

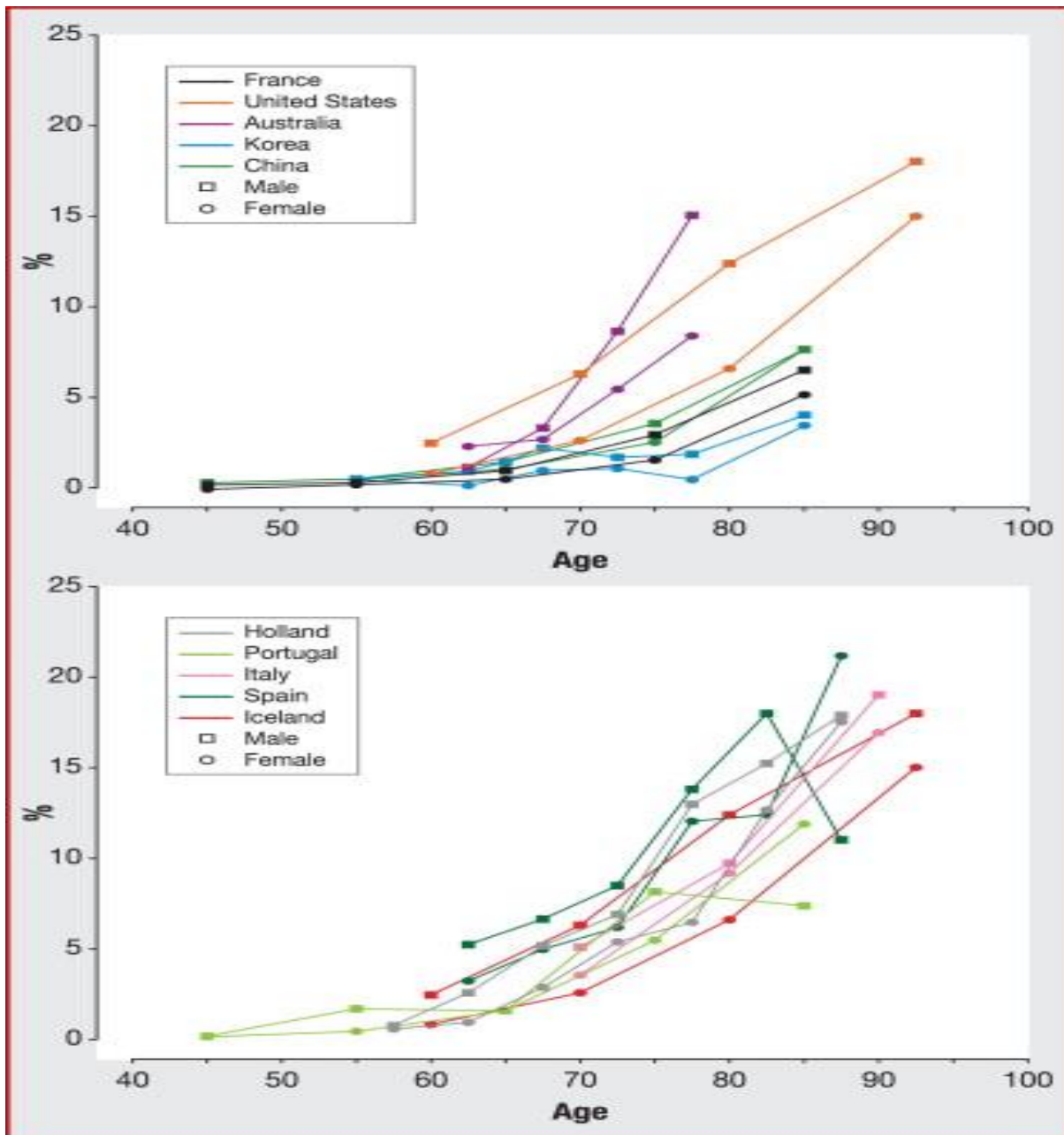
Ведение пациентов пожилого возраста с высоким риском тромбоэмболических осложнений

Екатерина Иосифовна Тарловская

Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней
Приволжского Исследовательского медицинского университета

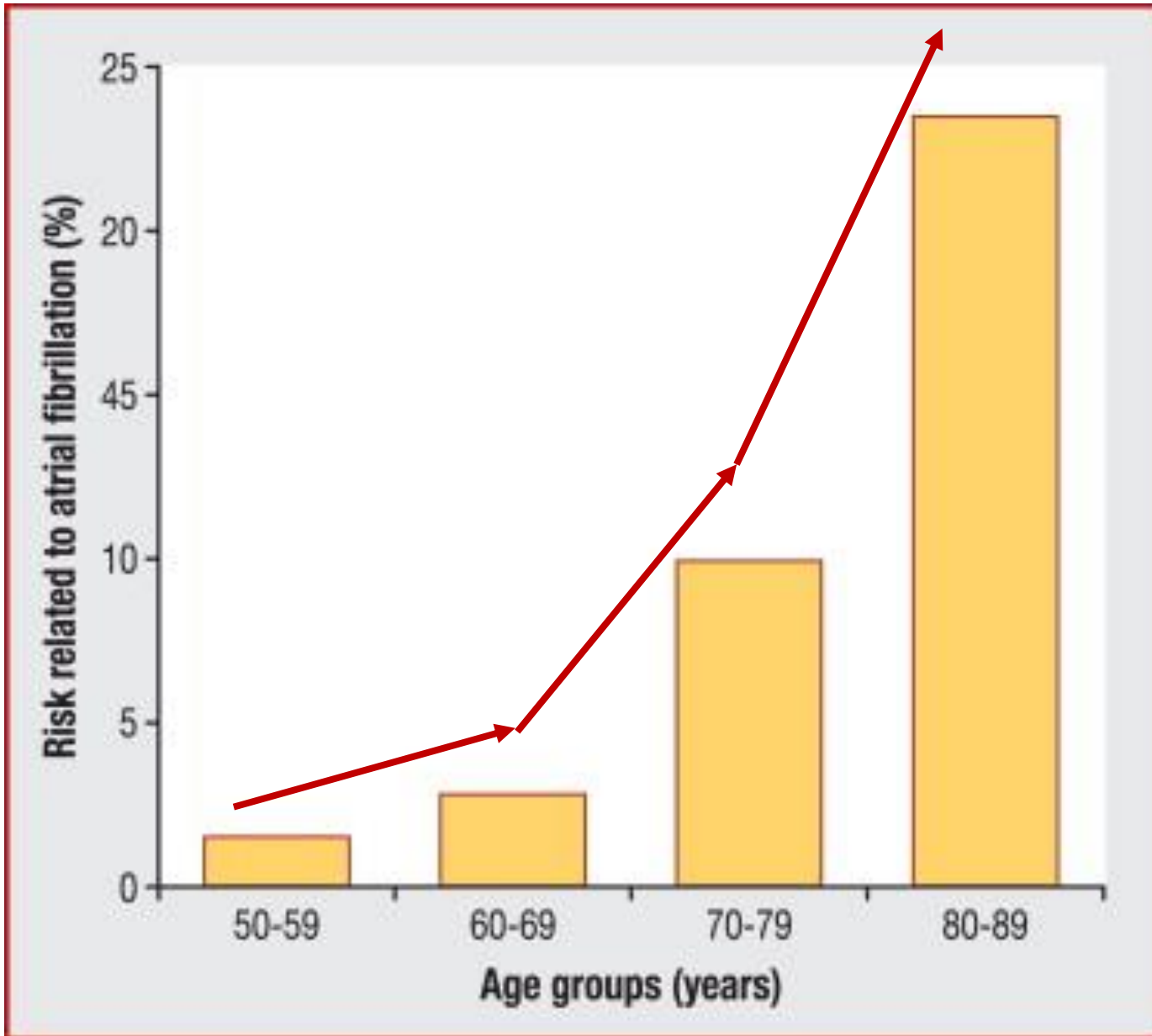
член правления Российского Кардиологического Общества

Распространенность фибрилляции предсердий в зависимости от возраста и пола



Hanon O 1 , Assayag P , Belmin J , Collet JP , Emeriau JP , Fauchier L , Forette F , Friocourt P , Gentric A , Leclercq C , Komajda M , Le Heuzey JY French Society of Geriatrics and Gerontology ; French Society of Cardiology . Expert consensus of the French Society of Geriatrics and Gerontology and the French Society of Cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people. Arch Cardiovasc Dis. 2013 May;106(5):303-23.

