

Безопасность прямых оральных антикоагулянтов у пациентов 75 лет и старше: комментарии к согласованному мнению российских экспертов

Бельдиев С. Н.

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

Медведева И. В.

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

Егорова И. В.

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

Березина Е. И.

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

Труфанова Г. Ю.

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

Платонов Д. Ю.

д.м.н., заведующий, кафедра 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.

В согласованном мнении российских экспертов «Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте» (2021) избирательно и недостаточно корректно изложены данные о безопасности прямых оральных антикоагулянтов по сравнению с варфарином, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48. Вследствие этого создается впечатление, что у пациентов в возрасте 75 лет и старше наименьшую безопасность по сравнению с варфарином продемонстрировал дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день. В настоящей работе представлены уточненные и дополненные данные РКИ ROCKET AF, свидетельствующие о том, что по сравнению с варфарином у пациентов ≥ 75 лет ривароксабан продемонстрировал не лучший профиль безопасности, чем дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день в РКИ RE-LY.

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

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-4-1-20

Для цитирования: Бельдиев С. Н., Медведева И. В., Егорова И. В., Березина Е. И., Труфанова Г. Ю., Платонов Д. Ю. Безопасность прямых оральных антикоагулянтов у пациентов 75 лет и старше: комментарии к согласованному мнению российских экспертов. *Медицина* 2021; 9(4): 1-20.

Введение

В 2018 г. опубликован согласительный документ российских экспертов, посвященный ведению пожилых больных хронической сердечной недостаточностью, в том числе в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП), в котором прямой оральным антикоагулянт (ПОАК) дабигатран включен в перечень лекарственных средств, нежелательных для использования у пациентов пожилого возраста (рис. 1) [1]. Основание для этого («повышенный риск кровотечений по сравнению с варфарином у пациентов >75 лет» [1]) сформулировано недостаточно корректно, поскольку в нем не уточняется, что речь идет о больших желудочно-кишечных кровотечениях (ЖКК) [2].

Рис. 1. Фрагмент согласительного документа 2018 г. [1]

Приложение 6. Выдержки из критериев Beers (рекомендации Американской гериатрической ассоциации 2015 года): лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста [97]				
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

Другие ПОАК, имеющие не меньшие основания для включения в перечень (ривароксабан, эдоксабан в дозе 60 мг 1 раз в день, р/д), в него не вошли. Причиной недостаточно корректной формулировки и избирательного отношения экспертов к дабигатрану стало использование при подготовке документа вторичного литературного источника вместо оригинальных публикаций с результатами рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48, в которых у пациентов с ФП в качестве альтернативы варфарину изучались соответственно дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан [2,3].

В 2021 г. опубликовано согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии «Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте» [4]. В разделе, посвященном применению ПОАК для профилактики инсульта и системных эмболий (СЭ) у пациентов с ФП, представлены результаты четырех перечисленных РКИ, в том числе в зависимости от возраста участников, на этот раз – со ссылками на оригинальные публикации [5-12]. Рассмотрим, насколько полно и корректно изложены в документе результаты, полученные в возрастных подгруппах ≥75 лет.

Первичные и вторичные конечные точки

Напомним, что в соответствии с принципами доказательной медицины (ДМ), приоритетная роль в оценке результатов РКИ отводится первичным конечным точкам [13,14]. Первичными конечными точками эффективности во всех четырех исследованиях были инсульт/СЭ, тогда как первичные конечные точки безопасности различались: в РКИ RE-LY, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48 – большое кровотечение (major bleeding), в РКИ ROCKET AF – большое или клинически значимое малое кровотечение (major or clinically relevant nonmajor bleeding) [5-8]. Следует отметить, что прилагательное «nonmajor» дословно может быть переведено как «небольшое». В настоящей работе использован такой же вариант перевода, как в согласительном документе – «малое».

При сравнении приведенных в документе сведений об эффективности и безопасности ПОАК у лиц ≥ 75 лет (табл. 1[4]) с результатами РКИ RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48, представленными в зарубежной литературе (табл. 2 [9-12,15]), обращает внимание следующее.

Таблица 1. Сведения об эффективности и безопасности ПОАК у пациентов ≥ 75 лет в РКИ RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48, приведенные в согласительном документе 2021 г. [4]

Дабигатран: «Анализ подгрупп у пациентов в возрасте ≥ 75 лет показал, что по сравнению с варфарином дабигатран в дозе 150 мг снижал риск инсульта/СЭ на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,49-0,90) и внутричерепного кровотечения на 58% (ОР 0,42; 95% ДИ 0,25-0,70), но при этом увеличивал риск большого внечерепного кровотечения на 39% (ОР 1,39; 95% ДИ 1,13-1,70) и большого ЖКК на 79% (ОР 1,79; 95% ДИ 1,35-2,37). Дабигатран в дозе 110 мг снижал риск внутричерепного кровотечения на 63% (ОР 0,37; 95% ДИ 0,21-0,64), но увеличивал риск большого ЖКК на 39% (ОР 1,39; 95% ДИ 1,03-1,98) при схожем с варфарином риске инсульта/СЭ и большого кровотечения». Ссылка на [9].
Ривароксабан: «В подгруппе больных в возрасте ≥ 75 лет ривароксабан продемонстрировал тенденцию к снижению риска инсульта/СЭ на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,63-1,02) по сравнению с варфарином. У больных < 75 лет ОР инсульта/СЭ составил 0,95 (95% ДИ 0,76-1,19) (р для взаимодействия =0,31). Риск большого или клинически значимого малого кровотечения также оказался схожим у пациентов в возрасте < 75 лет (ОР 0,96; 95% ДИ 0,78-1,19) и ≥ 75 лет (ОР 1,11; 95% ДИ 0,92-1,34) (р для взаимодействия =0,34) и был сопоставим с таковым в группе варфарина». Ссылка на [10].
Апиксабан: «В подгруппе пациентов старше 75 лет терапия апиксабаном снижала риск инсульта/СЭ на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,53-0,95), большого кровотечения – на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,52-0,79), внутричерепного кровотечения – на 66% (ОР 0,34; 95% ДИ 0,20-0,57), любого кровотечения – на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,65-0,78)». Ссылка на [11].
Эдоксабан: «У пациентов в возрасте ≥ 75 лет обе дозы эдоксабана не имели преимуществ перед варфарином в отношении профилактики инсульта/СЭ (ОР 0,83; 95% ДИ 0,66-1,04 для эдоксабана 60 мг; ОР 1,12; 95% ДИ 0,91-1,37 для эдоксабана 30 мг). Риск большого кровотечения у пациентов, принимавших эдоксабан в дозах 60 и 30 мг, был ниже, чем в группе варфарина... (ОР 0,83; 95% ДИ 0,70-0,99 для эдоксабана 60 мг; ОР 0,47; 95% ДИ 0,38-0,58 для эдоксабана 30 мг)». Ссылка на [12].

