

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: ЭКСПЕРТНЫЙ КОНСЕНСУСНЫЙ ДОКУМЕНТ РКО

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российский геронтологический научно-клинический центр

Рабочая группа: д. м. н., проф. Ткачёва О. Н., д. м. н. Воробьёва Н. М., к. м. н. Плохова Е. В.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК	– антагонисты витамина К
АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
АСК	– ацетилсалициловая кислота
АТТ	– антитромботическая терапия
ВТЭО	– венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения
ГП	– гликопротеин
ДАТТ	– двойная антитромботическая терапия
ДИ	– доверительный интервал
ЖКК	– желудочно-кишечное кровотечение
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИПП	– ингибиторы протонной помпы
КК	– клиренс креатинина
КШ	– коронарное шунтирование
МНО	– международное нормализованное отношение
НМГ	– низкомолекулярный гепарин
НОАК	– новые пероральные антикоагулянты
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
НФГ	– нефракционированный гепарин
ОКС	– острый коронарный синдром
ОКСбпST	– острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST
ОКСпST	– острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST
ОР	– относительный риск
СД	– сахарный диабет
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ССО	– сердечно-сосудистые осложнения
ТГВ	– тромбоз глубоких вен
ТИА	– транзиторная ишемическая атака
ТЛТ	– тромболитическая терапия
ТЭЛА	– тромбоэмболия лёгочной артерии
ФП	– фибрилляция предсердий
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство

ВВЕДЕНИЕ

Улучшение качества оказания медицинской помощи и увеличение продолжительности жизни способствуют росту популяции пожилых и старых людей, что обуславливает актуальность проблемы старения. По прогнозам экспертов, к 2050 г. доля лиц старше 60 лет удвоится (с 11% до 22%) и достигнет 2 млрд. человек, а численность населения в возрасте 80 лет и старше увеличится почти в 4 раза [1]. Старение населения сопровождается повышением спроса на медицинскую помощь и оказывает негативное влияние на социально-экономическое развитие страны. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, разработка и внедрение мер общественного здравоохранения, направленных на снижение заболеваемости и инвалидизации в пожилом возрасте, является приоритетным направлением в решении данной проблемы.

Основной причиной инвалидизации и смертности пожилых людей являются тромбозы – как артериальные (инфаркт миокарда, инсульт), так и венозные (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия лёгочной артерии). С возрастом риск тромбозов увеличивается, а у лиц старше 75 лет – удваивается. Так, более одной трети пациентов, госпитализированных с острым инфарктом миокарда (ИМ), и две трети умирающих от него относятся к возрастной группе ≥ 75 лет [2]. В связи с этим пожилым чаще требуется назначение антитромботической терапии (АТТ). В то же время у пожилых наблюдаются возрастные изменения системы гемостаза, нарушение функции печени и почек, что обуславливает модификацию фармакокинетики и фармакодинамики антитромботических препаратов, приводя к снижению их эффективности наряду с повышением риска кровотечений. Поэтому к назначению антитромботических препаратов у лиц пожилого возраста следует подходить индивидуально, тщательно оценивая соотношение риск/польза АТТ.

В данном документе обсуждаются особенности АТТ у лиц пожилого возраста в различных клинических ситуациях.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Изменение с возрастом уровней или активности компонентов системы гемостаза увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3]. В пожилом возрасте повышается содержание прокоагулянтных факторов (фибриногена, факторов VII и VIII) и ингибиторов фибринолитической системы (ингибитора активатора плазминогена-1 и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза), что увеличивает протромбогенный потенциал плазмы со снижением фибринолитической активности [4-6] (Таблица 1). У пожилых женщин может наблюдаться увеличение концентрации естественных антикоагулянтов (протеина С, антитромбина и ингибитора пути тканевого фактора) и снижение уровня плазминогена [4, 7, 8]. Эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление, а также дисбаланс между оксидативным стрессом и антиоксидантной защитой могут играть ключевую роль в развитии возраст-ассоциированного атеротромбоза [9-12]. С возрастом также ухудшаются реологические свойства крови за счёт увеличения вязкости плазмы и ригидности эритроцитов [13].

Таблица 1. Изменения в системе гемостаза у пожилых людей.

Компоненты системы гемостаза	Изменение с возрастом
<i>Прокоагулянтные факторы</i> Фибриноген Фактор VII Фактор VIII	↑ ↑ ↑
<i>Фибринолитическая система</i> Ингибитор активатора плазминогена-1 Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза Плазминоген	↑ ↑ ↓ (у женщин)
<i>Антикоагулянтные факторы</i> Протеин С Антитромбин Ингибитор пути тканевого фактора	↑ (у женщин) ↑ (у женщин) ↑ (у женщин)

Кроме того, у пожилых наблюдается ряд возрастных физиологических изменений, влияющих на эффективность и безопасность АТТ (Таблица 2). Уменьшение печёночного кровотока, изменение размера и архитектоники печени приводят к снижению активности ряда изоферментов цитохрома P450, участвующих в метаболизме антитромботических препаратов [14, 15]. С возрастом снижается и функция почек, ухудшается их кровоснабжение, изменяется морфология нефрона, уменьшается количество функционирующих нефронов и объём воды в организме [16-19]. Частое присоединение интеркуррентных заболеваний (пневмония, декомпенсация хронической сердечной недостаточности и др.) на фоне хронического ухудшения почечной функции у пожилых может приводить к более выраженному и быстрому снижению клиренса креатинина (КК), что, в свою очередь, изменяет фармакокинетику антитромботических препаратов, имеющих преимущественно почечный путь элиминации (низкомолекулярные гепарины (НМГ), фондапаринукс, бивалирудин, эптифибатид, дабигатран) [20, 21]. Подобные изменения индивидуальны и весьма вариабельны.

Таблица 2. Возраст-ассоциированные изменения в организме, влияющие на фармакокинетику антитромботических лекарственных средств.

Возрастные изменения	Изменение фармакокинетики
<p><i>Желудочно-кишечный тракт</i></p> <p>Незначительное увеличение рН желудка Замедление опорожнения желудка Снижение висцерального кровотока Уменьшение площади поверхности абсорбции Снижение моторики</p>	<p>Снижение абсорбции (клинически незначимое) Изменение биодоступности/ растворимости рН-чувствительных ЛС</p>
<p><i>Состав тела и распределение ЛС</i></p> <p>Увеличение жира и уменьшение мышечной массы Снижение объёма воды на 10-15% Снижение сывороточного альбумина на ~10% Повышение уровня кислого α_1-гликопротеина</p>	<p>Увеличение объёма распределения и периода полувыведения липофильных ЛС Снижение объёма распределения и увеличение концентрации в плазме гидрофильных ЛС Увеличение свободной фракции ЛС с кислой реакцией Изменение содержания свободной фракции основных ЛС</p>
<p><i>Печень</i></p> <p>Снижение кровотока на 30-50% Снижение функциональной массы гепатоцитов на 20-40% Изменение архитектоники</p>	<p>Снижение эффекта 1-го прохождения через печень Снижение активности ряда изоферментов цитохрома Р450</p>
<p><i>Почки</i></p> <p>Снижение почечного кровотока Снижение скорости клубочковой фильтрации Изменение морфологии нефрона</p>	<p>Нарушение элиминации</p>

ЛС – лекарственное средство

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА РИСК ТРОМБОЗА И КРОВОТЕЧЕНИЯ

Антитромботические препараты, с одной стороны, способны предотвратить или замедлить развитие артериального или венозного тромбоза, а с другой – повышают риск геморрагических осложнений. У пожилых пациентов польза АТТ, как правило, преобладает над риском кровотечения. При этом риски тромбоза и кровотечения тесно взаимосвязаны и с возрастом увеличиваются параллельно [22].

Возраст ≥ 65 лет является важной клинической характеристикой и интегрирован во многие шкалы по оценке риска тромбоэмболических и геморрагических событий. Например, шкалы **HAS-BLED** (Таблица 3) и **CHA₂DS₂-VASc** (Таблица 4) применяются у больных фибрилляцией предсердий (ФП) для оценки риска кровотечения и тромбоэмболических осложнений соответственно [23].

Таблица 3. Шкала HAS-BLED для стратификации риска кровотечений.

Фактор риска	Баллы
Артериальная гипертензия (систолическое АД >160 мм рт. ст.)	1
Нарушенная функция печени (тяжёлое хроническое заболевание печени, например, цирроз, или повышение билирубина >2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышением АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы >3 раз от верхней границы нормы)	1
Возраст >65 лет	1
Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация, сывороточный креатинин ≥ 200 мкмоль/л)	1
Инсульт	1
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (в т. ч. анемия)	1
Лабильное МНО (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне <60% времени)	1
Злоупотребление алкоголем	1
Приём лекарств, повышающих риск кровотечения (НПВП, антиагреганты)	1

Риск кровотечения оценивается по общему количеству баллов: 0-2 балла – низкий риск; ≥ 3 – высокий риск.

АД – артериальное давление; АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза; АЛТ – аланиновая аминотрансфераза; МНО – международное нормализованное отношение; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Примечательно, что в шкале **HAS-BLED** возраст >65 лет оценивается в 1 балл, а в **CHA₂DS₂-VASc** значимость возраста ранжирована: возрастному промежутку 65-74 года соответствует 1 балл, а возрасту ≥ 75 лет – 2 балла, что указывает на преобладание риска тромбоза над риском кровотечения у лиц старше 75 лет.

Таблица 4. Шкала CHA₂DS₂-VASc для стратификации риска тромбоза при ФП.

Фактор риска	Баллы
Сердечная недостаточность	1
Артериальная гипертензия, в т. ч. в анамнезе	1
Возраст >75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт или ТИА в анамнезе	2
Сосудистое заболевание (перенесенный ИМ, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте)	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

Риск тромбоза оценивается по общему количеству баллов: 0 баллов – низкий риск; 1 балл – средний риск; ≥ 2 – высокий риск.

ТИА – транзиторная ишемическая атака; ИМ – инфаркт миокарда.

Пожилые пациенты нередко имеют несколько хронических заболеваний, требующих одновременного приёма множества лекарственных препаратов, а также сниженную приверженность к лечению за счёт когнитивных нарушений. К тому же в пожилом возрасте многие заболевания и состояния являются одновременно факторами риска и тромбоза, и кровотечения. Однако, как правило, чем старше пациент, тем реже врачи назначают антитромботические препараты, в большей степени учитывая риск кровотечения, нежели тромбоза, что не всегда оправдано. Так, в исследовании Friberg L. и соавт. [23] продемонстрировано, что у пациентов с ФП польза от назначения антикоагулянтов, которая выражалась в отсутствии смертельных исходов, инсультов и внутричерепных кровоизлияний, была очевидна даже у лиц с высоким риском геморрагических осложнений (HAS-BLED ≥ 3) (Рисунок 1). Поэтому во избежание необоснованного отказа от назначения АТТ у пожилых необходима комплексная оценка риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

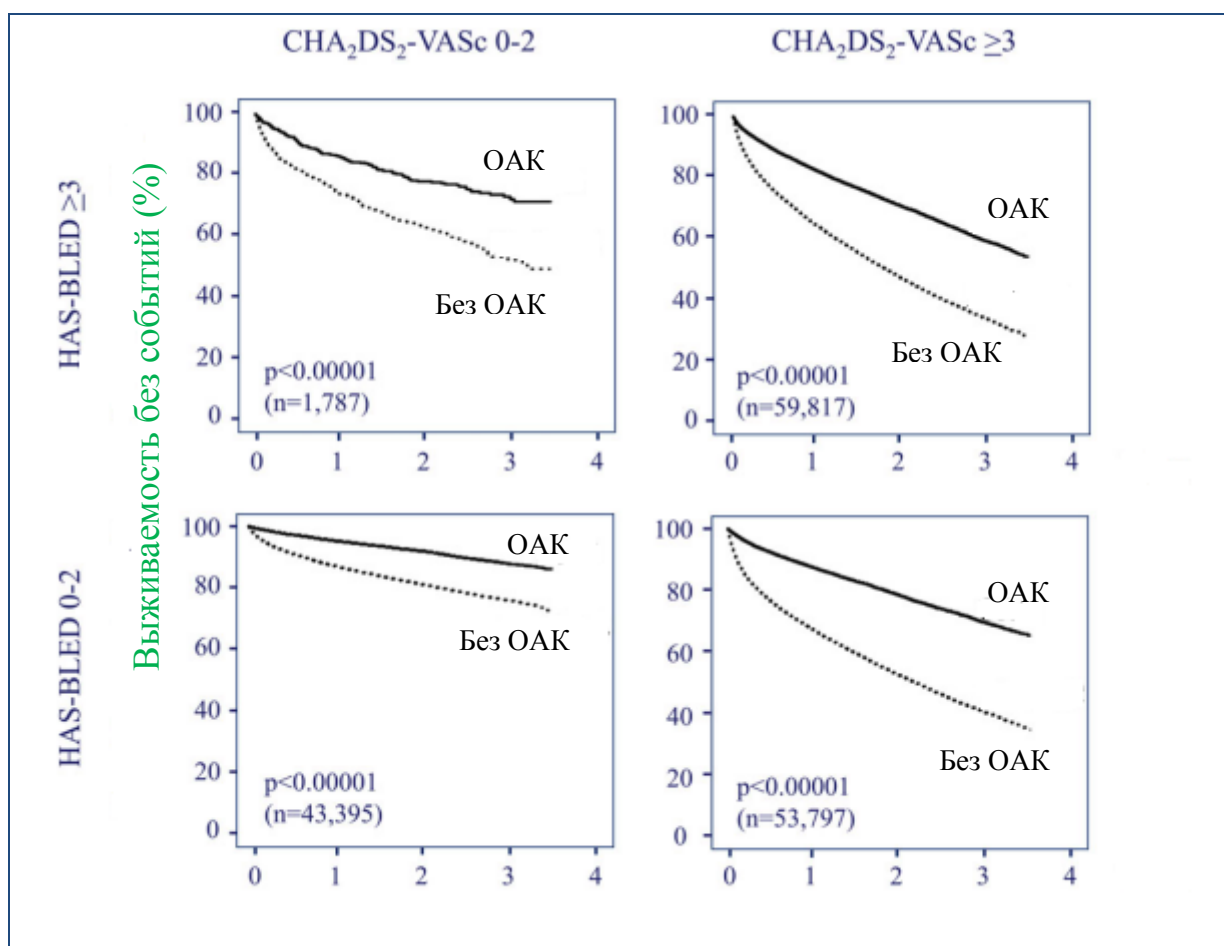


Рис. 1. Относительная польза от назначения оральных антикоагулянтов (ОАК) в зависимости от риска тромбоэмболических (CHA₂DS₂-VASc) и геморрагических (HAS-BLED) событий у больных ФП [Friberg L. и соавт., 2012].

АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота (АСК) необратимо ингибирует фермент циклооксигеназу тромбоцитов, в результате чего снижается образование тромбоксана A_2 – мощного вазоконстриктора и стимулятора агрегации тромбоцитов. Поскольку тромбоциты не имеют ядра и не способны синтезировать белки, то необратимое ингибирование циклооксигеназы приводит к тому, что блокада образования тромбоксана A_2 под действием АСК сохраняется в течение всего периода жизни тромбоцита (7-10 дней), что обуславливает стабильный и длительный антитромбоцитарный эффект.

Основное показание для назначения АСК – первичная и вторичная профилактика ССЗ. Если необходимость приёма АСК с целью вторичной профилактики ССЗ сомнений не вызывает, то целесообразность применения низких доз АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у лиц с низким и средним риском до сих пор обсуждается. Наиболее полная информация о возраст-зависимых пользе и рисках АСК была получена в результате мета-анализа 6 рандомизированных исследований по первичной профилактике ССЗ (95 000 человек с низким или средним риском ССО) и 16 – по вторичной профилактике (17 000 человек с высоким или средним риском ССО), в которых длительную терапию АСК сравнивали с группой контроля [22]. Однако выборка лиц пожилого (>70 лет) возраста в этих работах оказалась нерепрезентативной (например, в исследовании **PHS** количество таких пациентов составило 1 480 из 22 071 человек или около 7%), притом, что именно эта возрастная категория имеет наиболее высокий риск ССО.

В исследованиях по первичной профилактике терапия АСК продемонстрировала практически одинаковое снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как у пациентов <65 лет (на 13%), так и >65 лет (на 12%), особенно в отношении нефатального ИМ. Однако из-за более высокой частоты неблагоприятных событий у пожилых (1,53% против 0,4% в год у лиц молодого возраста) абсолютная выгода антитромбоцитарной терапии у них оказалась в 3 раза выше (терапия АСК предотвращала 16 против 5 неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 10 000 пациенто-лет) [22].

Эксперты Американского общества торакальных врачей [24] признали целесообразным назначение АСК (75-100 мг/сут) с целью первичной профилактики лицам в возрасте >50 лет без предшествующих ССЗ [уровень доказательности 2B]. В комментариях авторы рекомендаций отмечают, что терапия АСК сопровождается некоторым уменьшением общей смертности, а также риска онкологических заболеваний при приёме АСК свыше 10 лет вне зависимости от исходного сердечно-сосудистого риска. Поэтому пациенты со средним и высоким риском ССО могут принимать АСК с целью предотвращения ИМ, если риск его возникновения превышает риск желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК).

Российские эксперты считают, что назначение низких доз АСК показано больным артериальной гипертензией (АГ) старше 50 лет с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или очень высоким риском ССО даже при отсутствии других ССЗ [25], поскольку выгода от снижения риска ССО при

использовании АСК у данной категории пациентов превышает риск кровотечения. Для минимизации риска геморрагического инсульта приём АСК может быть начат только при контролируемой АГ и уровне артериального давления (АД) <140/90 мм рт. ст. Эксперты Европейского кардиологического общества и Европейского общества по АГ [26] также предлагают рассмотреть возможность назначения АСК больным АГ со сниженной функцией почек или высоким сердечно-сосудистым риском при условии хорошо контролируемого АД [класс IIa, уровень B]. При этом эксперты Европейского кардиологического общества [27] не рекомендуют назначение АСК лицам без сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний из-за высокого риска геморрагических осложнений.

Результаты мета-анализа [22] не позволяют рекомендовать АСК для первичной профилактики ССЗ лицам старше 80 лет в связи с тем, что имеющихся данных недостаточно для оценки баланса риск/польза у пожилых (во всех 6 исследованиях подавляющее большинство испытуемых были моложе 70 лет). При этом мета-анализ показал, что с возрастом увеличивается не только риск ССО, но также существенно возрастает и риск кровотечений, особенно желудочно-кишечных [28], которые в пожилом возрасте нередко приводят к летальному исходу [29].

Не так давно были организованы 2 исследования по первичной профилактике ССЗ у лиц пожилого возраста. В японское исследование **JPPP** включили 14 464 человек в возрасте 60-85 лет с факторами риска ССЗ (сахарным диабетом (СД), АГ или дислипидемией), которых рандомизировали к приёму АСК 100 мг/сут или в группу контроля. Исследование было прекращено досрочно в связи с отсутствием преимуществ терапии АСК. Суммарная частота ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти составила 2,77% (95% доверительный интервал (ДИ) 2,40–3,20) в группе АСК против 2,96% (95% ДИ 2,58–3,40) в группе контроля (относительный риск (ОР) 0,94; 95% ДИ 0,77–1,15; $p=0,54$) [30]. Терапия АСК приблизительно в 2 раза снижала частоту ИМ и транзиторной ишемической атаки (ТИА), но при этом также в 2 раза увеличивала риск больших внечерепных кровотечений [31]. В продолжающемся в настоящее время исследовании **ASPREE** [32] оценивают эффективность и безопасность АСК в дозе 100 мг/сут у лиц европеоидной расы старше 70 лет без СД и ССЗ.

Эффективность АСК в рамках вторичной профилактики ССО примерно такая же, как при первичной, но абсолютная выгода АСК значимо выше как у пожилых, так и у молодых пациентов. В уже упоминавшемся мета-анализе [22] терапия АСК способствовала снижению риска ССО на 19% (ежегодная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила 6,7% и 8,2% ($p<0,0001$) у принимавших и не принимавших АСК соответственно). Ещё один крупный мета-анализ [33], объединивший 287 исследований и 135 000 пациентов, показал, что у принимавших низкие дозы АСК риск нефатального ИМ снизился на одну треть, нефатального инсульта – на одну четверть, сердечно-сосудистой смерти – на одну шестую, любых ССО – на одну четверть. При этом снижение абсолютного риска ССО (в расчёте на 1 000 пролеченных) составило 38 среди больных острым ИМ, 36 – у лиц с ИМ или инсультом в анамнезе, 22 – у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), ФП или атеросклерозом периферических артерий, 9 – при остром инсульте.

По данным мета-анализа [22], возраст проявил себя как независимый фактор риска не только ишемических (коронарных) событий (ОР за 10 лет 1,84; 95% ДИ 1,74–

1,95) и ишемического инсульта (ОР 2,46; 95% ДИ 2,27–2,65), но и геморрагического инсульта (ОР 1,59; 95% ДИ 1,33–1,90) и больших внечерепных кровотечений (ОР 2,15; 95% ДИ 1,93–2,39). Риск кровотечений на фоне низких доз АСК у пожилых оказался в 2–3 раза выше, чем у пациентов молодого возраста. При этом риск ЖКК значительно увеличивался у лиц ≥ 70 лет [34], особенно при наличии заболеваний желудочно-кишечного тракта или на фоне приёма нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [35].

Тиенопиридины

Тиенопиридины – пролекарства с активными метаболитами, необратимо связывают и ингибируют рецепторы P_2Y_{12} на мембране тромбоцитов, что приводит к угнетению стимуляции аденилатциклазного механизма и блокированию связанного с ним сигнала, направленного на усиление агрегации тромбоцитов. К тиенопиридинам относятся тиклопидин, клопидогрел и прасугрел.

Тиклопидин – представитель первого поколения тиенопиридинов, является эффективным антиагрегантом, но обладает рядом нежелательных эффектов, среди которых возможность развития нейтропении, тромбоцитопении, анемии, гиперхолестеринемии. Также описаны случаи возникновения тромботической тромбоцитопенической пурпуры на фоне приёма тиклопидина [36]. Из-за побочных эффектов в настоящее время почти не используется.

Клопидогрел относится ко второй генерации тиенопиридинов. Являясь структурным аналогом тиклопидина, клопидогрел практически полностью заменил его в рутинной клинической практике из-за лучшего профиля безопасности. Препарат имеет сложный метаболизм. Всасывание клопидогрела в кишечнике контролируется особым белком (Р-гликопротеином), кодируемым геном ABCB1. Только 15% абсорбируемого препарата превращается в печени в активный метаболит. Процесс является двухступенчатым (окисление и гидролиз) и зависит от нескольких изоферментов системы цитохрома P450, наиболее значимыми из которых являются CYP2C19 и CYP3A4. Предполагается, что вариабельность антитромбоцитарного эффекта клопидогрела у различных пациентов может быть обусловлена рядом фармакокинетических факторов, в том числе недостаточной нагрузочной или поддерживающей дозой, лекарственным взаимодействием, нарушением всасывания или образования активного метаболита из пролекарства (вследствие полиморфизма генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450).

В комбинации с АСК клопидогрел рекомендован при остром коронарном синдроме (ОКС) с подъёмом (ОКСпST) и без подъёма (ОКСбпST) сегмента ST (в т. ч. на фоне тромболизиса) [37] и/или после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в течение 12 месяцев [38]. При ЧКВ с имплантацией голометаллического стента длительность лечения клопидогрелом составляет 1 месяц; стента с лекарственным покрытием (паклитаксел, сиролимус, эверолимус) – 12 месяцев. В качестве монотерапии клопидогрел используют у пациентов со стабильной ИБС при непереносимости или резистентности к АСК [39].

В исследовании **CURE** [37] у больных ОКС, получавших комбинированную терапию АСК и клопидогрелом в течение 12 месяцев, отмечено снижение риска

сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта по сравнению с монотерапией АСК (ОР 0,80; 95% ДИ 0,72–0,90; $p < 0,001$). Похожие результаты были получены в подгруппе пациентов >65 лет ($n=6\ 208$; 49% от общего числа обследованных). При этом частота больших кровотечений была значимо выше в группе АСК и клопидогрела (ОР 1,38; 95% ДИ 1,13–1,67; $p=0,001$) и не зависела от возраста пациентов.

В исследовании **COMMIT** [40] у больных ИМ с подъёмом сегмента ST, получивших тромболитическую терапию (ТЛТ) и АСК, было показано, что терапия клопидогрелом 75 мг/сут (без нагрузочной дозы) в течение 4 недель имеет преимущества по сравнению с плацебо; в подгруппе лиц ≥ 70 лет ($n=1\ 854$ пациента; 26% от общего числа участников) получили аналогичные результаты.

Исследование **CLARITY-TIMI 28** [41] продемонстрировало преимущества нагрузочной дозы клопидогрела (300 мг) с последующим ежедневным приёмом 75 мг/сут по сравнению с плацебо у пациентов, получивших ТЛТ и АСК; однако пациентов старше 75 лет в данное исследование не включали. Поэтому в связи с отсутствием данных следует избегать назначения нагрузочной дозы клопидогрела пожилым пациентам, получающим ТЛТ [42].

В настоящее время активно обсуждается вопрос об оптимальной продолжительности двойной антитромботической терапии (ДАТТ) после ЧКВ [43, 44]. В недавнем исследовании **DAPT** [44] 9 961 пациентов (из них 40% с ОКС) были рандомизированы для ДАТТ (АСК + клопидогрел) в течение 12 или 30 месяцев с последующей монотерапией АСК. Продление ДАТТ до 30 месяцев приводило к снижению частоты ишемических событий, но сопровождалось более высокой частотой геморрагических осложнений с пограничным увеличением смертности от всех причин ($p=0,05$). Подобные результаты были получены у пациентов ≥ 75 лет ($n=1\ 032$; 11,6% от общего числа обследованных).

Прасугрел – представитель третьего поколения тиенопиридинов. Образует более высокую концентрацию активного метаболита в плазме крови; ингибирует АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов быстрее, более стабильно (воспроизводимо) и в большей степени, чем стандартные и даже более высокие дозы клопидогрела, причём как у здоровых, так и у больных ИБС, включая тех, кто подвергается ЧКВ. Прасугрел назначают при ОКС на фоне ЧКВ в составе ДАТТ (в комбинации с АСК) в течение 12 месяцев; при ОКС на фоне ТЛТ не изучен.

В исследовании **TRITON-TIMI 38** [45] сравнили эффективность и безопасность клопидогрела и прасугрела у 13 608 больных ОКС после ЧКВ, получающих АСК. Длительность лечения тиенопиридинами составила в среднем 14,5 месяцев. По сравнению с клопидогрелом прасугрел в большей степени снизил риск сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта (ОР 0,81; 95% ДИ 0,73–0,90; $p < 0,001$). Однако у леченных прасугрелом пациентов ≥ 75 лет ($n=1\ 769$; 13% от общего количества участников) уменьшение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составило всего 6%, в то время как у пациентов в возрасте <65 лет риск снизился на 25%. При этом терапия прасугрелом ассоциировалась с увеличением риска больших кровотечений, связанных с коронарным шунтированием (КШ) по классификации TIMI (ОР 1,32; 95% ДИ 1,03–1,68; $p=0,03$), в том числе фатальных и жизнеугрожающих, особенно у пациентов ≥ 75 лет.

У больных ОКСбпСТ, получающих АСК, терапия прасугрелом (нагрузочная доза 30 мг; поддерживающая 10 мг/сут у лиц <75 лет и 5 мг/сут у пациентов ≥75 лет) в течение 30 месяцев не обнаружила преимуществ перед клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг; поддерживающая 75 мг/сут) при такой же безопасности [46, 47]. Эффективность и безопасность половинной поддерживающей дозы прасугрела у лиц ≥75 лет были сопоставимы с таковыми у пациентов <75 лет, получивших полную дозу препарата. Раннее назначение прасугрела (сразу после постановки диагноза ОКСбпСТ) по сравнению с отсроченным (после проведения коронарной ангиографии; в среднем на 4,3 ч позже) привело к увеличению частоты больших кровотечений в 1,9 раза без преимуществ в отношении профилактики ишемических событий [48]. Похожие результаты были получены у 715 человек старше 75 лет.

Учитывая высокий риск фатальных кровотечений и отсутствие преимуществ прасугрела у пожилых людей, эксперты Европейского кардиологического общества не рекомендуют прасугрел (нагрузочная доза 60 мг; поддерживающая 10 мг/сут) у больных ИМ с подъёмом сегмента ST старше 75 лет [49]. На основании результатов фармакокинетического анализа исследования **TRITON-TIMI 38** (n=1 159), показавшего увеличение концентрации активного метаболита прасугрела у пациентов ≥75 лет всего на 19%, американская организация FDA (Food and Drug Administration), напротив, одобрила прасугрел в поддерживающей дозе 5 мг/сут для пациентов ≥75 лет [50].

