

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Роль критериев Бирса в прогнозировании кровотечений на фоне приёма прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 80 лет

Черняева М. С.^{1-3*}, Рожкова М. А.⁴, Ильина Е. С.¹, Моисеева Е. А.³, Горелов Е. А.⁵, Егорова Л. А.², Масленникова О. М.², Ломакин Н. В.^{1,6}, Сычев Д. А.¹

¹ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия" Управления делами Президента России, Москва, Россия

³ГБУЗ "Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы", Москва, Россия

⁴Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва, Россия

⁵ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России, Москва, Россия

⁶ФГБУ "Центральная клиническая больница с поликлиникой" Управления делами Президента России, Москва, Россия

Цель. Проанализировать лекарственную терапию пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) 80 лет и старше для выявления частоты ненадлежащего назначения лекарственных средств (ЛС) согласно критериям Бирса и оценить их роль в прогнозировании клинически значимого небольшого кровотечения (КЗНК) на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов.

Материал и методы. Обследованы 367 пациентов с ФП 80 лет и старше (медиана (Ме) возраста – 84 (82; 88) года, 69,5% женщин). Проведено сравнение по частоте встречаемости ненадлежащего назначения ЛС между группами: пациенты с КЗНК (195 (53,1%), Ме возраста – 84 (82; 87) года) и контрольная группа – без КЗНК (172 (46,9%), Ме возраста – 84 (82; 88) года).

Результаты. Частота и среднее количество ненадлежащего назначения ЛС на одного пациента – 98,6% и $3,8 \pm 1,7$ назначений соответственно. Пациенты с КЗНК в сравнении с пациентами без КЗНК имели более высокую частоту и среднее количество ненадлежащего назначения ЛС на одного пациента – 100% vs 97,1% ($p=0,022$) и $4,6 \pm 1,4$ vs $2,9 \pm 1,4$ назначений ($p<0,001$) соответственно. Каждое дополнительное ненадлежащее назначение ЛС ассоциировано с увеличением шансов наличия КЗНК в 2,66 (95% ДИ 2,15; 3,38) раз ($p<0,001$). Наличие ненадлежащего назначения ЛС ассоциировано с КЗНК (отношение шансов 12,8 (95% ДИ 0,7; 234, $p=0,022$)).

Заключение. В работе показана высокая частота ненадлежащего назначения ЛС согласно критериям Бирса у пациентов с ФП 80 лет и старше. Выявлена значительная роль критериев Бирса в прогнозировании КЗНК на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов.

Ключевые слова: критерии Бирса, ненадлежащее назначение лекарственных средств, пожилые пациенты, клинически значимое небольшое кровотечение, фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, прогнозирование кровотечений, безопасность прямых оральных антикоагулянтов, фармакобезопасность.



Для цитирования: Черняева М. С., Рожкова М. А., Ильина Е. С., Моисеева Е. А., Горелов Е. А., Егорова Л. А., Масленникова О. М., Ломакин Н. В., Сычев Д. А. Роль критериев Бирса в прогнозировании кровотечений на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 80 лет. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(1):39-46. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3157. EDN JZNTKW

The Beers criteria role in predicting bleeding during the use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation over 80 years of age

Cherniaeva M. S.^{1-3*}, Rozhkova M. A.⁴, Ilyina E. S.¹, Moiseeva E. A.³, Gorelov E. A.⁵, Egorova L. A.², Maslennikova O. M.², Lomakin N. V.^{1,6}, Sychev D. A.¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²Central State Medical Academy, Moscow, Russia

³Hospital for War Veterans No. 2, Moscow, Russia

⁴Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁶Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic, Moscow, Russia

Aim. To analyze drug therapy to identify the rate of inappropriate drug administration according to Beers criteria in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) aged 80 years and older and to evaluate the Beers criteria role in predicting clinically relevant non-major bleeding (CRNMB) during the use direct oral anticoagulants (DOACs).

Materials and methods. A total of 367 patients with AF aged 80 years and older (median (Me) age 84 [82; 88] years, 69.5% women) were examined. A comparison was made of the incidence of inappropriate drug prescription between the groups: patients with CRNMB (195 (53.1%), Me age 84 [82; 87] years) and the control group without CRNMB (172 (46.9%), Me age 84 [82; 88] years).

Results. The rate and mean number of inappropriate drug prescriptions per patient were 98.6% and 3.8 ± 1.7 prescriptions, respectively. Patients with CRNMB compared to patients without CRNMB had a higher incidence rate and mean number of inappropriate drug prescriptions per patient – 100% versus 97.1% ($p=0.022$) and 4.6 ± 1.4 versus 2.9 ± 1.4 prescriptions ($p<0.001$), respectively. Each additional inappropriate drug prescription was associated with a 2.66-fold [95% CI 2.15; 3.38] increase in the odds of having CRNMB ($p<0.001$). The presence of inappropriate drug prescription was associated with CRNMB (odds ratio 12.8 [95% CI 0.7; 234], $p=0.022$).

