

Стоит ли врачу ориентироваться на критерии Бирса при назначении прямых оральных антикоагулянтов пожилым пациентам?

Воробьева Н. М.*, Малая И. П., Закиев В. Д., Ткачёва О. Н.

Обособленное структурное подразделение — Российский геронтологический научно-клинический центр, ФГОАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Критерии Бирса — инструмент оптимизации фармакотерапии у пожилых пациентов, содержащий информацию о потенциально нецелесообразных (неуместных) лекарственных препаратах, который носит лишь рекомендательный характер и не обязателен к применению в Российской Федерации. В обновлённой версии критериев Бирса от 2023 г. изменилось мнение экспертов в отношении ривароксана — вместо "использовать с осторожностью", как было указано в предыдущем документе от 2019 г., эксперты считают, что следует "избегать длительного лечения ривароксаном при неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) и венозных тромбоэмболических осложнениях (ВТЭО) в пользу более безопасных альтернативных антикоагулянтов". Данное утверждение основано на доказательствах умеренного качества, полученных в наблюдательных исследованиях и сетевых метаанализах, которые значительно уступают рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ) и имеют многочисленные ограничения. Имеющаяся доказательная база по применению ривароксана у пожилых пациентов с ФП и ВТЭО и критические замечания по методологии критериев Бирса свидетельствуют, что к рекомендациям экспертов Американского гериатрического общества, касающихся прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), следует относиться вдумчиво и осторожно. При выборе ПОАК у пожилых пациентов с ФП или ВТЭО следует ориентироваться в первую очередь на актуальные клинические рекомендации, обязательные к применению в Российской Федерации, и на данные исследований, в которых изучали эффективность и безопасность конкретных ПОАК у представленной категории больных. Ривароксан — хорошо изученный у пожилых пациентов с ФП и ВТЭО антикоагулянт, т.к. его эффективность и безопасность установлены в РКИ и специально спланированных многоцентровых проспективных наблюдательных исследованиях, имеющих достаточно высокое качество доказательств. Таким образом, ривароксан является обоснованным вариантом терапии пациентов пожилого и старческого возраста с ФП или ВТЭО.

Ключевые слова: критерии Бирса, прямые оральные антикоагулянты, ривароксан, апиксан, дабигатран, варфарин, пожилой возраст, эффективность, безопасность.



Для цитирования: Воробьева Н. М., Малая И. П., Закиев В. Д., Ткачёва О. Н. Стоит ли врачу ориентироваться на критерии Бирса при назначении прямых оральных антикоагулянтов пожилым пациентам? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(4):460-467. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3089. EDN UOXAZU

Should a physician use the Beers criteria when prescribing direct oral anticoagulants to elderly patients?

Vorobyeva N. M.*, Malaya I. P., Zakiev V. D., Tkacheva O. N.

Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The Beers Criteria are a tool for optimizing pharmacotherapy in elderly patients, containing information on potentially inappropriate drugs, which is only advisory in nature and is not mandatory for use in Russian Federation. In the updated version of the Beers Criteria from 2023, the expert opinion on rivaroxaban has changed — instead of "use with caution", as stated in the previous document from 2019, the experts now believe that "long-term treatment with rivaroxaban in non-valvular atrial fibrillation (AF) and venous thromboembolic complications (VTE) should be avoided in favor of safer alternative anticoagulants". This statement is based on moderate-quality evidence obtained from observational studies and network meta-analyses, which are significantly inferior to randomized controlled trials and have numerous limitations. The available evidence base for the use of rivaroxaban in elderly patients with AF and VTE and critical comments on the Beers criteria methodology, indicate the recommendations of the American Geriatrics Society experts regarding direct oral anticoagulants (DOAC) should be treated thoughtfully and carefully. When choosing a DOAC in elderly patients with AF or VTE, one should primarily focus on current clinical guidelines mandatory for use in Russian Federation, and on the data of studies that studied the efficacy and safety of specific DOACs in this category of patients. Rivaroxaban is a well-studied anticoagulant in elderly patients with AF and VTE, since its efficacy and safety have been established in RCTs and specially designed multicenter prospective observational studies with a fairly high quality of evidence. Based on this, rivaroxaban is a justified treatment option for elderly and senile patients with AF or VTE.

Keywords: Beers criteria, direct oral anticoagulants, rivaroxaban, apixaban, dabigatran, warfarin, elderly, efficacy, safety.

