

Исследования антикоагулянтной терапии у «хрупких» пожилых пациентов: проблемы терминологии и методологии

Сергей Николаевич Бельдиев*, Ирина Владимировна Медведева,
Дмитрий Юрьевич Платонов, Галина Юрьевна Труфанова

Тверской государственный медицинский университет. Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4

В опубликованной недавно статье [1], посвященной проблемам антикоагулянтной терапии у пациентов с синдромом старческой астении или «хрупкости» (*frailty*), приведены два положения, выделяющие ривароксабан среди других прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК): 1) ни одно из рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с ППОАК (за исключением двух РКИ с ривароксабаном – EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE) не содержит данных об участии «хрупких» пациентов; 2) одно из исследований реальной клинической практики продемонстрировало, что из трех ППОАК по сравнению с варфарином только терапия ривароксабаном снижала риск инсульта/системной эмболии и ишемического инсульта у «хрупких» пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий через 2 года наблюдения. В настоящей работе представлен критический анализ этих положений, в котором показано, что в основе первого положения лежит некорректное использование собирательного понятия «*fragility*» как синонима термина «*frailty*», а второе положение опирается на результаты исследования, имеющего ряд серьезных методологических ограничений.

1. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Антикоагулянтная терапия у «хрупких» пожилых пациентов: современное состояние проблемы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):908-16. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-908-916.

Ключевые слова: старческая астения, хрупкость, ривароксабан, апиксабан, дабигатран.

Для цитирования: Бельдиев С.Н., Медведева И.В., Платонов Д.Ю., Труфанова Г.Ю. Исследования антикоагулянтной терапии у «хрупких» пожилых пациентов: проблемы терминологии и методологии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):251-257. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-251-257

Studies of Anticoagulant Therapy in Frail Elderly Patients: Problems of Terminology and Methodology

Sergey N. Bel'diev*, Irina V. Medvedeva, Dmitry Yu. Platonov, Galina Yu. Trufanova
Tver State Medical University. Sovetskaya ul. 4, Tver, 170100 Russia

A recently published article [1] on the problems of anticoagulant therapy in patients with frailty syndrome contains two statements which highlight rivaroxaban among other non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC): 1) none of the randomized controlled trials (RCTs) with NOAC (except for two RCTs with rivaroxaban – EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE) contained data on the participation of frail patients; 2) one of the studies of real clinical practice showed that only therapy with rivaroxaban (out of three NOAC) in comparison to warfarin reduced the risk of stroke/systemic embolism and ischemic stroke in frail elderly patients with atrial fibrillation after 2 years of observation. The paper presents a critical analysis of these statements showing that the first statement is based on the incorrect use of the collective term “*fragility*” as a synonym for the term “*frailty*”, whereas the second statement is based on the results of a study that has a number of serious methodological limitations.

1. Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Anticoagulant Therapy in “Fragile” Elderly Patients: Current State of the Problem. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):908-16 (In Russ.). doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-908-916.

Keywords: frailty, fragility, rivaroxaban, apixaban, dabigatran.

For citation: Bel'diev S.N., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu., Trufanova G.Yu. Studies of Anticoagulant Therapy in Frail Elderly Patients: Problems of Terminology and Methodology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):251-257. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-251-257

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

Введение

В недавно опубликованной обзорной статье Н.М. Воробьевой и О.Н. Ткачевой [1] рассмотрены современные вопросы распространенности и диагностики синдрома старческой астении или «хрупкости» (от англ. *frailty* – «хрупкость»), а также его влияния на риски тромбоза, кровотечения и смерти. Значительное внимание уделено особенностям применения у «хруп-

ких» пожилых пациентов прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК), при этом, обсуждая результаты соответствующих исследований, авторы статьи приводят два положения, выделяющие ривароксабан среди других зарегистрированных в России ППОАК – апиксабана и дабигатрана.

Согласно первому положению, данные об участии «хрупких» пациентов не содержит ни одно из перечисленных ниже рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с ППОАК: ARISTOTLE, AVERROES и AMPLIFY – с апиксабаном, RE-LY,

Received / Поступила: 13.03.2019

Accepted / Принята в печать: 19.03.2019

RE-COVER и RE-COVER II – с дабигатраном, ROCKET-AF – с ривароксабаном. Исключение составляют только два РКИ с ривароксабаном (EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE), в которых участвовало 1532 «хрупких» пациента с венозными тромбозомболическими осложнениями (ВТЭО) [1].

