

Оценка безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старческого возраста

Мария Александровна Габитова*, Павел Михайлович Крупенин,
Анастасия Андреевна Соколова, Дмитрий Александрович Напалков,
Виктор Викторович Фомин

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Цель. Изучить безопасность применения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) старше 75 лет.

Материал и методы. В наблюдательное исследование включались пациенты ≥ 75 лет с подтвержденной ФП, получающие дабигатран в сниженной дозе, апиксабан или ривароксабан в полной или сниженной дозах. Учитывался предшествующий опыт приема ПОАК с момента начала терапии (у пациентов старше 75 лет) или с момента достижения пациентом 75 лет; фиксировались эпизоды геморрагических событий, ассоциированных с приемом антикоагулянта. Группы пациентов были сопоставимы между собой по показателям шкал риска CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED.

Результаты. В исследование включено 102 пациента (39 мужчин и 63 женщины), средний возраст $79,4 \pm 4,1$ лет. В группу приема дабигатрана (110 мг 2 р/сут) включены 32 пациента, 36 пациентов – в группу ривароксабана (20/15 мг 1 р/сут) и 34 пациента – в группу апиксабана (5/2,5 мг 2 р/сут). Зафиксировано 19 малых кровотечений, 10 (53%) из которых – в группе дабигатрана и 9 (47%) – в группе ривароксабана. Среди пациентов, принимавших апиксабан, геморрагических событий отмечено не было. По структуре кровотечений чаще всего наблюдались гематурия (31,6%), обширные подкожные гематомы (26,3%) и интенсивные носовые кровотечения (26,3%). За все время наблюдения у пациентов ни в одной из групп не было зафиксировано ни одного ишемического события.

Заключение. У пациентов старческого возраста все ПОАК (дабигатран, ривароксабан и апиксабан) на фоне 1,5-годичного наблюдения продемонстрировали хороший профиль безопасности, не приведя к развитию больших кровотечений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, старческий возраст, кровотечение, дабигатран, ривароксабан, апиксабан.

Для цитирования: Габитова М.А., Крупенин П.М., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. Оценка безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов старческого возраста с фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(6):802-805. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-802-805

Safety of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation

Mariia A. Gabitova, Pavel M. Krupenin, Anastasiya A. Sokolova, Dmitry A. Napalkov, Victor V. Fomin
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To study the safety of non-vitamin K oral anticoagulants (NOAC) in patients with atrial fibrillation (AF) over 75 years old.

Material and methods. The observation study included patients ≥ 75 years of age with confirmed AF, receiving dabigatran in a reduced dosage, apixaban or rivaroxaban in full or reduced dosage. Previous experience of NOAC treatment from the very beginning of therapy, if a patient was ≥ 75 years old, or from the point a patient reached 75 years was considered; episodes of NOAK change, as well as hemorrhagic and ischemic events associated with taking an anticoagulant, were recorded. Patient groups were comparable in risk score by CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scales.

Results. Patients with AF (n=102; 39 men and 63 women; an average age 79.4 ± 4.1 years) were included: 32 patients were in dabigatran group, 34 patients – in apixaban group and 36 patients – in rivaroxaban group. 19 clinically significant bleedings were recorded, 10 occurred in patients taking dabigatran and 9 in those taking rivaroxaban. No hemorrhagic events in patients treated with apixaban were observed. Hematuria (31.6%), large subcutaneous hematomas (26.3%) and intensive nasal bleedings (26.3%) were the most frequent events. No ischemic cardioembolic stroke was recorded.

Conclusions. In elderly patients, all NOAC (dabigatran, rivaroxaban and apixaban) demonstrated good safety profile without major bleeding within a 1.5-year follow-up period.

Keywords: atrial fibrillation, non-vitamin K oral anticoagulants, elderly, bleeding, dabigatran, rivaroxaban, apixaban.

For citation: Gabitova M.A., Krupenin P.M., Sokolova A.A., Napalkov D.A., Fomin V.V. Safety of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(6):802-805. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-802-805

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mariia_gabitova91@mail.ru

Received / Поступила: 20.09.2019

Accepted / Принята в печать: 23.10.2019

Фибрилляция предсердий (ФП) признана одной из наиболее распространенных аритмий как в общеевропейской, так и в российской популяции. На сегодняшний день в Европе насчитывается около 6 млн пациентов с документально зафиксированной ФП [1]. При этом все специалисты сходятся во мнении, что число таких людей в ближайшее время увеличится минимум в два раза [2]. По данным ряда источников среди пациентов в возрасте ≥ 80 лет шанс обнаружить обсуждаемую аритмию доходит до 15% [1,3], по другим данным среди всех пациентов с ФП около 45% приходится на возрастную группу ≥ 75 лет [3]. Для профилактики тромбоэмбологических осложнений уже 10 лет применяются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), зарекомендовавшие себя как безопасная альтернатива варфарину. Об этом свидетельствуют результаты самых крупных исследований [4-6] и данные реальной клинической практики [7,8]. Единственным исследованием, в котором проведено прямое сравнение ПОАК между собой, стал недавно опубликованный регистр REGINA: сравнивались пациенты с ФП в возрасте ≥ 67 лет, принимающие дабигатран, апиксабан и ривароксабан в соответствующих дозировках [9].