For citation: Vorobyeva N. M., Malaya I. P., Zakiev V. D., Tkacheva O. N. Should a physician use the Beers criteria when prescribing direct oral anticoagulants to elderly patients? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(4):460-467. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3089. EDN UOXAZU

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

Received/Поступила: 06.08.2024

Review received/Рецензия получена: 22.08.2024

Accepted/Принята в печать: 23.09.2024

Введение

Рациональная фармакотерапия пожилых пациентов — одна из самых сложных задач для клинициста. Особенно это касается антикоагулянтной терапии, поскольку пожилой возраст считается независимым фактором риска как тромботических событий, так и кровотечений. Помимо этого, пожилые пациенты, как правило, являются полиморбидными и принимают значительное количество лекарств, в связи с чем возникает проблема полипрагмазии и межлекарственных взаимодействий, которые могут изменять эффект лекарственных препаратов и стать причиной развития нежелательных реакций. Для оптимизации фармакотерапии и снижения частоты побочных эффектов у пожилых пациентов разработаны специальные инструменты: критерии Бирса, STOPP/START, перечень FORTA и др.

Критерии Бирса (Beers) — рекомендации Американского гериатрического общества (American Geriatrics Society, AGS) для медицинских работников, разработанные с целью повышения безопасности назначения лекарств пациентам в возрасте ≥ 65 лет во всех ситуациях, за исключением паллиативного лечения [1]. Они представляют собой таблицы с информацией о лекарственных препаратах, потенциально нецелесообразных (неуместных) для применения у лиц пожилого возраста. Критерии Бирса впервые были сформулированы гериатром Марком Х. Бирсом в 1991 г. и впоследствии названы в его честь. В настоящее время их разрабатывают эксперты AGS из сферы медицины, фармации и ухода за больными. Обновление критериев Бирса происходит раз в несколько лет, последнее состоялось в 2023 г. [1].

В обновлённой версии критериев Бирса изменилось мнение экспертов в отношении ривароксабана — вместо "использовать с осторожностью", как было указано в предыдущем документе от 2019 г. [2], эксперты считают, что следует "избегать длительного лечения ривароксабаном при неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) и венозных тромбозах (ВТЭО) в пользу более безопасных альтернативных антикоагулянтов" [1]. При этом авторы отмечают, что "в дозах, используемых для длительного лечения ВТЭО или неклапанной ФП, ривароксабан, по-видимому, имеет более высокий риск больших и желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у пожилых людей, чем другие прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), особенно апиксабан".

Эксперты AGS заявили, что это положение основано на доказательствах умеренного качества, полученных в наблюдательных исследованиях и сетевых метаанализах. Однако по сравнению с рандомизированными контролируемыми исследованиями (РКИ) наблюдательные исследования реальной клинической практики и сетевые метаанализы значительно уступают по качеству доказательств и имеют многочисленные ограничения, такие как высокий риск си-

стематической ошибки отбора; отсутствие независимой валидации клинических исходов; недостающие клинические характеристики пациентов, способные повлиять на исходы (приверженность лечению, анамнез и риск кровотечений, сопутствующая терапия и др.); низкое качество данных; наличие неучтённых вмешивающихся факторов [3].

Важно отметить, что во всех РКИ ПОАК сравнивали с антагонистом витамина К варфарином, но не между собой, поэтому их результаты не позволяют сделать вывод о превосходстве какого-то одного ПОАК над другими, а их прямое сравнение является некорректным. Между тем, доказательства эффективности и безопасности ривароксабана у пожилых пациентов с ФП и ВТЭО, в т.ч. у "ослабленных", "хрупких" пожилых людей, получены в нескольких крупных РКИ и специально спланированных проспективных наблюдательных исследованиях. В связи с этим рекомендация экспертов AGS, предписывающая избегать назначения ривароксабана пожилым пациентам с ФП или ВТЭО в течение длительного срока, представляется не вполне обоснованной.

Исследования ривароксабана при фибрилляции предсердий

Для изучения эффективности и безопасности ПОАК при неклапанной ФП были проведены РКИ RE-LY с дабигатраном [4], ROCKET-AF с ривароксабаном [5] и ARISTOTLE с апиксабаном [6]. Доля пожилых пациентов в каждом из РКИ варьировала от 31 до 44%, а численность в сумме превысила 19 000 человек. Самая большая (44%) доля больных в возрасте старше 75 лет оказалась именно в ROCKET-AF (табл. 1), а средний возраст его участников (73 года) был больше, чем в RE-LY (71,5 год) и ARISTOTLE (70 лет).

Включение в ROCKET-AF значительного количества пожилых пациентов, в силу одного только возраста имеющих высокий риск тромбоза и кровотечения и отличающихся полиморбидностью, способствовало тому, что исследуемая популяция в ROCKET-AF в целом оказалась более "тяжёлой", чем в других РКИ. Так, средняя сумма баллов по шкале CHADS2 составила 3,5 в ROCKET-AF против 2,2 и 2,1, соответственно в RE-LY и ARISTOTLE. Если доля пациентов с артериальной гипертензией оказалась схожей во всех трёх РКИ, то пропорция больных сердечной недостаточностью (63% против 35%), сахарным диабетом 2 типа (40% против 25%) и инсультом в анамнезе (55% против 19%) была существенно больше в ROCKET-AF по сравнению с ARISTOTLE. Риск кровотечений, оцениваемый по шкале HAS-BLED, тоже оказался выше в ROCKET-AF, чем в ARISTOTLE: 0-1 балл — 7,5% против 41%, 2 балла — 30,7% против 36%, ≥ 3 баллов — 61,7% против 23% [7-8].

