5.
51. Fang M.C., Go A.S., Chang Y., et al. Thirty-day mortality after ischemic stroke and intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation on and off anticoagulants. *Stroke*. 2012;43(7):1795-9.
52. Jones C., Pollit V., Fitzmaurice D., et al. The management of atrial fibrillation: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;348:g3655.
53. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., et al. AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071-104.
54. Skanes A.C., Healey J.S., Cairns J.A., et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2012;28(2):125-36.
55. All-Russian scientific society of specialists in clinical electrophysiology, arrhythmology and pacemaking, Russian Cardiology Society, Association of Cardiovascular Surgeons. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Russian guidelines. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Checked by April 20, 2017. (In Russ.) [Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российские рекомендации. Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Проверено 20.04.2017].
56. Fauchier L., Clementy N., Bisson A., et al. Should Atrial Fibrillation Patients With Only 1 Nongender-Related CHA₂DS₂-VASC Risk Factor Be Anticoagulated? *Stroke*. 2016;47(7):1831.
57. Saliba W. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: new choices for patient management in atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15(5):323-35.
58. Olesen J.B., Lip G.Y., Hansen M.L., et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124.
59. Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1500-10.
60. Singer D.E., Chang Y., Borowsky L.H., et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *Journal of the American Heart Association*. 2013; 2(3):e000250.
61. Pugh D., Pugh J., Mead G.E. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age and Ageing*. 2011;40(6):675-83.
62. Annoni G., Mazzola P. Real-world characteristics of hospitalized frail elderly patients with atrial fibrillation: can we improve the current prescription of anticoagulants? *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(3):226-32.
63. van Walraven C., Hart R.G., Connolly S., et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009;40(4):1410-6.
64. Steinberg B.A., Greiner M.A., Hammill B.G., et al. Contraindications to anticoagulation therapy and eligibility for novel anticoagulants in older patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Ther*. 2015;33(4):177-83.
65. Chatterjee S., Sardar P., Giri J.S., et al. Treatment discontinuations with new oral agents for long-term anticoagulation: insights from a meta-analysis of 18 randomized trials including 101,801 patients. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(7):896-907.
66. Hohnloser S.H., Eikelboom J.W. The hazards of interrupting anticoagulation therapy in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33(15):1864-6.
67. Raunse J., Selmer C., Olesen J.B., et al. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33(15):1886-92.

About the Authors:

Elena A. Ushkalova - MD, PhD, Professor, Chair of General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia

Sergei K. Zyryanov - MD, PhD, Professor, Head of Chair of General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia

Ekaterina V. Dumchenko - MD, PhD Student, Chair of General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia

Сведения об авторах:

Ушкалова Елена Андреевна – д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии РУДН

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., зав. кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН

Думченко Екатерина Владимировна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии РУДН