

Рекомендации по применению пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса и доказательная медицина

Бельдиев С. Н.

к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии

Егорова И. В.

к.м.н., ассистент кафедры терапии и кардиологии

Платонов Д. Ю.

д.м.н., заведующий кафедрой терапии и кардиологии

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России

Автор для корреспонденции: Бельдиев Сергей Николаевич; **e-mail:** sbeldiev@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

В статье представлен критический анализ рекомендаций по использованию пероральных антикоагулянтов, приведенных (со ссылкой на критерии Бирса) в отечественном согласительном документе 2018 г. «Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста».

Ключевые слова: дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, пожилые, критерии Бирса

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-4-1-11

Для цитирования: Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Платонов Д.Ю. Бельдиев С.Н. Рекомендации по применению пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса и доказательная медицина. *Медицина* 2019; 7(4): 1-11.

Введение

В конце 2018 г. в журнале «Кардиология» опубликован разработанный отечественными экспертами согласительный документ, призванный, как сказано в предисловии, «заполнить пробелы доказательной медицины в вопросах ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) пожилого и старческого возраста на основе анализа современных знаний и обобщенного опыта» [1].

В одном из приложений к документу со ссылкой на «критерии Beers (рекомендации Американской гериатрической ассоциации 2015 года)» приведены сведения, из которых следует, что прямой пероральный антикоагулянт (ПОАК) дабигатран входит в перечень лекарственных средств, нежелательных для использования у пациентов пожилого возраста [1]. Другие ПОАК-ингибиторы фактора Ха ривароксабан, апиксабан и эдоксабан,

а также антагонист витамина К варфарин в перечне отсутствуют. В результате создается впечатление, что отечественные эксперты, так же как их американские коллеги, считают дабигатран менее приемлемым, чем «ксабаны» и варфарин, для назначения пожилым пациентам с ХСН, у которых имеются показания к антикоагулянтной терапии, например, фибрилляция предсердий (ФП).

Рассмотрим, насколько приведенные в приложении сведения соответствуют цели, заявленной в предисловии к согласительному документу.

Источник сведений

В разделе документа «Общие подходы к терапии пациентов пожилого и старческого возраста» сообщается следующее:

«Существует и продолжает разрабатываться ряд подходов для оценки и профилактики несоответствующих назначений лекарств у пожилых людей. Основываясь на общем посыле, эти подходы различаются в зависимости от условий клинической практики конкретных стран. Впервые подобный инструмент, известный как критерии Бирса (Beers), был предложен в США в 1991 году, обновленная версия опубликована в 2015 году под эгидой Американского гериатрического общества» [1].

Вслед за этим в тексте документа идет ссылка на рекомендации 2015 г., подготовленные экспертами American Geriatrics Society (AGS) [2]. На эти же рекомендации дана ссылка и в приложении, фрагмент которого, включающий название приложения и сведения о дабигатране, приводим в таблице 1. Как видим (табл. 1), в названии приложения наименование организации (Американская гериатрическая ассоциация) указано не столь точно, как в основной части документа (Американское гериатрическое общество). Непосредственное обращение к рекомендациям AGS показывает, что неточной является и сама ссылка. Приведенные в приложении сведения о том, что у лиц >75 лет риск кровотечений при приеме дабигатрана выше, чем при приеме варфарина, соответствуют сведениям из критериев Бирса 2012 г. (табл. 2, А) [3], а не 2015 г. (табл. 2, Б) [2].

Таблица 1. Выдержки из критериев Beers (рекомендации Американской гериатрической ассоциации 2015 года): лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста

Лекарственные средства	Обоснование	Рекомендации по использованию	Качество доказательств	Сила рекомендаций
Дабигатран	Повышенный риск кровотечений по сравнению с варфарином у пациентов >75 лет; недостаточно доказательств эффективности и безопасности у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин	С осторожностью у пациентов 75 лет и старше или с клиренсом креатинина <30 мл/мин	Среднее	Слабые

Адаптировано из [1].