Пожилые (≥ 75 лет) пациенты в ROCKET-AF также оказались более "тяжёлыми", чем больные аналогич-

Таблица 1. Характеристики пациентов пожилого возраста, включенных в рандомизированные исследования ПОАК и российский регистр РЕКВАЗА

Показатель	Дабигатран (RE-LY) [4]	Ривароксабан (ROCKET-AF) [5]	Апиксабан (ARISTOTLE) [6]	РЕКВАЗА (Рязань) [10]
Количество пациентов	18 113	14 264	18 201	530
Возраст, годы	71,5*	73**	70**	72*
Возраст ≥75 лет, %	40	44	31	40
Риск инсульта по шкале CHADS2 у всех пациентов, баллы*	2,1 и 2,2 [§]	3,5	2,1	3,2
Риск инсульта по шкале CHADS2 у пациентов в возрасте ≥75 лет, баллы*	2,6 и 2,7 [#]	3,7	2,7	-
Инсульт/ТИА в анамнезе, %	18,7	41,6	21,8	15
Сердечная недостаточность, %	25,4	58,6	24,3	97
Артериальная гипертензия, %	75,4	92,7	83	98
Сахарный диабет, %	19,9	33,8	21,1	21
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	17,2	18,5	15,5	20
* — представлены средние значения; ** — представлены медианы; [§] — указана сумма баллов для доз дабигатрана 110 и 150 мг; [#] — указана сумма баллов для возрастных подгрупп 75-84 года и ≥85 лет ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТИА — транзиторная ишемическая атака				

ного возраста в ARISTOTLE (информация по пожилым пациентам в RE-LY не представлена). Средний балл по шкале CHADS2 составил 3,7 в ROCKET-AF и 2,7 в ARISTOTLE (см. табл. 1). При этом в ROCKET-AF никто из пожилых пациентов не набрал 1 балл по шкале CHADS2 (в ARISTOTLE таких оказалось 10,1%), 8,8% пожилых людей имели 2 балла (41,4% в ARISTOTLE), тогда как у подавляющего большинства (91,2%) сумма баллов была ≥3 (45,8% в ARISTOTLE).

Таким образом, характеристики больных, участвовавших в РКИ с ПОАК, значительно различались. Пациенты в ROCKET-AF оказались старше, у них были выше риск инсульта и частота хронических заболеваний. Указанные особенности пациентов из ROCKET-AF представляются очень важными в контексте опубликованной ранее работы по изучению "портрета" типичного российского пациента с ФП. В ней С.Ю. Марцевич и соавт. [9] проанализировали результаты нескольких российских регистров, в которых отражена клиническая характеристика пациентов с ФП, в т.ч. регистра РЕКВАЗА [10], с которым мы сопоставили данные из РКИ с ПОАК (см. табл. 1). Авторы обратили внимание, что характеристики участников RE-LY и ARISTOTLE довольно близки, тогда как пациенты в ROCKET-AF отличаются более тяжёлым течением болезни. При этом российские пациенты с ФП, обращающиеся в поликлинику, оказались более "тяжёлыми" даже по сравнению с участниками ROCKET-AF и, тем более, с больными из RE-LY и ARISTOTLE. Исследователи сделали вывод, что амбулаторные российские пациенты с ФП по своим характеристикам в большей степени соответствуют участникам РКИ ROCKET-AF, а также предположили, что профиль эффективности и безопасности ривароксабана, продемонстрированный в ROCKET-AF, может быть воспроизведён в реальной практике врача и у российских больных с ФП.

Во всей выборке пациентов РКИ ROCKET-AF по сравнению с варфарином приём ривароксабана (20 мг 1 раз в день; 15 мг 1 раз в день при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин) ассоциировался со снижением риска инсульта и/или системных эмболий (СЭ) на 21% (отношение рисков [ОтнР] 0,79; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,66-0,96; $p < 0,001$ для гипотезы "не хуже"; $p = 0,12$ для гипотезы "лучше") при подобном риске большого или клинически значимого небольшого кровотечения (ОтнР 1,03; 95% ДИ 0,96-1,11; $p = 0,44$). Важно, что риск больших кровотечений оказался практически одинаковым в группах ривароксабана и варфарина (ОтнР 1,04; 95% ДИ 0,90-1,20; $p = 0,58$). Более того, у больных, получавших ривароксабан, риск кровотечений из жизненно важных органов был ниже на 31%, внутричерепных кровоизлияний — на 33% и фатальных кровотечений — на 50%.