Тикагрелор

Тикагрелор – тиаенопиридиновый обратимый ингибитор P₂Y₁₂-рецепторов на мембране тромбоцитов. В отличие от тиаенопиридинов, тикагрелор не является пролекарством; он представляет собой активное вещество, которое метаболизируется посредством изофермента CYP3A4 с образованием активного метаболита. Степень ингибирования P₂Y₁₂-рецепторов определяется, в первую очередь, содержанием в плазме тикагрелора и, в меньшей степени, его активного метаболита. Период полувыведения составляет около 12 ч, в связи с чем препарат назначают дважды в сутки. Как и прасугрел, тикагрелор характеризуется более быстрым началом действия и обеспечивает более выраженное и стойкое ингибирование агрегации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом. В то же время восстановление функции тромбоцитов после отмены тикагрелора происходит быстрее, чем после отмены клопидогрела. Тикагрелор предпочтительнее клопидогрела при ОКСбпСТ (независимо от тактики лечения) или при ОКСпСТ на фоне первичного ЧКВ [49, 51]. При ОКС на фоне ТЛТ не изучен.

В исследовании **PLATO** [52] 18 624 больных ОКС, получающих АСК, были рандомизированы для лечения тикагрелором или клопидогрелом в течение 12 месяцев; 2 878 (15%) пациентов были старше 75 лет. В группе тикагрелора (нагрузочная доза 180 мг; поддерживающая – 90 мг 2 раза в день) наблюдали значимое снижение частоты ишемических событий и общей смертности по сравнению с группой клопидогрела как у молодых, так и у пожилых пациентов. Учитывая высокий риск ССО в пожилом возрасте, абсолютное снижение смертности в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом было численно выше у лиц ≥75 лет (9,8% против 12,4%; ОР 0,77; 95% ДИ 0,60–0,98), чем у лиц <75 лет (3,6% против 4,8%; ОР 0,80; 95% ДИ 0,68–0,95). Частота больших кровотечений (по критериям PLATO, включая связанные с КШ)

оказалась незначительно выше в группе тикагрелора как среди всех больных, так и в подгруппе пожилых пациентов. В группе тикагрелора возникло 11 случаев фатального внутричерепного кровотечения против 1 случая в группе клопидогрела ($p=0,02$). Увеличение частоты больших кровотечений, не связанных с КШ, в группе тикагрелора не зависело от возраста (ОР 1,25; 95% ДИ 1,03–1,53; $p=0,03$). Преимущество тикагрелора над клопидогрелом у пожилых заключается также в его эффективности и безопасности при нарушении функции почек [53].

У 1 862 больных ОКСпST было выявлено, что раннее (на догоспитальном этапе) назначение тикагрелора не оказывает значимого влияния на продолжительность элевации сегмента ST или на достижение кровотока TIMI III перед первичной ЧКВ, а также на частоту больших кровотечений, не связанных с КШ, в течение 48 ч и 30 дней по сравнению с его отсроченным (при ангиографии; спустя ~31 мин) применением. Полученные данные были аналогичны для разных возрастных групп [54]. Частота тромбоза стента в течение 30 дней была ниже у пациентов, получивших тикагрелор на догоспитальном этапе (0,2% против 1,2%, $p=0,02$). Хотя тикагрелор противопоказан при внутричерепном кровотечении в анамнезе, по сравнению с клопидогрелом его приём способствовал значимому снижению смертности у пациентов с предшествующим ишемическим инсультом или ТИА (анализ по возрасту не проводили, учитывая небольшое число событий) [55].

Вне зависимости от возраста пациентов терапия тикагрелором значительно увеличивала риск возникновения одышки и синоатриальных пауз по сравнению с клопидогрелом, поэтому его следует использовать с осторожностью при дисфункции синусового узла в отсутствие постоянного электрокардиостимулятора, а также при бронхиальной астме или хронической обструктивной болезни лёгких [55].

Ингибиторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa

Ингибиторы рецепторов гликопротеина (ГП) IIb/IIIa блокируют взаимодействие ГП IIb/IIIa с фибриногеном, фактором фон Виллебранда и другими адгезивными молекулами на поверхности тромбоцитов. В эту группу препаратов входят абциксимаб, эптифибатид, тирофибан и монафрам. Абциксимаб и монофрам представляют собой Fab-фрагменты химерных (абциксимаб) или мышиных (монафрам) моноантител к рецепторам тромбоцитов. Эптифибатид является синтетическим циклическим гептапептидом. Тирофибан – производное тирозина, пептидомиметик (RGD-подобная структура без пептидной связи).

Ингибиторы рецепторов ГП IIb/IIIa – это препараты для внутривенного введения с быстрым началом действия и коротким периодом полужизни. Сфера их применения – антитромботическая поддержка ЧКВ. Показания к назначению: ОКСпST при ЧКВ; ОКСбпST при ЧКВ у больных высокого риска (по шкале GRACE); ОКСбпST при ЧКВ невысокого риска (по шкале GRACE), если не применяли блокаторы P_2Y_{12} -рецепторов; ОКСбпST без ЧКВ у больных высокого риска (по шкале GRACE); плановое ЧКВ у больных высокого риска, не получивших ДАТТ; неоптимальный ангиографический результат ЧКВ.

В крупном мета-анализе рандомизированных исследований с участием 31 402 больных ОКСбпST, не получивших нагрузочную дозу клопидогрела или других антагонистов P_2Y_{12} -рецепторов, сравнили терапию абциксимабом, эптифибатидом и

тирофибаном с плацебо или контрольной группой [56]. Была продемонстрирована высокая эффективность ингибиторов рецепторов ГП IIb/IIIa, особенно у пациентов высокого риска, подвергнутых ЧКВ. При этом риск больших кровотечений оказался значимо выше в группе ингибиторов рецепторов ГП IIb/IIIa по сравнению с группой контроля, а также увеличивался с возрастом, особенно у лиц старше 80 лет [57].

В исследовании **ISAR REACT-2** [58] с участием 2 022 пациентов с ОКСбпСТ, получивших 600 мг клопидогрела перед ЧКВ, не обнаружили преимуществ назначения абциксимаба в отношении снижения риска 30-дневной смертности и ИМ у 802 пациентов ≥ 70 лет (суммарная частота смерти и ИМ составила 10,3% в группе абциксимаба против 9,4% в группе плацебо; ОР 1,11; 95% ДИ 0,72–1,71; $p=0,65$). В то же время выгоду от назначения абциксимаба наблюдали у пациентов ≤ 70 лет (7,6% в группе абциксимаба против 13% в группе плацебо; ОР 0,57; 95% ДИ 0,40–0,81; $p=0,002$). Эти данные не согласуются с результатами мета-анализа 4 исследований с участием более 7 000 пациентов, показавшего значительную эффективность абциксимаба по сравнению с плацебо без увеличения риска кровотечения у лиц старше 70 лет [59]. Применение абциксимаба у пожилых пациентов с ОКСпСТ оказалось достаточно безопасным, но не имело преимуществ по эффективности в сравнении с плацебо [60]. Аналогичные результаты были получены для тирофибана [61].

По сравнению с более молодыми пациентами при проведении первичного ЧКВ у пожилых больных ОКСпСТ наблюдается высокая частота эмболизации дистальных отделов артерий и значимое снижение перфузии миокарда [59]. Тем не менее, учитывая потенциально высокий риск жизнеугрожающих кровотечений на фоне лечения ингибиторами рецепторов ГП IIb/IIIa, при отсутствии доказанной пользы у лиц старше 70 лет использование ингибиторов рецепторов ГП должно быть ограничено. В случае их применения, например, во время первичного ЧКВ, следует проводить превентивные меры (использовать радиальный доступ, ограничить сроки введения, назначать ингибиторы протонной помпы (ИПП), соблюдать осторожность при тяжёлых нарушениях функции почек или при указании на большое кровотечение в анамнезе) [62].

Дипиридамо

Дипиридамо

л – это производное пиримидо-пиримидина; обладает вазодилатирующим и слабым антитромбоцитарным действием за счёт активации аденилатциклазы и ингибирования фосфодиэстеразы тромбоцитов. Абсорбция дипиридамола варьирует, поэтому его системная биодоступность низкая. Период полужизни составляет около 10 ч, вследствие чего его назначают дважды в день (Таблица 5). В последние годы создан препарат дипиридамола модифицированного высвобождения (с улучшенной биодоступностью) в сочетании с малыми дозами АСК.

Дипиридамо

л в комбинации с АСК рекомендован только при некардиоэмболическом ишемическом инсульте [42]. В исследованиях по вторичной профилактике ССЗ у пациентов после ИМ [63], аортокоронарного шунтирования [64] или ЧКВ [65] дипиридамо

л не продемонстрировал выгоду от назначения. Данные об эффективности и безопасности дипиридамола в зависимости от возраста в настоящее время отсутствуют.

Таблица 5. Суммарные рекомендации по антитромбоцитарной терапии у лиц пожилого возраста.

Лекарственное средство	Доза	Коррекция дозы у пожилых	Коррекция дозы при нарушении функции почек
Ацетилсалициловая кислота	75-100 мг/сут (вторичная профилактика ССЗ) В первичной профилактике ССЗ преимущество пользы над риском не установлено	Не требуется	Не требуется
Клопидогрел	75 мг/сут (поддерживающая доза при ОКС, ЧКВ)	Для лиц ≥ 75 лет не назначается нагрузочная доза перед ТЛТ при ОКС [III A]	Не требуется С осторожностью при КК < 15 мл/мин
Прасугрел*	10 мг/сут (поддерживающая доза при ЧКВ у больных ОКС)	5 мг/сут у лиц ≥ 75 лет [IIa B]	Не требуется С осторожностью при КК < 15 мл/мин
Тикагрелор**	90 мг 2 раза в день (поддерживающая доза при ОКС)	Не требуется	Не требуется При нарушении функции почек необходим контроль уровня креатинина Не рекомендован у пациентов на гемодиализе
Ингибиторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa***	В/в болюс в зависимости от массы тела (абциксимаб и эптифибатид) + инфузия (ЧКВ высокого риска)	С осторожностью у лиц ≥ 70 лет [IIb A]	Абциксимаб: с осторожностью при КК < 15 мл/мин; избегать при гемодиализе Эптифибатид: дозу инфузии снизить на 50% при КК 30-50 мл/мин; избегать при КК < 30 мл/мин Тирофибан: дозу снизить на 50% при КК < 30 мл/мин
Дипиридамол	200 мг 2 раза в день в комбинации с АСК 25 мг 2 раза в день (вторичная профилактика после ишемического инсульта)	Не требуется	Не рекомендован у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек

* Противопоказан при наличии инсульта/ТИА, внутримозгового кровоизлияния в анамнезе [III B]

** С осторожностью при ХОБЛ/бронхиальной астме, нарушении синоатриальной проводимости [IIb B]; противопоказан при внутримозговом кровоизлиянии [III B]

*** Противопоказаны при ОКС на фоне ТЛТ [III A]; эптифибатид и тирофибан противопоказаны при внутримозговом кровоизлиянии в анамнезе или ишемическом инсульте в предшествующие 30 дней [III A]; абциксимаб противопоказан при инсульте любого генеза в предшествующие 2 года [III A]

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КК – клиренс креатинина; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; ОКС – острый коронарный синдром; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ТЛТ – тромболитическая терапия

В скобках указаны класс рекомендаций и уровень доказательности.

РЕКОМЕНДАЦИИ

- Для вторичной профилактики ССЗ у лиц пожилого возраста рекомендован длительный приём низких (75-100 мг/сут) доз АСК при отсутствии индивидуальной непереносимости, активного кровотечения или предшествующего внутрисердечного кровоизлияния. При непереносимости АСК может быть рекомендована монотерапия клопидогрелом (75 мг/сут).
- Назначение АСК с целью первичной профилактики ССЗ пожилым пациентам в настоящее время не рекомендуется.
- Двойная АТТ, включающая АСК (75-100 мг/сут) и клопидогрел (75 мг/сут), рекомендована при ОКС и/или после ЧКВ в течение 12 месяцев независимо от возраста. При ОКС и высоком риске кровотечения клопидогрел предпочтительнее, чем прасугрел или тикагрелор. Нагрузочная доза клопидогрела на фоне ТЛТ не рекомендована у пациентов ≥ 75 лет.
- При ОКС прасугрел следует использовать с осторожностью у лиц ≥ 75 лет; препарат противопоказан при наличии инсульта или ТИА в анамнезе. В случае необходимости назначения прасугрела пожилым пациентам поддерживающая доза 5 мг/сут предпочтительнее дозы 10 мг/сут; однако, прасугрел в дозе 5 мг не изучался у пациентов после ЧКВ.
- При отсутствии противопоказаний тикагрелор может быть назначен пожилым пациентам с ОКС без коррекции дозы.
- Использование ингибиторов рецепторов ГП IIb/IIIa у лиц ≥ 70 лет должно быть ограничено ввиду высокого риска кровотечений.

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Нефракционированный и низкомолекулярные гепарины

Нефракционированный гепарин (НФГ) и НМГ являются непрямыми ингибиторами тромбина, поскольку для реализации антикоагулянтного эффекта им требуется кофактор – антитромбин, за счёт связывания с которым они инактивируют тромбин и, в меньшей степени, факторы Ха, IXa, XIa и XIIa. НФГ ингибирует преимущественно тромбин, НМГ – фактор Ха. Биодоступность НФГ достаточно низкая (15-20%), что обуславливает весьма переменный, плохо прогнозируемый антикоагулянтный эффект. В отличие от НФГ, биодоступность НМГ существенно выше и составляет 90% и более, в результате чего достигается стабильный и предсказуемый антикоагулянтный эффект. НФГ имеет внепочечный путь элиминации и может использоваться у пациентов с тяжёлыми нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин). Напротив, НМГ выводятся через почки в виде метаболитов, поэтому при нарушении почечной функции требуется коррекция дозы; при КК < 30 мл/мин их назначают с осторожностью. В группу НМГ входят эноксапарин, дальтепарин и надропарин.

У пожилых людей часто наблюдается избыточное или недостаточное дозирование НФГ при использовании стандартных доз вследствие воспалительного статуса, снижения сердечного выброса, изменения биодоступности, уменьшения массы тела. Высокая биодоступность и большая эффективность НМГ обуславливают более частое их применение, чем НФГ. Многочисленные рандомизированные исследования с

участием больных ФП, венозными тромбозомболическими осложнениями (ВТЭО) и ОКС (в т. ч. на фоне ТЛТ, при первичной или элективной ЧКВ) показали сопоставимую или бóльшую эффективность НМГ против НФГ при сравнимой частоте кровотечений [66-69].