Согласно второму положению, одно из исследований реальной клинической практики продемонстрировало, что по сравнению с варфарином из трех ППОАК только терапия ривароксабаном снижала риск инсульта/системной эмболии и отдельно ишемического инсульта у «хрупких» пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) через 2 года наблюдения [1].

Рассмотрим, насколько обоснованы эти положения.

«Хрупкость» участников рандомизированных контролируемых исследований

В разделе «Старческая астения и антикоагулянтная терапия» со ссылками на публикации 2012 и 2013 гг. [2,3] сообщается, что в РКИ EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE «диагностическими критериями синдрома «хрупкости» являлись 3 показателя: возраст ≥ 75 лет, масса тела ≤ 50 кг, клиренс креатинина (КлКр) < 50 мл/мин» [1]. На основании этих критериев из обоих исследований для анализа были отобраны 1532 «хрупких» пациента, что составило 19% от общего количества участников. Анализ показал, что у «хрупких» пациентов, получавших ривароксабан, частота неблагоприятных событий (рецидивов ВТЭО, больших кровотечений) была ниже, чем у таких же пациентов, леченных низкомолекулярным гепарином/варфарином [1].

Комментируя приведенные данные, авторы статьи отмечают, что судить об истинном количестве действительно «хрупких» пациентов, принимавших участие в РКИ EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE, не представляется возможным, так как использованные в этих исследованиях диагностические критерии «хрупкости» отличаются от общепринятых, и ни один из них не входит в известные модели «хрупкости» – фенотипическую модель [4] и модель накопления дефицита [5]. В фенотипической модели учитываются 5 диагностических критериев (потеря веса, уменьшение мышечной силы, утомляемость, низкая скорость ходьбы, низкий уровень физической активности) и синдром «хрупкости» (*frailty*) диагностируется при наличии у пациента не менее 3 критериев [1, 4]. В модели накопления дефицита учитываются несколько десятков различных показателей (гериатрических синдромов, функциональных дефицитов, хронических заболеваний, отдельных симптомов), и на их основе рассчитывается индекс «хрупкости» (*frailty index*) – отношение числа

выявленных у пациента показателей к их общему числу. При этом, чем ближе полученная величина к единице, тем более «хрупким» (*frail*) считается пациент [1, 5].

По мнению авторов статьи, использование в РКИ EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE критериев «хрупкости», отсутствующих в фенотипической модели и модели накопления дефицита, обусловлено следующими обстоятельствами: «Скорее всего, выбор данных диагностических критериев «хрупкости» в РКИ объясняется тем, что, во-первых, среди пациентов старше 75 лет с нарушением функции почек или низкой массой тела вероятность выявления действительно «хрупких» пациентов существенно выше. Во-вторых, для адекватной диагностики синдрома старческой астении необходимо выполнять комплексную гериатрическую оценку, что не было предусмотрено при планировании РКИ, поскольку это не входило в задачи исследований. При этом возраст, КлКр и масса тела – клинические параметры, которые учитываются при выполнении практически любого исследования, особенно РКИ, следовательно, эта информация доступна для последующего анализа» [1].

Обращение к публикациям 2012 и 2013 гг. [2,3], на которые ссылаются авторы статьи, показывает, что в приведенном объяснении отражены не все особенности формирования подгруппы «хрупких» пациентов для последующего анализа данных, полученных в РКИ EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE. В публикациях не говорится о том, что «хрупкими» считались пациенты старше 75 лет с нарушением функции почек или низкой массой тела. Для отнесения пациента к данной категории было достаточно хотя бы одного из трех критериев: возраст > 75 лет, КлКр < 50 мл/мин или масса тела ≤ 50 кг [2,3]. Численность сформированной таким образом подгруппы составила 1573 пациента (а не 1532, как указано в статье [1]); из них в возрасте > 75 лет были 1279 человек, КлКр < 50 мл/мин имели 649 человек, и массу тела ≤ 50 кг – 107 человек [3].