Риск инсульта, связанного с фибрилляцией предсердий в зависимости от возраста



Индекс CHA₂DS₂VAS_c: оценка риска ТЭ

Фактор риска			Баллы
C	Cardiac failure	Застойная Сердечная недостаточность. Симптомы СН или сниженная ФВ лж	1
H	Hypertension	Артериальная гипертензия > 140\90 мм рт. ст. или гипотензивная терапия	1
A₂	Age	Возраст ≥ 75 лет	2
D	Diabetes	Сахарный диабет: глюкоза натощак > 7 ммоль\л или лечение	1
S₂	Stroke	Инсульт \ ТИА \ ТЭ в анамнезе	2
V	Vascular disease	Заболевание сосудов: ПИКС, периферический атеросклероз, атеросклероз аорты	1
A	Age	65 – 74 г	1
Sc	Sex category (female)	Женский пол	1

Терапия антикоагулянтами: факторы риска кровотечений

Модифицируемые факторы риска кровотечения

- ◆ Артериальная гипертония САД > 160 мм. рт. ст.
- ◆ Лабильное МНО или время пребывания в терапевтическом диапазоне < 60% у пациентов, получающих АВК
- ◆ Совместное применение препаратов (НПВП, антиагреганты)
- ◆ Злоупотребление алкоголем (≥ 8 доз/неделю)

Потенциально модифицируемые факторы риска кровотечения

- ◆ Анемия
- ◆ Нарушение функции почек
- ◆ Нарушение функции печени
- ◆ Сниженное количество тромбоцитов или нарушение их функции

Немодифицируемые факторы риска кровотечения

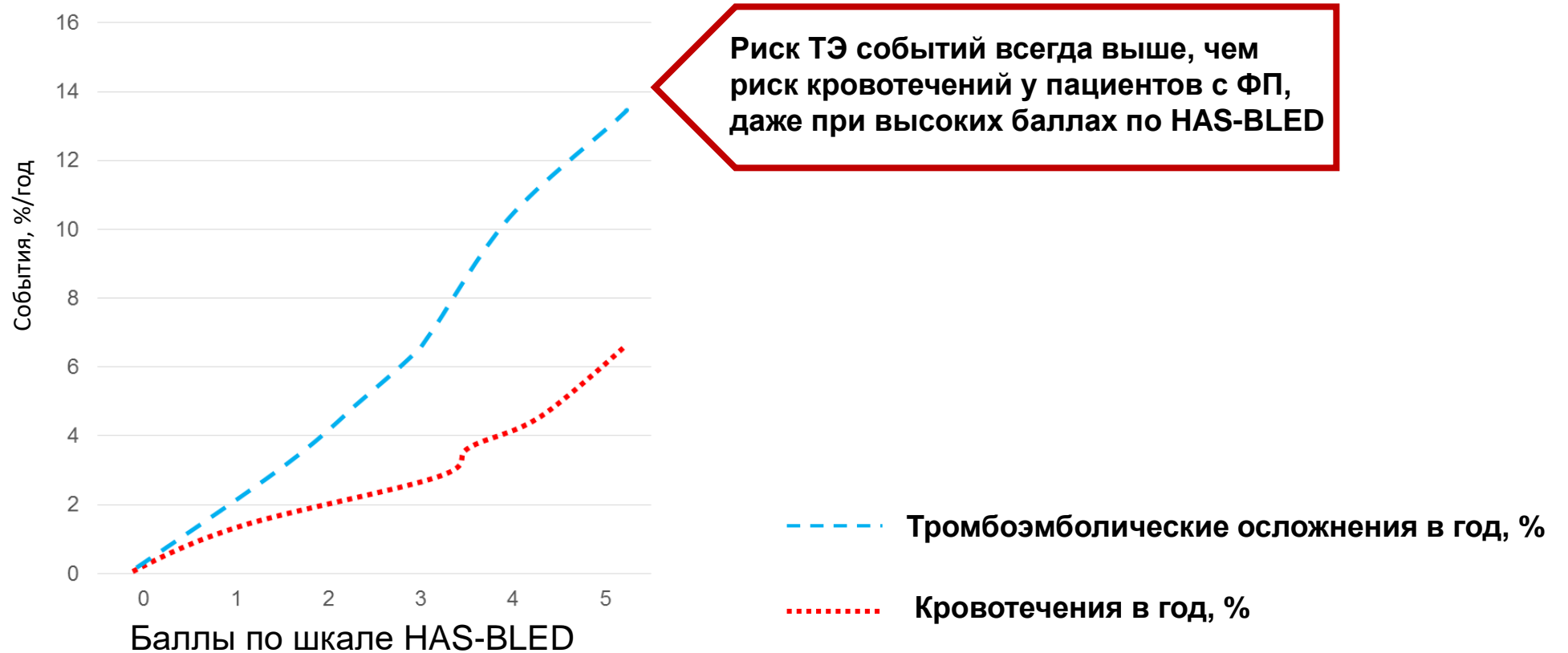
- ◆ **Возраст > 65 лет; ≥ 75 лет**
- ◆ Большое кровотечение в анамнезе
- ◆ Заместительная почечная терапия (диализ или трансплантированная почка)
- ◆ Инсульт в анамнезе
- ◆ Цирроз печени
- ◆ Рак
- ◆ Генетические факторы

Биомаркеры, связанные с высоким риском кровотечения

- ◆ Высокочувствительный тропонин
- ◆ Фактор дифференцировки роста-15
- ◆ Креатинин сыворотки/расчетный КлКр

Риск ТЭ событий у пациентов с ФП всегда выше, чем риск кровотечений

Шведское когортное исследование пациентов с ФП при терапии ОАК (n=159 013)

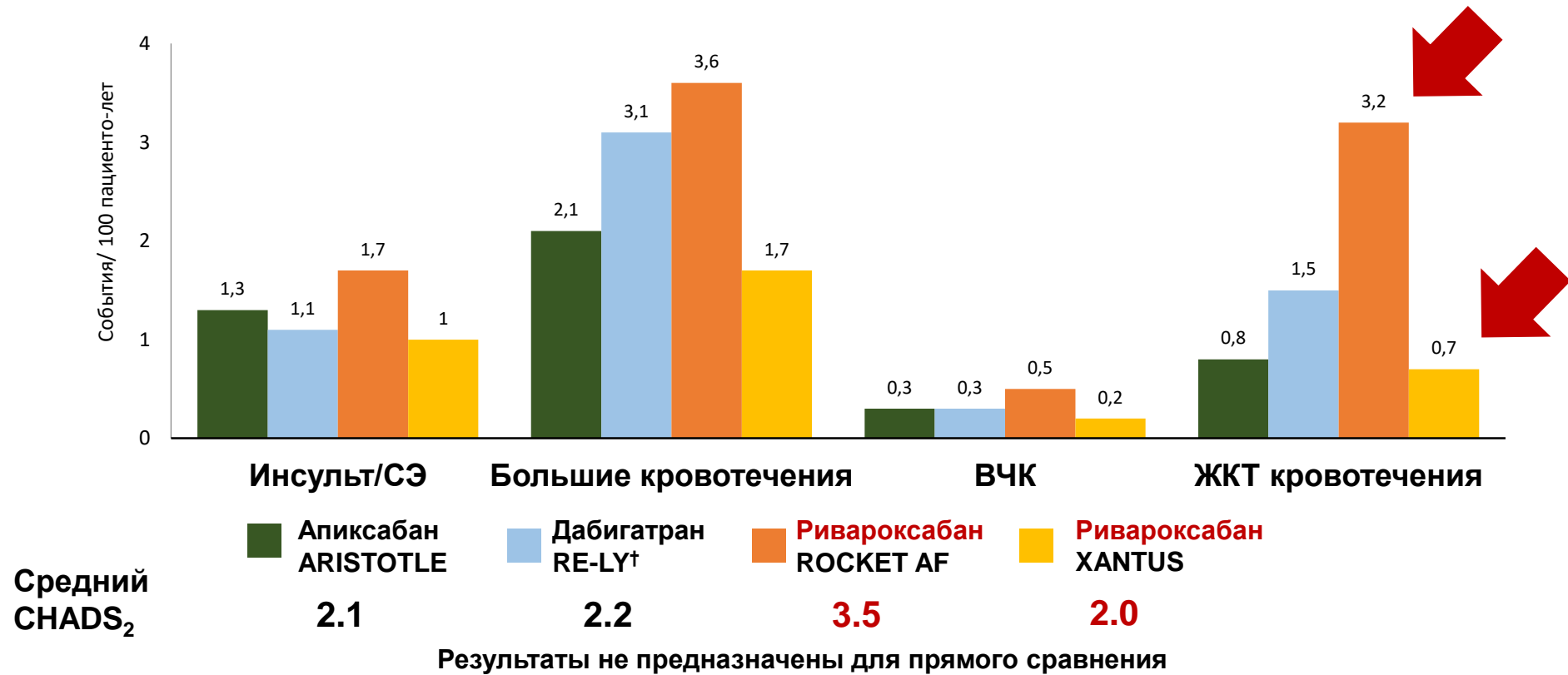


Частота коморбидной патологии в исследованиях III фазы с НОАК

		ROCKET AF ¹ (n=14,264)	ARISTOTL E ² (n=18,201)	ENGAGE AF ³ (n=21,105)	RE-LY ⁴ (n=18,113)
Средний балл по CHADS ₂		3.5	2.1	2.8	2.1
C	ХСН	64%	35%	57%	32%
H	Артериальная гипертензия	91%	87%	94%	79%
A	Возраст ≥75 лет	44%	31%	40%	40%
D	Сахарный диабет	40%	25%	36%	23%
S ₂	Инсульт/ТИА в анамнезе	52% ⁵	19%	28%	20%

1. Patel MR et al. N Engl J Med. 2011;365(10):883–891; 2. Granger CB et al. N Engl J Med. 2011;365(11):981–992; 3. Giugliano RP et al. N Engl J Med. 2013;369(22):2093–2104; 4. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361(12):1139–1151. 5. Hankey GJ et al. Lancet Neurol 2012;11(4): 315–322.