Таким образом, учитывая минимальные литературные данные о прямом сравнении ПОАК между собой у пациентов старческого возраста (≥ 75 лет), цель нашей работы – сравнение безопасности применения дабигатрана, ривароксабана и апиксабана у пациентов старческого возраста с ФП.

Материал и методы

В наблюдательное исследование включали пациентов с ФП старческого возраста (≥ 75 лет), получающих один из трех ПОАК: дабигатран, апиксабан или ривароксабан. Назначение препаратов происходило врачами амбулаторного звена или других стационаров в рутинной клинической практике, и пациенты включались в исследование только при условии полного соответствия назначаемых доз инструкции к применению препаратов. Дабигатран пациенты принимали только в сниженной дозировке (110 мг 2 р/сут), ривароксабан и апиксабан – как в полной (20 мг 1 р/сут и 5 мг 2 р/сут, соответственно), так и в сниженной (15 мг 1 р/сут и 2,5 мг 2 р/сут, соответственно) дозировках. Исследование проводилось в два этапа: на первом (ретроспективном) анализировался предшествующий опыт приема ПОАК до включения в исследование на момент достижения пациентом возраста 75 лет, на втором – осуществлялось проспективное амбулаторное наблюдение за пациентами. Общий период наблюдения, вошедшего в анализ, составил 18 мес. Пациенты с клапанной этиологией ФП, обратимыми причинами аритмии и имеющие потенциально низкую комплаентность, в исследование не включались. Оце-

нивались основные популяционные параметры (половой и возрастной состав групп, индекс массы тела), риск развития ишемического инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, риск развития кровотечения по шкале HAS-BLED, сопутствующая патология, результаты лабораторных исследований (общий анализ крови, креатинин венозной плазмы и расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI).

Для изучения безопасности применения дабигатрана, ривароксабана и апиксабана у пациентов старческого возраста с ФП в сформированных группах проводилась регистрация случаев геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии.

Для оценки статистической значимости группы сравнивались попарно. Оценка статистической значимости различий между группами по параметрическим показателям проводилась с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$. Для непараметрической оценки применялся «хи-квадрат» (χ^2) К. Пирсона. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 102 пациента (39 мужчин и 63 женщины), средний возраст которых составил $79,4 \pm 4,1$ лет. Количество пациентов, принимавших различные ПОАК, было сопоставимым: 32 пациента составили группу дабигатрана (31,4%), 36 – группу ривароксабана (35,3%; 14 принимали сниженную дозу 15 мг/сут, 22 – полную дозу 20 мг/сут) и 34 – группу апиксабана (33,3%; 4 – в сниженной дозе 2,5 мг 2 р/сут, 30 – в полной дозе 5 мг 2 р/сут). За период наблюдения умерло 7 пациентов; в 4 случаях причина смерти известна и не связана с приемом ПОАК, в 3 случаях причина смерти неизвестна. Пациенты, принимающие апиксабан, были статистически значимо старше больных других групп (табл. 1).

За весь анализируемый период нами было зафиксировано 19 малых клинически значимых кровотечений, 10 из которых состоялись у пациентов, принимавших дабигатран (все – сниженную дозу) и 9 – у принимающих ривароксабан (5 из них принимали полную дозу препарата и 4 – сниженную). У пациентов, принимавших апиксабан, не было выявлено ни одного геморрагического события (рис. 1). Фиксировались геморрагические события, произошедшие в первые 18 мес приема ПОАК. Чаще всего выявлялись обширные гематомы, а также гематурия и носовые кровотечения (табл. 2). За анализируемый период не было зафиксировано ни одного эпизода большого жизнеугрожающего кровотечения, а также ни одного ишемического кардиоэмбологического инсульта.

Table 1. Characteristics of patients in groups of different direct oral anticoagulants

Таблица 1. Характеристики пациентов в группах различных ПОАК

Параметр	Дабигатран (n=32)	Апиксабан (n=34)	Ривароксабан (n=36)
Возраст, лет	78,6±2,9**	82,0±5,4	79,2±2,6**
Индекс массы тела, кг/м ²	27,8±4,7	27,3±4,7	28,1±4,1
АГ, n (%)	29 (90,6)	33 (97,1)	35 (97,2)
ИБС, n (%)	12 (37,5)	15 (44,1)	14 (38,9)
ОНМК, n (%)	2(6,3)	6(17,7)	6(16,7)
СД, n (%)	9(28,1)	9(26,5)	8(22,2)
ХСН, n (%)	9(28,1)	10(34,0)	7(19,4)

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное
**p<0,01 по сравнению с группой апиксабана
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Table 2. Localization of minor bleeding in patients of the studied groups

Таблица 2. Локализация малых кровотечений у пациентов изучаемых групп

Локализация	Частота, n (%)
Гематурия	6(31,6)
Гематомы подкожные	4(26,3)
Носовые	4(26,3)
Геморроидальные	1(5,3)
Десневые	1(5,3)
Конъюнктивальные	1(5,3)
Подногтевые	1(5,3)
Желудочно-кишечные	1(5,3)