В публикациях не сообщается, насколько часто у пациентов старше 75 лет встречались низкая масса тела и/или нарушение функции почек, однако нижнюю и верхнюю границы этого показателя можно рассчитать, исходя из приведенных данных. Если предположить, что масса тела ≤ 50 кг во всех случаях сочеталась с КлКр < 50 мл/мин, то количество пациентов любого возраста, имевших хотя бы один из этих двух показателей, составляет 649 человек. Напротив, если масса тела ≤ 50 кг ни в одном случае не сочеталась с КлКр < 50 мл/мин, количество таких пациентов достигает 756 человек ($107+649=756$). Общая численность подгруппы «хрупких» составляла 1573 человека, из них в возрасте > 75 лет были 1279 человек, следовательно, остальные 294 человека ($1573-1279=294$)

находились в возрасте ≤ 75 лет, и вошли в подгруппу на основе критериев «масса тела ≤ 50 кг» и/или «КлКр < 50 мл/мин». Вычитая 294 из 649 и 756, получаем, что среди 1279 пациентов старше 75 лет массу тела ≤ 50 кг и/или КлКр < 50 мл/мин могли иметь от 355 (28%) до 462 (36%) человек. Причем, вероятнее всего, данный показатель ближе к 28%, чем к 36%, так как у лиц старше 75 лет низкая масса тела, как правило, сочетается со значениями расчетного КлКр < 50 мл/мин [6].

Таким образом, в подгруппе из 1573 больных, сформированной на основе трех диагностических критериев «хрупкости», большинство (1279 человек, т.е. 81%) были в возрасте старше 75 лет. Однако не более 1/3 лиц данного возраста принадлежали к категории, в которой, как сказано в процитированном выше объяснении, «вероятность выявления действительно «хрупких» пациентов существенно выше» [1].

Учитывая изложенное, неудивительно, что термин «хрупкость» (*frailty*), используемый в фенотипической модели и модели накопления дефицита [4,5], в публикациях 2012 и 2013 гг. не упоминается [2, 3]. Категория пациентов, соответствующих хотя бы одному из трех критериев (возраст > 75 лет, КлКр < 50 мл/мин или масса тела ≤ 50 кг), обозначена в публикациях словом «*fragility*» [2], которое буквально может быть переведено с английского языка как «фрагильность». Помимо буквального перевода, слово «*fragility*», подобно слову «*frailty*», может быть переведено и как «хрупкость», и авторы статьи использовали именно такой вариант перевода, в результате чего присут-

ствующие в оригинале различия оказались утрачены, что, по-видимому, и привело к появлению в статье некорректно сформулированного положения об участии «хрупких» пациентов только в РКИ EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE.

Разумеется, пациенты, удовлетворяющие хотя бы одному из трех критериев «фрагильности», участвовали и в других РКИ, перечисленных в статье. Причем, в исследованиях, в которых изучалось применение ППОАК при ФП, таких пациентов было намного больше, чем в РКИ EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE. Например, в РКИ ARISTOTLE (апиксабан против варфарина), RE-LY (дабигатран против варфарина) и ROCKET-AF (ривароксабан против варфарина) подгруппы лиц в возрасте ≥ 75 лет насчитывали, соответственно, 5678, 7258 и 6229 человек, что составляло 31%, 40% и 44% от общего количества участников этих исследований [7-9]. Во всех трех исследованиях частота выявления КлКр < 50 мл/мин у пациентов ≥ 75 лет была не меньше, чем в РКИ EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE. В РКИ ARISTOTLE она достигала 37% [7], а в РКИ RE-LY – 35% [10]. В субанализе РКИ ROCKET-AF, опубликованном в 2014 г., соответствующий показатель не приведен, однако отмечено, что у лиц ≥ 75 лет медиана КлКр составляла 55 мл/мин (межквартильный интервал – от 44 до 68 мл/мин) [9], поэтому можно предполагать, что в данной возрастной подгруппе КлКр < 50 мл/мин встречался не реже, чем в РКИ ARISTOTLE и RE-LY. Согласно полученным результатам (табл. 1), в подгруппах пациентов ≥ 75 лет прием апиксабана и высокой дозы дабигат-

Table 1. Efficacy and safety of NOAC versus warfarin in patients aged ≥ 75 years in ARISTOTLE, RE-LY and ROCKET-AF trials [adapted from 7-9]

Таблица 1. Эффективность и безопасность ППОАК по сравнению с варфарином у пациентов ≥ 75 лет в РКИ ARISTOTLE, RE-LY и ROCKET-AF [адаптировано из 7-9]