Таблица 2. Сведения о пероральных антикоагулянтах из критериев Beers 2012 (А), 2015 (Б) и 2019 (В) годов

Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
А. 2012 American Geriatrics Society Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medications to Be Used with Caution in Older Adults				
Dabigatran	Greater risk of bleeding than with warfarin in adults aged ≥ 75 ; lack of evidence for efficacy and safety in individuals with CrCl < 30 mL/min	Use with caution in adults aged ≥ 75 or if CrCl < 30 mL/min	Moderate	Weak
Б. 2015 American Geriatrics Society Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medications to Be Used with Caution in Older Adults				
Dabigatran	Increased risk of gastrointestinal bleeding compared with warfarin and reported rates with other target-specific oral anticoagulants in adults aged ≥ 75 ; lack of evidence of efficacy and safety in individuals with CrCl < 30 mL/min	Use with caution in adults aged ≥ 75 and in patients with CrCl < 30 mL/min	Moderate	Strong
В. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medications: Drugs To Be Used With Caution in Older Adults				
Dabigatran Rivaroxaban	Increased risk of gastrointestinal bleeding compared with warfarin and reported rates with other direct oral anticoagulants when used for long-term treatment of VTE or atrial fibrillation in adults ≥ 75 years	Use with caution for treatment of VTE or atrial fibrillation in adults ≥ 75 years	Moderate	Strong

* CrCl – creatinine clearance; VTE – venous thromboembolism. Адаптировано из [2-4].

В критериях Бирса 2012 г., как и в приложении к отечественному согласительному документу, говорится о кровотечениях вообще, без уточнения локализации. В результате создается впечатление, что у лиц в возрасте ≥ 75 лет дабигатран, по сравнению с варфарином, повышает риск кровотечений в целом. В критериях Бирса 2015 г. речь идет о повышенном риске только желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), причем по сравнению как с варфарином, так и с другими «таргет-специфическими оральными антикоагулянтами» (target-specific oral anticoagulants; табл. 2,Б), т.е. другими ПОАК. Кроме того, в критериях Бирса 2012 г., как и в приложении к отечественному документу, указано, что рекомендации использовать дабигатран с осторожностью у лиц ≥ 75 лет или с клиренсом креатинина (КлКр) < 30 мл/мин являются слабыми (weak) [3]. В критериях Бирса 2015 г. те же самые рекомендации оценены экспертами AGS как сильные (strong) [2].

В 2019 г., уже после выхода в свет отечественного согласительного документа, опубликованы обновленные критерии Бирса [4]. На этот раз эксперты AGS отмечают, что при длительном лечении венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) или ФП у лиц ≥ 75 лет повышенный риск ЖКК, по сравнению с варфарином и с другими ПОАК (direct oral anticoagulants), характерен не только для дабигатрана, но и для ривароксабана (табл.

2,В). Соответственно, оба препарата рекомендовано использовать с осторожностью для лечения ВТЭО или ФП у лиц ≥ 75 лет, и данная рекомендация обозначена как сильная (strong) [4].

Таким образом, приведенные в приложении сведения о дабигатране заимствованы из критериев Бирса, изданных в 2012 г., и не учитывают изменений, внесенных экспертами AGS в последующие издания.

Отражение результатов РКИ в критериях Бирса 2012-2019 гг.

Как отмечают эксперты AGS, изменения, вносимые в каждое очередное издание критериев Бирса, основаны на результатах литературного поиска в медицинских базах данных (PubMed, Cochrane Library), а перечень лекарств, потенциально нежелательных для использования у людей пожилого возраста, представлен преимущественно лекарственными средствами, доступными в США [2-5]. Если сопоставить сведения о сравнительной безопасности ПОАК и варфарина, приведенные в критериях Бирса 2012-2019 гг., с датами публикаций, в которых соответствующие данные появились впервые, обнаруживается следующее.