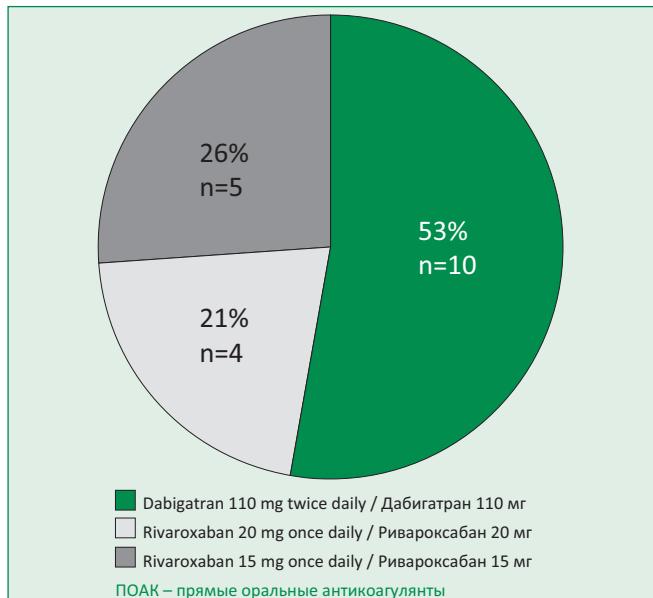


Figure 1. Distribution of minor bleeding in groups of different direct oral anticoagulants (n=19)

Рисунок 1. Распределение малых кровотечений в группах ПОАК (n=19)

Обсуждение

Наша работа представляет собойmonoцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование в параллельных группах, выполненное на популяции пациентов старческого возраста (в основном, в возрасте 75-85 лет), для которых характерна полиморбидность и большое количество факторов, затрудняющих наблюдение, например, малая мобильность многих пациентов и материальные сложности в отношении приобретения ПОАК. За 18-месячный период наблюдения полностью отсутствовали жизнеугрожающие кровотечения. Количество малых клинически значимых событий было небольшим.

Группы в исследовании были практически идентичны по своим клиническим и анамнестическим характеристикам, что внушает доверие к полученным результатам. Данные регистра REGINA [9] в значительной степени идентичны нашим: группы были однородны по своей структуре, единственным значимым различием был возраст (как и в нашем исследовании, самыми возрастными оказались пациенты, включенные в группу апиксабана). Пациенты в обоих исследованиях демонстрировали высокий риск тромботических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Основным ограничением нашей работы можно считать относительно небольшое количество пациентов, а также его наблюдательный характер (дизайн исследования не предполагал наличия контрольной группы).

Заключение

У пациентов старческого возраста все ПОАК (дабигатран, ривароксабан и апиксабан) на фоне 1,5-годичного наблюдения продемонстрировали хороший профиль безопасности, не приведя к развитию больших кровотечений.

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

References / Литература

1. Sulimov V.A., Golizin S.G., Panchenko E.P. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of RSC, All-Russian Scientific Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Cardiac Stimulation and Association of Cardiovascular Surgeons (2012). [cited by Oct 05, 2019]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf (In Russ.) [Сулимов В.А., Голицин С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНАО и АСХХ; 2012 [цитировано 05.10.2019] Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf].
2. Heidenreich P.A., Soli P., Estes N.A.M., et al. ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Atrial Fibrillation or Atrial Flutter. *A. J Am Coll Cardiol.* 2016;68(5):525-568. DOI:10.1016/j.jacc.2016.03.521.
3. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;285(18):2370-5. DOI:10.1001/jama.285.18.2370.
4. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
5. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
6. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. ARISTOLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
7. Chao T.F., Liu C.J., Lin Y.J., et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Circulation.* 2018;138(1):37-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031658.
8. Zoppellaro G., Zanella L., Denas G., et al. Different safety profiles of oral anticoagulants in very elderly non-valvular atrial fibrillation patients: a retrospective propensity score matched cohort study. *Int J Cardiol.* 2018;265:103-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.04.117.
9. Monelli M., Molteni M., Cassetti G., et al. Non-vitamin K oral anticoagulant use in the elderly: a prospective real-world study - data from the REGISTRY of patients on Non-vitamin K oral Anticoagulants (REGINA). *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:19-25. DOI: 10.2147/VHRM.S191208.

About the Authors:

Mariia A. Gabitova – MD, Assistant Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University
Pavel M. Krupenin – MD, Resident, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov University
Anastasiya A. Sokolova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University
Dmitry A. Napalkov – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University
Victor V. Fomin – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Head of Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University

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

Сведения об авторах:

Габитова Мария Александровна – ассистент, кафедра факультетской терапии №1, Сеченовский Университет
Крупенин Павел Михайлович – клинический ординатор, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Сеченовский Университет
Соколова Анастасия Андреевна – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии №1, Сеченовский Университет
Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, Сеченовский Университет
Фомин Виктор Викторович – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии №1, Сеченовский Университет