РКИ	Частота событий (% в год)		ОР (95%ДИ)
	апиксабан	варфарин	
ARISTOTLE			
Инсульт / СЭ	1,56	2,19	0,71 (0,53-0,95)
Большое кровотечение	3,33	5,19	0,64 (0,52-0,79)
Внутричерепное кровотечение	0,43	1,29	0,34 (0,20-0,57)
RE-LY	дабигатран 150 мг	варфарин	
Инсульт / СЭ	1,43	2,14	0,67 (0,49-0,90)
Большое кровотечение	5,10	4,37	1,18 (0,98-1,42)
Внутричерепное кровотечение	0,41	1,00	0,42 (0,25-0,70)
RE-LY	дабигатран 110 мг	варфарин	
Инсульт / СЭ	1,89	2,14	0,88 (0,66-1,17)
Большое кровотечение	4,43	4,37	1,01 (0,83-1,23)
Внутричерепное кровотечение	0,37	1,00	0,37 (0,21-0,64)
ROCKET-AF	ривароксабан	варфарин	
Инсульт / СЭ	2,29	2,85	0,80 (0,63-1,02)
Большое кровотечение	4,86	4,40	1,11 (0,92-1,34)
Внутричерепное кровотечение	0,66	0,83	0,80 (0,50-1,28)

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, СЭ – системная эмболия

рана сопровождался снижением риска инсульта и системных эмболий (СЭ), а прием уменьшенной дозы дабигатрана и прием ривароксабана – тенденцией к снижению риска инсульта и системных эмболий (СЭ) по сравнению с приемом варфарина [7-9]. Аписабан вызывал большие кровотечения реже, а обе дозы дабигатрана и ривароксабана – не чаще, чем варфарин, при этом все три ППОАК продемонстрировали либо снижение (аписабан и обе дозы дабигатрана), либо тенденцию к снижению (ривароксабан) риска внутримозгового кровотечения [7-9].

Таким образом, в основе утверждения об участии «хрупких» пациентов только в двух РКИ с ривароксабаном (EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE) лежит недостаточно корректный перевод англоязычных первоисточников, приведший к отождествлению собирательного понятия «фрагильность» (*fragility*) и термина «хрупкость» (*frailty*). Пациенты, соответствующие критериям «фрагильности», участвовали не только в двух указанных исследованиях, но и в других РКИ, упомянутых в статье, в том числе – в РКИ с аписабаном и дабигатраном.

Неоднозначность результатов исследования реальной клинической практики

Второе положение, выделяющее ривароксабан среди других зарегистрированных в России ППОАК, приведено в резюме статьи и в разделе «Заключение», а некоторые детали исследования реальной клинической практики, о котором говорится в данном положении, представлены в разделе «Старческая астенция и антикоагулянтная терапия» [1]. В этом разделе со ссылкой на работу В.К. Martinez и соавт., опубликованную в 2018 г. [11], сообщается, что исследователи ретроспективно проанализировали страховую базу данных US Truven Market Scan, отбирая из нее «хрупких» пациентов с ФП, которые получали либо один из трех ППОАК, либо варфарин. Статус «хрупкости» оценивали количественно при помощи алгоритма Johns Hopkins Claims-based Frailty Indicator, включающего 21 показатель; пациентов считали «хрупкими» при индексе $\geq 0,20$ (такое пороговое значение обладает высокой специфичностью в выявлении действительно «хрупких» пациентов). Всего в анализ были включены сведения о 10754 «хрупких» пациентах, при этом каждому пациенту из группы аписабана ($n=1392$), дабигатрана ($n=1350$) и ривароксабана ($n=2635$) была подобрана соответствующая «пара» из группы варфарина. Результаты анализа показали, что «через 2 года наблюдения из трех ППОАК только терапия ривароксабаном сопровождалась значимым снижением риска инсульта/СЭ на 32% [относительный риск (ОР) 0,68; 95% довери-

тельный интервал (95%ДИ) 0,49-0,95] и ишемического инсульта на 31% (ОР 0,69; 95%ДИ 0,48-0,99) при сопоставимом с варфарином риске большого кровотечения (ОР 1,04; 95%ДИ 0,81-1,32) и геморрагического инсульта (ОР 0,74; 95%ДИ 0,31-1,75)» [1]. Результаты, полученные в других группах сравнения (аписабан против варфарина и дабигатран против варфарина), в отечественной статье не приводятся. Не обсуждаются в ней и ограничения исследования В.К. Martinez и соавт.