Conclusion. The analysis showed an extremely high incidence of inappropriate drug prescription according to the Beers criteria in patients with AF aged 80 years and older. It also revealed a significant role of the Beers criteria in predicting the development of CRNMB during the use DOACs.

Keywords: Beers criteria, inappropriate drug prescribing, elderly patients, clinically relevant non-major bleeding, atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, bleeding prediction, safety of direct oral anticoagulants, pharmacosafety.

For citation: Cherniaeva M.S., Rozhkova M.A., Ilyina E.S., Moiseeva E.A., Gorelov E.A., Egorova L.A., Maslennikova O.M., Lomakin N.V., Sychev D.A. The Beers criteria role in predicting bleeding during the use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation over 80 years of age. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(1):39-46. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3157. EDN JZNTKW

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Doctor@cherniaeva.ru

Received/Поступила: 13.01.2025

Review received/Рецензия получена: 23.01.2025

Accepted/Принята в печать: 19.02.2025

Введение

Одним из наиболее часто встречающихся в клинической практике возраст-ассоциированных заболеваний является неклапанная фибрилляция предсердий (ФП) [1-3]. Так, по данным Фремингемского исследования [4], у лиц в возрасте 60-69 лет риск развития ФП повышается в 5 раз (относительный риск (ОР) 4,98; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,49-7,10), а у лиц 80-89 лет — в 9 раз. В клинической практике, согласно рекомендациям Российского и Европейского кардиологических обществ [1, 2], для предотвращения тромбоэмболических осложнений у пожилых пациентов с ФП используют прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). Стоит учитывать, что на фоне антикоагулянтной терапии может повышаться риск геморрагических осложнений, который тесно взаимосвязан с возрастом и увеличивается параллельно с ним [5, 6]. Геморрагические осложнения могут быть разной степени тяжести [7]. Как в клинической практике, так и в рандомизированных контролируемых исследованиях особое внимание уделяют большим кровотечениям, ввиду опасности, которую они представляют для жизни и здоровья пациента [7]. Тем не менее "клинически значимое небольшое кровотечение" (КЗНК) может приводить к существенному снижению качества жизни пациента, а также нарушениям приёма или отмене антикоагулянтной терапии, что в свою очередь повышает риск развития тромбоэмболических осложнений [7]. При этом частота развития КЗНК в несколько раз превышает частоту развития больших кровотечений и также увеличивается с возрастом [7-9]. В рамках комплексного принятия решений по обеспечению безопасности и предотвращению больших кровотечений у пациентов, имеющих показания для приёма ПОАК в рекомендациях Российского кардиологического об-

щества используется шкала Bleeding risk assessment scale (HAS-BLED) (шкала оценки риска кровотечений при ФП) [2], а в обновлённых рекомендациях Европейского кардиологического общества [1] сделан акцент на оценку и контроль модифицируемых факторов риска кровотечения, однако четкой формулировки мер для профилактики развития КЗНК рекомендации не предлагают. Пожилой возраст пациента считают немодифицируемым фактором риска всех видов кровотечений, поэтому обеспечение фармакобезопасности в данной когорте пациентов — актуальная задача.

Для повышения безопасности и рационализации фармакотерапии у пожилых людей существуют разные фармакологические ограничительные перечни, одними из которых являются критерии Бирса [10-12]. Использование критериев Бирса в клинической практике позволяет выявить назначение ненадлежащих лекарственных средств (ЛС), снизить частоту нежелательных лекарственных реакций и, как следствие, улучшить качество жизни пожилого населения [10-12]. Критерии Бирса представляют ряд таблиц, распределяющих назначение ЛС на разные категории: ненадлежащее назначение ЛС; ненадлежащее назначение ЛС при определенных заболеваниях и синдромах; ненадлежащее назначение ЛС, которые следует применять с осторожностью; ненадлежащее назначение ЛС в связи с возможным развитием клинически значимых лекарственных взаимодействий; ненадлежащее назначение ЛС, дозировку которых следует корректировать в зависимости от уровня функции почек; ненадлежащее назначение ЛС с выраженным антихолинергическим действием. Каждая таблица имеет раздел "Обоснование", в котором подробно описана причина опасения приёма конкретного ЛС или фармакотерапевтической группы, раздел "Рекомендации" и классификацию по гра-

Таблица 1. Ненадлежащее назначение ЛС согласно критериям Бирса

Параметр	Все пациенты (n=367)	КЗНК		p
		Нет (n=172)	Есть (n=195)	
Общее количество ненадлежащего назначения ЛС, n	1405	500	905	–
Среднее количество, медиана ненадлежащего назначения ЛС на одного пациента, M±SD и Me [25%; 75%]	3,8±1,7 4 [3; 5]	2,9±1,4 3 [2; 4]	4,6±1,4 4 [4; 5,5]	<0,001
Количество пациентов с ненадлежащим назначением ЛС, n (%)	362 (98,6)	167 (97,1)	195 (100)	0,022
КЗНК – клинически значимое небольшое кровотечение, ЛС – лекарственное средство				

дации качества доказательств и силы рекомендаций [11]. Критерии Бирса включают отдельный блок по выбору антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с учетом риска развития большого кровотечения, однако риск развития КЗНК данные критерии не затрагивают.