Дабигатран одобрен в США к применению для снижения риска инсульта и системных эмболий (СЭ) у пациентов с ФП с октября 2010 г. [6]. В мае 2011 г. опубликована работа J.W. Eikelboom и соавт., в которой проанализированы результаты РКИ RE-LY (дабигатран «против» варфарина у пациентов с ФП) в зависимости от возраста участников [7]. В работе показано, что у лиц ≥ 75 лет наблюдалась тенденция к повышению относительного риска (ОР) больших кровотечений в 1,18 раза при приеме дабигатрана по 150 мг 2 раза в день (р/д), по сравнению с приемом варфарина, однако различия не достигали уровня статистической значимости: 95%-й доверительный интервал (ДИ) – от 0,98 до 1,42 (табл. 3) [7]. У лиц ≥ 75 лет, принимавших дабигатран по 110 мг 2 р/д, риск больших кровотечений был практически таким же, как у принимавших варфарин (табл. 3). Вместе с тем прием обеих доз дабигатрана сопровождался статистически значимым повышением риска больших ЖКК, по сравнению с приемом варфарина: в 1,79 и 1,39 раза соответственно (табл. 3) [7]. Результаты данной работы не нашли адекватного отражения в критериях Бирса 2012 г. (табл. 2, А) и корректная формулировка с указанием на повышенный риск ЖКК (а не просто кровотечений, без уточнения их локализации) появилась только в критериях Бирса 2015 г. (табл. 2, Б).

Таблица 3. Относительный риск неблагоприятных событий у пациентов ≥ 75 лет с ФП при приеме ПОАК по сравнению с приемом варфарина в РКИ RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48

РКИ ПОАК и его доза (мг×р/д)	Относительный риск (95% доверительный интервал)			
	Инсульты / системные эмболии	Большие кровотечения		
		все	внутричерепные	желудочно- кишечные
RE-LY				
дабигатран (150×2)	0,67 (0,49-0,90)	1,18 (0,98-1,42)	0,42 (0,25-0,70)	1,79 (1,35-2,37)
дабигатран (110×2)	0,88 (0,66-1,17)	1,01 (0,83-1,23)	0,37 (0,21-0,64)	1,39 (1,03-1,98)
ROCKET AF				
ривароксабан (20/15×1)	0,80 (0,63-1,02)	1,11 (0,92-1,34)	0,80 (0,50-1,28)	нет расчетов*
ARISTOTLE				
апиксабан (5/2,5×2)	0,71 (0,53-0,95)	0,64 (0,52-0,79)	0,34 (0,20-0,57)	нет данных
ENGAGE AF-TIMI 48				
эдоксабан (60×1)	0,83 (0,67-1,04)	0,83 (0,70-0,99)	0,40 (0,26-0,62)	1,32 (1,01-1,72)
эдоксабан (30×1)	1,12 (0,91-1,37)	0,47 (0,38-0,58)	0,31 (0,19-0,49)	0,72 (0,53-0,98)

* Частота ЖКК – 2,81 и 1,66 на 100 человек в год в подгруппах ривароксабана и плацебо соответственно ($p = 0,0002$). Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия между ПОАК и варфарином в показателях относительного риска. Адаптировано из [7-10].

Следующим ПОАК, одобренным в США для снижения риска инсульта и СЭ у пациентов с ФП, стал ривароксабан. Это произошло в ноябре 2011 г. [6]. В июле 2014 г. вышла в свет работа J.L. Halperin и соавт. [8], в которой продемонстрировано, что в РКИ ROCKET AF (ривароксабан «против» варфарина у пациентов с ФП) частота больших кровотечений при приеме ривароксабана и варфарина в возрастной группе ≥ 75 лет была сопоставимой: ОР – 1,11, 95% ДИ – 0,92-1,34 (табл. 3). Однако большие ЖКК в подгруппе ривароксабана регистрировались в 1,69 раза чаще, чем в подгруппе варфарина: частота – 2,81 и 1,66 на 100 человек в год соответственно (различия статистически значимы: $p = 0,0002$; табл. 3, примечание) [8]. Характерно, что в работе J.L. Halperin и соавт. приведены показатели относительной частоты ЖКК и величины p , а соответствующие им ОР и 95% ДИ не рассчитаны. Возможно, это стало одной из причин того, что сведения о повышенном риске ЖКК у пациентов ≥ 75 лет при приеме ривароксабана, по сравнению с приемом варфарина, не нашли отражения в критериях Бирса 2015 г. и появились только в следующем издании 2019 г. (табл. 2,В).