Таблица 2. Относительный риск неблагоприятных событий у пациентов ≥ 75 лет при приеме ПОАК по сравнению с варфарином в РКИ RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48 [9-12, 15]

РКИ ПОАК (доза, мг×р/д)	Относительный риск (95% доверительный интервал)			
	Инсульт/СЭ	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	0,80 (0,63-1,02)	1,13 (1,02-1,25)* 1,11 (0,92-1,34)	0,80 (0,50-1,28)	1,69 (1,19-2,39)
ARISTOTLE				
апиксабан	0,71 (0,53-0,95)	0,64 (0,52-0,79)	0,34 (0,20-0,57)	0,99 (0,69-1,42)
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)

Знаком «*» помечен риск большого или клинически значимого малого кровотечения. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия между ПОАК и варфарином. На сером фоне – показатели, сведения о которых отсутствуют в согласительном документе 2021 г.

1. Показатели первичной конечной точки эффективности приведены в документе для всех четырех ПОАК, включая стандартные и сниженные дозы дабигатрана (150 и 110 мг 2 р/д) и эдоксабана (60 и 30 мг 1 р/д). Вместе с тем, сведения о первичной конечной точке безопасности представлены для всех ПОАК, за исключением дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/д (табл. 1). Поэтому при ознакомлении с описанием дабигатрана читатель остается в неведении о том, что в РКИ RE-LY у пациентов ≥ 75 лет препарат в дозе 150 мг 2 р/д не уступил по безопасности варфарину, хотя и продемонстрировал тенденцию к повышению риска большого кровотечения на 18%: относительный риск (ОР) 1,18; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,98-1,42 (табл. 2).

2. Сведения о вторичных конечных точках безопасности – внутричерепном кровотечении и большом ЖКК – тоже представлены в документе избирательно. Показатели риска внутричерепного кровотечения приведены только для обеих доз дабигатрана и для апиксабана (табл. 1). Поэтому остается скрытым тот факт, что в возрастных подгруппах ≥ 75 лет обе дозы эдоксабана тоже продемонстрировали более чем двукратное снижение риска внутричерепного кровотечения по сравнению с варфарином, тогда как ривароксабан не показал статистически значимых преимуществ перед варфарином – отмечалась лишь тенденция к снижению риска на 20%: ОР 0,80, 95% ДИ 0,50-1,28 (табл. 2). Показатели риска большого ЖКК приведены только для обеих доз дабигатрана (табл. 1). Поэтому остается скрытым то, что по сравнению с варфарином в возрастных подгруппах ≥ 75 лет эдоксабан в дозе 60 мг 1 р/д повышал риск большого ЖКК почти в такой же степени как дабигатран в дозе 110 мг 2 р/д, а ривароксабан – почти в такой же степени как дабигатран в дозе 150 мг 2 р/д (табл. 2).

3. В описании результатов РКИ ROCKET AF в зависимости от возраста участников название первичной конечной точки безопасности указано верно – большое или клинически

значимое малое кровотечение (табл. 1). Однако приведенные в документе показатели – ОР 1,11 и 95% ДИ 0,92-1,34 (табл. 1) – это показатели риска большого кровотечения (табл. 2), то есть одной из вторичных конечных точек безопасности. Поэтому при прочтении описания создается ошибочное впечатление, что в РКИ ROCKET AF у пациентов ≥ 75 лет ривароксабан вызывал большие или клинически значимые малые кровотечения не чаще, чем варфарин, тогда как в действительности он уступил последнему по риску развития неблагоприятных событий первичной конечной точки безопасности: ОР 1,13; 95% ДИ 1,02-1,25 (табл. 2).

Как видим, в согласительном документе 2021 г., в отличие от согласительного документа 2018 г. (рис. 1), нет прямых указаний на то, что дабигатран относится к лекарственным средствам, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста. Однако избирательное и отчасти ошибочное описание результатов РКИ может подтолкнуть читателей к выводу о том, что по сравнению с варфарином у пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет наименее безопасным из четырех ПОАК является дабигатран, особенно в дозе 150 мг 2 р/д. В предыдущих работах мы уже приводили примеры того, как выборочное и/или недостаточно корректное описание результатов исследований способствует формированию у читателей искаженных представлений о преимуществах одного ПОАК перед другим и, в частности, ривароксабана перед дабигатраном [16,17].

Каковы возможные причины недостаточно корректного и недостаточно подробного (по сравнению с дабигатраном) описания ривароксабана в согласительном документе 2021 года?

Вторичные литературные источники

Описание результатов РКИ ROCKET AF, полученных у пациентов < 75 лет и ≥ 75 лет, подкреплено в документе ссылкой на работу J.L. Halperin и соавт. (2014) [10]. При поиске в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU среди отечественных публикаций, содержащих ссылки на данную работу, мы обнаружили две статьи, в которых допущена такая же ошибка, как в согласительном документе 2021 г. – показатели риска большого кровотечения приписаны первичной конечной точке безопасности:

«В отличие от исследования RE-LY, в ROCKET AF в качестве первичной конечной точки безопасности оценивали риск большого или клинически значимого малого кровотечения, который не зависел от возраста. Так, у пациентов до 75 лет лечение ривароксабаном сопровождалось таким же риском большого или клинически значимого малого кровотечения (ОР: 0,96; 95% ДИ: 0,78-1,19), как и терапия варфарином, а у пациентов старше 75 лет обнаружили тенденцию к повышению риска (ОР: 1,11; 95 % ДИ: 0,92-1,34)» [18].

«В отличие от исследования RE-LY, в ROCKET-AF в качестве первичной конечной точки безопасности оценивали риск большого или клинически значимого малого кровотечения, который не зависел от возраста. Так, ОР большого или клинически значимого малого кровотечения составил 0,96 (95% ДИ 0,78-1,19) у пациентов <75 лет и 1,11 (95% ДИ 0,92-1,34) у пациентов старше 75 лет (р для взаимодействия = 0,34) по сравнению с варфарином» [19].

Статьи опубликованы в 2018 г. [18] и в 2019 г. [19], а в согласительном документе 2021 г. их авторы указаны первыми в списке разработчиков [4].

Таким образом, в документе воспроизведена допущенная ранее ошибка, поэтому можно предполагать, что включенное в него описание результатов РКИ ROCKET AF в зависимости от возраста пациентов, хотя и сопровождается ссылкой на первоисточник – работу J.L. Halperin и соавт. (2014) [10], подготовлено на основе авторских материалов более позднего времени, то есть на основе вторичных литературных источников. Вместе с тем, сам первоисточник имеет ряд особенностей, которыми может объясняться допущенная отечественными авторами ошибка, а также то, почему в согласительном документе сведения о ривароксабане представлены менее подробно, чем о дабигатране.