Таким образом, цель исследования – проанализировать лекарственную терапию и определить частоту ненадлежащего назначения ЛС согласно критериям Бирса у пациентов с ФП 80 лет и старше и оценить роль критериев Бирса в прогнозировании КЗНК на фоне приема ПОАК.

Материал и методы

Проведено наблюдательное, продольное, проспективное исследование реальной клинической практики пациентов 80 лет и старше с неклапанной ФП, включённых в период с февраля 2019 г. по декабрь 2022 г. Исследование одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования "Центральная государственная медицинская академия" Управления делами Президента Российской Федерации (протокол № 1-Л/19 от 05.02.2019) и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и соблюдением правил надлежащей клинической практики. Информированное согласие получено от всех участников, включённых в исследование.

Участники исследования

Пациенты находились на лечении в многопрофильном стационаре г. Москвы и были последовательно включены в исследование, если они соответствовали критериям включения. Дизайн исследования, критерии включения и невключения подробно описаны в предшествующей публикации [8]. Включены 367 пациентов 80 лет и старше (медиана (Me) возраста – 84 [82; 88] года, 69,5% женщин) с неклапанной ФП. Для профилактики тромбоэмболических осложнений все пациенты принимали ПОАК (ривароксабан – 65%, апиксабан – 26% и дабигатрана этексилат – 9% больных). Анализ лекарственных назначений для выявления распространенности ненадлежащего назначения ЛС согласно критериям Бирса (версия от 2023 г.) [10, 11] выполнен

на основании данных карты пациента, получающего медицинскую помощь в стационарных условиях. Для оценки КЗНК использовали критерии кровотечений Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) [7], продолжительность наблюдения – 12 мес. Частота развития КЗНК в исследуемой когорте составила 53,1%. Исходная характеристика групп в зависимости от принимаемых ПОАК и наличия КЗНК подробно описана ранее [8]. Все пациенты были разделены на две группы: пациенты с КЗНК (195 (53,1%) больных, Me возраста – 84 (82; 87) лет) и контрольная группа – без КЗНК (172 (46,9%) человека, Me возраста – 84 (82; 88) года). Для оценки роли критериев Бирса в прогнозировании КЗНК на фоне приема ПОАК в каждой группе выполнен анализ лекарственных назначений на выявление частоты ненадлежащего назначения ЛС и проведено сравнение между группами.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием среды для статистических вычислений R 4.4.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики представлены в виде абсолютных и относительных частот для качественных переменных, среднего ($M \pm$ стандартное отклонение, SD) и медианы (Me) [1-й; 3-й квартили] – для количественных переменных. Для сравнения групп в отношении количественных переменных использовали тест Манна–Уитни. Для сравнения групп в отношении категориальных переменных – тест χ^2 Пирсона и точный тест Фишера (при минимальном ожидаемом количестве наблюдений в ячейках таблицы сопряженности <5). В качестве меры силы различий количественных и бинарных предикторов с бинарными исходами оценивались отношения шансов (ОШ) с соответствующими 95% ДИ, в том числе с использованием поправки Холдейна–Энскомб. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Во всей выборке пациентов частота ненадлежащего назначения ЛС согласно критериям Бирса составила 98,6%. Всего выявлено 1405 случаев ненадлежащего назначения ЛС по 46 критериям (из

6 категорий), среднее количество ненadleжащего назначения ЛС на одного пациента составила 3,8 ($\pm 1,7$) назначений (табл. 1).

При оценке роли критериев Бирса в прогнозировании КЗНК на фоне приема ПОАК выявлено, что пациенты с КЗНК характеризовались более высокой частотой ненadleжащего назначения ЛС (100% vs 97,1%, $p=0,022$) и средним количеством ненadleжащего назначения ЛС на одного пациента (4,6 ($\pm 1,4$) vs 2,9 ($\pm 1,4$) назначений, $p<0,001$). Каждое дополнительное ненadleжащее назначение ЛС ассоциировано с увеличением шансов наличия КЗНК в среднем в 2,66 [95% ДИ 2,15; 3,38] раз ($p<0,001$). Ненadleжащее назначение ЛС ассоциировано с наличием КЗНК (ОШ=12,8 [95% ДИ 0,7; 234], $p=0,022$) (см. табл. 1).