Вслед за ривароксабаном еще два ингибитора фактора Ха были одобрены в США для применения у пациентов с ФП с целью снижения риска инсульта и СЭ: апиксабан – в декабре 2012 г. и эдоксабан – в январе 2015 г. [6]. В работе E.T. Kato и соавт., опубликованной в мае 2016 г., показано, что в РКИ ENGAGE AF-TIMI 48 (эдоксабан «против» варфарина у пациентов с ФП) в возрастной группе ≥ 75 лет прием эдоксабана по 60 мг 1 р/д сопровождался статистически значимым повышением риска больших ЖКК (в 1,32 раза), по сравнению с приемом варфарина (табл. 3) [9]. Однако в критериях Бирса 2019 г. данный факт не упоминается и среди ПОАК, повышающих, по сравнению с

варфарином, риск ЖКК у людей ≥ 75 лет, значатся только дабигатран и ривароксабан (табл. 2,В).

В отличие от эдоксабана, отсутствие в критериях Бирса апиксабана вполне объяснимо. В работе S. Halvorsen и соавт., опубликованной в июле 2014 г., сообщается, что в РКИ ARISTOTLE (апиксабан «против» варфарина у пациентов с ФП) в возрастной группе ≥ 75 лет прием апиксабана, по сравнению с приемом варфарина, сопровождался снижением риска больших кровотечений в целом, но не приводятся данные о частоте и риске ЖКК (табл. 3) [10]. Остается неясным, почему авторы работы не привели эти данные. Более поздний пример с эдоксабаном в дозе 60 мг 1 р/д показывает, что снижение риска больших кровотечений в целом на фоне приема ПОАК не исключает того, что риск больших ЖКК окажется выше, чем при приеме варфарина (табл. 3) [9].

Обращает внимание (табл. 3), что в возрастных группах ≥ 75 лет все четыре ПОАК продемонстрировали снижение (дабигатран, апиксабан, эдоксабан) или тенденцию к снижению (ривароксабан) риска внутричерепных кровотечений, по сравнению с варфарином [7-10]. В частности, в РКИ RE-LY у пациентов ≥ 75 лет, принимавших дабигатран по 150 мг 2 р/д, ежегодная частота внутричерепных кровотечений составляла 0,41%, а у принимавших варфарин – 1,00%; при этом ежегодная частота больших ЖКК составляла соответственно 2,80% и 1,59% [7]. Разница между двумя первыми показателями (0,59%) примерно вдвое меньше, чем между двумя вторыми (1,21%). И это означает, что в РКИ RE-LY у пациентов в возрасте ≥ 75 лет на каждые два ЖКК, предотвращенных приемом варфарина, приходилось примерно одно спровоцированное им же внутричерепное кровотечение. Тем не менее, варфарин, в отличие от дабигатрана и ривароксабана, остается не включенным в перечень потенциально нежелательных лекарств, требующих осторожности при использовании у пациентов ≥ 75 лет (табл. 2). По-видимому, эксперты AGS считают внутричерепные кровотечения менее серьезной проблемой, чем ЖКК, либо полагают, что врачи не нуждаются в дополнительных напоминаниях о возможных неблагоприятных последствиях применения варфарина.

Таким образом, критерии Бирса 2012-2015 гг. и даже обновленные критерии Бирса 2019 г. не могут рассматриваться как полноценные источники современных знаний о безопасности ПОАК, по сравнению с варфарином, у пациентов в возрасте ≥ 75 лет.

Обоснованность и актуальность для отечественной практики сведений о ПОАК из критериев Бирса 2012-2019 гг.