Напомним, что российские эксперты не раз обращали внимание на необходимость осторожного отношения к результатам наблюдательных исследований, демонстрирующих преимущества того или иного ППОАК, особенно, если эти результаты получены при ретроспективном анализе страховых баз данных [12-14]. В страховых базах данных приверженность к терапии обычно оценивается по выписанным рецептам, и такой подход может создать картину приверженности, весьма далекую от реальной [12]. Еще более существенным фактором, который невозможно проанализировать в рамках наблюдательных исследований, являются предпочтения врачей при выборе конкретного препарата и его дозы [13-14], поэтому даже при использовании самых сложных статистических подходов не удастся получить полностью сопоставимые группы больных, различающиеся только по тому, какой из пероральных антикоагулянтов был им назначен [12-14]. В связи с этим эксперты считают необходимым при представлении результатов исследований реальной клинической практики соблюдать этические нормы и указывать на свойственные данным исследованиям ограничения [14].

В работе В.К. Martinez и соавт. [11] ограничения исследования обсуждаются, при этом, помимо общих ограничений, свойственных любому наблюдательному исследованию, выделены и специфические ограничения выполненного авторами анализа. В частности, отмечается, что исследование не обладало статистической мощностью, необходимой для выявления различий между теми группами ППОАК и варфарина, численность которых была относительно невелика [11]. Как следует из приведенных в работе данных (табл. 2), через 2 года наблюдения у пациентов, принимавших аписабан, инсульты/СЭ регистрировались на 22% реже, а ишемические инсульты – на 30% реже, чем у принимавших варфарин, т.е. сравнительная эффективность аписабана была достаточно близкой к той, которую продемонстрировал ривароксабан. Однако преимущества аписабана перед варфарином, в отличие от аналогичных преимуществ ривароксабана, оказались статистически незначимыми, так как отобранные для сравнения группы аписабана и варфарина уступали по численности соответствующим

Table 2. Efficacy and safety of NOAC versus warfarin in frail patients with atrial fibrillation [adapted from 11]
Таблица 2. Эффективность и безопасность ППОАК по сравнению с варфарином у «хрупких» пациентов с ФП
 [адаптировано из 11]

Наблюдение 2 года	Количество событий (частота / 100 пациенто-лет)		ОР (95%ДИ)
	n=1392	n=1392	
Апиксабан против варфарина			
Инсульт / СЭ	24 (1,68)	29 (2,15)	0,78 (0,46-1,35)
Ишемический инсульт	20 (1,40)	27 (2,00)	0,70 (0,39-1,25)
Большое кровотечение	44 (3,11)	58 (4,41)	0,72 (0,49-1,06)
Геморрагический инсульт	4 (0,28)	2 (0,15)	1,93 (0,35-10,55)
Дабигатран против варфарина			
Инсульт / СЭ	39 (2,06)	41 (2,20)	0,94 (0,60-1,45)
Ишемический инсульт	33 (1,73)	36 (1,93)	0,90 (0,56-1,45)
Большое кровотечение	71 (3,82)	81 (4,44)	0,87 (0,63-1,19)
Геморрагический инсульт	2 (0,10)	6 (0,32)	0,33 (0,07-1,64)
Ривароксабан против варфарина			
Инсульт / СЭ	60 (1,78)	86 (2,61)	0,68 (0,49-0,95)
Ишемический инсульт	51 (1,51)	72 (2,18)	0,69 (0,48-0,99)
Большое кровотечение	136 (4,13)	129 (4,01)	1,04 (0,81-1,32)
Геморрагический инсульт	9 (0,26)	12 (0,36)	0,74 (0,31-1,75)

ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, СЭ – системная эмболия

группам ривароксабана и варфарина почти в 2 раза (табл. 2) [11].