Среди пациентов старше 75 лет в группе ривароксабана отмечена тенденция к снижению риска инсульта/СЭ на 20% (ОтнР 0,80; 95% ДИ 0,63-1,02) по сравнению с варфарином [11]. Притом, что риск большого или клинически значимого "малого" кровотечения у пациентов в возрасте ≥75 лет из группы ривароксабана оказался выше на 13% (ОтнР 1,13; 95% ДИ 1,02-1,25), риск больших кровотечений был схожим (ОтнР 1,11; 95% ДИ 0,92-1,34), а риск фатальных кровотечений, напротив, был меньше на 55% (ОтнР 0,45; 95% ДИ 0,23-0,87) у леченных ривароксабаном, т.е. некоторое (на 13%) повышение риска геморрагических осложнений произошло за счёт клинически значимых "малых", а не больших кровотечений. К тому же риск большого или клинически значимого "малого" кровотечения оказался похожим у больных моложе 75 лет (ОтнР 0,96; 95% ДИ 0,78-1,19) и старше 75 лет (ОтнР 1,11; 95% ДИ 0,92-1,34) (p для взаимодействия = 0,34).

Необходимо подчеркнуть, что по результатам оценки чистой клинической выгоды, которая представляла собой суммарную частоту предотвращённых неблагоприятных исходов (ишемический инсульт; большое кровотечение, включая внутричерепное; смерть от всех причин), были выявлены более выраженные преимущества ривароксабана над варфарином именно у пожилых пациентов [5]. Так, по сравнению с варфарином чистая клиническая выгода терапии ривароксабаном составила -25,3 на 10 000 пациенто-лет у больных в возрасте <65 лет, -60,7 на 10 000 пациенто-лет — в возрасте 65-75 лет и -150,1 на 10 000 пациенто-лет — старше 75 лет, т.е. именно пожилые пациенты получали больше преимуществ, чем лица более молодого возраста, от назначения ривароксабана, а не варфарина.

В исследовании ROCKET-AF в группе ривароксабана риск большого ЖКК был выше на 61% (ОтнР 1,61; 95% ДИ 1,30-1,99), что, по-видимому, было связано с особенностями самих пациентов (более старший возраст, высокая частота сопутствующих заболеваний), нежели с действием препарата. Это заключение основывается на результатах крупнейшей проспективной наблюдательной исследовательской программы XANTUS [12, 13], которая не подтвердила повышение риска ЖКК у пациентов с ФП на фоне приёма ривароксабана в условиях реальной клинической практики.

Программа XANTUS объединяет 3 исследования, выполненные в различных географических регионах с участием 11 121 больных ФП из 47 стран: XANTUS (Западная и Восточная Европа, Израиль и Канада), XANAP (Азиатско-Тихоокеанский регион) и XANTUS-EL (Восточная Европа, Ближний Восток, Африка и Латинская Америка). Протокол XANTUS полностью соответствовал таковому ROCKET-AF, т.е. фактически это то же исследование ROCKET-AF, только без рандомизации и с меньшей (1 год) длительностью наблюдения. Примечательно, что в XANTUS и XANTUS-EL принимали участие и пациенты из Российской Федерации (9,7% от общего числа больных). Средний возраст участников XANTUS был 70,5 лет (57% мужчин); 35% больных старше 75 лет. Риск инсульта по шкале CHADS2 составил 2,0 балла. Результаты объединённого анализа трёх частей программы XANTUS свидетельствуют о низкой частоте инсульта/СЭ (1,0 на 100 пациенто-лет) и больших кровотечениях (1,7 на 100 пациенто-лет), в т.ч. ЖКК (0,7 на 100 пациенто-лет) и фатальных кровотечений (0,2 на 100 пациенто-лет).

Следует отметить, что риск инсульта у пациентов с ФП в исследованиях XANTUS и ARISTOTLE был практически одинаковым (2,0 балла в XANTUS; 2,1 балла в ARISTOTLE). Частота больших кровотечений в исследуемых выборках также оказалась сопоставима. Это свидетельствует о том, что риск развития кровотечений зависит не от выбора ПОАК, а от индивидуальных характеристик пациента. В связи с чем использо-

вание понятия "безопасный ПОАК" приводит к тому, что врач концентрируется только на выборе наиболее безопасного антикоагулянта и перестаёт "держаться в фокусе" управление рисками кровотечений (эрадикация *H. pylori*, регулирование потребления нестероидных противовоспалительных препаратов и т.д.). Заметим, что в клинических рекомендациях позиции отдельных ПОАК с точки зрения безопасности в целом равнозначны и при этом нет указаний о преимущественном выборе какого-то конкретного ПОАК даже после состоявшегося ЖКК [14].