Появление в критериях Бирса 2015-2019 гг. сравнений ПОАК не только с варфарином, но и друг с другом свидетельствует о том, что эксперты AGS придерживаются менее строгих принципов отбора доказательств, чем отечественные эксперты. Как отмечается в российских клинических рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению

сердечной недостаточности, опубликованных в журнале «Кардиология» в середине 2018 г., в настоящее время представления об эффективности и безопасности ПОАК основываются на результатах сопоставления с варфарином в РКИ, выполненных для каждого из ПОАК в отдельности, и в этой ситуации с уверенностью судить о сравнительной эффективности и безопасности ПОАК нельзя, поскольку нет возможности полностью учесть различия между РКИ по особенностям организации и популяциям включенных в них больных [11].

Напомним также, что еще в 2016 г. на III Совещании экспертов, состоявшемся в рамках Российского национального конгресса кардиологов, был принят документ, в котором подчеркивалось, что при отсутствии соответствующих РКИ вопросы сравнительной эффективности и безопасности ПОАК не могут быть адекватно решены в рамках исследований реальной клинической практики в силу присущих им методологических ограничений [12]. Подтверждением этого положения являются опубликованные недавно данные, свидетельствующие о противоречивости и ненадежности результатов некоторых наблюдательных исследований ПОАК у пожилых пациентов с ФП [13].

Помимо общих ограничений, свойственных исследованиям реальной клинической практики, исследования по сравнению дабигатрана с другими ПОАК, выполненные в США, имеют еще одно ограничение. В США для применения у пациентов с ФП и КлКр >30 мл/мин одобрена только одна доза дабигатрана – 150 мг 2 р/д [14]. В России для применения у пациентов с ФП и КлКр \geq 30 мл/мин одобрены две дозы препарата – 150 мг 2 р/д и 110 мг 2 р/д, причем у пациентов в возрасте \geq 75 лет, как правило, используется доза 110 мг 2 р/д [15]. Следовательно, данные об эффективности и безопасности дабигатрана по сравнению с другими ПОАК, полученные в американских исследованиях реальной клинической практики, вряд ли могут быть экстраполированы на российских пациентов с ФП, особенно на пациентов в возрасте \geq 75 лет.

Нельзя не учитывать и того, что рекомендация использовать дабигатран с осторожностью у пациентов с КлКр <30 мл/мин актуальна для клинической практики США. Начиная с октября 2010 г. дабигатран одобрен в США к применению у пациентов с КлКр 15-30 мл/мин, и основанием для этого стали не результаты РКИ RE-LY (пациенты с КлКр <30 мл/мин в исследование не включались), а данные о фармакокинетике дабигатрана в зависимости от величины КлКр, полученные в краткосрочном исследовании с участием 29 человек [16]. Соответственно, утверждение о недостаточности доказательств эффективности и безопасности дабигатрана у пациентов с КлКр <30 мл/мин, а также рекомендация использовать дабигатран у данной категории больных с осторожностью, впервые появившиеся в критериях Бирса 2012 г., призваны предостеречь американских врачей от неоправданно широкого применения дабигатрана при тяжелой почечной недостаточности. В отличие от США, в России применение дабигатрана при тяжелой почечной недостаточности (КлКр <30 мл/мин) противопоказано [17]. Поэтому включенная в согласительный документ рекомендация использовать дабигатран с осторожностью у

пациентов с КЛКР <30 мл/мин не выполняет предупредительной функции и, на наш взгляд, способна лишь дезориентировать отечественных практических врачей.

Заключение

Сведения о пероральных антикоагулянтах, заимствованные авторами отечественного согласительного документа 2018 г. из критериев Бирса 2012 г., являются недостаточно современными, полными и точными, а также не учитывают принятые в России противопоказания к применению дабигатрана. Сведения о пероральных антикоагулянтах, появившиеся в более поздних изданиях критериев Бирса (2015 и 2019 гг.), лишь отчасти основаны на результатах рандомизированных контролируемых исследований и поэтому не могут рассматриваться как полноценный источник доказательной информации для принятия решений в повседневной клинической практике.