Риск кровотечений в основных РКИ: НОАК vs варфарин



† Granger CB et al. N Engl J Med 2011;365:981–992;

Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883–891;

Camm AJ et al. Thromb Haemost 2018; Mar 22:1145–1153.

Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–1151;

Kirchhof P et al. Eur Heart J 2017;38(Suppl):768–769;

Ингибиторы Ха-фактора демонстрируют сопоставимо низкую частоту больших кровотечений при изучении у схожих популяций пациентов с ФП



Результаты не подлежат прямому сравнению

1. Kirchhof et al. Journal of the American College of Cardiology Jul 2018, 72 (2) 141-1532.
2. Granger CB et al, N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

Особенности антикоагулянтной терапии пациентов пожилого и старческого возраста: **КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ**

- **Ухудшение когнитивной функции** у пациентов , уже принимающих варфарин, может быть связано с **ПЛОХИМ контролем МНО**
- У этих больных **НОАК** могут иметь **приоритет**
- **Упрощение лечения НОАК - преимущество** у пациентов с **КОГНИТИВНЫМИ нарушениями**

АК терапия у пациентов старческого возраста с ФП

- Варфарин: не удерживают целевое МНО из-за **КОГНИТИВНЫХ нарушений**
- НОАК преимущества: фиксированное дозирование, устойчивая фармакокинетика, отсутствие контроля коагуляции
- Но – высокий риск пропуска доз
- Эксперты: **Ривароксабан и Эдоксабан имеют преимущество в связи с 1-кратным приемом**

Особенности антикоагулянтной терапии пациентов пожилого и старческого возраста: **риск падений**

- **Риск ВЧК при падении**, как правило, **ниже**, чем риск инсульта у пожилых пациентов с ФП
- История частых падений требует **выявления ФР, которые могут быть изменены** (седативные ЛС, ортостатическая гипотензия, нарушения зрения)
- Если эти **ФР исправлены**, АК могут быть **назначены**
- Если нет, то решение должно быть индивидуальным

Особенности антикоагулянтной терапии пациентов пожилого и старческого возраста: **риск падений**

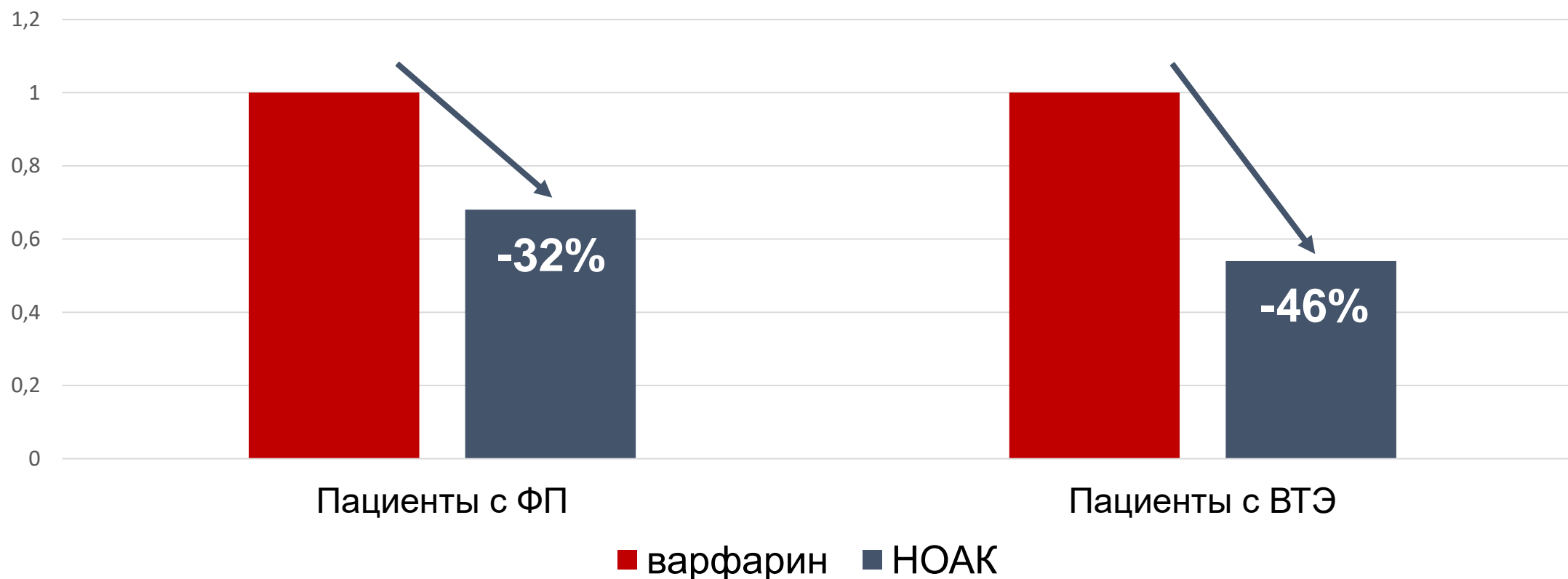
- У пациентов , подверженных риску частых падений с Chads₂ ≥3, **положительный эффект АК выше**, чем риск ВЧК
- У пациентов с Chads₂ ≥3 , которые имели **ВЧК после падения, принимая АК, они должны быть отменены**
- У пациентов с Chads₂ ≤2 и частыми падениями, **АК следует избегать**
- **НОАК vs варфарином имеют меньший риск ВЧК** (снижение риска **33-69%**)
- **Разумно рекомендовать НОАК пациентам с высоким риском падений**

Особенности антикоагулянтной терапии пациентов пожилого и старческого возраста: **полипрагмазия**