Еще одно специфическое ограничение, о котором говорится в работе В.К. Martinez и соавт., но о котором не сказано в отечественной статье, заключается в том, что для анализа отбирались сведения из страховой базы данных США, в связи с чем, по мнению исследователей, полученные результаты обладают наибольшей внешней валидностью по отношению к американским пациентам [11]. В первую очередь, это относится к данным о сравнительной эффективности и безопасности дабигатрана (табл. 2), который одобрен в США для назначения больным с ФП в дозе 150 мг 2 р/д при КлКр > 30 мл/мин и в дозе 75 мг 2 р/д при КлКр 15-30 мл/мин, тогда как доза 110 мг 2 р/д не одобрена в США для использования при ФП [11, 15]. Как следует из приведенных в работе данных, в группе дабигатрана из 1350 пациентов 41,3% принимали препарат по 75 мг 2 р/д, а остальные – по 150 мг 2 р/д. При этом медиана возраста в данной группе составляла 85 лет (межквартильный интервал – от 82 до 89 лет) [11], т.е. большинство этих пациентов были старше 80 лет. В России такие пациенты принимали бы дабигатран по 110 мг 2 р/д, либо вовсе не получали препарат из-за наличия противопоказаний, так как согласно отечественной инструкции, больным с ФП в возрасте старше 80 лет препарат назначается по 110 мг 2 р/д, а при КлКр < 30 мл/мин прием дабигатрана противопоказан [16]. Следовательно, полученные в исследовании данные об эффективности и безопасности дабигатрана по сравнению с варфа-

рином не могут быть экстраполированы на российских «хрупких» пациентов с ФП.

И, наконец, у исследования есть еще одно специфическое ограничение, которое не упоминается ни в работе В.К. Martinez и соавт., ни в отечественной статье. Помимо подробного изложения в работе В.К. Martinez и соавт., сведения об исследовании и его результатах в краткой форме (abstract) представлены также в работе С.І. Coleman и соавт. [17]. По времени опубликования работа С.І. Coleman и соавт. несколько опережает работу В.К. Martinez и соавт.: первая вышла в свет в марте, а вторая – в апреле 2018 г. [11, 17]. У обеих работ одинаковые названия и близкий по составу авторский коллектив: в списке авторов мартовской публикации отсутствует В.К. Martinez, но присутствуют остальные три его соавтора по апрельской публикации, в том числе, С.І. Coleman. В обеих работах одинаково описаны методы исследования и совпадают результаты, полученные в группах «апиксабан против варфарина» и «дабигатран против варфарина». Вместе с тем показатели сравнительной эффективности ривароксабана и варфарина, представленные в мартовской публикации (рис. 1), существенно отличаются от тех, что приведены в апрельской (табл. 2). Согласно «мартовским» данным (рис. 1) ривароксабан, подобно апиксабану и дабигатрану, не продемонстрировал статистически значимого снижения риска инсульта/СЭ и ишемического инсульта по сравнению с варфарином. Частота этих событий в группе ривароксабана оказалась меньше, чем в группе варфарина, соответственно, на 17% (ОР 0,83; 95%ДИ 0,58-1,17) и 19% (ОР 0,81;

Anticoagulant Therapy in "Frail" Elderly Patients
 Антикоагулянтная терапия у «хрупких» пожилых пациентов