Первоисточник: отступление от принципов ДМ

Работа J.L. Halperin и соавт. – это субанализ данных РКИ ROCKET AF, основные результаты которого опубликованы в 2011 г. [6]. В том же году и в последующие годы выполнен еще ряд субанализов, в которых данные РКИ ROCKET AF проанализированы в зависимости от наличия/отсутствия почечной недостаточности (2011), инсульта в анамнезе (2012), сердечной недостаточности (2013), заболевания периферических артерий (2014), сахарного диабета (2015), а также в зависимости от расовой принадлежности (2014) [20-25]. И в основной работе 2011 г., и в перечисленных субанализах сведения о первичной конечной точке безопасности приведены как в полном тексте (full text), так и в предваряющем его резюме (abstract). При этом содержащиеся в них выводы о безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином опираются в первую очередь на показатели первичной конечной точки [6,20-25].

Опубликованная в те же годы работа J.L. Halperin и соавт. – исключение из общего правила. В полном тексте в разделе «Результаты» (Results) показатели первичной конечной точки безопасности (primary safety end point) приведены в таблице (рис. 2) и сопровождаются соответствующим комментарием:

«Пожилые пациенты, рандомизированные к приему ривароксабана, имели более высокие показатели комбинированной конечной точки большого или клинически значимого малого кровотечения, чем пациенты, принимавшие варфарин, тогда как среди более молодых пациентов различий в частоте кровотечений между

группами лечения не было (p для взаимодействия $=0,009$)». В оригинале: «Older patients randomized to rivaroxaban had higher rates of the combined end point of major or clinically relevant nonmajor bleeding, than those assigned to warfarin, whereas there was no difference by treatment in rates of bleeding among younger patients (interaction $P=0.009$)» [10].

Рис. 2. Таблица с данными о безопасности ривароксана по сравнению с варфарином из работы J.L. Halperin и соавт. (2014) [10]

Table 4. Bleeding Events According to Age Category and Treatment Allocation							
Clinical End Point	Age ≥ 75 y			Age < 75 y			Interaction P Value
	Rivaroxaban (n=3111)*	Warfarin (n=3104)*	HR (95% CI) Rivaroxaban vs Warfarin	Rivaroxaban (n=4000)*	Warfarin (n=4021)*	HR (95% CI) Rivaroxaban vs Warfarin	
Primary safety end point	19.83	17.55	1.13 (1.02–1.25)	11.58	12.43	0.93 (0.84–1.04)	0.0090
Major bleeding	4.86	4.40	1.11 (0.92–1.34)	2.69	2.79	0.96 (0.78–1.19)	0.3357
Hemoglobin drop	3.85	2.98	1.29 (1.03–1.61)	1.99	1.75	1.14 (0.88–1.46)	0.4522
Transfusion	2.28	1.86	1.23 (0.93–1.64)	1.19	0.94	1.27 (0.91–1.77)	0.8978
Clinical organ	1.07	1.42	0.75 (0.52–1.08)	0.63	1.00	0.63 (0.43–0.93)	0.5281
Fatal bleeding	0.28	0.61	0.45 (0.23–0.87)	0.22	0.39	0.55 (0.29–1.05)	0.6839
Intracranial hemorrhage	0.66	0.83	0.80 (0.50–1.28)	0.37	0.68	0.54 (0.33–0.89)	0.2654

CI indicates confidence interval; and HR, hazard ratio.
*Event rates per 100 patient-years of follow-up.

Однако в заключительной части полного текста вывод о том, что безопасность ривароксана по сравнению с варфарином зависела от возраста, отсутствует.

В резюме работы сведения о первичной конечной точке безопасности не приведены вовсе (рис. 3) [10]. В него включены только сведения о вторичных показателях безопасности – большом кровотечении (major bleeding), геморрагическом инсульте (hemorrhagic stroke) – и на их основе сделан вывод о том, что безопасность ривароксана по сравнению с варфарином «не различалась с возрастом» (safety of rivaroxaban relative to warfarin did not differ with age; рис. 3) [10].

Рис. 3. Фрагмент резюме работы J.L. Halperin et al. (2014) [10]

Methods and Results—There were 6229 patients (44%) aged ≥ 75 years with atrial fibrillation and ≥ 2 stroke risk factors randomized to warfarin (target international normalized ratio=2.0–3.0) or rivaroxaban (20 mg daily; 15 mg if creatinine clearance < 50 mL/min), double blind. The primary end point was stroke and systemic embolism by intention to treat. Over 10866 patient-years, older participants had more primary events (2.57% versus 2.05%/100 patient-years; $P=0.0068$) and major bleeding (4.63% versus 2.74%/100 patient-years; $P<0.0001$). Stroke/systemic embolism rates were consistent among older (2.29% rivaroxaban versus 2.85% warfarin per 100 patient-years; hazard ratio=0.80; 95% confidence interval, 0.63–1.02) and younger patients (2.00% versus 2.10%/100 patient-years; hazard ratio=0.95; 95% confidence interval, 0.76–1.19; interaction $P=0.313$), as were major bleeding rates (≥ 75 years: 4.86% rivaroxaban versus 4.40% warfarin per 100 patient-years; hazard ratio=1.11; 95% confidence interval, 0.92–1.34; < 75 years: 2.69% versus 2.79%/100 patient-years; hazard ratio=0.96; 95% confidence interval, 0.78–1.19; interaction $P=0.336$). Hemorrhagic stroke rates were similar in both age groups; there was no interaction between age and rivaroxaban response.

Conclusions—Elderly patients had higher stroke and major bleeding rates than younger patients, but the efficacy and safety of rivaroxaban relative to warfarin did not differ with age, supporting rivaroxaban as an alternative for the elderly. (Circulation. 2014;130:138-146.)

Таким образом, в отличие от основной работы 2011 г. и других субанализов, в работе J.L. Halperin и соавт. резюме и вывод о безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином составлены с отступлением от принципов ДМ. Возможно, эта особенность и стала причиной того, что в двух отечественных статьях 2018-2019 гг. [18,19] и в согласительном документе 2021 г. одни показатели безопасности перепутаны с другими.