В исследовании **SYNERGY** [70] около 25% больных ОКС из 9 977 рандомизированных в группы эноксапарина и НФГ были старше 75 лет. Терапия эноксапарином сопровождалась значимым увеличением риска кровотечений у пациентов ≥ 75 лет, в связи с чем его следует назначать с осторожностью лицам этой возрастной категории. Анализ результатов исследований **ASSENT-3** и **ASSENT-3 PLUS** [71] у больных ОКСпСТ, получивших ТЛТ тенектеплазой, обнаружил значимые взаимосвязи возраста, пола и лечения эноксапарином с внутричерепным кровотечением у женщин ≥ 75 лет: частота внутричерепного кровотечения составила 5,5% (10/183) в группе эноксапарина и 0,5% (1/185) в группе НФГ ($p=0,005$).

В исследовании **ExTRACT-TIMI 25** [72] около 20 500 пациентов с ОКСпСТ на фоне ТЛТ были рандомизированы в группу эноксапарина или НФГ с коррекцией доз в зависимости от возраста и функции почек: внутривенный болюс 30 мг и 1 мг/кг подкожно каждые 12 ч для лиц < 75 лет; 0,75 мг/кг подкожно каждые 12 ч у пациентов ≥ 75 лет без внутривенного болюса или каждые 24 ч при КК < 30 мл/мин. У почти 2 500 пациентов в возрасте ≥ 75 лет эноксапарин оказался эффективнее НФГ без увеличения риска кровотечения.

Фондапаринукс

Фондапаринукс является синтетическим непрямым ингибитором Ха фактора со 100%-ной биодоступностью и длительным периодом полувыведения. Элиминируется в основном почками в неизменённом виде, в связи с чем противопоказан при КК < 20 мл/мин [73]. При нарушении функции почек (КК 20-50 мл/мин) требуется коррекция дозы (Таблица 6). Показания к применению: ОКСпСТ (в т. ч. при ТЛТ), ОКСбпСТ, нестабильная стенокардия, лечение и профилактика ВТЭО.

В исследовании **OASIS-5** [73] 20 078 пациентов с ОКСбпСТ были рандомизированы для лечения фондапаринуксом (2,5 мг 1 раз в день) или эноксапарином (1 мг/кг каждые 12 ч) в течение 8 дней. Суммарная частота смерти, ИМ или нестабильной стенокардии в течение 9 дней лечения составила 5,8% в группе фондапаринукса против 5,7% в группе эноксапарина (ОР 1,01; 95% ДИ 0,90–1,13). Частота больших кровотечений была почти в 2 раза ниже в группе фондапаринукса: 2,2% против 4,1% (ОР 0,52; 95% ДИ 0,44–0,61; $p<0,001$) [74]. Выгода назначения фондапаринукса была продемонстрирована в разных возрастных группах, включая пожилых людей [74]. У пациентов ≥ 65 лет частота кровотечений была существенно ниже в группе фондапаринукса: 4,1% против 8% (ОР 0,49; 95% ДИ 0,37–0,66; $p<0,00001$). У пациентов < 65 лет получили похожие результаты: 1,5% против 2,5% (ОР 0,58; 95% ДИ 0,34–0,99; $p=0,047$). Более низкая частота кровотечений в группе фондапаринукса также ассоциировалась со снижением смертности в течение 6 месяцев ($p=0,05$) [75]. В рекомендациях Европейского кардиологического общества по лечению больных ОКСбпСТ (2015) фондапаринукс имеет I класс рекомендаций. Тем не менее, у пациентов после ЧКВ для профилактики перипроцедурных осложнений следует дополнительно назначать НФГ или бивалирудин [76].

В исследовании **OASIS-6** [77] 12 092 больных ОКСпСТ были рандомизированы в группы фондапаринукса или стандартной терапии (плацебо или НФГ). В группе фондапаринукса частота смерти или рецидива ИМ в течение 30 дней снизилась с 11,2% до 9,7% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77–0,96; $p=0,008$). Однако при ЧКВ эффективность НФГ превосходила таковую фондапаринукса. Соотношение риск/польза при лечении фондапаринуксом оказалось примерно одинаковым во всех возрастных группах.

Бивалирудин

Бивалирудин – рекомбинантный внутривенный прямой ингибитор тромбина со 100%-ной биодоступностью. Выводится через почки в неизменённом виде (20%) и в виде метаболитов (80%). При нарушении функции почек необходимо корректировать дозу (Таблица 6). Изучен при ЧКВ на фоне стабильной и нестабильной ИБС [78], ИМ с подъёмом [79-81] или без подъёма [82-85] сегмента ST. Основное показание – антитромботическая поддержка ЧКВ. Может быть использован при гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

В более ранних исследованиях было показано, что при ОКС бивалирудин столь же эффективен, как и НФГ в сочетании с ингибиторами рецепторов ГП IIb/IIIa или без них, но при этом более безопасен [82, 83, 85]. Среди больных ОКСпСТ сердечно-сосудистая смертность на фоне терапии бивалирудином была значительно ниже, чем при лечении НФГ и ингибиторами рецепторов ГП IIb/IIIa [79], однако риск тромбоза стента в течение 30 дней оказался выше у леченных бивалирудином [80, 86]. Также имеются данные о значительном увеличении частоты острого (в первые 24 ч после ЧКВ) тромбоза стента на фоне применения бивалирудина [87]. Результаты недавнего исследования [81] продемонстрировали сопоставимую безопасность, но более низкую эффективность бивалирудина при первичном ЧКВ по сравнению с НФГ в сочетании с ингибиторами рецепторов ГП IIb/IIIa.

В ряде исследований наиболее низкий риск кровотечения на фоне лечения бивалирудином был отмечен именно у пожилых [80, 84]. Так, например, в исследовании **ACUITY** [84] количество пациентов, требующих лечения для предотвращения одного большого кровотечения, составило 23 для лиц в возрасте ≥ 75 лет и 100 – для лиц < 75 лет.

Таблица 6. Суммарные рекомендации по назначению парентеральных антикоагулянтов у лиц пожилого возраста.

Лекарственное средство	Доза	Коррекция дозы у пожилых	Коррекция дозы при нарушении функции почек
НФГ	Подбор и коррекция дозы под контролем АЧТВ (ОКС, ЧКВ, ВТЭО)	Не требуется	Может быть использован при тяжёлом нарушении функции почек (КК <15 мл/мин)
НМГ	Дозы зависят от препарата и показаний (ОКС, ЧКВ, ВТЭО)	Эноксапарин: у лиц ≥ 75 лет 0,75 мг/кг 2 раза в день; на фоне ТЛТ болюс не вводят [I B]	Эноксапарин: при КК <30 мл/мин – 1 мг/кг 1 раз в день; профилактическая доза – 20 мг 1 раз в день Надропарин кальция: при КК 30-15 мл/мин лечебную дозу снизить на 25% от исходной; при КК <15 мл/мин – только профилактические дозы (снизить на 25%);
Фондапаринукс	2,5 мг 1 раз в день (ОКС, профилактика ВТЭО) Для лечения ВТЭО доза зависит от массы тела: <50 кг – 5 мг ; 50–100 кг – 7,5 мг ; >100 кг – 10 мг 1 раз в день	Не требуется	1,5 мг 1 раз в день при КК 20-50 мл/мин (ОКС, профилактика ВТЭО) Не рекомендован при КК <20 мл/мин
Бивалирудин	В/в болюс 0,75 мг/кг + инфузия 1,75 мг/кг/ч в течение 4 ч (ЧКВ при ОКС, ЧКВ при ГИТ) В/в болюс 0,1 мг/кг + инфузия 0,25 мг/кг/ч не более 72 ч (ОКСбпST), если планируется ЧКВ – перед процедурой дополнительно в/в болюс 0,5 мг/кг + инфузия 1,75 мг/кг/ч в течение 4 ч <i>Контроль АВС через 5 мин после введения:</i> если <225 с, то дополнительно в/в болюс 0,3 мг/кг	Не требуется	При КК 30-59 мл/мин: снижение скорости инфузии до 1,4 мг/кг/ч (ЧКВ при ОКС, ЧКВ при ГИТ); не требует коррекции дозы при ОКСбпST При КК 15-29 мл/мин скорость инфузии 1,0 мг/кг/ч При КК <15 мл/мин, при диализе скорость инфузии 0,25 мг/кг/ч

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; АВС – активированное время свёртывания; НФГ – нефракционированный гепарин; НМГ – низкомолекулярные гепарины; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОКС – острый коронарный синдром; ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST; КК – клиренс креатинина; ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения; ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения; ТЛТ – тромболитическая терапия

В скобках указаны класс рекомендаций и уровень доказательности.

РЕКОМЕНДАЦИИ

- У пожилых пациентов с тяжёлым нарушением функции почек НФГ является препаратом выбора среди парентеральных антикоагулянтов.
- Пациентам в возрасте ≥ 75 лет эноксапарин следует назначать в дозе 0,75 мг/кг 2 раза в день без первоначального болюса (особенно на фоне ТЛТ); однократное внутривенное введение (например, при ЧКВ) не требует коррекции дозы. При КК < 30 мл/мин эноксапарин назначают 1 раз в сутки.
- Фондапаринукс рекомендован пациентам с ОКСпСТ и ОКСбпСТ, которым не планируется проведение первичного ЧКВ; при непервичном ЧКВ рекомендовано дополнительно вводить НФГ или бивалирудин. Фондапаринукс противопоказан при тяжёлых нарушениях функции почек (КК < 20 мл/мин); при КК 20-50 мл/мин рекомендованная доза – 1,5 мг/сут.
- У пациентов ≥ 75 лет бивалирудин более безопасен, чем комбинация НФГ с ингибиторами рецепторов ГП IIb/IIIa. При нарушении функции почек дозу бивалирудина необходимо корректировать (Таблица 6).
- Коррекции дозы НФГ, фондапаринукса и бивалирудина у лиц ≥ 75 лет не требуется.

ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Антагонисты витамина К

Антагонисты витамина К (АВК) являются пероральными антикоагулянтами непрямого действия, которые уменьшают образование в печени четырёх витамин К-зависимых факторов свёртывания крови (II, VII, IX, X), что приводит к снижению уровня тромбина. Известны 2 группы АВК: производные индандиона (фенилин) и кумарина (варфарин, аценокумарол). Лечение АВК требует регулярного контроля показателей свёртывающей системы крови (МНО). Также нужно учитывать, что АВК метаболизируются в печени с участием изоферментов системы цитохрома P450, которая используется многими лекарственными средствами и имеет множество генетических вариантов, что способно изменить их метаболизм и повлиять на величину поддерживающей дозы препарата, стабильность антикоагулянтного эффекта и риск кровотечений. Препаратом выбора среди АВК считается варфарин. Терапия варфарином предпочтительна в случае длительного, хорошо контролируемого лечения (время нахождения значений МНО в границах терапевтического диапазона $> 70\%$), при значительном снижении функции почек, при нежелании (невозможности) приёма или непереносимости новых пероральных антикоагулянтов (НОАК).

В пожилом возрасте лечение варфарином сопровождается увеличением риска больших кровотечений [88]. В рандомизированных исследованиях ежегодная частота больших кровотечений на фоне лечения варфарином при ФП составила 1,7-3,0% у пациентов < 75 лет и 4,2-5,2% у лиц ≥ 75 лет [89]. Более высокий риск кровотечения в пожилом возрасте обусловлен множеством факторов. К основным причинам повышенной чувствительности к варфарину у пожилых относят гипоальбуминемию (уменьшение распределения препарата), снижение потребления витамина К (снижение образования факторов свёртывания в печени), снижение абсорбции

витамина К, полипрагазию (лекарственные взаимодействия с варфарином), возрастное снижение активности изоферментов цитохрома P450 и уменьшение метаболизма варфарина в печени на 30% [90]. Пожилым людям требуются более низкие дозы АВК для достижения целевых значений МНО [90]. У них медленнее происходит нормализация высоких значений МНО [91].

Несмотря на это, в исследовании **ВАФТА** [92] с участием 973 пациентов ≥ 75 лет с неклапанной ФП, рандомизированных к приёму варфарина под контролем МНО или АСК 75 мг/сут в течение 2,7 лет, варфарин оказался значительно эффективнее АСК в профилактике тяжёлого инсульта (ОР 0,48; 95% ДИ 0,28–0,80; $p=0,0027$) при сопоставимом риске кровотечений (1,4% в группе варфарина против 1,6% в группе АСК для внечерепного кровотечения и 8 против 6 для внутричерепного кровотечения соответственно).

Помимо профилактики инсульта при ФП, АВК рекомендованы для лечения и вторичной профилактики ВТЭО, а также для профилактики тромбозов у больных с искусственными клапанами сердца. Таким образом, пожилой возраст не является противопоказанием для приёма варфарина, но может потребовать назначения более низких доз и более частого контроля МНО.

Новые пероральные антикоагулянты

Хотя АВК чрезвычайно эффективны в профилактике тромботических осложнений, их использование сопряжено с некоторыми сложностями. К основным проблемам при лечении АВК относят «узкое» терапевтическое окно, медленное начало/прекращение действия, необходимость подбора индивидуальной дозы препарата, потребность в регулярном лабораторном контроле, множественные пищевые и лекарственные взаимодействия, влияние генетических факторов на антикоагулянтный эффект и риск кровотечений. Для преодоления указанных недостатков АВК в последние годы были синтезированы новые пероральные антикоагулянты, к которым относятся дабигатран этексилат (далее – дабигатран), ривароксабан и апиксабан. В отличие от варфарина, НОАК воздействуют на каскад коагуляции избирательно и блокируют образование только одного фактора свёртывания – IIa (дабигатран) или Ха (ривароксабан и апиксабан). Преимуществами НОАК перед АВК являются удобство применения, использование фиксированных дозировок, отсутствие необходимости лабораторного контроля, минимальные лекарственные взаимодействия, отсутствие взаимодействия с пищевыми продуктами, лучший профиль безопасности в отношении внутричерепных кровотечений. Нарушение функции почек несколько ограничивает использование НОАК, поскольку при тяжёлой почечной недостаточности данные препараты не изучены.