Ривароксабан — единственный из ПОАК, эффективность и безопасность которого подтверждены в выборке пациентов старше 80 лет в рамках специально организованного проспективного наблюдательного многоцентрового исследования SAFIR-AC [15, 16], в котором участвовали пожилые больные с ФП (средний возраст 86 лет; 23% пациентов в возрасте ≥90 лет) и гериатрическими синдромами (мальнутриция — 49%, анемия — 41%, деменция — 39%, падения в анамнезе — 27%). Практически у половины (48%) обследуемых была снижена функция почек (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73 м²). В группу ривароксабана включили 995 человек, в группу варфарина — 908. Проспективное наблюдение больных продолжалось 1 год. Частота больших кровотечений составила 7,4/100 пациенто-лет в группе ривароксабана и 14,6/100 пациенто-лет в группе варфарина; внутричерепных кровоизлияний — 1,3/100 пациенто-лет и 4,0/100 пациенто-лет соответственно. По сравнению с варфарином в группе ривароксабана риск большого кровотечения был ниже на 34% (ОтнР 0,66; 95% ДИ 0,43-0,99) при подобном риске ишемического инсульта (ОтнР 0,76; 95% ДИ 0,32-1,80), внутричерепного кровоизлияния (ОтнР 0,59; 95% ДИ 0,24-1,44) и смерти от всех причин (ОтнР 1,05; 95% ДИ 0,82-1,34). Таким образом, исследование SAFIR-AC продемонстрировало преимущества ривароксабана над варфарином у пациентов старше 80 лет в отношении безопасности.

XANTUS и SAFIR-AC — специально спланированные многоцентровые проспективные наблюдательные исследования, что повышает ценность полученных результатов, поскольку в пирамиде доказательств такие исследования занимают место сразу после РКИ. Достоинством SAFIR-AC также является оценка наличия гериатрических синдромов у пожилых пациентов.

Итак, эффективность и безопасность ривароксабана у пожилых пациентов с ФП установлены в РКИ ROCKET-AF и специально спланированных многоцентровых проспективных наблюдательных исследованиях XANTUS и SAFIR-AC. Во всех РКИ ривароксабан сравнивали с варфарином, при этом ривароксабан продемонстрировал достаточно благоприятный профиль эффективности и безопасности. Несмотря на некоторое повышение (на 13%) риска большого или клинически значимого "малого" кровотечения (которое произошло за счёт повышения риска клинически

значимого "малого", но не большого кровотечения) в ROCKET-AF, анализ чистой клинической выгоды (которая учитывает риски в т.ч. и кровотечения) показал, что именно пожилые пациенты с ФП получают больше преимуществ от назначения ривароксабана, а не варфарина, чем лица более молодого возраста. В отличие от других ПОАК, ривароксабан был изучен в уникальном гериатрическом исследовании SAFIR-AC, средний возраст участников которого составил 86 лет, при этом почти четверть из них были старше 90 лет. Это не имеющее аналогов исследование продемонстрировало преимущества ривароксабана над варфарином у пациентов старше 80 лет с наличием гериатрических синдромов в отношении безопасности. Таким образом, результаты исследований ROCKET-AF, XANTUS и SAFIR-AC не дают никаких оснований для того, чтобы избегать назначения ривароксабана пожилым пациентам с ФП, а именно эти исследования и представляют собой основную доказательную базу.

Исследования ривароксабана при венозных тромбоэмболических осложнениях

У пациентов с острым эпизодом ВТЭО ПОАК были изучены в крупных РКИ RE-COVER I [17] и RE-COVER II [18] с дабигатраном, EINSTEIN-DVT [19] и EINSTEIN-PE [20] с ривароксабаном и AMPLIFY [21] с апиксабаном. Объединённый анализ исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE [22] показал, что эффективность ривароксабана (15 мг 2 раза в день в течение первых 3 недель, далее 20 мг 1 раз в день) оказалась сопоставима с таковой стандартной терапии эноксапарином и варфарином как у всех больных, так и среди пациентов старше 75 лет, при этом ривароксабан значительно превзошёл варфарин по безопасности. Так, в группе ривароксабана частота больших кровотечений оказалась ниже на 46% (ОтнР 0,54; 95% ДИ 0,37-0,79) у всех больных и на 75% (ОтнР 0,25; 95% ДИ 0,12-0,56) — в подгруппе больных старше 75 лет.

Важно подчеркнуть, что только в исследованиях EINSTEIN-DVT [18] и EINSTEIN-PE [19] с ривароксабаном выполнили заранее спланированный протоколом анализ подгрупп у "хрупких" пациентов с ВТЭО; в РКИ с дабигатраном [16-17] и апиксабаном [20] такой анализ не проводили. В качестве критериев "хрупкости" использовали 3 показателя: возраст ≥ 75 лет, массу тела ≤ 50 кг и клиренс креатинина 30-50 мл/мин (достаточно было наличия хотя бы одного из них). Поскольку эти показатели не соответствуют общепринятым диагностическим критериям синдрома "хрупкости" (или старческой астении), считаем, что правильнее будет называть таких пациентов "уязвимыми", "ослабленными", а не "хрупкими". При объединённом анализе результатов EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE из обоих исследований на основании вышеупомянутых критериев отобрали 1532 "уязвимых" пациента с ВТЭО (19% от

общего числа участников) [22]. В группе ривароксабана у "уязвимых" пациентов выявлено снижение риска большого кровотечения на 73% (ОтнР 0,27; 95% ДИ 0,13-0,54) и комбинированной конечной точки (рецидив ВТЭО + большое кровотечение) на 49% (ОтнР 0,51; 95% ДИ 0,34-0,77), а также обнаружена тенденция к снижению риска рецидива ВТЭО (ОтнР 0,68; 95% ДИ 0,39-1,18) и большого или клинически значимого небольшого кровотечения (ОтнР 0,85; 95% ДИ 0,64-1,11) по сравнению с варфарином.