Наличие КЗНК ассоциировано с определённым рядом критериев Бирса, причём по некоторым из них значения достигли статистической значимости или были близки к её достижению, тогда как по другим не достигли статистической значимости, однако они оказались важны для расчёта общего вклада всех критериев (табл. 2). Так, в первой категории выявлено 18 критериев по ненadleжащему назначению ЛС,

однако наличие КЗНК статистически значимо ассоциировано с приёмом амиодарона (ОШ=27,6 [95% ДИ 1,63; 46,6], $p<0,001$) и ЛС для обезбоживания (ОШ=13,7 [95% ДИ 3,2; 58,4], $p<0,001$). Пациенты с КЗНК характеризовались большим количеством ненadleжащего назначения ЛС из первой категории ($p=0,037$), каждое дополнительное ЛС ассоциировано с увеличением шансов наличия КЗНК в среднем в 1,31 [95% ДИ 1,02; 1,69] раз ($p=0,033$).

Во второй категории выявлено 16 критериев по ненadleжащему назначению ЛС при определённых заболеваниях и синдромах, при этом наличие КЗНК ассоциировано с приёмом ЛС нежелательных к применению при падениях в анамнезе (ОШ=2,75 [95% ДИ 0,87; 8,7], $p=0,073$). Пациенты с КЗНК характеризовались большим количеством ненadleжащего назначения ЛС из второй категории ($p=0,02$) и в целом чаще имели такие назначения по сравнению с пациентами без КЗНК (ОШ=2,22 [95% ДИ 1,12; 4,42], $p=0,02$).

В третьей категории выявлено 3 критерия по ненadleжащему назначению ЛС, которые следует применять с осторожностью, причём наличие КЗНК ассоциировано с применением ЛС, которые могут вызвать

Таблица 2. Анализ ненadleжащего назначения ЛС по категориям, представленным в критериях Бирса

ЛС или фармакотерапевтическая группа	Все пациенты (n=367)	КЗНК		p
		Нет (n=172)	Есть (n=195)	
Категория 1: ненадлежащее назначение ЛС				
ЛС для обезболивания, n (%)	29 (7,9)	2 (1,2)	27 (13,8)	<0,001
Амиодарон, n (%)	14 (3,8)	0 (0)	14 (7,2)	<0,001
Доксазозин, n (%)	8 (2,2)	3 (1,7)	5 (2,6)	0,728
Нифедипин, n (%)	2 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,5)	>0,999
Дигоксин, n (%)	21 (5,7)	8 (4,7)	13 (6,7)	0,407
ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы и анти тромботические, n (%)	254 (69,2)	127 (73,8)	127 (65,1)	0,071
Антигистаминные ЛС 1-го поколения, n (%)	3 (0,8)	1 (0,6)	2 (1)	>0,999
Амитриптилин, n (%)	2 (0,5)	0 (0)	2 (1)	0,501
Нейролептики, n (%)	12 (3,3)	4 (2,3)	8 (4,1)	0,339
Зопиклон, n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,5)	>0,999
ЛС для лечения заболеваний центральной нервной системы, n (%)	15 (4,1)	4 (2,3)	11 (5,6)	0,109
Инсулины, n (%)	3 (0,8)	1 (0,6)	2 (1)	>0,999
Производные сульфонилмочевины, n (%)	36 (9,8)	19 (11)	17 (8,7)	0,454
ЛС для лечения заболеваний эндокринной системы, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Ингибиторы протонной помпы, n (%)	63 (17,2)	27 (15,7)	36 (18,5)	0,483
Атропин, n (%)	1 (0,3)	1 (0,6)	0 (0)	0,469
Вазелиновое масло, n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,5)	>0,999
ЛС для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, n (%)	64 (17,4)	27 (15,7)	37 (19)	0,409
Количество ненадлежащего назначения ЛС на одного пациента из категории 1, M±SD и Me [25%; 75%]	1,2±0,8 1 [1; 2]	1,1±0,7 1 [1; 1]	1,3±0,9 1 [1; 2]	0,037
Количество пациентов, имеющих ненадлежащее назначение ЛС из категории 1, n (%)	293 (79,8)	139 (80,8)	154 (79)	0,661
Категория 2: ненадлежащее назначение ЛС при определенных заболеваниях и синдромах				
Падения в анамнезе в сочетании с ЛС с выраженным антихолинергическим действием, n (%)	4 (1,1)	2 (1,2)	2 (1)	>0,999
Падения в анамнезе в сочетании с нейролептиками, n (%)	5 (1,4)	1 (0,6)	4 (2,1)	0,377
Падения в анамнезе в сочетании с зопиклоном, n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,5)	>0,999
Падения в анамнезе в сочетании с противоэпилептическими ЛС, n (%)	5 (1,4)	1 (0,6)	4 (2,1)	0,377