Дабигатран – прямой ингибитор тромбина. Представляет собой пролекарство, являющееся низкомолекулярным предшественником активной формы дабигатрана и не обладающее фармакологической активностью. После приёма внутрь он быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и путём гидролиза в печени и плазме крови превращается в дабигатран, который имеет период полужизни 12-17 ч и выводится из организма преимущественно почками [93]. Показания к назначению: профилактика ВТЭО после ортопедических операций, профилактика

кардиоэмболического инсульта и системных тромбоемболий при неклапанной ФП, лечение и профилактика ВТЭО.

Профилактика ВТЭО после ортопедических операций. В исследованиях **RE-NOVATE** [94] и **RE-MODEL** [95] сравнили дабигатран (220 и 150 мг 1 раз в день) и эноксапарин (40 мг подкожно 1 раз в день) у больных, перенесших эндопротезирование тазобедренного (**RE-NOVATE**) или коленного (**RE-MODEL**) суставов. Продолжительность профилактики составила 28-35 дней в **RE-NOVATE** и 6-10 сут (с продлением до 3 месяцев по усмотрению лечащего врача) в **RE-MODEL**. По результатам данных исследований эффективность и безопасность дабигатрана оказались сопоставимы с таковыми для эноксапарина. Продление лечения дабигатраном до 28-35 дней после эндопротезирования тазобедренного сустава сопровождалось снижением частоты тромбоза глубоких вен голени на 50% без существенного увеличения частоты побочных эффектов. Доза дабигатрана, рекомендуемая для профилактики ВТЭО после ортопедических операций, составляет 220 мг 1 раз в день и не зависит от массы тела пациентов. Для пациентов старше 75 лет и при нарушении функции почек (КК 30-50 мл/мин) рекомендована доза 150 мг 1 раз в день (Таблица 7).

Неклапанная ФП. В исследовании **RE-LY** [96] с участием 18 113 больных ФП с высоким риском инсульта сравнили 2 фиксированные дозы дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день) с индивидуально подобранными дозами варфарина под контролем МНО. Обе дозы дабигатрана оказались не хуже варфарина в отношении риска развития инсульта или системных эмболий: дабигатран в дозе 150 мг превосходил варфарин (ОР 0,66; 95% ДИ 0,53–0,82; $p < 0,001$), а в дозе 110 мг не обнаружил перед ним преимуществ (ОР 0,91; 95% ДИ 0,74–1,11; $p = 0,34$). При этом взаимосвязи возраста с риском инсульта или системных эмболий выявлено не было. Анализ отдалённых результатов показал значительное снижение частоты неблагоприятных событий у пожилых пациентов, леченных дабигатраном 150 мг 2 раза в день (но не 110 мг 2 раза в день), по сравнению с группой варфарина. В то же время выявлена существенная взаимосвязь возраста с риском больших внемозговых кровотечений: снижение риска больших кровотечений на 20% при лечении дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в день по сравнению с варфарином было отмечено во всей популяции, но не среди пациентов ≥ 75 лет. При этом наблюдали значимое увеличение частоты больших внемозговых кровотечений у пожилых пациентов, получавших дабигатран 150 мг 2 раза в день, по сравнению с варфарином [97]. Риск внутримозговых кровотечений был ниже при приёме дабигатрана вне зависимости от возраста и дозы, чем у получавших варфарин. Частота ЖКК также оказалась выше при лечении дабигатраном 150 мг 2 раза в день по сравнению с варфарином.

Для пациентов ≥ 75 лет и при высоком риске кровотечений рекомендована доза дабигатрана 110 мг 2 раза в день. Поскольку у пожилых пациентов часто наблюдается снижение функции почек, дабигатран следует назначать с осторожностью, т. к. более 80% препарата выводится через почки [98]. При КК 30-50 мл/мин дозу дабигатрана нужно уменьшить до 110 мг 2 раза в день. При этом эффективность обеих доз дабигатрана (110 и 150 мг) не зависит от функции почек [99]. Дабигатран не рекомендуется при КК < 30 мл/мин. Следует избегать совместного назначения дабигатрана с ингибиторами Р-гликопротеина (амиодарон, аторвастатин,

азитромицин, карведилол, дилтиазем, кетоконазол, нифедипин и др.) у пациентов в возрасте ≥ 75 лет и при нарушении функции почек (при КК 30-50 мл/мин).

Для получения дополнительной информации об эффективности и безопасности дабигатрана у пожилых пациентов в США было выполнено крупное наблюдательное когортное исследование с участием более 130 000 пациентов в возрасте ≥ 65 лет с неклапанной ФП, имеющих право на получение бесплатной медицинской помощи в системе Medicare [100]. Из более чем 300 000 человек, зарегистрированных в системе Medicare и удовлетворяющих критериям включения в исследование, были сформированы 2 когорты по 67 207 пациентов в каждой (группы варфарина и дабигатрана). Использовали 2 дозы дабигатрана – 75 и 150 мг 2 раза в день. Подавляющее большинство пациентов получали дабигатран в дозе 150 мг, а дозу 75 мг в основном назначали при нарушении функции почек.

По сравнению с варфарином терапия дабигатраном ассоциировалась со снижением риска развития ишемического инсульта на 20%, внутричерепного кровоизлияния на 66% и смерти на 14%, но сопровождалась увеличением риска большого ЖКК на 28%. Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день оказался эффективнее дозировки 75 мг 2 раза в день и в большей степени снижал риск ишемического инсульта, внутричерепного кровоизлияния и смерти, но увеличивал риск большого ЖКК. Анализ подгрупп, стратифицированных по возрасту и полу, показал, что в сравнении с варфарином риск большого ЖКК в группе дабигатрана был выше у женщин ≥ 75 лет и у мужчин ≥ 85 лет. У женщин < 75 лет и у мужчин < 85 лет риск ЖКК оказался сопоставим для обоих антикоагулянтов.

Венозные тромбоэмболические осложнения объединяют 2 взаимосвязанных заболевания – тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА). В исследованиях **RE-COVER** [101] и **RE-COVER II** [102] 5 107 больных ВТЭО были рандомизированы для лечения парентеральным антикоагулянтом в течение 5-10 дней с последующим приёмом варфарина под контролем МНО (целевые значения 2,0-3,0) или дабигатрана 150 мг 2 раза в день в течение 6 месяцев. Объединённый анализ обоих исследований показал, что частота рецидивов ВТЭО на фоне терапии дабигатраном оказалась сопоставима с таковой в группе варфарина во всей выборке, в т. ч. и в старших возрастных группах (ОР 1,09; 95% ДИ 0,76-1,57). Частота больших кровотечений существенно не различалась между группами дабигатрана и варфарина (ОР 0,73; 95% ДИ 0,48-1,11). Данные о безопасности антикоагулянтов в зависимости от возраста в этих работах не представлены [102].

Анализ подгрупп, выполненный после суммирования результатов **RE-COVER** и **RE-COVER II**, показал, что пол, этническая принадлежность, регион проживания, индекс массы тела, КК, эпизоды ВТЭО в анамнезе, применение ингибиторов Р-гликопротеина, АСК или НПВП одновременно с антикоагулянтами не влияли на эффективность антикоагулянтной терапии. Аналогично эти же показатели, а также геморрагические эпизоды в анамнезе не влияли на риск большого или любого кровотечения при использовании дабигатрана по сравнению с варфарином.

Также анализ подгрупп не выявил необходимости корректировать дозу дабигатрана в зависимости от демографических особенностей пациентов или характера сопутствующей терапии. Ранее лекарственные взаимодействия с дабигатраном были описаны только для ингибиторов Р-гликопротеина [103]. Хотя в

обоих исследованиях всего 100 человек одновременно принимали дабигатран и ингибитор Р-гликопротеина, у них не было отмечено повышения риска кровотечений. Точно так же не обнаружили доказательств увеличения риска кровотечений при приёме дабигатрана у пациентов ≥ 75 лет, при КК 30-49 мл/мин или с геморрагическими эпизодами в анамнезе.

Ривароксабан – прямой селективный ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приёме внутрь и широким терапевтическим окном. Он демонстрирует прямую линейную зависимость доза–эффект, при этом всего треть препарата выводится почками в неизменённом виде, что позволяет использовать ривароксабан при лёгкой и умеренной степени почечной недостаточности (не рекомендован при КК < 15 мл/мин). Показания к назначению: профилактика ВТЭО после ортопедических операций, профилактика кардиоэмболического инсульта и системных тромбоемболий при неклапанной ФП, лечение и профилактика ВТЭО, ОКС (в составе тройной АТТ).

Профилактика ВТЭО после ортопедических операций. Известны результаты четырёх исследований с ривароксабаном, в которых приняли участие 12 729 пациентов, подвергнутых эндопротезированию тазобедренного и коленного суставов. Во всех работах ривароксабан (10 мг 1 раз в день) сравнили с эноксапарином (40 мг 1 раз в день или 30 мг каждые 12 ч подкожно). Объединённый анализ этих исследований [104] показал, что ривароксабан эффективнее эноксапарина предупреждал неблагоприятные события, включавшие симптомные эпизоды ВТЭО и смерть от любых причин, частота которых была 0,5% в группе ривароксабана и 1% в группе эноксапарина ($p=0,001$). Частота больших кровотечений составила 0,3% против 0,2% ($p=0,23$); любых кровотечений – 6,6% против 6,2% ($p=0,38$) соответственно. В подгруппе пожилых пациентов получили похожие результаты. На основании этих исследований доза ривароксабана, рекомендуемая для профилактики ВТЭО после ортопедических операций, составляет 10 мг 1 раз в день. Коррекции дозы у пожилых не требуется.

Неклапанная ФП. В исследовании **ROCKET-AF** [105] с участием 14 264 больных ФП с высоким риском инсульта (в т. ч. 44% старше 75 лет) сравнили варфарин (МНО 2,0-3,0) и ривароксабан (20 мг 1 раз в день; 15 мг 1 раз в день при КК 15-49 мл/мин). Эффективность ривароксабана в предупреждении инсульта или системных эмболий не уступала таковой варфарина при сопоставимой частоте больших кровотечений (вне зависимости от дозы) [106]. В сравнении с варфарином на фоне лечения ривароксабаном зарегистрировано меньше внутричерепных и фатальных кровотечений, но больше желудочно-кишечных. Не выявлено ассоциаций между возрастом пациентов и частотой возникновения инсульта/системных эмболий, а также больших и клинически значимых малых кровотечений.

Венозные тромбоемболические осложнения. Ривароксабан – первый из НОАК, изученный в качестве монотерапии (без использования парентеральных антикоагулянтов) для лечения острого эпизода ВТЭО. В исследованиях **EINSTEIN-DVT** [107] и **EINSTEIN-PE** [108] у больных ТГВ и ТЭЛА соответственно сравнили ривароксабан (15 мг 2 раза в день в течение первых 3 недель, далее 20 мг 1 раз в день) и стандартную терапию (короткий курс эноксапарина с последующим приёмом АВК под контролем МНО) в течение 3-12 месяцев. Ривароксабан оказался сопоставим по

эффективности со стандартной терапией как у молодых (<65 лет), так и у пожилых (>75 лет) пациентов. Частота больших кровотечений у пожилых была существенно ниже при лечении ривароксабаном по сравнению со стандартной терапией (1,2% против 4,5%; ОР 0,25; 95% ДИ 0,12–0,56). Анализ подгрупп показал, что риск рецидива ВТЭО и кровотечений не зависел от возраста пациентов.

Острый коронарный синдром. В исследовании **ATLAS ACS 2 TIMI 51** [109] участвовали 15 526 больных ОКС (как с подъёмом, так и без подъёма сегмента ST) без инсульта/ТИА в анамнезе, получавшие ДАТТ. В дополнение к ДАТТ назначали ривароксабан 2,5 мг или 5 мг 2 раза в день или плацебо в среднем на 13 месяцев. По сравнению с плацебо ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день снижал риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт) на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,74–0,96; $p=0,007$) и смерти от всех причин на 36% (2,7% в группе ривароксабана против 4,5% в группе плацебо, $p=0,004$). При этом на фоне лечения ривароксабаном отмечено увеличение частоты больших кровотечений, не связанных с КШ (1,8% против 0,6% в группе плацебо; $p<0,001$), и внутричерепных кровотечений (0,4% против 0,2% в группе плацебо; $p=0,04$) без существенных различий по частоте фатальных кровотечений. Частота тромбоза стента снизилась лишь в группе ривароксабана 2,5 мг (2,2% против 2,9% в группе плацебо; ОР 0,65; 95% ДИ 0,45–0,94, $p=0,02$). Соотношение польза/риск ривароксабана в дозе 2,5 мг оказалось примерно одинаковым у лиц старше и моложе 65 лет.

Сравнительный анализ эффективности и безопасности двух доз ривароксабана обнаружил одинаковую эффективность в отношении первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт); отсутствовали различия и по частоте тромбоза стента. Однако доза ривароксабана 2,5 мг отличалась лучшим соотношением эффективность/безопасность, что выражалось в снижении сердечно-сосудистой и общей смертности, а также в меньшей частоте кровотечений.

На основании данного исследования ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день в дополнение к ДАТТ (АСК и клопидогрел) был одобрен для лечения больных ОКС в Европе, но не в США. В 2015 г. совет российских экспертов обсудил результаты исследования **ATLAS ACS 2 TIMI 51**, рассмотрел точку зрения FDA, Европейского медицинского агентства, Европейского кардиологического общества и согласился с оценкой результатов исследования, данной европейскими экспертами о возможности назначения ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день в дополнение к терапии АСК и клопидогрелом у отдельных больных ОКС с высоким риском ишемических и низким риском геморрагических осложнений (но без инсульта или ТИА в анамнезе) сразу после отмены парентеральных антикоагулянтов на срок до 1 года [110].

Апиксабан – прямой ингибитор фактора Ха, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента; он ингибирует как свободный, так и связанный фактор Ха, а также активность протромбиназы. Обладает достаточно высокой биодоступностью (более 50%) при пероральном приёме. Максимальная концентрация в плазме достигается уже через 3-4 ч; период полувыведения составляет 12 ч. Апиксабан выводится из организма печенью и почками, но поскольку почечная экскреция составляет всего 27% от общего клиренса, то его применение возможно у пациентов с почечной недостаточностью (не рекомендуется при КК <15 мл/мин). Показания к назначению: профилактика ВТЭО после ортопедических операций,

профилактика кардиоэмболического инсульта и системных тромбоэмболий при неклапанной ФП, лечение и профилактика ВТЭО.