По аналогии с программой XANTUS для подтверждения эффективности и безопасности ривароксабана у больных ВТЭО в реальной клинической практике были организованы проспективные наблюдательные исследования XALIA [23] и XALIA-LEA [24], в которых суммарно приняли участие 7129 больных ВТЭО из 36 стран. Объединённый анализ XALIA и XALIA-LEA [25] продемонстрировал, что риск рецидива ВТЭО (ОтнР 0,85; 95% ДИ 0,54-1,32) и больших кровотечений (ОтнР 0,65; 95% ДИ 0,39-1,08) оказался сопоставимым в группах ривароксабана и стандартной терапии, тогда как риск смерти от всех причин был ниже на 45% в группе ривароксабана (ОтнР 0,55; 95% ДИ 0,33-0,91). В целом полученные данные согласуются с результатами исследований EINSTEIN.

Таким образом, у пациентов с ВТЭО (в т.ч. пожилых) благоприятный профиль эффективности и безопасности ривароксабана установлен в РКИ EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE, а также в специально спланированных многоцентровых проспективных наблюдательных исследованиях XALIA и XALIA-LEA. В отличие от РКИ у пациентов с ФП, в РКИ EINSTEIN у больных ВТЭО выполнен предзапланированный анализ подгрупп у "уязвимых" пациентов, который подтвердил превосходящую варфарин безопасность ривароксабана у этой категории больных. Суммируя результаты исследований у пациентов с ФП и ВТЭО, можно сделать вывод, что доказательства эффективности и безопасности ривароксабана у пожилых пациентов с ФП и ВТЭО имеют достаточно высокое качество и не оставляют сомнений в том, что ривароксабан может применяться для лечения данной категории пациентов.

Целесообразность применения критериев Бирса в реальной практике

Критерии Бирса — рекомендации экспертов AGS, но даже в США они, как и другие подобные документы, являются лишь рекомендательным инструментом, не обязательным к использованию в клинической практике, а клиническое решение всегда остаётся за врачом [1]. В Российской Федерации (РФ) критерии Бирса не имеют статуса клинических рекомендаций и также не обязательны к применению, в отличие от клинических рекомендаций, одобренных научно-практическим советом Минздрава России.

Важно отметить, что в критериях Бирса рекомендации экспертов относительно ПОАК не совпадают с таковыми в других инструментах по оптимизации фармакотерапии у пожилых пациентов (STOPP/START, FORTA) [26-28] и с рекомендациями международных профессиональных сообществ. Например, в рекомендациях Европейского общества специалистов по нарушениям ритма сердца (European Heart Rhythm Association, EHRA) [14] нет указаний о преимуществе какого-либо из ПОАК над другими в отношении риска кровотечений.

Помимо критериев Бирса, в 2023 г. опубликованы обновлённые версии STOPP/START критериев [26, 27] и перечня EURO-FORTA [28]. Структура этих документов отличается от таковой в критериях Бирса. Критерии STOPP/START сгруппированы по системам органов, при этом STOPP-критерии служат для выявления потенциально не рекомендованных (нерациональных) лекарственных средств, а START-критерии предназначены для выявления "упущенных" назначений. Важно, что в STOPP/START критериях рекомендации по использованию ПОАК касаются класса лекарственных препаратов в целом, а не отдельных антикоагулянтов. Например, в START-критериях имеется рекомендация по применению "антагонистов витамина К или прямых ингибиторов тромбина или ингибиторов фактора Ха при наличии персистирующей или пароксизмальной ФП".

В мае 2023 г. также обновлён перечень EURO-FORTA (Fit FOR The Aged), который представляет собой список лекарственных препаратов, каждому из которых присвоен определённый класс – от А (абсолютно рекомендован) до D (избегать назначения) [28]. В обновлённой версии EURO-FORTA эксперты отнесли ривароксабан, апиксабан и эдоксабан к одному классу – В (препараты с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых людей, но имеющие некоторые ограничения при оценке эффективности или безопасности), т.е. эксперты поставили ривароксабан и апиксабан на один уровень. Дабигатрану же был присвоен класс С (препараты с сомнительным профилем эффективности/безопасность; следует избегать их назначения или исключать из листа назначения при наличии слишком большого числа лекарств из-за отсутствия преимуществ или возможных побочных эффектов; рассмотреть/найти альтернативу), т.е. его позиция оказалась ниже, чем у ривароксабана и апиксабана. Приведённые примеры демонстрируют, что мнение экспертов различных профессиональных сообществ в отношении одних и тех же антикоагулянтов может кардинально различаться.