Таблица 2. Продолжение

ЛС или фармакотерапевтическая группа	Все пациенты (n=367)	КЗНК		p
		Нет (n=172)	Есть (n=195)	
Падения в анамнезе в сочетании с опиоидами, n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,5)	>0,999
Падения в анамнезе в сочетании с трициклическими антидепрессантами, n (%)	2 (0,5)	0 (0)	2 (1)	0,501
Все ЛС нежелательные к применению при падениях, n (%)	16 (4,4)	4 (2,3)	12 (6,2)	0,073
ХСН в сочетании с недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов, n (%)	2 (0,5)	0 (0)	2 (1)	0,501
ХСН в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами, n (%)	18 (4,9)	6 (3,5)	12 (6,2)	0,238
Все ЛС нежелательные к применению при ХСН, n (%)	20 (5,4)	6 (3,5)	14 (7,2)	0,12
Деменция в сочетании с ЛС с выраженным антихолинергическим действием, n (%)	2 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,5)	>0,999
Деменция в сочетании с нейролептиками, n (%)	10 (2,7)	4 (2,3)	6 (3,1)	0,755
Деменция в сочетании с "Z-препаратами", n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,5)	>0,999
Все ЛС нежелательные к применению при деменции или когнитивных расстройствах, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами, n (%)	3 (0,8)	0 (0)	3 (1,5)	0,251
Симптомы нижних мочевых путей и/или доброкачественная гиперплазия предстательной железы в сочетании с ЛС с выраженным антихолинергическим действием, n (%)	3 (0,8)	2 (1,2)	1 (0,5)	0,602
Количество ненадлежащего назначения ЛС на одного пациента из категории 2, M±SD и Me [25%; 75%]	0,2±0,5 0 [0; 0]	0,1±0,4 0 [0; 0]	0,2±0,5 0 [0; 0]	0,02
Количество пациентов, имеющих ненадлежащее назначение ЛС из категории 2, n (%)	43 (11,7)	13 (7,6)	30 (15,4)	0,02
Категория 3: ненадлежащее назначение ЛС, которые следует применять с осторожностью				
ЛС, которые могут вызвать синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона или гипонатриемию, n (%)	280 (76,3%)	124 (72,1%)	156 (80%)	0,076
Дабигатрана этексилат, n (%)	34 (9,3)	13 (7,6)	21 (10,8)	0,29
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, n (%)	9 (2,5)	3 (1,7)	6 (3,1)	0,51
Количество ненадлежащего назначения ЛС на одного пациента из категории 3, M±SD и Me [25%; 75%]	1,4±0,8 1 [1; 2]	0,8±0,5 1 [1; 1]	1,9±0,6 2 [2; 2]	<0,001
Количество пациентов, имеющих ненадлежащее назначение ЛС из категории 3, n (%)	325 (88,6)	130 (75,6)	195 (100)	<0,001
Категория 4: ненадлежащее назначение ЛС, в связи с возможным развитием клинически значимых лекарственных взаимодействий				
Комбинация ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы с калийсберегающими диуретиками, n (%)	325 (88,6)	130 (75,6)	195 (100)	<0,001
Комбинация ≥2 ЛС с выраженным антихолинергическим действием, n (%)	2 (0,5)	0 (0)	2 (1)	0,501
Комбинация неселективных α-адреноблокаторов с диуретиками, n (%)	22 (6)	8 (4,7)	14 (7,2)	0,309
Количество ненадлежащего назначения ЛС на одного пациента из категории 4, M±SD и Me [25%; 75%]	1±0,4 1 [1; 1]	0,8±0,5 1 [1; 1]	1,1±0,3 1 [1; 1]	<0,001
Количество пациентов, имеющих ненадлежащее назначение ЛС из категории 4, n (%)	325 (88,6)	130 (75,6)	195 (100)	<0,001
Категория 5: ненадлежащее назначение ЛС, дозировку которых следует корректировать в зависимости от уровня функции почек				
Дабигатрана этексилат при клиренсе креатинина <30 мл/мин, n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,5)	>0,999
Ривароксабан при клиренсе креатинина <15 мл/мин, n (%)	27 (7,4)	10 (5,8)	17 (8,7)	0,288
Спиронолактон при клиренсе креатинина <30 мл/мин, n (%)	10 (2,7)	6 (3,5)	4 (2,1)	0,525
Нестероидные противовоспалительные средства при клиренсе креатинина <30 мл/мин, n (%)	3 (0,8)	0 (0)	3 (1,5)	0,251
Количество ненадлежащего назначения ЛС на одного пациента из категории 5, M±SD и Me [25%; 75%]	0,1±0,3 0 [0; 0]	0,1±0,3 0 [0; 0]	0,1±0,4 0 [0; 0]	0,423
Количество пациентов, имеющих ненадлежащее назначение ЛС из категории 5, n (%)	39 (10,6)	16 (9,3)	23 (11,8)	0,439
Категория 6: ненадлежащее назначение ЛС, с выраженным антихолинергическим действием				
Пациенты, имеющие в назначениях ЛС с выраженным антихолинергическим действием, n (%)	4 (1,1)	2 (1,2)	2 (1)	>0,999
КЗНК – клинически значимое кровотечение, ЛС – лекарственное средство, ХСН – хроническая сердечная недостаточность				

синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона или гипонатриемия (ОШ=1,55 [95% ДИ 0,95; 2,51], $p=0,076$). Пациенты с КЗНК характеризовались большим количеством ненadleжащего назначения ЛС из третьей категории ($p<0,001$) и в целом чаще имели такие назначения по сравнению с пациентами без КЗНК (ОШ=127 [95% ДИ 7,77; 2087], $p<0,001$). При этом каждое дополнительное ЛС ассоциировано с увеличением шансов наличия КЗНК в среднем в 46 [95% ДИ 23,4; 101] раз ($p<0,001$).