Первоисточник: искажение результатов РКИ RE-LY

В полном тексте в разделе «Обсуждение» (Discussion) J.L. Halperin и соавт. противопоставляют полученные результаты, свидетельствующие о том, что риск большого кровотечения при приеме ривароксабана по сравнению с варфарином не зависел от возраста, результатам РКИ RE-LY, в котором, по выражению авторов, выявлено «значимое взаимодействие между лечением и возрастом для большого кровотечения» (significant interaction between treatment and age for major bleeding) [10]. Этот тезис J.L. Halperin и соавт. поясняют следующим образом:

«У лиц в возрасте ≥ 75 лет меньшая доза дабигатрана (110 мг 2 р/д) была ассоциирована с частотой большого кровотечения, аналогичной таковой у варфарина, тогда как более высокая доза (150 мг 2 р/д) была ассоциирована с более высоким риском большого кровотечения по сравнению с варфарином». В оригинале: «the lower dose (110 mg twice daily) was associated with a rate of major bleeding similar to that with warfarin, whereas the higher dose (150 mg twice daily) was associated with a greater risk of major bleeding compared with warfarin among those aged ≥ 75 years» [10].

Процитированный фрагмент «Обсуждения», на наш взгляд, является ключевым для понимания того, почему J.L. Halperin и соавт. не внесли в резюме сведения о первичной конечной точке безопасности и сделали вывод, что «безопасность ривароксабана по сравнению с варфарином не различалась с возрастом» [10]. Если бы резюме было составлено в полном соответствии с принципами ДМ, то с учетом показателей риска большого или клинически значимого малого кровотечения в возрастных подгруппах < 75 лет и ≥ 75 лет (рис. 2) авторам пришлось бы констатировать, что безопасность ривароксабана по сравнению с варфарином снижалась с возрастом. И в этом случае противопоставление результатов двух исследований в разделе «Обсуждение» противоречило бы выводу, приведенному в резюме.

Примечательно, что, говоря о «более высоком риске» (*greater risk*) большого кровотечения у пациентов ≥ 75 лет, принимавших дабигатран в дозе 150 мг 2 р/д по сравнению с принимавшими варфарин, J.L. Halperin и соавт. искажают результаты РКИ RE-LY. В работе J.W. Eikelboom и соавт., ссылкой на которую завершается процитированный фрагмент, действительно, продемонстрировано «значимое взаимодействие между

лечением и возрастом» (significant treatment-by-age interaction) [9]. Однако речь в ней идет о том, что дабигатран в дозе 110 мг 2 р/д вызывал большие кровотечения у пациентов <75 лет реже, чем варфарин (ОР 0,62; 95% ДИ 0,50-0,77), а у пациентов ≥75 лет – не чаще, чем варфарин (ОР 1,01; 95% ДИ 0,83-1,23); *p* для взаимодействия <0,001 [9]. Точно так же и дабигатран в дозе 150 мг 2 р/д вызывал большие кровотечения у пациентов <75 лет реже, чем варфарин (ОР 0,70; 95% ДИ 0,57-0,86), а у пациентов ≥75 лет – не чаще, чем варфарин (ОР 1,18; 95% ДИ 0,98-1,42); *p* для взаимодействия <0,001 [9].

Первоисточник: отсутствие показателей риска большого ЖКК

При сравнении работ J.W. Eikelboom и соавт. (2011) и J.L. Halperin и соавт. (2014) обращает внимание еще одна особенность. В работе J.W. Eikelboom и соавт. показатели большого ЖКК (gastrointestinal bleeding), в том числе ОР и 95% ДИ, представлены в общей таблице с основными показателями безопасности (рис. 4) [9]. В работе J.L. Halperin и соавт. в основной таблице с данными о безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином сведений о большом ЖКК нет (рис. 2) [10]. Они вынесены в отдельную таблицу (рис. 5), в которой не приведены ОР и 95% ДИ, а указаны только величины *p*, свидетельствующие о том, что в возрастных подгруппах ≥75 лет и <75 лет ривароксабан вызывал большие ЖКК статистически значимо чаще, чем варфарин [10].

Рис. 4. Таблица с данными о безопасности дабигатрана по сравнению с варфарином из работы J.W. Eikelboom и соавт. (2011) [9].

	Warfarin		Dabigatran 110 mg BID		Dabigatran 150 mg BID		Dabigatran 110 mg BID vs Warfarin (n=12 037)		Dabigatran 150 mg BID vs Warfarin (n=12 098)		Dabigatran 150 mg BID vs Dabigatran 110 mg BID (n=12 091)	
	n	%/y	n	%/y	n	%/y	RR	P*	RR	P*	RR	P*
Stroke/systemic embolism												
Age <75 y	101	1.43	96	1.32	65	0.90	0.93 (0.70–1.22)		0.63 (0.46–0.86)		0.68 (0.50–0.94)	
Age ≥75 y	101	2.14	87	1.89	69	1.43	0.88 (0.66–1.17)	0.81	0.67 (0.49–0.90)	0.81	0.76 (0.55–1.04)	0.65
Major bleeding												
Age <75 y	215	3.04	138	1.89	153	2.12	0.62 (0.50–0.77)		0.70 (0.57–0.86)		1.12 (0.89–1.41)	
Age ≥75 y	206	4.37	204	4.43	246	5.10	1.01 (0.83–1.23)	<0.001	1.18 (0.98–1.42)	<0.001	1.17 (0.97–1.40)	0.80
Intracranial bleeding												
Age <75 y	43	0.61	10	0.14	19	0.26	0.22 (0.11–0.45)		0.43 (0.25–0.74)		1.92 (0.89–4.13)	
Age ≥75 y	47	1.00	17	0.37	20	0.41	0.37 (0.21–0.64)	0.28	0.42 (0.25–0.70)	0.91	1.13 (0.59–2.15)	0.29
Extracranial bleeding												
Age <75 y	173	2.44	128	1.76	138	1.91	0.72 (0.57–0.90)		0.78 (0.63–0.98)		1.09 (0.86–1.39)	
Age ≥75 y	162	3.44	189	4.10	226	4.68	1.20 (0.97–1.48)	0.001	1.39 (1.13–1.70)	<0.001	1.15 (0.95–1.40)	0.72
Gastrointestinal bleeding												
Age <75 y	73	1.03	61	0.84	88	1.22	0.82 (0.58–1.15)		1.19 (0.87–1.63)		1.46 (1.06–2.03)	
Age ≥75 y	75	1.59	101	2.19	135	2.80	1.39 (1.03–1.98)	0.02	1.79 (1.35–2.37)	0.06	1.29 (0.99–1.66)	0.54
Nongastrointestinal extracranial bleeding												
Age <75 y	110	1.55	76	1.04	57	0.79	0.67 (0.50–0.90)		0.51 (0.37–0.70)		0.76 (0.54–1.07)	
Age ≥75 y	92	1.95	92	2.00	109	2.26	1.02 (0.76–1.36)	0.04	1.16 (0.88–1.53)	<0.001	1.14 (0.86–1.50)	0.07

n indicates number of patients; RR, relative risk.
*P for interaction.