Профилактика ВТЭО после ортопедических операций. В исследованиях **ADVANCE-2** и **ADVANCE-3** с участием 8 464 пациентов после эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов сравнили апиксабан (2,5 мг 2 раза в день) и эноксапарин (40 мг 1 раз в день подкожно) [111]. Длительность профилактики составила в среднем 12 и 35 дней после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов соответственно. Частота эпизодов ВТЭО составила 0,7% в группе апиксабана и 1,5% в группе эноксапарина ($p=0,001$). Частота больших кровотечений была практически одинаковой – 0,7% против 0,8% соответственно. Суммарная частота больших и клинически значимых малых кровотечений составила 4,4% в группе апиксабана против 4,9% в группе эноксапарина. Таким образом, апиксабан (2,5 мг 2 раза в день) оказался эффективнее эноксапарина в профилактике ВТЭО после ортопедических операций без увеличения риска геморрагических осложнений.

Неклапанная ФП. В исследовании **ARISTOTLE** [112] участвовали 18 201 пациентов с ФП, из них около 30% в возрасте ≥ 75 лет. Апиксабан (5 мг 2 раза в день) сравнили с варфарином (МНО 2,0-3,0); медиана длительности лечения составила 1,8 года. У части пациентов использовали апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза, который назначали при наличии как минимум двух критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин сыворотки ≥ 133 мкмоль/л (КК < 25 мл/мин и креатинин сыворотки ≥ 221 мкмоль/л являлись критериями исключения). Апиксабан в дозе 5 мг превосходил варфарин в предупреждении инсульта/системной эмболии, значительно реже вызывал большие вне- или внутричерепные кровотечения и приводил к меньшей смертности во всех возрастных группах. Похожие результаты были получены для 13% пациентов в возрасте ≥ 80 лет [113]. Частота ЖКК при приёме апиксабана была сопоставима с таковой для варфарина. Преимущества апиксабана в снижении риска больших кровотечений были особенно выражены у пациентов с нарушением функции почек [114].

В исследование **AVERROES** [115] включили 5 599 пациентов с ФП и наличием противопоказаний для назначения варфарина или отказавшихся от лечения данным препаратом. Апиксабан (5 мг 2 раза в день) сравнили с АСК (81-324 мг/сут). Исследование было прекращено досрочно из-за очевидных преимуществ апиксабана: по сравнению с АСК снижение риска инсульта/системной эмболии составило 55% (ОР 0,45; 95% ДИ 0,32–0,62; $p < 0,001$). Частота больших вне- или внутричерепных кровотечений у принимавших АСК и апиксабан была практически одинаковой во всех возрастных группах.

Имеются основания предполагать, что у пожилых пациентов с неклапанной ФП именно апиксабан обладает наиболее оптимальным соотношением риск/польза по сравнению с варфарином. Такое предположение основывается на результатах мета-анализа [116], в котором оценили эффективность и безопасность НОАК у пожилых. Так, у пациентов ≥ 75 лет ривароксабан оказался безопаснее варфарина при схожих показателях эффективности; дабигатран – эффективнее варфарина при одинаковой частоте больших кровотечений; апиксабан реже вызывал и инсульты, и большие кровотечения.

Венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения. В исследовании **AMPLIFY** [117] у 5 400 больных с острым эпизодом ВТЭО апиксабан, как и ривароксабан, был использован в качестве единственного антикоагулянта (без парентеральной поддержки). Апиксабан (10 мг 2 раза в день в первые 7 дней, затем 5 мг 2 раза в день) сравнили со стандартной терапией эноксапарином и варфарином (МНО 2,0-3,0); длительность лечения составила 6 месяцев. Монотерапия апиксабаном была столь же эффективна, как и стандартное лечение эноксапарином и варфарином (МНО 2,0-3,0), но при этом более безопасна и ассоциировалась со снижением риска больших кровотечений на 69%. Эффективность и безопасность апиксабана были подтверждены в подгруппе больных ≥ 75 лет.

Острый коронарный синдром. Апиксабан также был исследован и при ОКС, но, в отличие от ривароксабана, не обнаружил преимуществ ни по эффективности, ни по безопасности. В исследование **APPRAISE-2** [118] включили 7 392 больных ОКС с высоким риском ССО; апиксабан 5 мг 2 раза в день сравнили с плацебо. Исследование было досрочно прекращено через 8 месяцев наблюдения из-за значимого увеличения частоты кровотечений в группе апиксабана без преимуществ его назначения; ОР больших кровотечений составил 11,58 (95% ДИ 1,49–89,73) у 1 494 больных ≥ 75 лет и 2,18 (95% ДИ 0,89–5,35) у 3 038 пациентов < 65 лет.

РЕКОМЕНДАЦИИ

- Пожилым пациентам с неклапанной ФП и КК > 15 мл/мин предпочтительно назначать НОАК, нежели варфарин.
- Дозы НОАК зависят от возраста и функции почек (Таблица 7).
- При назначении НОАК следует обязательно контролировать функцию почек.
- Апиксабан и ривароксабан не рекомендованы при КК < 15 мл/мин, дабигатран – при КК < 30 мл/мин.
- При нарушении функции почек (КК < 30 мл/мин) препаратом выбора является варфарин.
- При использовании варфарина у пожилых могут потребоваться более низкие дозы для достижения целевых значений МНО и более частый контроль МНО. Целевые значения МНО при лечении варфарином составляют 2,0-3,0 независимо от возраста.
- При лечении ВТЭО у пожилых коррекции дозы НОАК не требуется.
- Назначение ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день в дополнение к ДАТТ (АСК и клопидогрел) на срок до 1 года может быть рассмотрено с осторожностью у отдельных больных ОКС (без инсульта или ТИА в анамнезе) с низким риском кровотечения и высоким риском ишемических событий.

Таблица 7. Суммарные рекомендации по назначению пероральных антикоагулянтов у лиц пожилого возраста.

Лекарственное средство	Доза	Коррекция дозы у пожилых	Коррекция дозы при нарушении функции почек
Варфарин	Подбор и коррекция дозы под контролем МНО (профилактика инсульта и системных тромбоэмболий при ФП; профилактика и лечение ВТЭО; механические протезы клапанов сердца)	Могут потребоваться более низкие дозы для достижения целевых значений МНО Рекомендован более частый контроль МНО	Не требуется
Дабигатран	220 мг 1 раз в день (профилактика ВТЭО после ортопедических операций) 150 мг 2 раза в день (профилактика инсульта и системных тромбоэмболий при неклапанной ФП) 150 мг 2 раза в день (лечение ВТЭО)	150 мг 1 раз в день у лиц ≥ 75 лет после ортопедических операций 110 мг 2 раза в день у лиц ≥ 75 лет при ФП [IIa B] При ВТЭО не требуется	150 мг 1 раз в день после ортопедических операций при КК 30–50 мл/мин 110 мг 2 раза в день при КК 30–50 мл/мин при ФП При ВТЭО и КК > 30 мл/мин не требуется Не рекомендован при КК < 30 мл/мин
Ривароксабан	10 мг 1 раз в день (профилактика ВТЭО после ортопедических операций) 20 мг 1 раз в день (профилактика инсульта и системных тромбоэмболий при неклапанной ФП) 20 мг 1 раз в день (при ВТЭО; в первые 3 недели 15 мг 2 раза в день)	Не требуется [I A]	При ФП и КК 15–49 мл/мин 15 мг 1 раз в день Не рекомендован при КК < 15 мл/мин При ВТЭО и КК > 15 мл/мин не требуется
Апиксабан	2,5 мг 2 раза в день (профилактика ВТЭО после ортопедических операций) 5 мг 2 раза в день (профилактика инсульта и системных тромбоэмболий при неклапанной ФП) 5 мг 2 раза в сутки (при ВТЭО; в первые 7 дней 10 мг 2 раза в день)	2,5 мг 2 раза в день при наличии 2-х и более критериев: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, уровень креатинина ≥ 133 мкмоль/л [I A] При ВТЭО не требуется	2,5 мг 2 раза в день при наличии 2-х и более критериев: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, уровень креатинина ≥ 133 мкмоль/л [I A] Не рекомендован при КК < 15 мл/мин При ВТЭО и КК > 15 мл/мин не требуется

МНО – международное нормализованное отношение; ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения; ФП – фибрилляция предсердий; КК – клиренс креатинина
В скобках указаны класс рекомендаций и уровень доказательности.

ТРОМБОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Тромболитические препараты являются активаторами пламиногена и способствуют образованию пламина, который растворяет тромб через деградацию фибрина и фибриногена. Они не предупреждают тромбообразование и могут способствовать увеличению образования тромбина и усилению агрегации тромбоцитов. Тромболитики оказывают как прямое фибринолитическое действие (фибринолизин), так и не прямое (посредством активации тканевого активатора пламиногена). Непрямым активатором пламиногена является стрептокиназа; тогда как альтеплаза, тенектоплаза, урокиназа и проурокиназа – прямые активаторы пламиногена. Стрептокиназа и урокиназа активируют как свободный, так и связанный с фибрином пламин. Альтеплаза, тенектоплаза и проурокиназа преимущественно влияют на пламин, связанный с фибрином. Дозы и режимы введения тромболитических препаратов представлены в таблице 8.

ОКС с подъёмом сегмента ST. По сравнению с плацебо ТЛТ при ОКСпСТ уменьшает размер ИМ, позволяет сохранить сократительную функцию левого желудочка и увеличивает как краткосрочную, так и долгосрочную выживаемость, в т. ч. у пожилых. Во всём мире ТЛТ по-прежнему является наиболее частой реперфузионной стратегией.

Первые наблюдения в отношении возраст-зависимой эффективности ТЛТ с использованием данных 58 600 пациентов, включённых в 9 рандомизированных исследований, подтвердили преимущество ТЛТ у пожилых людей [119]. Показано, что в течение первых 35 дней после ОКС применение ТЛТ спасает 1 жизнь на 100 пролеченных пациентов ≥ 75 лет. Тем не менее, из-за небольшого числа пациентов пожилого возраста в этих исследованиях данное преимущество не оказалось статистически значимым. Кроме того, использование ТЛТ у пожилых увеличивает риск неблагоприятного исхода в течение первых 24 ч; подобный риск практически отсутствует у лиц < 75 лет. Имеются данные, что у получавших ТЛТ пожилых пациентов достаточно высока частота внутричерепного кровотечения, нередко возникает разрыв миокарда [120].

В настоящее время наиболее оптимальной реперфузионной стратегией при ОКСпСТ является первичное ЧКВ, которое у пожилых пациентов является относительно безопасным. В рандомизированных исследованиях было установлено превосходство первичного ЧКВ над ТЛТ [121]. Недавние исследования также продемонстрировали преимущество первичного ЧКВ у пожилых в отношении комбинированной конечной точки, включавшей смерть, повторный ИМ и инсульт [122, 123]. Хотя первичное ЧКВ и является предпочтительным методом лечения ОКСпСТ, но при отсутствии возможности его проведения в течение 1 ч от первого медицинского контакта у пожилых пациентов с длительностью симптомов не более 3 ч может быть выполнена ТЛТ. Было показано, что сочетание фармакологической и инвазивной стратегий (в/в болюс тенектеплазы с последующей ангиографией в течение 6-24 ч или экстренная ангиография при неэффективности ТЛТ) может быть столь же эффективно, как и первичное ЧКВ [124]. Для пожилых (> 75 лет) такая стратегия более выгодна, поскольку позволяет наполовину снизить дозу тромболитика, избежать нагрузочной дозы клопидогрела и тем самым снизить риск внутричерепного кровотечения [125].

Пожилым пациентам не следует вводить болюс НМГ на фоне ТЛТ; доза эноксапарина после ТЛТ должна быть снижена с 1 до 0,75 мг/кг (1 или 2 раза в день в зависимости от функции почек) [126, 127].

Венозные тромбоэмболические осложнения. При изолированном ТГВ предпочтительным является регионарное (непосредственно в тромботические массы) введение тромболитика. Однако проведение ТЛТ возможно лишь у пациентов с длительностью заболевания не более 5 сут и окклюзией 1-2 венозных сегментов. В связи с высоким риском геморрагических осложнений отбор пациентов для ТЛТ должен быть очень тщательным. Эксперты не рекомендуют широкое использование регионарной ТЛТ при ТГВ [128]. Исключением является проведение ТЛТ при первичном тромбозе подключичной вены (болезнь Педжетта-Шреттера).

Для решения вопроса о необходимости ТЛТ у больных ТЭЛА следует оценить 30-дневный риск смерти. Абсолютными показаниями для ТЛТ является ТЭЛА высокого риска, сопровождающаяся выраженными нарушениями гемодинамики (шок, стойкая артериальная гипотензия). Использование ТЛТ возможно у больных с нормальным АД при высокой лёгочной гипертензии (систолическое давление в лёгочной артерии ≥ 50 мм рт. ст.) и признаками дисфункции правого желудочка по данным эхокардиографии или компьютерной томографии. Дополнительным аргументом в пользу ТЛТ могут служить признаки повреждения правого желудочка (повышенный уровень сердечных тропонинов Т или I). Подобные симптомы соответствуют ТЭЛА промежуточного (среднего) риска. При ТЭЛА низкого риска ТЛТ не показана. Тромболитические препараты целесообразно вводить внутривенно; введение в лёгочную артерию не имеет преимуществ. Наилучшие результаты достигаются при проведении ТЛТ в первые 72 ч от момента эмболизации лёгочного сосудистого русла. Тем не менее, эффект от ТЛТ можно ожидать в первые 14 сут заболевания [128].

Нужно отметить, что целесообразность проведения ТЛТ больным ТЭЛА промежуточного риска окончательно не ясна, поскольку геморрагические осложнения могут нивелировать эффект ТЛТ. Об этом свидетельствуют результаты исследования **РЕИТНО** [129], в котором 1 006 больных ТЭЛА промежуточного риска были рандомизированы для лечения теноктеплазой (в/в болюс 30-50 мг в зависимости от массы тела) или плацебо с последующим наблюдением в течение 180 дней. Первичная конечная точка (смерть и декомпенсация гемодинамических параметров) зарегистрирована у 2,6% больных в группе теноктеплазы и у 5,6% – в группе плацебо (ОР 0,44; 95% ДИ 0,23–0,87; $p=0,02$). Однако смертность снизилась незначительно, при этом в группе теноктеплазы наблюдали значительное увеличение частоты внечерепных кровотечений (6,3% против 1,2% в группе плацебо, $p<0,001$) и инсульта (12 против 1 соответственно, $p=0,03$). Риск внечерепного кровотечения оказался значительно выше у пациентов ≥ 75 лет (ОР 20,38; 95% ДИ 2,69–154,5), чем у лиц < 75 лет (ОР 2,80; 95% ДИ 1,00–9,86). Риск смерти или декомпенсации параметров гемодинамики также был выше у лиц ≥ 75 лет (ОР 0,63 (95% ДИ 0,24–1,66) против 0,33 (95% ДИ 0,13–0,85) соответственно). Таким образом, исследование **РЕИТНО** показало, что у больных ТЭЛА промежуточного риска теноктеплаза снижает риск декомпенсации гемодинамических параметров (но не смерти) ценой увеличения частоты внечерепных кровотечений и инсультов; у пациентов ≥ 75 лет риск внечерепного кровотечения чрезвычайно высок и значительно превосходит эффективность ТЛТ, поэтому к

проведению ТЛТ у пожилых пациентов с ТЭЛА следует подходить с особой осторожностью.