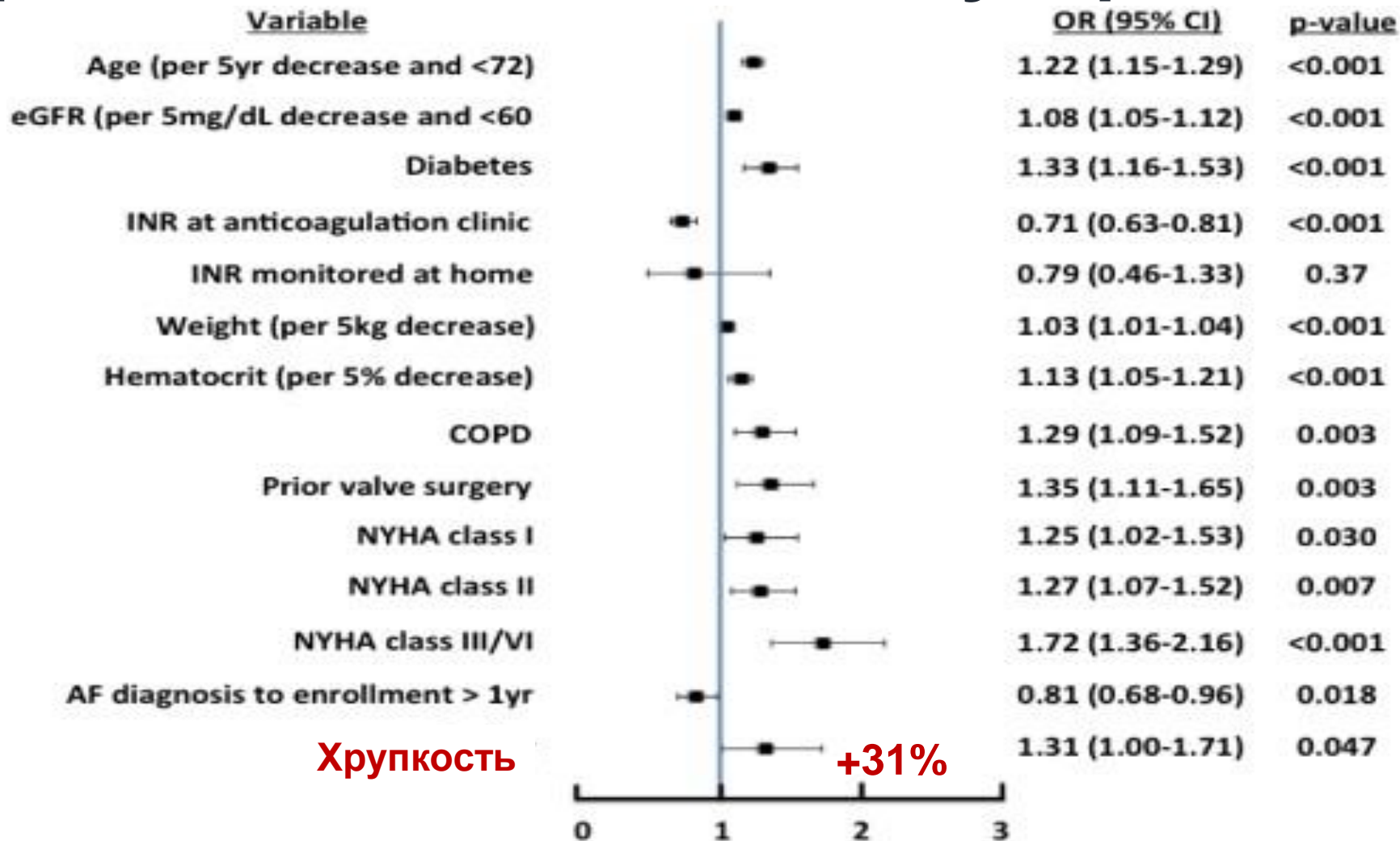
- Пациенты с ФП принимают около **7 ЛС каждый день**
- **Полипрагмазия** и сложность лечения связаны с **плохой приверженностью лечению**
- **40%** пациентов, принимавших варфарин **прекращают** лечение **после 5 лет** терапии
- По сравнению с варфарином, **приверженность** лечению **выше** у пациентов, принимавших **НОАК**

Смертность пациентов, переживших сильное кровотечение, ниже при приеме НОАК в сравнение с варфарином, мета-анализ

Название диаграммы



Факторы, связанные с плохим удержанием ВТД



eGFR = estimated glomerular filtration rate by MDRD. COPD = chronic obstructive pulmonary disease

Синдром старческой астении или «хрупкость» в РФ

Ассоциированный с возрастом синдром (ССА, **шифр по МКБ-10 R54**).

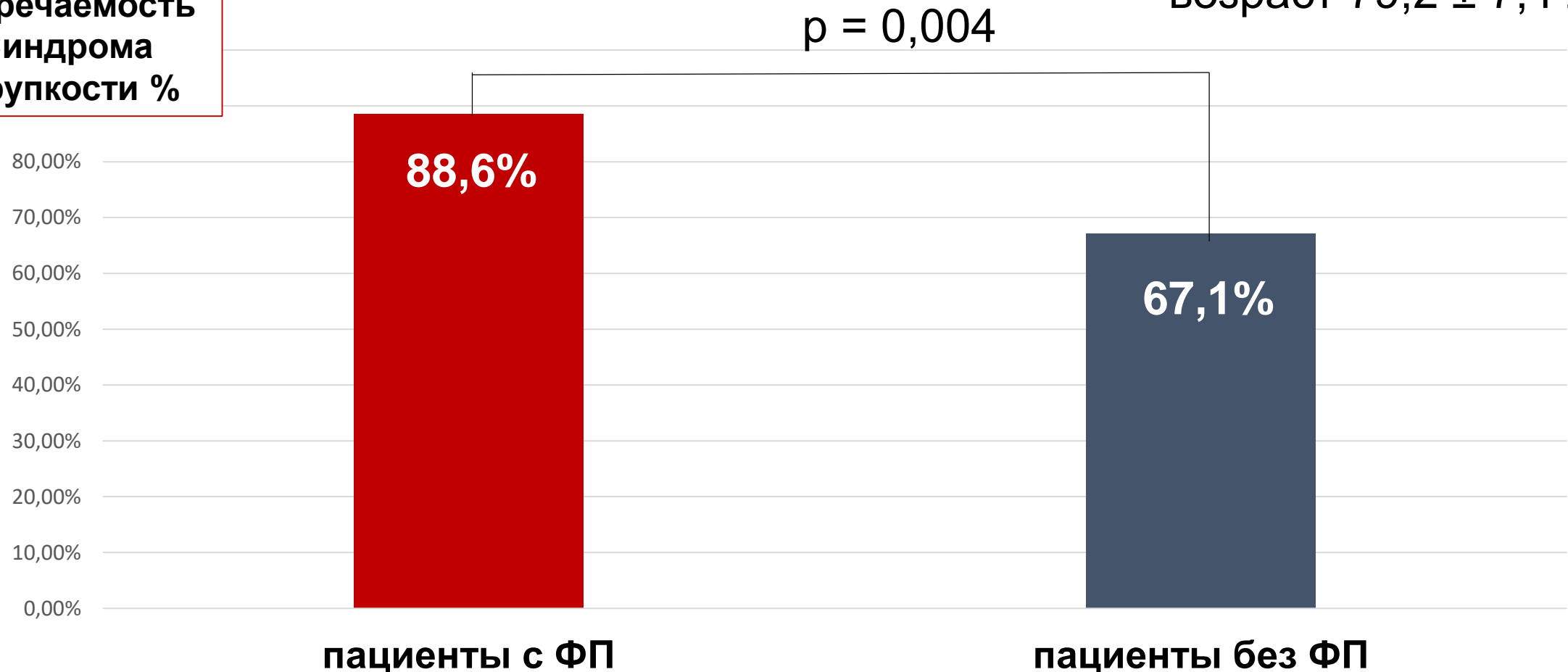
Основные клинические проявления:

1. общая слабость,
 2. медлительность и/или
 3. непреднамеренная потеря веса.
- Снижение физической и функциональной активности многих систем, адаптационного и восстановительного резерва.
 - Зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни, утрате способности к самообслуживанию
 - Ухудшение прогноза

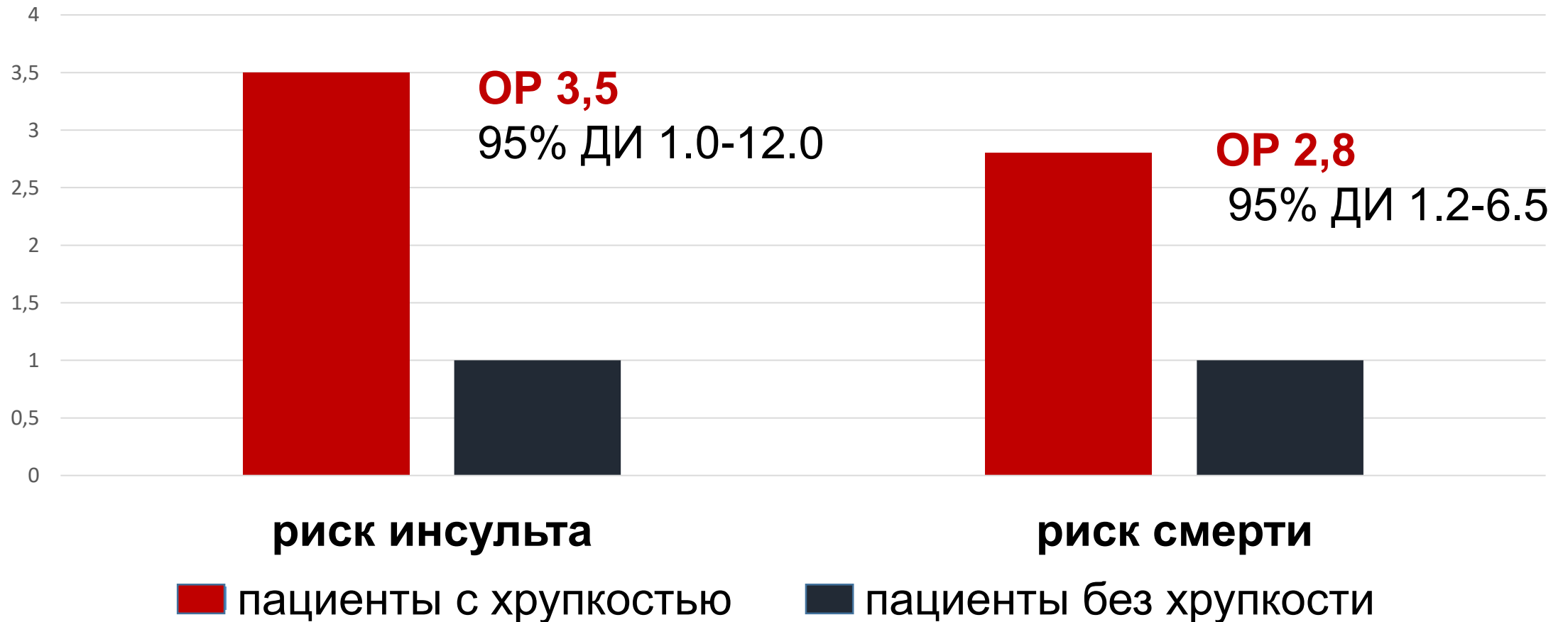
Фибрилляция предсердий – маркер синдрома хрупкости?