Рис. 5. Таблица с данными о кровотечениях при приеме ривароксабана и варфарина из работы J.L. Halperin и соавт. (2014) [10].

	Age ≥ 75 y			Age < 75 y		
	Rivaroxaban (n=3111)*	Warfarin (n=3104)*	P Value	Rivaroxaban (n=4000)*	Warfarin (n=4021)*	P Value
Gastrointestinal (upper, lower, and rectal)	2.81	1.66	0.0002	1.41	0.94	0.0136
Intracranial	0.66	0.83	0.3531	0.37	0.68	0.0156
Intraparenchymal	0.41	0.49	0.5565	0.28	0.50	0.0441
Nontraumatic	0.34	0.47	0.3437	0.26	0.48	0.0402
Traumatic	0.06	0.02	0.3348	0.02	0.02	0.9947
Intraventricular	0.19	0.36	0.1288	0.06	0.20	0.0422
Subdural hematoma	0.23	0.32	0.4347	0.05	0.18	0.0343
Subarachnoid	0.11	0.19	0.2972	0.03	0.08	0.2836
Epidural hematoma	0.00	0.02	...	0.00	0.00	...
Macroscopic hematuria	0.32	0.19	0.2213	0.17	0.18	0.8687
Bleeding associated with noncardiac surgery	0.26	0.36	0.3575	0.11	0.14	0.6408
Intraocular/retinal	0.17	0.25	0.3811	0.14	0.18	0.5432
Intra-articular	0.21	0.28	0.5495	0.09	0.12	0.6094
Epistaxis	0.11	0.23	0.2292	0.11	0.05	0.2100

*Event rates per 100 patient-years of follow-up.

Поэтому чтобы точно определить, во сколько раз ривароксабан повышал риск большого ЖКК у пациентов ≥ 75 лет, читатель должен проделать собственные расчеты ($2,81/1,66 = 1,69$ раза) либо выполнить поиск в иных литературных источниках. Так, значения ОР 1,69 и 95% ДИ 1,19-2,39, приведенные в настоящей работе (табл. 2), найдены нами в обзорной статье 2020 года, посвященной применению антикоагулянтов для профилактики инсульта при ФП у пожилых пациентов [15].

По-видимому, указанные различия между работами J.W. Eikelboom и соавт. (2011) и J.L. Halperin и соавт. (2014) и привели к тому, что в согласительном документе 2021 г. показатели риска большого ЖКК включены только в описание дабигатрана (табл. 1), хотя по сравнению с варфарином ривароксабан продемонстрировал почти такое же повышение риска, как и дабигатран в дозе 150 мг 2 р/д (табл. 2).

Повторный анализ данных РКИ ROCKET AF (2016)

Согласно результатам, полученным J.W. Eikelboom и соавт. (2011) и J.L. Halperin и соавт. (2014), в возрастных подгруппах ≥ 75 лет ни дабигатран в дозе 150 мг 2 р/д, ни ривароксабан не продемонстрировали статистически значимого повышения риска большого кровотечения по сравнению с варфарином (табл. 2) [9,10]. Однако тенденция к повышению риска оказалась несколько более выраженной у дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/д (ОР 1,18; 95% ДИ 0,98-1,42), чем у ривароксабана (ОР 1,11; 95% ДИ 0,92-1,34) [9,10]. Возможно, данное обстоятельство и привело к появлению в разделе «Обсуждение» работы J.L. Halperin и соавт. недостаточно корректного утверждения о том, что у

пациентов ≥ 75 лет более высокая доза дабигатрана (150 мг 2 р/д) была ассоциирована с более высоким риском большого кровотечения по сравнению с варфарином.

Уже после опубликования работы J.L. Halperin и соавт. стало известно, что в РКИ ROCKET AF для подбора доз варфарина использовались портативные коагулометры, занижавшие показатели международного нормализованного отношения (МНО) по сравнению с лабораторно определенными значениями [26]. По этой причине в группе варфарина часть пациентов получала препарат в избыточных дозах, и риск кровотечений при приеме ривароксабана по сравнению с варфарином остался недооцененным [26]. С конца 2015 г. на страницах медицинских журналов (BMJ, NEJM и др.) развернулась дискуссия на тему, можно ли доверять результатам РКИ ROCKET AF [26-33]. В феврале 2016 г. эксперты ЕМА (European Medicines Agency) на основе повторного анализа данных РКИ ROCKET AF с поправкой на некорректное определение МНО пришли к заключению, что польза от применения ривароксабана по-прежнему перевешивает риск [34]. Однако это не остановило дискуссию. Точку в ней поставили эксперты FDA (Food and Drug Administration), которые пришли к такому же заключению в документе, размещенном на сайте организации в сентябре 2016 г. [35].

В основу заключения FDA положено несколько вариантов повторного анализа данных РКИ ROCKET AF, результаты двух из которых представлены ниже (рис. 6) [35]. Первый вариант анализа выполнен экспертами FDA, второй – экспертами компании Janssen, владеющей лицензией на продажу ривароксабана в США.

Согласно расчетам экспертов FDA, при корректном определении МНО и соответствующем подборе доз варфарина частота больших кровотечений в группе варфарина оказалась бы на 10% ниже, чем в исследовании (3,11 вместо 3,45 на 100 пациентов в год), а частота ишемических инсультов – на 20% выше (1,70 вместо 1,42 на 100 пациентов в год). При этом ОР большого кровотечения при приеме ривароксабана по сравнению с варфарином составил бы 1,16, а не 1,04, тогда как ОР ишемического инсульта – 0,79, а не 0,94 (рис. 6; верхняя часть) [35].

Согласно расчетам экспертов компании Janssen, при корректном определении МНО и дозировании варфарина частота и риск неблагоприятных событий в меньшей степени отличались бы от тех, что были зарегистрированы в исследовании. Так, частота больших кровотечений в группе варфарина оказалась бы на 7% ниже (3,22 на 100 пациентов в год), а частота ишемических инсультов – на 11% выше (1,58 на 100 пациентов в год). Соответственно, ОР большого кровотечения при приеме ривароксабана по сравнению с варфарином составил бы 1,12, а ОР ишемического инсульта – 0,85 (рис. 6; нижняя часть) [35].

Рис. 6. Таблицы с данными о безопасности и эффективности ривароксабана по сравнению с варфарином из документа FDA (2016) [35].