В четвертой категории выявлено 3 критерия по ненadleжащему назначению ЛС, в связи с возможным развитием клинически значимых лекарственных взаимодействий, причем наличие КЗНК было ассоциировано с применением комбинации ингибиторов ренина-льдостероновой системы совместно с калийсберегающими диуретиками (ОШ=127 [95% ДИ 7,77; 2087], $p<0,001$). Пациенты с КЗНК характеризовались большим количеством ненadleжащего назначения ЛС из четвертой категории ($p<0,001$) и чаще имели такие назначения по сравнению с пациентами без КЗНК (ОШ=127 [95% ДИ 7,77; 2087], $p<0,001$). Каждая дополнительная комбинация ЛС в назначениях ассоциирована с увеличением шансов наличия КЗНК в среднем в 7,85 [95% ДИ 3,95; 17,9] раз ($p<0,001$).

В пятой категории выявлено 4 критерия по ненadleжащему назначению ЛС, дозировку которых следует корректировать в зависимости от функции почек, однако без значимых различий между группой пациентов с КЗНК и без КЗНК. В шестой категории по ненadleжащему назначению ЛС, с выраженным антихолинергическим действием, также не выявлено значимых различий между группой пациентов с КЗНК и без КЗНК.

Обсуждение

В исследовании выявлено, что среди пациентов 80 лет и старше с ФП на фоне приёма ПОАК 98,6% пациентов имели в назначениях хотя бы одно ненadleжащее назначение ЛС согласно критериям Бирса, что подтверждает их крайне высокую частоту и может быть связано с недостаточной осведомлённостью врачей о существовании данных критериев или небольшим опытом их использования в реальной клинической практике. Кроме того, установлено, что пациенты с КЗНК характеризовались более высокой частотой и средним количеством ненadleжащего назначения ЛС на одного пациента, причём каждое дополнительное ненadleжащее назначение ЛС ассоциировано с увеличением шансов наличия КЗНК, что свидетельствует о значительной роли критериев Бирса в прогнозировании КЗНК на фоне приёма ПОАК.

Наличие полученных ассоциаций КЗНК с конкретными ЛС или фармакотерапевтическими группами

можно объяснить следующим образом. Амiodарон является сильным ингибитором Р-гликопротеина — белка-транспортера, который осуществляет транспорт ПОАК из просвета желудочно-кишечного тракта и принимает участие в печеночной, а также почечной элиминации антикоагулянтов. Таким образом, применение амiodарона совместно с ПОАК приводит к снижению метаболизма и повышению концентрации ПОАК и, как следствие, может приводить к КЗНК [13].

Среди ЛС для обезболивания абсолютное большинство относилось к группе нестероидных противовоспалительных препаратов, которые способны подавлять циклооксигеназу-1 в тромбоцитах, в результате чего нарушается синтез тромбоксана A₂, а соответственно снижается агрегация тромбоцитов и повышается риск развития геморрагических осложнений, особенно при совместном приеме с ПОАК [14]. Кроме того, приём нестероидных противовоспалительных препаратов может быть связан с непосредственным повреждающим действием их на стенку желудка, приводящим к эрозивно-язвенному поражению желудочно-кишечного тракта, которое в совокупности с изменёнными реологическими свойствами крови на фоне приёма ПОАК, может приводить к развитию кровотечения из желудочно-кишечного тракта [5, 14].

Падение является потенциально модифицируемым фактором развития геморрагических осложнений [1, 2], при этом наиболее часто развиваются кровотечения по типу КЗНК. Таким образом, приём ЛС, способных повысить риск развития падений, совместно с ПОАК закономерно приводит к более высокой частоте развития КЗНК.

В группе ЛС, которые могут вызвать синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона или гипонатриемия, абсолютное большинство составили амитриптилин, карбамазепин, трамадол, нейролептики и диуретики. Психотропные средства, также как и опиоидный анальгетик трамадол, могут иметь побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, в том числе такие как головокружение, слабость, нарушение координации и т.д., что способствует повышенному риску развития падений и травматизации, особенно у пожилых пациентов. Следовательно, при совместном приёме данных ЛС с ПОАК возрастает частота развития КЗНК. Диуретики тоже могут способствовать повышению риска развития кровотечений. В исследовании J. Launbjerg и соавт. [15] обнаружено, что включение в терапию тиазидных диуретиков у пациентов, находящихся на лечении ПОАК, увеличивает риск развития кровотечения на 5,2%. Авторы подчеркивают, что данный факт требует тщательного дальнейшего изучения. Можно предположить, что подобные результаты связаны с электролитными нарушениями, которые могут развиваться на фоне приема диуретиков. Так, гипокалиемия и гипомagneмиемия способствуют развитию аритмий, гипонатриемия — гипотонии, что в свою

очередь может приводить к слабости, нарушениям сознания и падениям. Гипокальциемия может приводить к судорогам и падениям. Повышенный риск падений, как уже упомянуто ранее, влечет повышенный риск развития кровотечений, в первую очередь по типу КЗНК.