N=140 б-х
возраст 79,2 ± 7,4 лет

Встречаемость
Синдрома
Хрупкости %



Хрупкость – маркер неблагоприятного прогноза у пациентов с фибрилляцией предсердий



Хрупкость и фибрилляция предсердий

- Хрупкость **увеличивает риск развития инсульта** , но не крупных кровоизлияний
- Хрупкость связана с **меньшим использованием АК** в нескольких исследованиях
- Лечение пожилых пациентов с ФП и хрупкостью требует **мультидисциплинарный подход**

Проблемы АК терапии у пациентов пожилого и старческого возраста

- Мета-анализ 57,491 пациентов с ФП: **НОАК снижают риск** внутричерепного кровотечения **на 41%** по сравнению с варфарин и аспирин
- В целом, **преимущества НОАК перевешивают риски по сравнению с варфарином** для профилактики инсульта при ФП у пожилых хрупких больных с высоким риском падения

Хрупкость и фибрилляция предсердий

- **НОАК** кажутся **многообещающими** и могут преодолеть некоторые недостатки варфарина
- В настоящее время рекомендации ACC / AHA / HRS AF **не дают конкретные рекомендации** по использованию АК терапии у **хрупких** пожилых пациентов.
- **Необходимы дальнейшие исследования** для установления безопасности и эффективности НОАК для профилактики инсульта в этой уязвимой группе населения

Консенсус экспертов по лечению фибрилляции предсердий у пациентов ≥ 75 лет , 2013

- АК терапия рекомендуется **всем** пациентам в возрасте **75 лет или больше с ФП** после рассмотрения риска кровотечения

Консенсус экспертов по лечению фибрилляции предсердий у пациентов ≥ 75 лет: **дабигатран**

- У пациентов ≥ 75 лет ($n = 7258$) снижение риска ТЭ такое же как в возрасте < 75 лет (150 мг лучше варфарина, 110 мг = варфарину)
- **Риск большого кровотечения увеличился с возрастом:** ≥ 75 лет риск кровотечений на дабигатране **150 мг x 2 выше чем на варфарине**
- Риск кровотечений на дабигатране **110 мг x 2 = варфарин**
- Риск **кровоизлияния в мозг ниже на дабигатране**

Консенсус экспертов по лечению фибрилляции предсердий у пациентов ≥ 75 лет: **дабигатран**

- Использование **у пожилых людей требует** некоторых мер **предосторожности** : препарат на 80% выводится почками
- **Противопоказан, если КК < 30 мл/мин**
- **110 мг x 2** рекомендуется **≥ 80 лет или ≥ 75 лет** в случае **высокого геморрагического риска**: КК 30-50 мл/мин или вес <50 кг или риск кровотечения ≥ 3

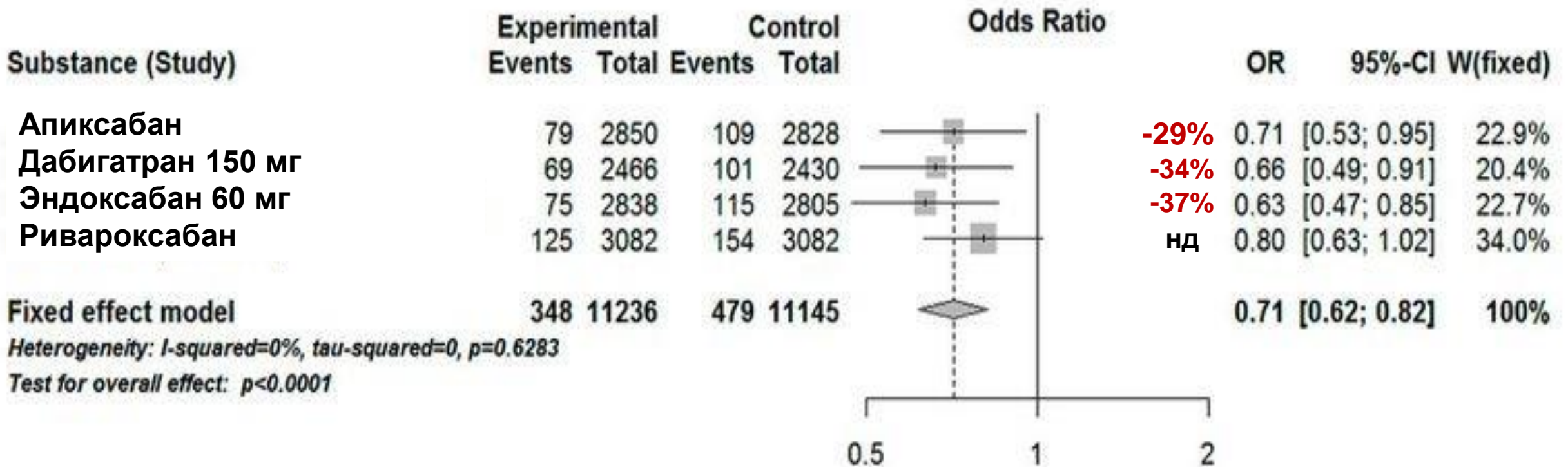
Консенсус экспертов по лечению фибрилляции предсердий у пациентов ≥ 75 лет: **ривароксабан**

- У пациентов ≥ 75 лет ($n = 6164$), а также с КК 30-49 мл/мин ($n = 2950$) снижение риска ТЭ и кровотечений такое же как в возрасте < 75 лет (= **варфарин**)
- Доза **15 мг** рекомендуется **≥ 75 лет с КК 30-49 мл/мин**
- Не рекомендуют ≥ 75 лет, если КК < 30 мл\мин

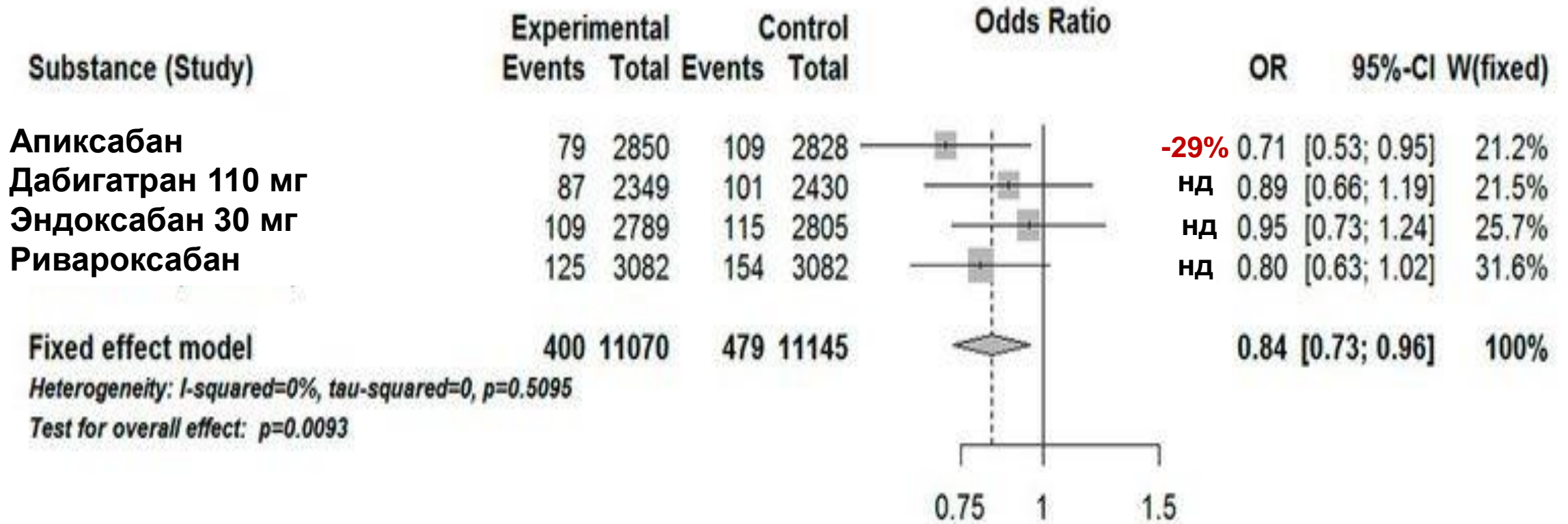
Консенсус экспертов по лечению фибрилляции предсердий у пациентов ≥ 75 лет: **апиксабан**