После публикации обновлённых критериев Бирса практикующие специалисты написали ряд критических писем, в которых выразили единое мнение, что изменение рекомендации по назначению ривароксабана с "использовать с осторожностью" на "избегать" является неоправданным и чрезмерно строгим, учитывая, что данная рекомендация основана

на доказательствах, полученных в наблюдательных исследованиях и сетевых метаанализах, значительно уступающих РКИ по качеству [29-31]. Тем более что публикации, на основании которых позиция ривароксабана была понижена, не были раскрыты экспертами AGS. Тогда как, например, в STOPP/START критериях для каждой рекомендации представлены литературные источники, на основании которых было принято такое решение. Сами эксперты оценивают качество использованных в критериях Бирса доказательств как "умеренное". Однако, в этом же документе они отмечают, что "наблюдательные исследования" имеют "доказательства низкого качества" [1]. При этом считается, что доказательства "низкого качества" или даже "умеренные" не могут служить подтверждением "сильной" рекомендации¹.

В каждом из писем, касающихся обновлённых критериев Бирса, авторы приводят свои аргументы в поддержку критических замечаний. Например, P.P. Dobesh и T.C. Trujillo обратили внимание, что во всех РКИ с ПОАК при оценке большого кровотечения использовали критерии Международного общества тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) или аналогичного ему, одним из которых является снижение уровня гемоглобина не менее чем на 2 г/дл [29]. При этом только в исследовании ARISTOTLE с апиксабаном, чтобы считать кровотечение большим, снижение гемоглобина должно было быть зарегистрировано в течение 24 ч после кровотечения, а в РКИ с другими ПОАК таких строгих временных ограничений не было [5, 6]. Соответственно, если в ARISTOTLE снижение уровня гемоглобина происходило спустя 24 ч, то такое кровотечение уже не классифицировали как большое. Авторы письма заключают, что расхождения между РКИ в определении критериев большого кровотечения делает метаанализ ненадёжным.

В другом письме M. Creixell и A. Harxhi отмечают, что формулировка "в пользу более безопасных альтернативных антикоагулянтов" вводит в заблуждение, т.к. на сегодняшний день прямых сравнений ПОАК между собой в рамках РКИ не проводили [31]. При этом для оценки безопасности ПОАК эксперты AGS фокусируются только на "нежелательных лекарственных явлениях/реакциях", не учитывая другие неблагоприятные события, такие как ишемические осложнения и смертность. Авторы также обращают внимание на то, что рекомендация экспертов относительно "долгосрочного" лечения основана исключительно на наблюдательных исследованиях, большинство из которых имеют короткий (<12 месяцев) период наблюдения. Это важно, поскольку кровотечения при использовании ПОАК, как правило, происходят

¹ Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. In: R Graham, M Mancher, D Miller Wolman, et al., eds. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. National Academies Press (US); 2011. Accessed July 25, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209535/?report=reader>.

на раннем этапе лечения, тогда как тромботические события случаются позже и продолжают происходить с течением времени. Поэтому для всесторонней оценки соотношения польза/риск необходима более длительная продолжительность исследований.

Заключение

Критерии Бирса — инструмент оптимизации фармакотерапии у пожилых пациентов, содержащий информацию о потенциально нецелесообразных (неуместных) лекарственных препаратах, который носит рекомендательный характер и не обязателен к применению в РФ. Учитывая критические замечания по методологии критериев Бирса, к рекомендациям экспертов AGS, касающихся ПОАК, следует относиться вдумчиво и осторожно. При выборе ПОАК у пожилых пациентов с ФП или ВТЭО следует ориентироваться в первую очередь на актуальные кли-

нические рекомендации, обязательные к применению в РФ, и на данные исследований, в которых изучали эффективность и безопасность конкретных ПОАК в представленной категории больных. Ривароксабан — хорошо изученный у пожилых пациентов с ФП и ВТЭО антикоагулянт, т.к. его эффективность и безопасность установлены в РКИ и специально спланированных многоцентровых проспективных наблюдательных исследованиях, имеющих довольно высокое качество доказательств. На основании этого ривароксабан является обоснованным вариантом терапии пациентов пожилого и старческого возраста с ФП или ВТЭО.

Отношения и Деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО "БАЙЕР" (MA-M_RIV-RU-0527-1).

Relationships and Activities. The article was prepared with the support of BAYER JSC (MA-M_RIV-RU-0527-1).