При совместном приёме ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы с калийсберегающими диуретиками возрастает риск электролитных нарушений в виде гиперкалиемии, проявляющейся приступами судорог, общей слабостью и брадикардией. Данный комплекс симптомов закономерно приводит к повышенному риску падений у пожилых пациентов, а соответственно к повышению частоты КЗНК. Кроме того, спиронолактон в высоких дозах (>25 мг/сут.) ингибирует Р-гликопротеин, что способствует повышению концентрации ПОАК в плазме крови [13].

Ограничения исследования

К ограничениям исследования следует отнести то, что выборка пациентов в зависимости от типа ПОАК была неравномерной — большинство пациентов принимали ривароксабан (65%), чуть меньше — апиксабан (26%) и самая малочисленная группа — дабигатрана этексилат (9%). Такая разница обусловлена дизайном, так как изучена реальная клиническая практика и пациенты последовательно включались в исследование. Также фокус маркера оценки безопасности ПОАК был сделан на развитие КЗНК без учета больших кровотечений. Это объясняется тем фактом, что все существующие исследования в основном сосредоточены на прогнозировании возникновения большого кровотечения, тогда как количество исследований, изучающих роль критериев Бирса в прогнозировании КЗНК в выборке пожилых пациентов ограничено, поэтому в цели исследования сделан акцент на прогнозировании возникновения КЗНК. Кроме того, предположения, высказанные авторами, почему некоторые критерии могли привести к падениям и повлиять на развитие КЗНК, следует интерпретировать с осторожностью. Так как в работе не проводился дополнительный анализ факта падения у пациентов на фоне приёма данных ЛС, заключить, что приём определённых ЛС стал причиной падения не представляется возможным и остаётся только в рам-

ках предположения. Возможно, для более точного объяснения причинно-следственной связи необходимы специально спланированные исследования. Необходимо также отметить, что критерии Бирса существенно шире, чем оценка безопасности антикоагулянтной терапии и предназначены для принятия решений о всей фармакологической терапии у пациентов 65 лет и старше. Принимать решение о выборе ЛС и схемы лечения необходимо совместно с пациентом или лицами, осуществляющими уход за ним, поскольку могут возникнуть ситуации, в которых начало или продолжение приёма ЛС, использование которого является ненадлежащим в соответствии с критериями Бирса, в конкретном случае будет рациональным, так как отвечает заявленным предпочтениям, материальным возможностям и конечным целям лечения пожилого пациента. Также следует отметить, что критерии Бирса не одинаково применимы ко всем странам, например, в связи с национальными различиями в доступности ЛС.

Заключение

В исследовании показана высокая частота ненадлежащего назначения ЛС согласно критериям Бирса у пациентов с ФП 80 лет и старше, в связи с чем необходимо повышать информированность врачей о наличии данного фармакологического ограничительного перечня и обучать их использованию в реальной клинической практике. Обнаружена ассоциация между ненадлежащим назначением ЛС и частотой развития КЗНК, при этом чем больше ненадлежащих назначений ЛС имел пациент, тем выше был шанс развития КЗНК. Продemonстрированная связь указывает на высокий потенциал использования критериев Бирса в качестве инструмента, позволяющего предсказать и в перспективе предотвратить развитие КЗНК на фоне приёма ПОАК, что поможет обеспечить фармакобезопасность ПОАК и повысить качество жизни пожилых пациентов с ФП.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024;45(36):3314-414. DOI:10.1093/eurheartj/ehae176.
2. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EY, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. (In Russ.) [Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594.
3. Praskurnichy EA, Morozova OI. Clinical status and burden of atrial fibrillation in obese individuals: assessment of the effects of implementing weight control programs. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021;14(4):15-26. (In Russ.) [Праскурничий Е.А., Морозова О.И. Клинический статус и бремя фибрилляции предсердий у лиц с ожирением: оценка эффектов реализации программ по контролю массы тела. Вестник современной клинической медицины. 2021;14(4):15-26]. DOI:10.20969/VSKM.2021.14(4).15-26.
4. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet. 2015;386(9989):154-62. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
5. Tkacheva ON, Vorobyova NM, Kotovskaya YuV, et al. Antithrombotic therapy in the elderly and senile age: the consensus opinion of experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(3):2847. (In Russ.) [Ткачева О.Н., Воробьева Н.М., Котовская Ю.В. и др. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):2847]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2847.