- У пациентов ≥ 75 лет ($n = 5678$) снижение риска ТЭ и кровотечений **такое же как в возрасте < 75 лет (лучше чем варфарин)**
- Доза **5 мг x 2** или 2.5 мг x 2 при 2 критериях: ≥ 80 лет; креатинин $>133 \mu\text{mol/L}$, Вес <60 кг
- **Не рекомендуют ≥ 75 лет, если КК < 30 мл/мин**

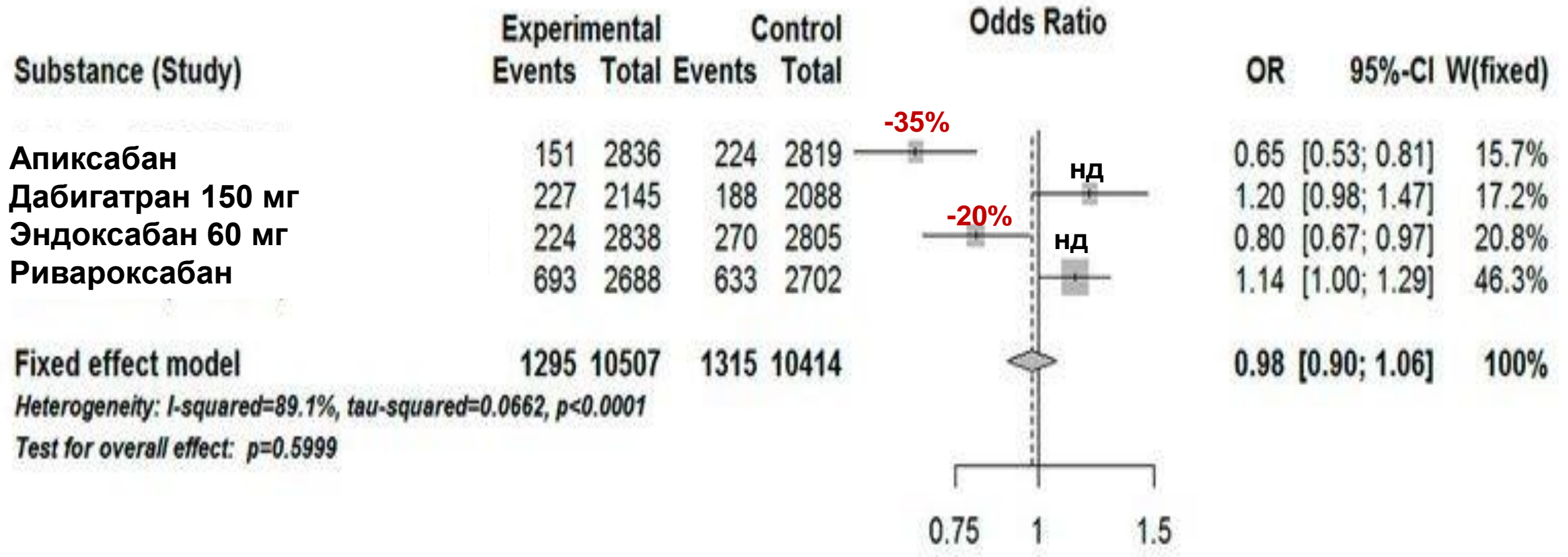
Влияние НОАК на Риск инсульта или СТЭ у пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет, включая высокие дозы дабигатрана и эндоксабана



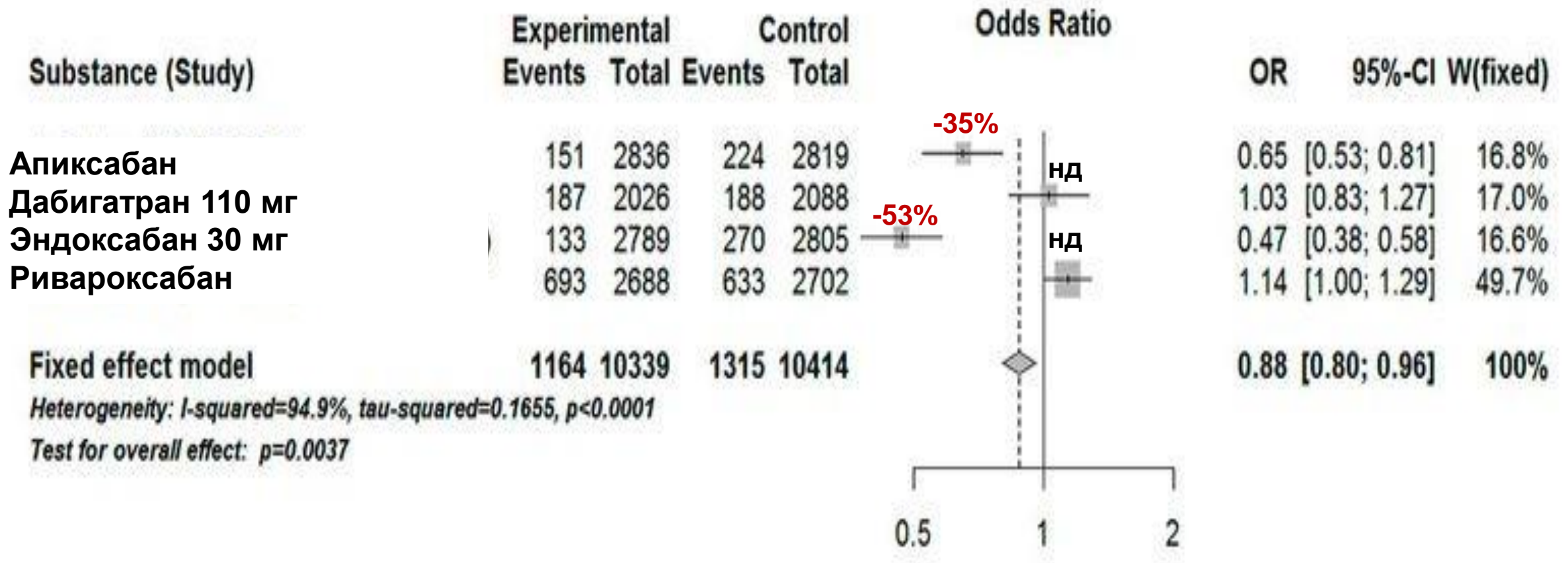
Риск инсульта или СТЭ у пациентов с ФП в возрасте **≥75 лет**, включая низкие дозы дабигатрана и эндоксабана



Риск больших кровотечений у пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет, включая высокие дозы дабигатрана и эндоксабана