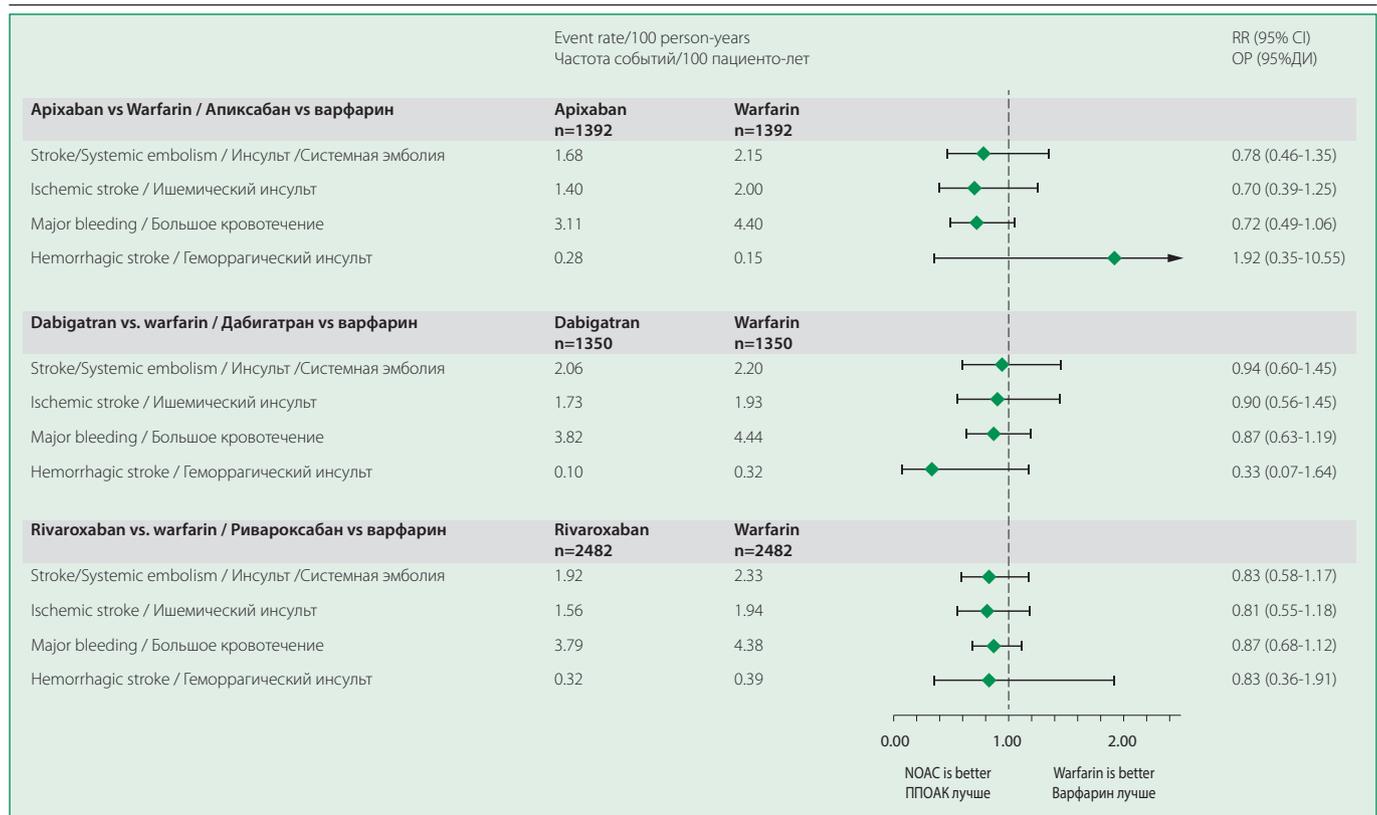


Figure 1. Efficacy and safety of NOAC versus warfarin in frail patients with atrial fibrillation [adapted from 17]
Рисунок 1. Эффективность и безопасность ППОАК по сравнению с варфарином у «хрупких» пациентов с ФП
[адаптировано из 17]

95%ДИ 0,55-1,18) [17], а не на 32% и 31%, как сообщается в апрельской публикации [11].

Причина столь существенных расхождений между результатами, приведенными в мартовской и апрельской публикациях, неясна. Как отмечают российские эксперты, в отличие от РКИ и проспективных наблюдательных исследований ППОАК, детали исследований, основанных на анализе вторичных баз данных, редко публикуются заранее, в связи с чем создаются предпосылки для *post hoc* коррекции протокола исследования и выборочной публикации результатов [14]. Не исключено, что такие предпосылки оказали влияние на работу С.И. Coleman и соавт. или на работу В.К. Martinez и соавт., а то и на обе работы сразу. Проверить это предположение не представляется возможным: как указано в работе В.К. Martinez и соавт., «данные, методы анализа и материалы исследования не будут предоставлены другим исследователям для воспроизведения результатов или процедуры исследования» (в оригинале: «The data, analytic methods, and study materials will not be made available to other researchers for purposes of reproducing the results or replicating the procedure») [11]. Поэтому результаты работы В.К. Martinez и соавт. не могут рассматриваться как заслуживающие большего доверия, чем результаты работы С.И. Coleman и соавт.

Заключение

Приведенные в отечественной статье положения, выделяющие ривароксабан среди других ППОАК, не обоснованы: одно из них является следствием недостаточно корректного перевода англоязычных первоисточников, а другое опирается на результаты исследования, имеющего ряд серьезных методологических ограничений. Опубликованные к настоящему времени результаты субанализов крупных РКИ, включавших большое количество пациентов в возрасте ≥ 75 лет, не дают оснований ожидать, что при назначении «хрупким» пожилым пациентам ривароксабан окажется более эффективным и/или безопасным, чем другие ППОАК.