6. Vorobyova NM, Tkacheva ON. Use of oral anticoagulants in elderly patients with geriatric syndromes: what's new? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(6):984-93. (In Russ.) [Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Применение пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с гериатрическими синдромами: что нового? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(6):984-93]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-03.
7. Sychev DA, Chernyaeva MS, Rozhkova MA, et al. Safety of direct oral anticoagulants in the treatment of atrial fibrillation in geriatric patients: focus on clinically relevant non-major bleeding. Pharmateca. 2024;2024;31(4):8-23. (In Russ.) [Сычев Д. А., Черняева М. С., Рожкова М. А. и др. Безопасность прямых оральных антикоагулянтов в лечении фибрилляции предсердий у гериатрических пациентов: фокус на клинически значимые небольшие кровотечения. Фарматека. 2024;31(4):8-23]. DOI:10.18565/pharmateca.2024.4.8-23.
8. Chernyaeva MS, Rozhkova MA, Kondrakhin AP, et al. Frequency and Structure of Clinically Relevant Non-Major Bleeding During Direct Oral Anticoagulants in Patients Over 80 Years Old with Non-Valvular Atrial Fibrillation. Effective Pharmacotherapy. 2024;20(6):28-38. [Черняева М.С., Рожкова М.А., Кондрахин А.П. и др. Частота встречаемости и структура клинически значимых небольших кровотечений на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов у пациентов 80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий. Эффективная фармакотерапия. 2024;20(6):28-38]. DOI:10.33978/2307-3586-2024-20-26-28-38.
9. Catalani F, Campello E, Occhipinti G, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in older adults with atrial fibrillation: a prospective single-centre cohort study. Intern Emerg Med. 2023;18(7):1941-9. DOI:10.1007/s11739-023-03375-9.
10. 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.183724.
11. Sychev DA, Chernyaeva MS, Rozhkova MS, Vorobyova AE. Potentially Inappropriate Medications for Use in Older Adults: Beers Criteria (2023 American Geriatrics Society Guidelines). Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2024;12(3):253-67. (In Russ.) [Сычев Д.А., Черняева М.С., Рожкова М.С., Воробьева А.Е. Потенциально не рекомендованные лекарственные средства для применения у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса (рекомендации Американского гериатрического общества 2023 г.). Безопасность и риск фармакотерапии. 2024;12(3):253-67]. DOI:10.30895/2312-7821-2024-420.
12. Chernyaeva MS, Rozhkova MA, Kazakova MV, et al. Experience of using Beers criteria in clinical practice (according to Russian literature). FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2024;17(3):384-95. (In Russ.) [Черняева М.С., Рожкова М.А., Казакова М.В. и др. Опыт использования критериев Бирса в клинической практике (по данным отечественной литературы). ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2024;17(3):384-95]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.262.
13. Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, et al. Risk factors for drug-induced diseases. Part 3. Drug-drug interactions and drug-food interactions. Pharmateca. 2022;29(1):10-8. (In Russ.) [Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П. и др. Факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний. Часть 3. Межлекарственные взаимодействия и взаимодействие лекарственных средств с пищей. Фарматека. 2022;29(1):10-8.] DOI:10.18565/pharmateca.2022.1.10-18.
14. Sychev IN, Fedina LV, Gabrielyan DA, et al. Anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants in conditions of polypharmacy: a course for safety. Medical Council. 2022;16(17):52-64. (In Russ.) [Сычев И.Н., Федина Л.В., Габриелян Д.А. и др. Антикоагулянтная терапия прямыми пероральными антикоагулянтами в условиях полипрагмазии: курс на безопасность. Медицинский Совет. 2022;16(17):52-64]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-17-52-64.
15. Launbjerg J, Egeblad H, Heaf J, et al. Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1010 treatment years in 551 outpatients. J Intern Med. 1991;229(4):351-5. DOI:10.1111/j.1365-2796.1991.tb00358.x.

Сведения об Авторах/About the Authors

Черняева Марина Сергеевна [Marina S. Chernyaeva]

eLibrary SPIN 2244-0320, ORCID 0000-0003-3091-7904

Рожкова Мария Александровна [Maria A. Rozhkova]

eLibrary SPIN 7918-9248, ORCID 0009-0001-9329-7477

Ильина Екатерина Сергеевна [Ekaterina S. Ilina]

eLibrary SPIN 1472-7776, ORCID 0000-0003-3012-551X

Моисеева Екатерина Александровна [Ekaterina A. Moiseeva]

eLibrary SPIN 3244-5642, ORCID 0009-0004-5050-4220

Горелов Егор Алексеевич [Egor A. Gorelov]

eLibrary SPIN 5783-8682, ORCID 0009-0008-5956-7681

Егорова Лариса Александровна [Larisa A. Egorova]

eLibrary SPIN 8260-2686, ORCID 0000-0001-9777-3832

Масленникова Ольга Михайловна [Olga M. Maslennikova]

eLibrary SPIN 5516-9979, ORCID 0000-0001-9599-7381

Ломакин Никита Валерьевич [Nikita V. Lomakin]

eLibrary SPIN 8761-0678, ORCID 0000-0001-8830-7231

Сычев Дмитрий Алексеевич [Dmitry A. Sychev]

eLibrary SPIN 4525-7556, ORCID 0000-0002-4496-3680