Таблица 8. Суммарные рекомендации по тромболитической терапии у лиц пожилого возраста.

Лекарственное средство	Доза	Коррекция дозы у пожилых	Коррекция дозы при нарушении функции почек
Стрептокиназа	1,5 млн. ЕД (в/в болюс 250 тыс. ЕД + инфузия 1,25 млн. ЕД) в течение 60 мин (ОКСпСТ) В/в инфузия 250 тыс. ЕД в течение 30 мин, затем 100 тыс. ЕД/ч в течение 24-72 ч (ТЭЛА) В/в инфузия 250-500 тыс. ЕД за 20 мин, затем 1-1,5 млн. ЕД за 10 ч (тромбоз искусственных клапанов сердца)	Не требуется	Не требуется
Альтеплаза	В/в болюс 15 мг , затем инфузия 0,75 мг/кг (максимально 50 мг) в течение 30 мин, затем инфузия 0,5 мг/кг (максимально 35 мг) в течение 60 мин (ОКСпСТ) В/в болюс 10 мг за 1-2 мин, затем инфузия 90 мг в течение 2 ч (ТЭЛА) В/в болюс 10 мг за 1-2 мин, затем инфузия 90 мг в течение 90 мин (тромбоз искусственных клапанов сердца)	Не требуется	Не требуется
Тенектеплаза	В/в болюс в зависимости от веса (30–50 мг) (ОКСпСТ, ТЭЛА)	С осторожностью у лиц ≥ 75 лет [IIb A], рекомендовано снижение дозы на 50% [I B]	Не требуется
Проурокиназа	В/в болюс 2 млн. ЕД , затем 4 млн. ЕД в течение 60 минут (ОКСпСТ, ТЭЛА)	Не требуется	Не требуется

ОКСпСТ – острый коронарный синдром; ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии
В скобках указаны класс рекомендаций и уровень доказательности.

РЕКОМЕНДАЦИИ

- У пожилых пациентов с ОКСпСТ ТЛТ является относительно эффективным методом лечения (при условии, что своевременное проведение первичного ЧКВ не представляется возможным), но сопровождается более высоким риском

кровотечения. С осторожностью следует дополнительно применять антикоагулянты и клопидогрел.

- Если у пожилых больных ОКСпСТ (длительность симптомов не более 3 ч) проведение первичного ЧКВ в течение 1 ч от момента первого медицинского контакта не представляется возможным, то рекомендуется ввести половинную дозу тромболитика.
- В большинстве случаев коррекции дозы тромболитических препаратов у пожилых пациентов не требуется (Таблица 8). У лиц ≥ 75 лет тенектеплазу следует использовать с осторожностью, рекомендовано снижать дозу на 50%.
- В пожилом возрасте ТЛТ при ВТЭО проводят по тем же принципам, что и у молодых больных. Тем не менее, следует учитывать более высокий риск кровотечений у лиц ≥ 75 лет и индивидуально оценивать соотношение риск/польза ТЛТ.

ОСОБЕННОСТИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И СОСТОЯНИЯХ

Синдром старческой астении

Синдром старческой астении или синдром «хрупкости» (англ. frailty – «хрупкость») – это ассоциированный с возрастом синдром, основными клиническими проявлениями которого являются общая слабость, снижение физической активности, медлительность и/или непреднамеренная потеря веса, уменьшение функциональной активности многих систем, а также адаптационного и восстановительного резерва организма. Он характеризуется утратой способности к самообслуживанию, развитием зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни и ухудшением прогноза. Синдром старческой астении включает 5 компонентов: 1) потеря веса (саркопения); 2) снижение силы кисти (по данным динамометрии); 3) выраженная слабость и повышенная утомляемость; 4) снижение скорости передвижения; 5) значительное снижение физической активности. Синдром старческой астении диагностируют при наличии трёх и более признаков [130].

Наличие данного синдрома у лиц пожилого и старческого возраста повышает риск заболеваемости и смертности [130, 131]. Кроме того, синдром старческой астении, подобно возрасту, увеличивает риск развития как тромбоза, так и кровотечений [132]. Физиологической основой данного синдрома являются длительная активация системы гемостаза и провоспалительный статус. Так, в исследовании с участием 4 735 пациентов ≥ 65 лет было показано, что синдром старческой астении ассоциируется с повышенным содержанием в крови С-реактивного белка, фибриногена, фактора VIII и D-димера [133].

При этом исследования показали, что «хрупкие» пациенты с ФП реже получают варфарин, чем «нехрупкие». В одной из работ [134] наличие у пожилых пациентов таких факторов, как высокий риск падений, нарушение когнитивной функции, геморрагические осложнения в анамнезе, множество сопутствующих заболеваний и снижение приверженности к лечению, отрицательно коррелировало с частотой назначения варфарина. В другом исследовании [135] выявили, что в период госпитализации доля «хрупких» пациентов, которым назначают варфарин, снижается

на 10,7%, а количество «нехрупких», принимающих варфарин, увеличивается на 6,3%. Проспективное 6-месячное наблюдение за этими пациентами показало, что риск смерти (ОР 2,8; 95% ДИ 1,2-6,5; $p=0,01$) и кардиоэмболического инсульта (ОР 3,5; 95% ДИ 1,0-12,0; $p<0,05$) был выше у «хрупких» пациентов. При этом риск больших кровотечений у «хрупких» и «нехрупких» пациентов оказался сопоставим (ОР 1,35; $p=0,34$). Таким образом, синдром старческой астении не является значимым фактором риска больших кровотечений, но при этом увеличивает риск кардиоэмболического инсульта и смерти [136]. Наличие синдрома старческой астении не должно являться противопоказанием для назначения АТТ, а требует лишь более строгого контроля над терапией, а также коррекции или устранения факторов риска геморрагических осложнений.

«Хрупкие» пациенты, как правило, имеют высокий риск падений. Однако и у таких пациентов риск инсульта преобладает над риском кровотечения. У пациентов с высоким риском падений и уровнем риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 польза от лечения антикоагулянтами выше, чем риск внутричерепного кровотечения. Поэтому частые падения также не являются основанием для отказа от АТТ, но требуют проведения превентивных мер (улучшение качества зрения, профилактика ортостатической гипотензии, силовые упражнения и упражнения на тренировку баланса, оборудование комнаты, организация быта, ношение удобной обуви, использование трости или ходунков при ходьбе, регулярный приём витамина Д).

Тем не менее, пациентам с частыми падениями и посттравматическим внутричерепным кровоизлиянием на фоне терапии антикоагулянтами их дальнейший приём не рекомендован. Следует избегать назначения антикоагулянтов пациентам с частыми падениями и низким риском тромбэмболических осложнений. Учитывая, что по сравнению с варфарином терапия НОАК ассоциируется с меньшим риском внутричерепного кровотечения (снижение риска на 33-69% в зависимости от препарата), в том числе посттравматического, пациентам с высоким риском падений предпочтительнее назначать НОАК [137].

Когнитивные нарушения

Пожилые пациенты с умеренными когнитивными расстройствами или деменцией часто не получают АТТ. Тем не менее, деменцию не следует рассматривать как абсолютное противопоказание для АТТ. При назначении АТТ следует принимать во внимание такие факторы, как тяжесть когнитивных расстройств, качество и предполагаемая продолжительность жизни, а также наличие хронических заболеваний. У пациентов с когнитивными расстройствами, получающих АТТ, важно периодически оценивать эти факторы [138, 139]. Ухудшение когнитивной функции у больных, уже принимающих АВК, может быть связано с плохим контролем МНО, поэтому у таких пациентов препаратами выбора являются НОАК [140].

Хроническая болезнь почек

Нарушение функции почек ассоциировано с риском возникновения как кровотечения, так и тромбоза. По мере снижения функции почек изменения в системе гемостаза обычно прогрессируют. Тем не менее, нарушение функции почек не является противопоказанием для АТТ, но требует модификации АТТ из-за увеличения риска

осложнений. Поскольку функция почек влияет как на эффективность, так и на безопасность АТТ, то дозы антитромботических препаратов должны быть скорректированы в зависимости от степени её нарушения.

Перед началом АТТ следует обязательно оценить функцию почек. При ХБП I-II стадии (КК >60 мл/мин) антитромботические препараты безопасны; при ХБП III стадии для многих из них требуется уменьшение дозы. Для чётких рекомендаций по использованию АТТ у пациентов с ХБП IV-V стадии пока недостаточно клинических исследований. Предполагается, что при ХБП IV стадии польза от назначения АТТ в профилактике тромбозов превышает риск кровотечений, а при ХБП V стадии риск кровотечений заметно увеличивается.

Наиболее безопасными антикоагулянтами у пациентов с ХБП являются НФГ и варфарин. Целевые значения МНО при лечении варфарином составляют 2,0-3,0; при этом рекомендуется более частый контроль МНО, особенно в первые 90 дней. Дабигатран противопоказан при КК <30 мл/мин; аписабан и ривароксабан – при КК <15 мл/мин.

У «хрупких» пациентов или при исходном снижении КК следует контролировать функцию почек, по крайней мере, 1 раз в 6-12 месяцев [141-143]. При лечении НМГ и фондапаринуксом для обеспечения лучшего профиля безопасности возможен контроль уровня анти-Ха.

Анемия и тромбоцитопения

Анемия и тромбоцитопения ассоциируются с повышенным риском кровотечений [141, 144], поэтому до назначения АТТ следует обязательно проконтролировать общий анализ крови. Антикоагулянты, как правило, противопоказаны при количестве тромбоцитов <50 x 10⁹/л. В клинические исследования с участием НОАК включали больных ФП с уровнем гемоглобина >10 г/дл и количеством тромбоцитов >90 x 10⁹/л [145] и >100 x 10⁹/л [96, 115]. Таким образом, у пациентов с количеством тромбоцитов >100 x 10⁹/л ограничений для назначения антикоагулянтов нет. Однако если число тромбоцитов составляет 50-100 x 10⁹/л, следует оценить соотношение риск/польза АТТ.

Исследования показали, что у пациентов с ФП анемия является предиктором не только геморрагических, но и тромбоэмболических осложнений, а также смертности [146]. Анемия у пожилых – весьма распространённое состояние, обусловленное инволютивными изменениями со стороны желудочно-кишечного тракта, снижением аппетита, нарушением пережёвывания пищи из-за проблем с зубами, неполноценным питанием, дефицитом витамина В₁₂ и наличием хронических заболеваний. Анемия не является абсолютным противопоказанием для назначения антикоагулянтов; при её наличии антикоагулянтная терапия возможна, но в процессе лечения необходимо тщательно контролировать показатели крови. При анемии лёгкой степени рекомендовано оценивать уровень гемоглобина и эритроцитов каждые 8-12 недель в начале лечения антикоагулянтами, а затем каждые 6-12 месяцев. Если уровень гемоглобина остаётся стабильным, приём антикоагулянтов следует продолжать. При тяжёлой анемии требуется активный поиск источника кровотечения или онкологического заболевания (как наиболее частой причины анемии), а также коррекция данного состояния (препараты железа, стимуляторы эритропоэза,

гемотрансфузии). Решение о необходимости назначения или продолжения приёма антикоагулянтов при тяжёлой анемии принимается строго индивидуально в зависимости от риска тромботических и геморрагических осложнений; зачастую такие пациенты получают антикоагулянты по жизненным показаниям.

Высокий риск желудочно-кишечных кровотечений

Пожилые пациенты, имеющие, как правило, множество хронических заболеваний и принимающие несколько лекарственных препаратов одновременно, имеют высокий риск ЖКК, который увеличивается на фоне АТТ. Этот риск в 2 раза выше при сочетанном приёме АСК и АВК, чем на фоне монотерапии АВК [147, 148]. Мета-анализы исследований с участием НОАК продемонстрировали их превосходство над варфарином в отношении снижения риска инсульта, внутричерепных кровотечений и смертности при сопоставимом риске больших кровотечений, но более высоком риске ЖКК [149]. По данным мета-анализа [150], наиболее низкий риск ЖКК среди всех НОАК имеет апиксабан. Если у пациента имеется высокий риск ЖКК или эпизод кровотечения в анамнезе, предпочтительнее назначать АВК со строгим поддержанием МНО в пределах терапевтического диапазона. В случае выбора НОАК доза будет зависеть от возраста (дабигатран, апиксабан), функции почек (все НОАК) и риска кровотечений. При этом следует избегать приёма НПВП и антиагрегантов, а также алкоголя [151, 152].

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПОЖИЛЫХ

Лица пожилого возраста, получающие АТТ, имеют высокий риск геморрагических осложнений. Поскольку смертность от кровотечений у них выше, чем у более молодых пациентов, то меры профилактики имеют первостепенное значение.

Профилактика кровотечений у пожилых, получающих АТТ:

1. Оптимизация длительности двойной или тройной АТТ. При ОКС продолжительность ДАТТ составляет 12 месяцев независимо от тактики ведения. Частота кровотечений при использовании прасугрела или тикагрелора в составе ДАТТ выше, чем при приёме клопидогрела, однако у лиц старше 75 лет лечение тикагрелором ассоциируется с более низкой смертностью по сравнению с клопидогрелом [45, 52, 153]. У пожилых пациентов с ОКС, имеющих показания для длительной антикоагулянтной терапии, продолжительность ДАТТ может быть сокращена за счёт использования голометаллических стентов при ЧКВ. Назначения тройной АТТ пожилым пациентам следует по возможности избегать. Имеются данные, что отмена АСК у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений, получающих тройную АТТ, может сопровождаться значимым снижением частоты кровотечений [154]. В первые 12 месяцев после ОКС у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений и рецидивирующими ишемическими событиями следует отдавать предпочтение пероральным антикоагулянтам.
2. Избегать хирургических вмешательств (кроме безусловно показанных); перед вмешательством при необходимости отменять или снижать дозу антитромботического препарата.