Конфликт интересов. Д.Ю. Платонов – чтение лекций для Bayer, Boehringer Ingelheim и Pfizer; С.Н. Бельдиев – чтение лекций для Boehringer Ingelheim; И.В. Медведева и Г.Ю. Труфанова заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. D.Yu. Platonov is a lecturer for Bayer, Boehringer Ingelheim and Pfizer; S.N. Bel'diev is a lecturer for Boehringer Ingelheim; I.V. Medvedeva and G.Yu. Trufanova have no potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Anticoagulant therapy in "fragile" elderly patients: current state of the problem. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):908-16 (In Russ.) [Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Антикоагулянтная терапия у «хрупких» пожилых пациентов: современное состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(6):908-16]. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-908-916.
- Büller H.R., Prins M.H., Lensin A.W. et al. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97. doi:10.1056/NEJMoa1113572.
- Prins M.H., Lensing A.W., Bauersachs R. et al. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J*. 2013;11(1):21. doi:10.1186/1477-9560-11-21.
- Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-56. doi:10.1093/gerona/56.3.m146.
- Searle S.D., Mitnitski A., Gahbauer E.A. et al. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr*. 2008;8:24. doi:10.1186/1471-2318-8-24.
- Bel'diev S.N., Platonov D.Ju. A typical mistake in prescribing rivaroxaban to elderly patients with atrial fibrillation. *Russian Heart Journal*. 2017;16(3):207-12 (In Russ.) [Бельдиев С.Н., Платонов Д.Ю. Типичная ошибка при назначении ривароксабана пожилым больным с фибрилляцией предсердий. *Сердце: Журнал для Практикующих Врачей*. 2017;16(3):207-12]. doi:10.18087/rhj.2017.3.2345.
- 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(28):1864-72. doi:10.1093/eurheartj/ehu046.
- Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J. 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(21):2363-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
- Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130(2):138-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
- Lauw M.N., Eikelboom J.W., Coppens M. et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103(13):1015-23. doi:10.1136/heartjnl-2016-310358.
- Martinez B.K., Sood N.A., Bunz T.J., Coleman C.I. Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin in frail patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8):e008643. doi:10.1161/JAHA.118.008643.
- Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. Randomized clinical trials and observational studies: the ratio in the hierarchy of evidence of the efficacy of drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(5):567-73 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(5):567-73]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573.
- Martsevich S.Yu., Lukina Y.V., Kutishenko N.P. Once again about the hierarchy of evidences in medicine or whether it is possible to choose the most effective and safe drug with the help of observational studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):270-4 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. Еще раз об иерархии доказательств в медицине, или можно ли с помощью наблюдательных исследований решить вопрос о выборе наиболее эффективного и безопасного препарата. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(2):270-4]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-270-274.
- Arutyunov G.P., Arhipov M.V., Bakalov I.N. et al. Place and significance of observational studies of NOACs in patients with non-valvular atrial fibrillation from the standpoint of evidence-based medicine. *Russian Heart Journal*. 2016;15(6):441-7 (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Архипов М.В., Бакалов И.Н. и др. Место и значение наблюдательных исследований НОАК у пациентов с клапанной фибрилляцией предсердий с позиции медицины, основанной на доказательствах. *Сердце: Журнал для Практикующих Врачей*. 2016;15(6):441-7]. doi:10.18087/rhj.2016.6.2297.
- US Food and Drug Administration. Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate): full prescribing information. [cited by Mar 03, 2018]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022512s0351bl.pdf.
- The State Register of Medical Products. Pradaxa prescribing information [cited by Mar 03, 2018]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=bb76178c-cf95-4cbd-9883-6ba08ccb508d&t= (In Russ.) [Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса. Цитировано 03.03.2019. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=bb76178c-cf95-4cbd-9883-6ba08ccb508d&t=].
- Coleman C.I., Turpie A., Bunz T.J., Sood N. Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran and rivaroxaban versus warfarin in frail patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(S11):A290. doi:10.1016/S0735-1097(18)30831-3.

About the Authors:

Sergey N. Bel'diev – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Cardiology, Tver State Medical University
Irina V. Medvedeva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Cardiology, Tver State Medical University
Dmitry Yu. Platonov – MD, PhD, MPH, Associate Professor, Head of Chair of Therapy and Cardiology, Tver State Medical University
Galina Yu. Trufanova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Cardiology, Tver State Medical University

Сведения об авторах:

Бельдиев Сергей Николаевич – к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ТГМУ
Медведева Ирина Владимировна – к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ТГМУ
Платонов Дмитрий Юрьевич – д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапии и кардиологии, ТГМУ
Труфанова Галина Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ТГМУ