Table 12 ROCKET AF: Reported and Model-Generated Outcomes Data for Selected Outcomes						
	ROCKET AF Trial Results†				Modified Results	
Outcome Event	Rivaroxaban ER	Warfarin ER	HR (95% CI)	RR	Modified warfarin ER	Modified RR
Major Bleeding	3.61	3.45	1.05 (0.91, 1.20)	1.04	3.11	1.16
Life Threatening or Fatal Bleeding	1.64	1.93	0.85 (0.70, 1.04)	0.85	1.74	0.94
Hemorrhagic Stroke	0.26	0.44	0.59 (0.37, 0.93)	0.59	0.40	0.65
Ischemic Stroke	1.34	1.42	0.94 (0.74, 1.17)	0.94	1.70	0.79

ER=Event rate (events per 100 patient-years); HR=Hazard Ratio; RR=Rate Ratio;
† ROCKET trial results was on treatment (last dose plus 2 days) analysis in the safety population
Note: The modified RR was calculated using the observed event rate for rivaroxaban and the modified ER for warfarin.

Table 15 ROCKET AF: Modeling with Last POC INR as Covariate - Modified Hazard Ratios Using the Adjusted Warfarin Arm Rates and the Observed Rivaroxaban Arm Rates (Janssen's Analysis 4; Safety Population, On-Treatment)						
Endpoint	Riva Rate per 100 pt yr	Warfarin Rate per 100 pt yr	Hazard Ratio	95% CI	Adjusted Warfarin Rate per 100 pt yr*	Modified Hazard Ratio
Major bleeding	3.60	3.45	1.04	0.90, 1.20	3.22	1.12
Fatal bleeding	0.24	0.48	0.50	0.31, 0.79	0.42	0.57
Hemorrhagic stroke	0.26	0.44	0.59	0.37, 0.93	0.38	0.68
Ischemic stroke	1.34	1.42	0.94	0.75, 1.17	1.58	0.85
Primary efficacy endpoint	1.7	2.15	0.79	0.65, 0.95	2.23	0.76

*The adjustment reflected the median difference of 0.3 units for LAB INR minus POC INR that was observed in ROCKET.

Сведения о предполагаемом влиянии корректного определения МНО и дозирования варфарина на события первичной конечной точки эффективности (primary efficacy endpoint) представлены только в анализе, выполненном экспертами компании Janssen (рис. 6; нижняя часть). По их расчетам, частота инсульта/СЭ в группе варфарина оказалась бы на 3,7% выше, чем наблюдалась в исследовании (2,23 вместо 2,15 на 100 пациентов в год). При этом ОР инсульта/СЭ при приеме ривароксабана по сравнению с варфарином составил бы 0,76, а не 0,79 [35]. Столь небольшие отличия рассчитанных экспертами показателей от показателей, зарегистрированных в исследовании, объясняются тем, что к событиям первичной конечной точки эффективности относятся не только ишемический инсульт и СЭ, но и геморрагический инсульт.

Применив поправки, предложенные в документе FDA, к показателям, приведенным в работе J.L. Halperin и соавт., получаем, что в возрастной подгруппе ≥75 лет при

корректном определении МНО и соответствующем подборе доз варфарина частота больших кровотечений при его приеме была бы не 4,40 на 100 человек в год (рис. 2, 3) [10], а на 7-10% меньше – 3,96-4,09 на 100 человек в год. И тогда с учетом того, что у пациентов ≥ 75 лет, получавших ривароксабан, частота больших кровотечений составляла 4,86 на 100 человек в год (рис. 2, 3 [10]), ОР большого кровотечения при приеме ривароксабана по сравнению с варфарином оказался бы не 1,11, а 1,19-1,23 ($4,86/4,09 = 1,19$; $4,86/3,96 = 1,23$). Не исключено, что при ОР 1,23 или близких к нему величинах различия достигли бы уровня статистической значимости (95% ДИ для ОР 1,11 – 0,92-1,34, рис. 2, 3 [10]; поэтому можно ожидать, что при ОР 1,23 или близких к нему величинах нижняя граница 95%-го ДИ превысила бы единицу).

Не исключено также, что у пациентов в возрасте ≥ 75 лет при корректном определении МНО и соответствующем подборе доз варфарина было бы продемонстрировано статистически значимое снижение частоты событий первичной конечной точки эффективности при приеме ривароксабана по сравнению с варфарином. Применив поправку, предложенную экспертами компании Janssen, к показателям, приведенным в работе J.L. Halperin и соавт., получаем частоту инсульта/СЭ в подгруппе варфарина не 2,85 на 100 пациентов в год (рис. 3 [10]), а на 3,7% больше – 2,96 на 100 пациентов в год. При этом с учетом частоты инсульта/СЭ в подгруппе ривароксабана (2,29 на 100 пациентов в год; рис. 3) ОР при приеме ривароксабана по сравнению с варфарином становится не 0,80, как выявлено в исследовании, а 0,77 ($2,29/2,96 = 0,77$). По-видимому, такое снижение ОР было бы достаточным, чтобы различия достигли уровня статистической значимости (95% ДИ для ОР 0,80 – 0,63-1,02, рис. 3; поэтому при уменьшении ОР на 0,03 можно ожидать, что верхняя граница 95%-го ДИ окажется ниже единицы).

Необходимо отметить, что показатели риска большого кровотечения и инсульта/СЭ у пациентов ≥ 75 лет, вычисленные нами с использованием поправок из документа FDA, следует рассматривать как ориентировочные. Во-первых, приведенные в документе FDA поправки относятся к результатам исследования в целом, и хотя возрастная подгруппа составляла почти половину (44%) участников РКИ ROCKET AF [10], перенос поправок на нее представляет собой некоторое допущение. Во-вторых, представленные в документе FDA результаты обоих вариантов повторного анализа относятся к так называемой «популяции безопасности», то есть участникам исследования, получившим предписанное лечение (safety population, on-treatment; рис. 6) [35]. В работе J.L. Halperin и соавт. показатели частоты и риска кровотечений тоже относятся к «популяции безопасности», тогда как показатели эффективности – к «популяции по намерению лечить» («intention-to-treat population»), то есть ко всем пациентам, рандомизированным к приему ривароксабана или варфарина, включая и тех, кто не принимал предписанный препарат [10]. Поэтому вычисленный на основе поправок ОР инсульта/СЭ в возрастной подгруппе ≥ 75 лет, скорее всего, менее точен, чем ОР большого кровотечения.

Как бы то ни было, не вызывает сомнений, что в подгруппе ≥ 75 лет, как и в исследовании в целом, относительный риск кровотечений при приеме ривароксабана, в том числе риск

большого кровотечения, остался несколько недооцененным вследствие использования для подбора доз варфарина заниженных значений МНО. И, следовательно, нет никаких оснований противопоставлять ривароксабан дабигатрану в дозе 150 мг 2 р/д, подчеркивая меньшую безопасность последнего по сравнению с варфарином у пациентов ≥ 75 лет, как это сделано в работе J.L. Halperin и соавт.