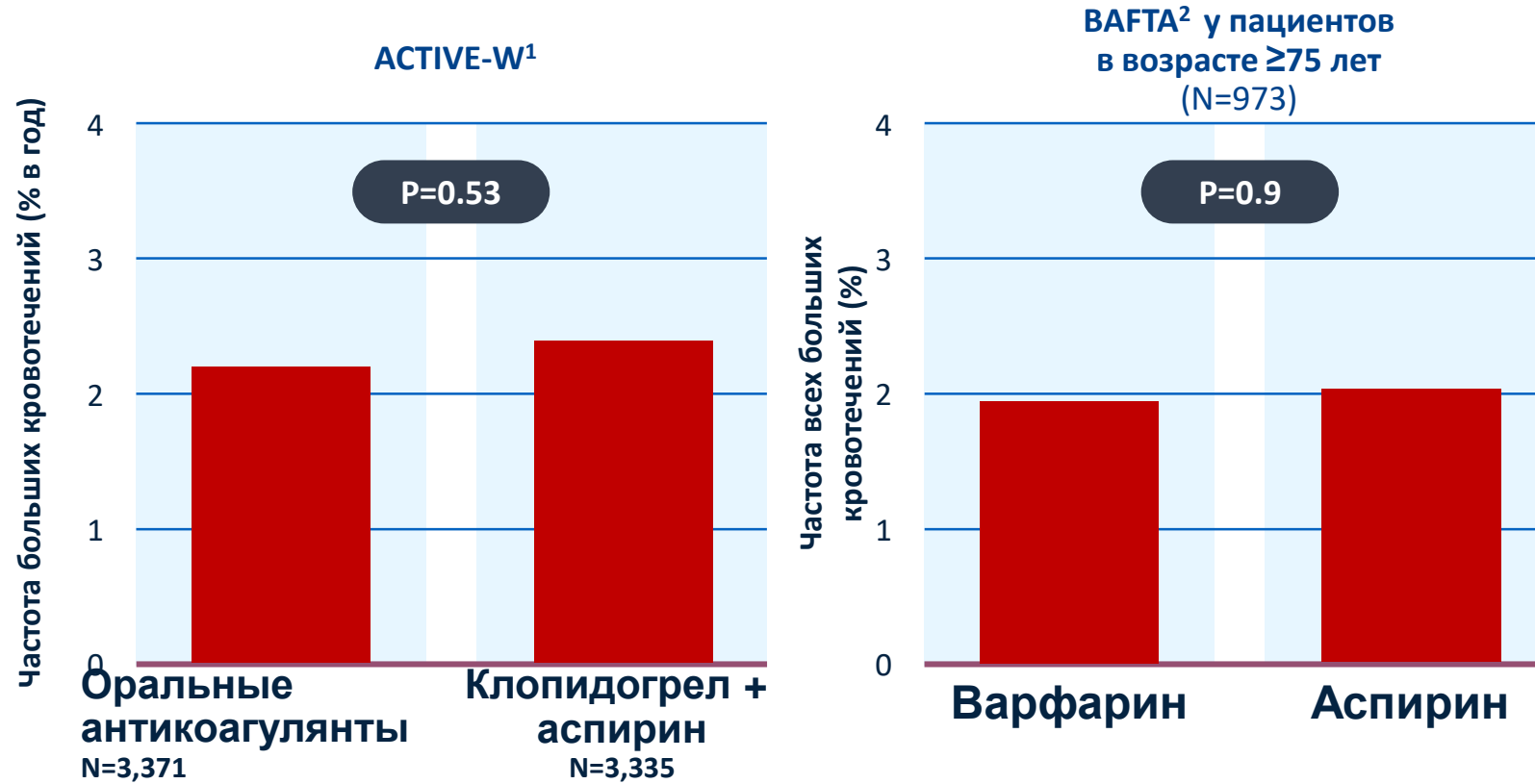
Риск больших кровотечений у пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет, включая низкие дозы дабигатрана и эндоксабана



Консенсус экспертов по лечению фибрилляции предсердий у пациентов ≥ 75 лет: аспирин

- **Не рекомендован**, даже если пациенты отказываются от АК
- Профилактика ТЭ - очень слабые доказательства
- Риск кровотечений = варфарину

Аспирин также опасен при высоком риске кровотечения как антикоагулянты



1. Connolly S for the ACTIVE Investigators. *Lancet* 2006;367:1903-1912. 2. Mant J, et al. *Lancet* 2007;370:493-503.

Консенсус экспертов по лечению фибрилляции предсердий у пациентов ≥ 75 лет: клопидогрел или А+К

- Монотерапия клопидогрелом не рекомендована: нет исследования
- Аспирин 75 мг + клопидогрел 75 мг лучше чем аспирин в профилактике НМК, но с более высоким геморрагическим риском
- **Никакого положительного эффекта нет в профилактике ТЭ у пациентов ≥ 75 лет**

Консенсус экспертов по лечению фибрилляции предсердий у пациентов ≥ 75 лет: ИБС + ФП

- **Избегать использование стентов с лекарственным покрытием**
- 3-я терапия должна использоваться в течение максимально короткого времени
- **ОКС без ЧКВ** – 2-4 нед 3-я терапия, до 12 мес АК + А или К (МНО 2 – 2,5)
- **ОКС с ЧКВ** (стент без покрытия) - 4 нед 3-я терапия, до 12 мес АК + А или К
- **Стабильная ИБС с ЧКВ** (стент без покрытия) - 2-4 нед 3-я терапия, до 12 мес АК + А или К

Консенсус экспертов по лечению фибрилляции предсердий у пациентов ≥ 75 лет: профилактика кровотечений

- Более частый контроль МНО: каждый 15 или 21 день
- Лекарственное взаимодействие
- При назначении любого нового ЛС контроль МНО через 48–72 час

Консенсус экспертов по лечению фибрилляции предсердий у пациентов ≥ 75 лет: заключение

- В возрасте ≥ 75 лет **НОАК** имеют **благоприятный профиль** риска-польза по сравнению с варфарином для профилактики инсульта и СТЭ
- **Особая осторожность** рекомендуется с **дабигатраном 150 мг x 2** в связи с **повышенным риском крупных кровотечений**
- Нет никаких исследований, сравнивающих один НОАК с другим, для определения безопасных НОАК у пожилых людей, **все сравнения косвенные**

Сведение к минимуму существующих ФР кровотечений у пациентов, получающих НОАК для профилактики инсульта

- Устранение ФР включает:
- Контроль АД
- Снижение потребления алкоголя
- Минимум ЛС, влияющих на гемостаз (антиагреганты, АСК, **НПВС**)
- Отмена препаратов, ингибирующих Р-гликопротеин и цитохром Р450 3А4 , которые приводят к увеличению концентрации НОАК (амиодарон, верапамил, кларитромицин)

Реверсивные факторы риска кровотечений у пациентов с ФП

Управление

Желудочно-кишечные кровотечения

Риск ЖКТ кровотечений возрастает:

- У пациентов с **хеликобактерной инфекцией**, с язвенной болезнью в анамнезе
- **АСК и НПВС** и потребление алкоголя

- Ингибиторы протонной помпы
- **Эрадикация хеликобактерной инфекции**
- Коррекция диеты и исключение алкоголя
- **Избегать НПВС** и АСК

Риск падений

Ортостатическая гипотензия, нарушения зрения, снижение подвижности и психотропные препараты (бензодиазепины, антидепрессанты и нейролептики) и лекарственные взаимодействия

- Низкое АД - причина и обмороков
- Коррекция нарушения зрения
- Вспомогательные средства передвижения (трости или поручни)
- Пересмотреть необходимость психотропных препаратов

1. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, et al. AFFIRM Investigators Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. Am Heart J. 2005;149(4):650–656.
2. Zullo A, Hassan C, Campo SM, Morini S. Bleeding peptic ulcer in the elderly: risk factors and prevention strategies. Drugs Aging. 2007;24(10):815–828.
3. McMillan GJ, Hubbard RE. Frailty in older inpatients: what physicians need to know. QJM.2012;105(11):1059–1065.
4. Hartikainen S, Lonnroos E, Louhivuori K. Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007;62(10):1172–1181.

Согласительные рекомендации по выбору перорального АК для профилактики инсульта при ФП у отдельных групп пациентов, 2016

Пожилые

- | | |
|--------------|--|
| Первый выбор | У пациентов >75 лет – апиксабан 5 мг х 2 (2.5 мг х 2 при 2-х критериях из 3-х: возраст ≥ 80 , вес ≤ 60 , креатинин сыворотки ≥ 1.5 мг/дл) |
| Второй выбор | Дабигатран 110 мг х 2, ривароксабан 20 мг 1 раз в день, эдоксабан 60 мг 1 раз в день |