Список литературы

1. Орлова Я.А., Ткачёва О.Н., Арутюнов Г.П., Котовская Ю.В., Васюк Ю.А., Лопатин Ю.М. и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов. *Кардиология* 2018; 58(12S): 42-72. doi:10.18087/cardio.2560.
2. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63(11): 2227-2246. doi: 10.1111/jgs.13702.
3. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(4): 616-631. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x.
4. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67(4): 674-694. doi: 10.1111/jgs.15767.
5. Steinman M.A., Fick D.M. Using wisely: a reminder on the proper use of the American Geriatrics Society Beers Criteria®. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67(4): 644-646. doi:10.1111/jgs.15766.
6. Zhu J., Alexander G.C., Nazarian S., Segal J.B., Wu A.W. Trends and variation in oral anticoagulant choice in patients with atrial fibrillation, 2010-2017. *Pharmacotherapy* 2018; 38(9): 907-920. doi: 10.1002/phar.2158.
7. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., Ezekowitz M., Healey J.S., Oldgren J. et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123(21): 2363-2372. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
8. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M., Piccini J.P., Lokhnygina Y., Patel M.R. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and

Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014; 130(2): 138-146. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.

9. Kato E.T., Giugliano R.P., Ruff C.T., Koretsune Y., Yamashita T., Kiss R.G. et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(5): e003432. doi: 10.1161/JAHA.116.003432.

10. Halvorsen S., Atar D., Yang H., De Caterina R., Erol C., Garcia D. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 35(28): 1864-1872. doi:10.1093/eurheartj/ehu046.

11. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология* 2018; 58(6S): 8-158. doi: 10.18087/cardio.2475.

12. Арутюнов Г.П., Архипов М.В., Бакалов С.А., Бокарев И.Н., Вышлов Е.В., Гиляревский С.Р. и др. Место и значение наблюдательных исследований НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с позиции медицины, основанной на доказательствах. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2016; 15(6): 441-447. doi:10.18087/rhj.2016.6.2297.

13. Бельдиев С.Н., Медведева И.В., Платонов Д.Ю., Труфанова Г.Ю. Исследования антикоагулянтной терапии у "хрупких" пожилых пациентов: проблемы терминологии и методологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2019; 15(2): 251-257. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-2-251-257.

14. Beasley B.N., Unger E.F., Temple R. Anticoagulant options – why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med* 2011; 364(19): 1788-1790. doi:10.1056/NEJMp1103050.

15. Фомин В.В., Свистунов А.А., Напалков Д.А., Соколова А.А., Габитова М.А. Прямые пероральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий в возрасте 75 лет и старше: баланс эффективности и безопасности. *Терапевтический архив* 2017; 89(4): 4-7. doi: 10.17116/terarkh20178944-7.

16. Hariharan S., Madabushi R. Clinical pharmacology basis of deriving dosing recommendations for dabigatran in patients with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2012; 52(S1): 119S-125S. doi: 10.1177/0091270011415527.

17. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 30.10.2019).

Recommendations on the use of oral anticoagulants in elderly patients: Beers criteria and evidence-based medicine

Bel'diev S. N.

PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology

Egorova I. V.

PhD, Assistant, Chair for Therapy and Cardiology

Platonov D. Ju.

Doctor of Medicine, Head, Chair for Therapy and Cardiology

Tver State Medical University, Tver, Russia

Corresponding Author: Bel'diev Sergej; **e-mail:** sbeldiev@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Summary

The article presents a critical analysis of recommendations on oral anticoagulants use, cited (with reference to the Beers criteria) in the 2018 Russian expert opinion "Features of diagnosis and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients".