Заключение

В согласительном документе 2021 г., в отличие от документа 2018 г., не содержится прямых указаний на нежелательность использования дабигатрана у пациентов пожилого возраста. Однако результаты РКИ RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48 представлены в документе 2021 г. избирательно и недостаточно корректно, вследствие чего из четырех ПОАК наименее безопасным, по сравнению с варфарином, для пациентов 75 лет и старше выглядит дабигатран в дозе 150 мг 2 р/д. В связи с этим при использовании документа в практической работе и/или в образовательных целях необходимо учитывать, что по сравнению с варфарином у пациентов ≥ 75 лет ривароксабан в РКИ ROCKET AF продемонстрировал не бóльшую безопасность, чем дабигатран в дозе 150 мг 2 р/д в РКИ RE-LY.

Литература

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. Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Платонов Д.Ю. Рекомендации по применению пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса и доказательная медицина. *Медицина* 2019; 7(4): 1-11. doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-4-1-11
3. Ухтерова А.И., Ухтеров Е.А., Кудрявцева Д.А., Некрасов А.А., Рюмина П.Ю., Бельдиев С.Н., Платонов Д.Ю. Описание критериев Бирса в согласительном документе по диагностике и лечению сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. *Верхневолжский медицинский журнал* 2020; 19(3): 16-22.
4. Ткачева О.Н., Воробьёва Н.М., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Стражеско И.Д., Виллеваальде С.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): 135-184. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2847
5. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561
6. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883-891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638

7. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981-992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039
8. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin J.L., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369(22): 2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. Оганов Р.Г., ред. Качественная клиническая практика с основами доказательной медицины. М.: Силиция-Полиграф; 2011.
14. Марцевич С.Ю. Как решить проблему выбора препарата внутри одного класса с позиций доказательной медицины? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2019; 15(2): 271-276. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-271-276
15. Schäfer A., Flierl U., Berliner D., Bauersachs J. Anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation in elderly patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020; 34(4): 555-568. doi: 10.1007/s10557-020-06981-3
16. Бельдиев С.Н., Медведева И.В., Платонов Д.Ю. Лекарственные взаимодействия новых пероральных антикоагулянтов: внутри и вне ячеек таблицы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017; 13(5): 716-724. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-716-724
17. 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
18. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов: дилемма выбора между эффективностью и безопасностью. *Медицинский алфавит* 2018; 2(16): 6-14.
19. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Пероральные антикоагулянты прямого действия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий: фокус на ривароксабан. *Эффективная фармакотерапия* 2019; 15(9): 14-21. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-9-14-21
20. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D., Becker R.C., Halperin J.L., Nessel C.C., et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32(19): 2387-2394. doi: 10.1093/eurheartj/ehr342
21. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S.R., Becker R.C., Breithardt G., Carolei A., et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012; 11(4): 315-322. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70042-X

22. van Diepen S., Hellkamp A.S., Patel M.R., Becker R.C., Breithardt G., Hacke W., et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Circ Heart Fail* 2013; 6(4):740-747. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000212
23. Jones W.S., Hellkamp A.S., Halperin J., Piccini J.P., Breithardt G., Singer D.E., et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with peripheral artery disease and non-valvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Eur Heart J* 2014; 35(4): 242-249. doi: 10.1093/eurheartj/ehd492
24. Bansilal S., Bloomgarden Z., Halperin J.L., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y., Patel M.R., et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: 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 Trial). *Am Heart J* 2015; 170(4): 675-682.e8. doi: 10.1016/j.ahj.2015.07.006
25. Wong K.S., Hu D.Y., Oomman A., Tan R.S., Patel M.R., Singer D.E., et al. Rivaroxaban for stroke prevention in East Asian patients from the ROCKET AF trial. *Stroke* 2014; 45(6): 1739-1747. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002968
26. Cohen D. Data on trial of anticoagulant is to be reanalyzed after discovery that investigators used faulty device. *BMJ* 2015; 351: h6431. doi: 10.1136/bmj.h6431
27. Cohen D. Rivaroxaban: can we trust the evidence? *BMJ* 2016; 352: i575. doi: 10.1136/bmj.i575
28. Christopoulos C. Questions about the reliability of ROCKET-AF anticoagulation data. *BMJ* 2016; 352: i1039. doi: 10.1136/bmj.i1039
29. Patel M.R., Hellkamp A.S., Fox K.A. Point-of-care warfarin monitoring in the ROCKET AF trial. *N Engl J Med* 2016; 374(8): 785-788. doi: 10.1056/NEJMc1515842
30. Matos J.D., Zimetbaum P.J. Controversy surrounding ROCKET-AF: a call for transparency, but should we be changing practice? *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2016; 5(1): 12-13. doi: 10.15420/aer.2016.24.2
31. Powell J.R. Point-of-care warfarin monitoring in the ROCKET AF trial. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 390. doi: 10.1056/NEJMc1604020
32. Patel M.R., Hellkamp A.S., Fox K.A. Point-of-care warfarin monitoring in the ROCKET AF trial. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 390-391. doi: 10.1056/NEJMc1604020
33. Cohen D. Manufacturer failed to disclose faulty device in rivaroxaban trial. *BMJ* 2016; 354: i5131. doi: 10.1136/bmj.i5131
34. European Medicines Agency. Assessment report. Xarelto. International non-proprietary name: rivaroxaban. February 5, 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-leg-0037-epar-assessment-report-variation_en.pdf
35. FDA Center for Drug Evaluation and Research. ROCKET AF reanalysis reviews. September 26, 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202439Orig1s000RocketAFReanalysis.pdf

Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients 75 Years and Older: Comments on the Consensus Opinion of Russian Experts

Bel'diev S. N.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Medvedeva I. V.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Egorova I. V.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Berezina E. I.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Trufanova G. Yu.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Platonov D. Yu.

MD, PhD, MPH, Head, Chair of therapy and cardiology

Tver State Medical University, Tver, Russia

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

Conflict of interest. Authors have no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The consensus opinion of Russian experts "Antithrombotic therapy in the elderly and senile age" (2021) contains selective and insufficiently correct data, obtained in randomized controlled trials RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE and ENGAGE AF-TIMI 48. As a result, it makes the impression that dabigatran 150 mg twice daily showed the least safety compared to warfarin in patients 75 years or older. This paper presents the corrected and supplemented data of the ROCKET AF trial, indicating that in patients 75 years or older rivaroxaban compared with warfarin showed no better safety profile than dabigatran 150 mg twice daily in the RE-LY trial.