References / Литература

1. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71(7):2052-81. DOI:10.1111/jgs.18372.
2. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-94. DOI:10.1111/jgs.15767.
3. Martsevich SYu, Navasardyan AR, Lobastov KV, et al. Systematic review and meta-analysis: a critical examination of the methodology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2023;19(4):382-97 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Лобастов К.В. и др. Систематический обзор и метаанализ: критический взгляд на методологию проведения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(4):382–397]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2923.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, 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 MR, Mahaffey KW, 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 CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE 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. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9855):1749-58. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60986-6.
8. Piccini JP, Garg J, Patel MR, et al; ROCKET AF Investigators. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J.* 2014;35(28):1873-80. DOI:10.1093/eurheartj/ehu083.
9. Martsevich SYu, Navasardyan AR, Zakharova NA, Lukyanov MM. New oral anticoagulants: is that plausible to implement the data from international trials to Russian population? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(5):48-52 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Захарова Н.А., Лукьянов М.М. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(5):48-52]. DOI:10.15829/1728-8800-2015-5-48-52.
10. Boytsov SA, Luk'yanov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(6):44-50. (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):44-50]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
11. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. 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.
12. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, et al; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37(14):1145-53. DOI:10.1093/eurheartj/ehv466.
13. Kirchhof P, Radaideh G, Kim YH, et al; Global XANTUS program Investigators. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(2):141-53. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.058.
14. Steffel J, Collins R, Antz M, et al; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021;23(10):1612-76. DOI:10.1093/europace/euab065.
15. Hanon O, Chaussade E, David JP, et al; SAFIR cohort: One-year prospective follow-up of very old and frail patients treated with direct oral anticoagulant, rivaroxaban. *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* 2020;12(1):115. DOI:10.1016/j.acvdsp.2019.09.250.
16. Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, et al; SAFIR study group. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart.* 2021;107(17):1376-82. DOI:10.1136/heartjnl-2020-317923.
17. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52. DOI:10.1056/NEJMoa0906598.
18. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129(7):764-72. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450.
19. EINSTEIN Investigators; Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510. DOI:10.1056/NEJMoa1007903.
20. EINSTEIN-PE Investigators; Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287-97. DOI:10.1056/NEJMoa1113572.
21. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808. DOI:10.1056/NEJMoa1302507.
22. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013;11(1):21. DOI:10.1186/1477-9560-11-21.
23. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-

- vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol.* 2016;3(1):e12-21. DOI:10.1016/S2352-3026(15)00257-4.
24. Kreutz R, Mantovani LG, Haas S, et al. XALIA-LEA: An observational study of venous thromboembolism treatment with rivaroxaban and standard anticoagulation in the Asia-Pacific, Eastern Europe, the Middle East, Africa and Latin America. *Thromb Res.* 2019;176:125-32. DOI:10.1016/j.thromres.2019.02.010.
25. Haas S, Mantovani LG, Kreutz R, et al. Anticoagulant treatment for venous thromboembolism: A pooled analysis and additional results of the XALIA and XALIA-LEA noninterventional studies. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5(3):426-38. DOI:10.1002/rth2.12489.
26. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med.* 2023;14(4):625-32. DOI:10.1007/s41999-023-00812-y.
27. Runikhina NK, Cherniaeva MS, Malaya IP, et al. Enhanced STOPP/START Criteria: A Tool for Managing Polypharmacy in Older Population. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2023;16(4):273-88. (In Russ.) [Рунихина Н.К., Черняева М.С., Малая И.П. и др. STOPP/START критерии: версия 3. Обновленный инструмент для борьбы с полипрагмазией у гериатрических пациентов. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2023;16(4):273-88]. DOI:10.37586/2686-8636-4-2023-273-288.
28. Pazan F, Weiss C, Wehling M; FORTA Expert Panel Members. The EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) List Version 2: Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. *Drugs Aging.* 2023;40(5):417-26. DOI:10.1007/s40266-023-01024-6.
29. Dobesh PP, Trujillo TC. Comment on the 2023 updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2024;72(2):631-3. DOI:10.1111/jgs.18721.
30. Burnett AE, Barnes GD, Allen AL, et al; Anticoagulation Forum Board of Directors. Comment on: 2023 updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71(12):3951-53. DOI:10.1111/jgs.18579.
31. Creixell M, Harxhi A. The importance of assessing the safe and effective use of oral anticoagulants in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71(12):3954-56. DOI:10.1111/jgs.18587.

Сведения об Авторах/About the Authors

Воробьева Наталья Михайловна [Natalya M. Vorobyeva]

eLibrary SPIN 3269-1397, ORCID 0000-0002-6021-7864

Малая Ирина Павловна [Irina P. Malaya]

eLibrary SPIN 7839-8835, ORCID 0000-0001-5964-5725

Закиев Вадим Дмитриевич [Vadim D. Zakiev]

eLibrary SPIN 3631-6708, ORCID 0000-0003-4027-3727

Ткачёва Ольга Николаевна [Olga N. Tkacheva]

eLibrary SPIN 6129-5809, ORCID 0000-0002-4193-688X