Keywords: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, elderly, Beers criteria

References

1. Orlova I.A., Tkacheva O.N., Arutyunov G.P., Kotovskaya Y.V., Vasjuk Y.A., Lopatin Y.M., et al. Osobennosti diagnostiki i lecheniya hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Mnenie ekspertov Obshchestva specialistov po serdechnoy nedostatochnosti, Rossijskoj associacii gerontologov i geriatrov i Evrazijskoj associacii terapevtov [Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Eurasian Association of Therapists]. *Kardiologiya [Cardiology]* 2018; 58(12S): 42-72. doi: 10.18087/cardio.2560. (In Russ.).
2. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63(11): 2227-2246. doi: 10.1111/jgs.13702.
3. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(4): 616-631. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x.
4. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67(4): 674-694. doi: 10.1111/jgs.15767.
5. Steinman M.A., Fick D.M. Using wisely: a reminder on the proper use of the American Geriatrics Society Beers Criteria®. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67(4): 644-646. doi:10.1111/jgs.15766.
6. Zhu J., Alexander G.C., Nazarian S., Segal J.B., Wu A.W. Trends and variation in oral anticoagulant choice in patients with atrial fibrillation, 2010-2017. *Pharmacotherapy* 2018; 38(9): 907-920. doi: 10.1002/phar.2158.

7. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., Ezekowitz M., Healey J.S., Oldgren J. et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123(21): 2363-2372. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
8. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M., Piccini J.P., Lokhnygina Y., Patel M.R. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014; 130(2): 138-146. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
9. Kato E.T., Giugliano R.P., Ruff C.T., Koretsune Y., Yamashita T., Kiss R.G. et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(5): e003432. doi: 10.1161/JAHA.116.003432.
10. Halvorsen S., Atar D., Yang H., De Caterina R., Erol C., Garcia D. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 35(28): 1864-1872. doi:10.1093/eurheartj/ehu046.
11. Mareev V.Y., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Y.L., Vasyuk Y.A., Garganeeva A.A. et al. Klinicheskie rekomendacii OSSN – RKO – RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost': hronicheskaya (HSN) i ostraya dekompenirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie [Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment]. *Kardiologiya [Cardiology]* 2018; 58(6S): 8-158. doi: 10.18087/cardio.2475. (In Russ.).
12. Arutyunov G.P., Arhipov M.V., Bakalov S.A., Bokarev I.N., Vyshlov E.V., Gilyarevskiy S.R. et al. Mesto i znachenie nablyudatel'nyh issledovaniy NOAK u pacientov s neklapannoj fibrillyaciej predserdij s pozicii mediciny, osnovannoj na dokazatel'stvah [Place and significance of observational studies of NOACs in patients with non-valvular atrial fibrillation from the standpoint of evidence-based medicine]. *Serdce: zhurnal dlja praktikujushhih vrachej [Russian Heart Journal]* 2016; 15(6): 441-447. doi: 10.18087/rhj.2016.6.2297. (In Russ.).
13. Bel'diev S.N., Medvedeva I.V., Platonov D.Y., Trufanova G.Y. Issledovaniya antikoagulyantnoj terapii u "hrupkih" pozhilyh pacientov: problemy terminologii i metodologii [Studies of anticoagulant therapy in frail elderly patients: problems of terminology and methodology]. *Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]* 2019; 15(2): 251-257. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-251-257. (In Russ.).
14. Beasley B.N., Unger E.F., Temple R. Anticoagulant options – why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med* 2011; 364(19): 1788-1790. doi:10.1056/NEJMp1103050.
15. Fomin V.V., Svistunov A.A., Napalkov D.A., Sokolova A.A., Gabitova M.A. Pryamye peroral'nye antikoagulyanty u pacientov s fibrillyaciej predserdij v vozraste 75 let i starshe: balans effektivnosti i bezopasnosti [Direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients aged 75 years or older: Efficacy and safety balance]. *Terapevticheskij arhiv [Therapeutic Archive]* 2017; 89(4): 4-7. doi: 10.17116/terarkh20178944-7. (In Russ.).
16. Hariharan S., Madabushi R. Clinical pharmacology basis of deriving dosing recommendations for dabigatran in patients with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2012; 52(S1): 119S-125S. doi: 10.1177/0091270011415527.
17. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Pradaksa [The State Register of Medicinal Products of the Russian Federation. Pradaxa (dabigatran etexilate): summary of product characteristics]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>. (cited: October 30, 2019) (In Russ.).