Keywords: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, elderly

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 Obshhestva specialistov po serdechnoy nedostatochnosti, Rossijskoj asociacii gerontologov i geriatrov i Evrazijskoj asociacii 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. Bel'diev S.N., Egorova I.V., Platonov D.Yu. Rekomendacii po primeneniju peroral'nyh antikoagulantov u pacientov pozhilogo vozrasta: kriterii Birsa i dokazatel'naja medicina [Recommendations on the use of oral anticoagulants in elderly patients: Beers criteria and evidence-based medicine]. *Medicina [Medicine]* 2019; 7(4): 1-11. doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-4-1-11 (In Russ.)
3. Ukhterova A.I., Ukhterov E.A., Kudryavtseva D.A., Nekrasov A.A., Ryumina P.Yu., Bel'diev S.N., Platonov D.Yu. Opisaniye kriteriev Birsa v soglasitel'nom dokumente po diagnostike i lecheniju serdechnoy nedostatochnosti u

pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Beers criteria description in the consensus document for the diagnosis and treatment of heart failure in elderly and senile patients]. *Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal [Upper Volga Medical Journal]* 2020; 19(3): 16-22. (In Russ.)

4. Tkacheva O.N., Vorobyeva N.M., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Strazhesco I.D., Villevalde S.V., et al. Antitromboticheskaja terapija v pozhilom i starcheskom vozraste: soglasovannoe mnenie jekspertov Rossijskoj asociacii gerontologov i geriatrov i Nacional'nogo obshhestva profilakticheskoi kardiologii [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]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]* 2021; 20(3): 135-184. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2847 (In Russ.).

5. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561

6. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883-891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638

7. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981-992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039

8. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin J.L., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369(22): 2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907

9. 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

10. 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

11. 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

12. 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

13. Oganov R.G., ed. Kachestvennaja klinicheskaja praktika s osnovami dokazatel'noj mediciny [Good clinical practice with the basics of evidence-based medicine]. Moscow: Silitseya-Polygraph; 2011. (In Russ.)

14. Martsevich S.Yu. Kak reshit' problemu vybora preparata vntri odnogo klassa s pozicij dokazatel'noj mediciny? [How to solve the problem of drug choice within the same class from the standpoint of evidence-based medicine?] *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]* 2019; 15(2): 271-276. (In Russ.)

15. Schäfer A., Flierl U., Berliner D., Bauersachs J. Anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation in elderly patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020; 34(4): 555-568. doi: 10.1007/s10557-020-06981-3

16. Bel'diev S.N., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu. Lekarstvennye vzaimodejstvija novyh peroral'nyh antikoagulantov: vntri i vne jacheek tablicy [Drug interactions of new oral anticoagulants: inside and outside table cells]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]* 2017; 13(5): 716-724. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-716-724 (In Russ.)

17. Bel'diev S.N., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu., Trufanova G.Yu. Issledovaniya antikoagulantnoj 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.)
18. Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Antikoagulantnaja terapija u pozhilyh pacientov: dilemma vybora mezhdueffektivnost'ju i bezopasnost'ju [Anticoagulant therapy in elderly patients: dilemma of choice between efficacy and safety]. *Medicinskij alfavit [Medical alphabet]* 2018; 2(16): 6-14. (In Russ.)
19. Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Peroral'nye antikoagulyanty prjamogo dejstvija u pozhilyh pacientov s fibrillaciej predserdij: fokus na rivaroksaban [Direct effect oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: focus on rivaroxaban]. *Jeffektivnaja farmakoterapija [Effective pharmacotherapy]* 2019; 15(9): 14-21. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-9-14-21 (In Russ.)
20. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D., Becker R.C., Halperin J.L., Nessel C.C., et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32(19): 2387-2394. doi: 10.1093/eurheartj/ehr342
21. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S.R., Becker R.C., Breithardt G., Carolei A., et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012; 11(4): 315-322. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70042-X
22. van Diepen S., Hellkamp A.S., Patel M.R., Becker R.C., Breithardt G., Hacke W., et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Circ Heart Fail* 2013; 6(4):740-747. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000212
23. Jones W.S., Hellkamp A.S., Halperin J., Piccini J.P., Breithardt G., Singer D.E., et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with peripheral artery disease and non-valvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Eur Heart J* 2014; 35(4): 242-249. doi: 10.1093/eurheartj/eh492
24. Bansilal S., Bloomgarden Z., Halperin J.L., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y., Patel M.R., et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: 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 Trial). *Am Heart J* 2015; 170(4): 675-682.e8. doi: 10.1016/j.ahj.2015.07.006
25. Wong K.S., Hu D.Y., Oomman A., Tan R.S., Patel M.R., Singer D.E., et al. Rivaroxaban for stroke prevention in East Asian patients from the ROCKET AF trial. *Stroke* 2014; 45(6): 1739-1747. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002968
26. Cohen D. Data on trial of anticoagulant is to be reanalyzed after discovery that investigators used faulty device. *BMJ* 2015; 351: h6431. doi: 10.1136/bmj.h6431
27. Cohen D. Rivaroxaban: can we trust the evidence? *BMJ* 2016; 352: i575. doi: 10.1136/bmj.i575
28. Christopoulos C. Questions about the reliability of ROCKET-AF anticoagulation data. *BMJ* 2016; 352: i1039. doi: 10.1136/bmj.i1039
29. Patel M.R., Hellkamp A.S., Fox K.A. Point-of-care warfarin monitoring in the ROCKET AF trial. *N Engl J Med* 2016; 374(8): 785-788. doi: 10.1056/NEJMc1515842
30. Matos J.D., Zimetbaum P.J. Controversy surrounding ROCKET-AF: a call for transparency, but should we be changing practice? *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2016; 5(1): 12-13. doi: 10.15420/aer.2016.24.2
31. Powell J.R. Point-of-care warfarin monitoring in the ROCKET AF trial. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 390. doi: 10.1056/NEJMc1604020
32. Patel M.R., Hellkamp A.S., Fox K.A. Point-of-care warfarin monitoring in the ROCKET AF trial. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 390-391. doi: 10.1056/NEJMc1604020

33. Cohen D. Manufacturer failed to disclose faulty device in rivaroxaban trial. *BMJ* 2016; 354: i5131. doi: 10.1136/bmj.i5131

34. European Medicines Agency. Assessment report. Xarelto. International non-proprietary name: rivaroxaban. February 5, 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-leg-0037-epar-assessment-report-variation_en.pdf

35. FDA Center For Drug Evaluation and Research. ROCKET AF reanalysis reviews. September 26, 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202439Orig1s000RocketAFReanalysis.pdf