European Heart Journal Advance Access published February 4, 2016



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw069

REVIEW

Prevention

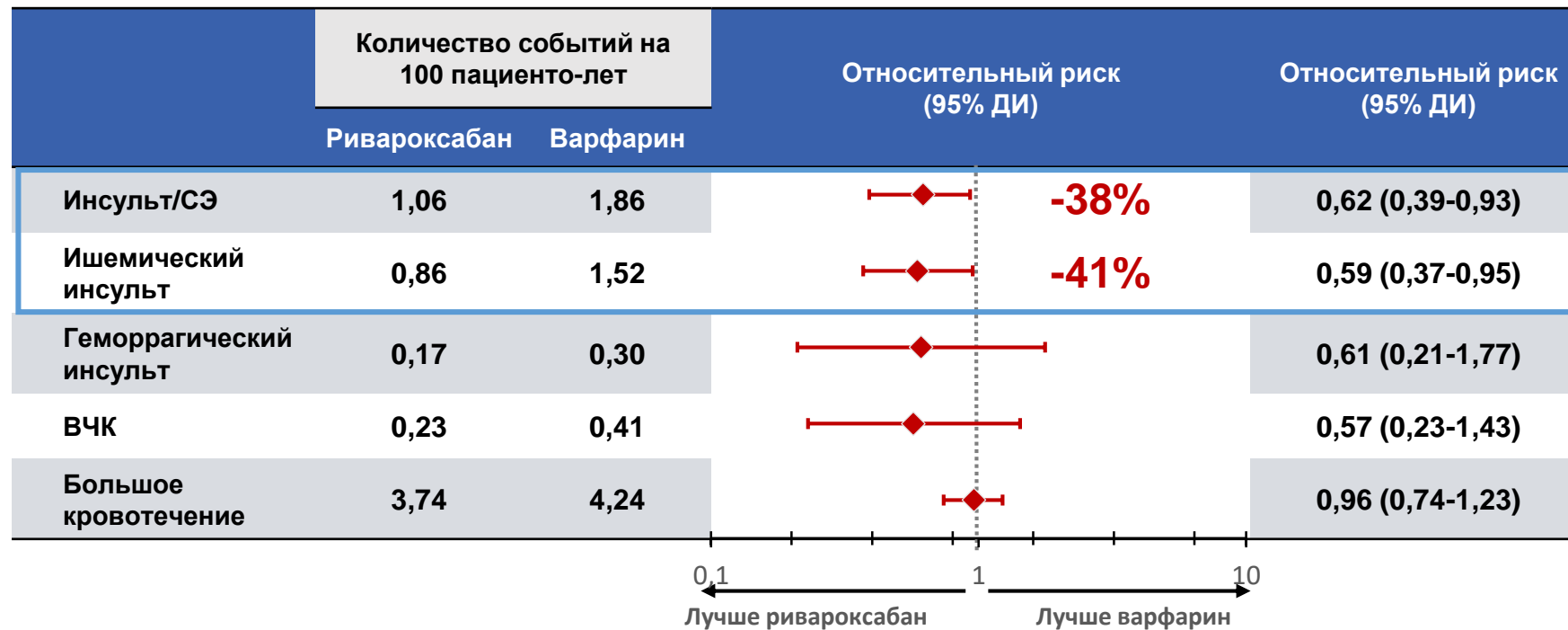
Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2

Hans-Christoph Diener^{1*}, James Aisenberg², Jack Ansell³, Dan Atar⁴,
Günter Breithardt⁵, John Eikelboom⁶, Michael D. Ezekowitz^{7,8,9},
Christopher B. Granger¹⁰, Jonathan L. Halperin¹¹, Stefan H. Hohnloser¹²,
Elaine M. Hylek¹³, Paulus Kirchhof^{14,15}, Deirdre A. Lane¹⁶, Freek W.A. Verheugt¹⁷,
Roland Veltkamp¹⁸, and Gregory Y.H. Lip^{19,20}

Клинические исследования и реальная практика

- Врачи часто обеспокоены тем, что пациенты , включенные в III фазу клинических испытаний **не являются репрезентативными в сравнение с теми, которых они видят ежедневно в клинической практике**
- Но реальные данные по использованию НОАК позволяют предположить, что их профили безопасности у невыбранных пациентов **согласуются с наблюдаемыми в исследованиях III фазы**

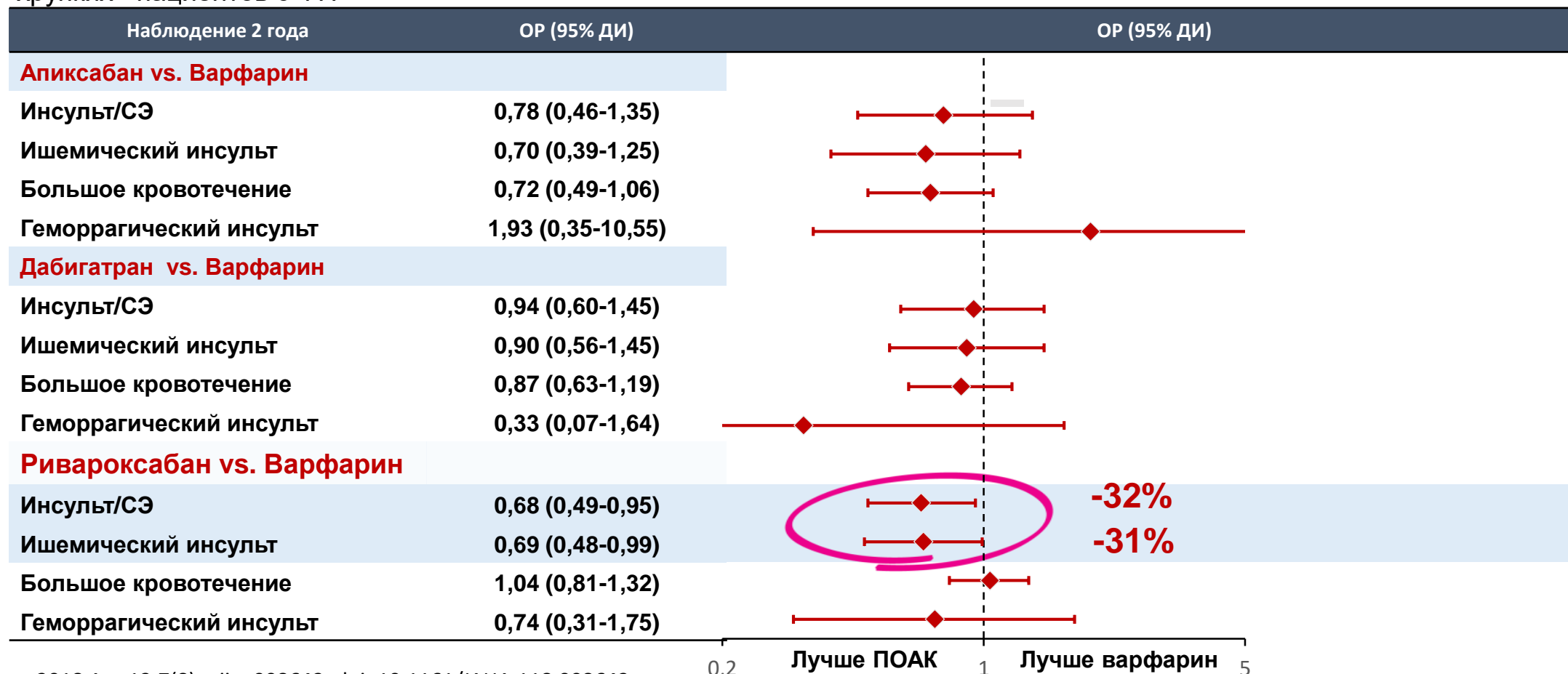
Ривароксабан vs варфарин у пациентов ≥ 80 лет снижение относительного риска инсульта/СЭ (ретроспективный анализ реальной клинической практики)



Терапия ривароксабаном снижала частоту инсультов/СЭ и ишемических инсультов у «хрупких» пациентов с ФП через 2 г.

Ретроспективный анализ базы данных US MarketScan

- Через 2 года наблюдения терапия ривароксабаном была связана со **снижением частоты инсультов/СЭ и ишемических инсультов** в сравнении с варфарином, при сопоставимой частоте больших кровотечений и геморрагических инсультов у «хрупких» пациентов с ФП



Применение НОАК в особых ситуациях: пожилые и ослабленные пациенты, 2018

Пациенты ≥ 75 лет

- В субанализе RE-LY наблюдалось значимое влияние возраста (>75 лет) на риск основных кровотечений для обеих доз дабигатрана
- Частота основных кровотечений **не зависела от возраста** на терапии апиксабаном, ривароксабаном, эдоксабаном

Ослабленные пациенты/пациенты с риском падений

- **Хрупкость не является противопоказанием к применению НОАК**
- Специально запланированные анализы пациентов с риском падения проводились в ENGAGE AF (проспективный) и ARISTOTLE (ретроспективный)
- Рекомендуется принять меры для уменьшения риска падений (лечение устранимой патологии, физические упражнения, приспособления дома)

Пациенты с когнитивными нарушениями

- **Когнитивные нарушения не являются противопоказанием для НОАК**
- Необходимо обеспечить адекватный контроль приверженности лечению (**дозирование 1р/день**, календарная упаковка, коробочка для лекарств, сторонняя помощь)

Send t

Заключение

- Возраст ≥ 75 лет ассоциируется как с повышением риска ТЭ событий, так и с повышением риска кровотечений
- Риск ТЭ событий всегда более высокий, чем риск кровотечений
- Всем пациентам ≥ 75 с фибрилляцией предсердий показано назначение ОАК при отсутствии противопоказаний
- Все НОАК с коррекцией дозы в зависимости от возраста более безопасны, чем варфарин у пациентов ≥ 75 лет
- Аспирин и аспирин+клопидогрел не рекомендуется для профилактики ТЭ пациентам ≥ 75 лет
- Для снижения риска кровотечений необходимо коррегировать модифицируемые ФР (АГ, прием НПВС, *Helicobacter pylori* и др.)