3. При проведении ЧКВ использовать радиальный доступ вместо феморального (при наличии соответствующего опыта у хирурга).
4. Для снижения риска ЖКК назначать ИПП пациентам, получающим ДАТТ. При приёме клопидогрела рекомендуется использовать ИПП с низкой ингибирующей активностью СУРС19 (например, пантопразол). Учитывая отсутствие рандомизированных исследований, пока не ясна целесообразность назначения ИПП пожилым пациентам, принимающим один антитромботический препарат.
5. Регулярный контроль АД. У пациентов с уровнем АД $\geq 180/100$ мм рт. ст. начало лечения антикоагулянтами следует отложить до снижения АД $< 160/90$ мм рт. ст.
6. Избегать приёма других лекарств, увеличивающих риск кровотечений (например, НПВП), и алкоголя.
7. Более частый контроль МНО при лечении АВК.
8. Профилактика падений.

Тактика при кровотечении

В случае появления кровотечения тактика зависит от тяжести кровотечения и риска рецидива ишемических событий и не отличается от таковой у более молодых пациентов. Необходимо выявить и по возможности устранить источник кровотечения, выполнить гемостаз (вручную, эндоскопически, хирургически), прекратить (полностью или частично) АТТ, при необходимости произвести замещающую терапию и при наличии антидота принять решение о его введении. Переливание эритроцитарной массы показано гемодинамически нестабильным пациентам, при уровне гемоглобина < 7 г/дл или гематокрита $< 25\%$. Для выбора оптимальной тактики ведения пациента с кровотечением необходимо знать механизм действия, период полужизни, путь элиминации и время последнего приёма препарата, а также оценить функцию почек.

Прекращение и возобновление АТТ

Незначительные кровотечения или малоинвазивные вмешательства (стоматологические, дерматологические или эндоскопические операции, ЧКВ) не являются основанием для прекращения АТТ [155, 156]. Перерыв в лечении может потребоваться в случае развития большого кровотечения или инсульта, при оперативных вмешательствах на задней камере глаза, головном и спинном мозге или сопровождающихся высоким риском кровотечения («большие» или реконструктивные операции, операции на предстательной железе и др.). Терапия пероральными антикоагулянтами (кроме АВК) может быть возобновлена на 3, 6 или 12 день после малого, умеренного или большого ишемического инсульта соответственно. После внутричерепного кровотечения рассматривать вопрос о возобновлении АТТ следует с осторожностью, особенно при лобной локализации кровоизлияния. В данной ситуации альтернативой АТТ может быть окклюзия уха левого предсердия [157, 158].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с увеличением продолжительности жизни и популяции лиц пожилого и старческого возраста доля пожилых людей, нуждающихся в назначении АТТ, постоянно возрастает. Тем не менее, многие пожилые пациенты не получают АТТ даже при наличии несомненных показаний. Наиболее частой причиной неназначения АТТ является опасность осложнений (прежде всего, геморрагических). Однако, несмотря на более высокий риск кровотечения, абсолютная выгода АТТ у пожилых выше, чем у лиц молодого возраста. В ряде же случаев отказ от назначения антитромботических препаратов ничем не обоснован, ведь сам по себе пожилой возраст не является противопоказанием для назначения АТТ.

Рутинное использование антитромботических препаратов у лиц пожилого возраста ограничено недостаточной доказательной базой, поскольку к настоящему моменту выполнены лишь единичные исследования, организованные специально для пожилых пациентов. Во многих рандомизированных клинических исследованиях выборка лиц пожилого возраста была недостаточной по численности и подчас нерепрезентативной, а данные, которые послужили основой рекомендаций для этой возрастной группы, были получены при анализе подгрупп, что несколько снижает их ценность. Несмотря на это, в настоящее время имеется достаточно доказательств тому, что при соблюдении ряда условий АТТ в пожилом возрасте может быть вполне эффективной и безопасной. Безусловно, для получения более полной и подробной информации о возможностях АТТ в пожилом возрасте необходимы дальнейшие специально спланированные рандомизированные клинические исследования с участием пожилых пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J* 2013;34:3028–3034.
2. Aronow WS. Approach to symptomatic coronary disease in the elderly: TIME to change? *Lancet* 2001;358:945–946.
3. Mari D, Ogliari G, Castaldi D et al. Hemostasis and ageing. *Immun Ageing* 2008;5:12.
4. Dolan G, Neal K, Cooper P, Brown P, Preston FE. Protein C, antithrombin III and plasminogen: effect of age, sex and blood group. *Br J Haematol* 1994;86:798–803.
5. Gleerup G, Winther K. The effect of ageing on platelet function and fibrinolytic activity. *Angiology* 1995;46:715–718.
6. Wilkerson WR, Sane DC. Aging and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2002;28:555–568.
7. Sakkinen PA, Cushman M, Psaty BM et al. Correlates of antithrombin, protein C, protein S, and TFPI in a healthy elderly cohort. *Thromb Haemost* 1998;80:134–139.
8. Ariens RA, Coppola R, Potenza I, Mannucci PM. The increase with age of the components of the tissue factor coagulation pathway is gender-dependent. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995;6:433–437.
9. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a ‘set up’ for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139–146.
10. Nedic O, Rattan SI, Grune T, Trougakos IP. Molecular effects of advanced glycation end products on cell signalling pathways, ageing and pathophysiology. *Free Radic Res* 2013;47(Suppl. 1):28–38.
11. Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk. *J Hypertens* 2012;30(suppl.):S3–S8.
12. Liochev SI. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging. *Free Radic Biol Med* 2013;60:1–4.
13. Simmonds MJ, Meiselman HJ, Baskurt OK. Blood rheology and aging. *J Geriatr Cardiol* 2013;10:291–301.
14. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: implications for disease? *Exp Gerontol* 2005;40:650–659.
15. Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:33–60.
16. Aymanns C, Keller F, Maus S et al. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:314–327.
17. Beaufriere B, Morio B. Fat and protein redistribution with aging: metabolic considerations. *Eur J Clin Nutr* 2000;54(Suppl. 3):S48–S53.
18. Grandison MK, Boudinot FD. Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:271–290.
19. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004;56:163–184.
20. Zamora E, Lupon J, Vila J et al. Estimated glomerular filtration rate and prognosis in heart failure: value of the Modification of Diet in Renal Disease Study-4, chronic kidney disease epidemiology collaboration, and Cockcroft-Gault formulas. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1709–1715.
21. Karsch-Volk M, Schmid E, Wagenpfeil S et al. Kidney function and clinical recommendations of drug dose adjustment in geriatric patients. *BMC Geriatr* 2013;13:92.
22. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860.

23. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 2012;125:2298–2307.
24. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM et al. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2)(Suppl):e637S–e668S.
25. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Москва, 2013: <http://cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii>
26. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219.
27. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2016;37:2315–2381.
28. Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk for upper gastrointestinal complications. *BMC Med* 2006;4:22.
29. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *BMJ* 1995;311:222–226.
30. Reid CM, Storey E, Wong TY et al. Aspirin for the prevention of cognitive decline in the elderly: rationale and design of a neuro-vascular imaging study (ENVIS-ion). *BMC Neurol* 2012;12:3.
31. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2510–2520.
32. Nelson MR, Reid CM, Ames DA et al. Feasibility of conducting a primary prevention trial of low-dose aspirin for major adverse cardiovascular events in older people in Australia: results from the ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) pilot study. *Med J Aust* 2008;189:105–109.
33. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
34. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373–2383.
35. Bhala N, Emberson J, Merhi A et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769–779.
36. Chen DK, Kim JS, Sutton DM. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine use: a report of 3 cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 1999;159:311–314.
37. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
38. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411–2420.

39. CAPRIE SC. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348: 1329–1339.
40. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607–1621.
41. Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G et al. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 trial. *Circulation* 2005;112:3846–3854.
42. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;32:2922–2932.
43. Naverese EP, Andreotti F, Sculze V et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1628.
44. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155–2166.
45. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
46. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:1297–1309.
47. Roe MT, Goodman SG, Ohman EM et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel. *Circulation* 2013;128:823–833.
48. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999–1010.
49. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012;33:2569–2619.
50. Riesmeyer JS, Salazar DE, Weerakkody GJ et al. Relationship between exposure to prasugrel active metabolite and clinical outcomes in the TRITON-TIMI 38 substudy. *J Clin Pharmacol* 2012;52:789–797.
51. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.
52. Husted S, James S, Becker RC et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:680–688.
53. James S, Budaj A, Aylward P et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122:1056–1067.
54. Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014;371:1016–1027.
55. James SK, Storey RF, Khurmi NS et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2012;125:2914–2921.

56. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189–198.
57. Hernandez AV, Westerhout CM, Steyerberg EW et al. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers in non-ST segment elevation acute coronary syndromes: benefit and harm in different age subgroups. *Heart* 2007;93(4):450–455.
58. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J et al. Age-dependent effect of abciximab in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2006;114(19):2040–2046.
59. Mak KH, Effron MB, Moliterno DJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists and their use in elderly patients. *Drugs Aging* 2000;16(3):179–187.
60. Guagliumi G, Stone GW, Cox DA et al. Outcome in elderly patients undergoing primary coronary intervention for acute myocardial infarction: results from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation* 2004;110:1598–1604.
61. Hermanides RS, van Houwelingen G, Ottervanger JP et al. On-TIME 2 trial investigators. The impact of age on effects of pre-hospital initiation of high bolus dose of tirofiban before primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011;25:323–330.
62. De Luca G, van't Hof AW, Huber K et al. Impact of advanced age on myocardial perfusion, distal embolization, and mortality patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty and glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *Heart Vessels* 2013;29(1):15–20.
63. Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J, Meier P. Persantine-Aspirin ReInfarction Study. Part II. Secondary coronary prevention with persantin and aspirin. *J Am Coll Cardiol* 1986;7(2):251–269.
64. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR et al. Effect of dipyridamole and aspirin on late vein-graft patency after coronary bypass operations. *N Engl J Med* 1984;310(4):209–214.
65. Lembo NJ, Black AJ, Roubin GS et al. Effect of pretreatment with aspirin versus aspirin plus dipyridamole on frequency and type of acute complications of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1990;65(7):422–426.
66. De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al. Parenteral anticoagulants in heart disease: current status and perspectives (Section II). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost* 2013;109:769–786.
67. Cohen M, Antman EM, Gurfinkel EP, Radley D. Enoxaparin in unstable angina non-ST-segment elevation myocardial infarction: treatment benefits in prespecified subgroups. *J Thromb Thrombolysis* 2001;12:199–206.
68. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011;378:693–703.
69. Montalescot G, White HD, Gallo R et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1006–1017.
70. Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G et al. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. *Eur Heart J* 2008;29:1827–1833.
71. Armstrong PW, Chang WC, Wallentin L et al. Efficacy and safety of unfractionated heparin versus enoxaparin: a pooled analysis of ASSENT-3 and -3 PLUS data. *CMAJ* 2006;174:1421–1426.

72. Thomas D, Giugliano RP. ExTRACT-TIMI 25 in perspective: key lessons regarding enoxaparin as an adjunct to fibrinolytic therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2009;27:1–10.
73. Schiele F. Fondaparinux and acute coronary syndromes: update on the OASIS 5–6 studies. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:179–187.
74. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464–1476.
75. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009;30:655–661.
76. Roffi M, Patrono C, Collet J-P et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315.
77. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519–1530.
78. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;359(7):688–696.
79. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358(21):2218–2230.
80. Steg PG, van 't Hof A, Hamm CW et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med* 2013;369(23):2207–2217.
81. Shahzad A, Kemp I, Mars C et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:1849–1858.
82. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289(7):853–863.
83. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355(21):2203–2216.
84. Lopes RD, Alexander KP, Manoukian SV et al. Advanced age, antithrombotic strategy, and bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(12):1021–1030.
85. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S et al. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011;365(21):1980–1989.
86. Nairooz R, Sardar P, Amin H et al. Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Bivalirudin Versus Heparin Plus Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2014;114(2):250–259.
87. Navarese EP, Schulze V, Andreotti F et al. Comprehensive meta-analysis of safety and efficacy of bivalirudin versus heparin with or without routine glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8(1 Pt B):201–213.
88. Hutten BA, Lensing AW, Kraaijenhagen RA, Prins MH. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging* 1999;14:303–312.

89. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867.
90. Garcia D, Regan S, Crowther M et al. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest*. 2005 Jun;127(6):2049–2056.
91. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:2689–2696.
92. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.
93. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116–1127.
94. Eriksson B, Dahl O, Rosencher N et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949–956.
95. Eriksson B, Dahl O, Rosencher N et al. Oral dabigatran etexilate versus subcutaneous enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178–2185.
96. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
97. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ 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;123:2363–2372.
98. Huisman MV, Lip GY, Diener HC et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012;107:838–847.
99. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129:961–970.
100. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation*, published online October 30, 2014, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061.
101. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342–2352.
102. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129(7):764–772.
103. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract* 2010;64:956–967.
104. Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost* 2011;105:444–453.
105. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011;365:883–891.

106. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D 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;32:2387–2394.
107. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499–2510.
108. Buller HR, Prins MH, Lensin AW et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287–1297.
109. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366(1):9–19.
110. Экспертный совет: М. Я. Руда, А. Л. Сыркин, Е. П. Панченко, И. С. Явелов, О. В. Аверков, Р. М. Шахнович, А. Л. Комаров. Резюме совета экспертов, посвящённого обсуждению значения препарата ривароксабан в лечении больных, переживших острый коронарный синдром. *Атеротромбоз* 2015;2:86–94.
111. Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94:257–264.
112. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Eng J Med* 2011;365:981–992.
113. Halvorsen S, Atar D, Yang H 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;35:1864–1872.
114. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821–2830.
115. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011;364:806–817.
116. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc* 2014 May; 62(5):857–864.
117. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799–808.
118. Alexander JH, Lopes RD, James S et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365(8):699–708.
119. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343(8893):311–322.
120. Verheugt FW. The early risk of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: incidence, mechanisms and possible prevention. *J Cardiovasc Risk* 1998;5(2):103–108.
121. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361(9351):13–20.
122. de Boer MJ, Ottervanger JP, van 't Hof AW et al. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(11):1723–1728.
123. Bueno H, Betriu A, Heras M et al. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J* 2011;32(1):51–60.

124. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368(15):1379–1387.
125. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1607–1621.
126. White HD, Braunwald E, Murphy SA et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J* 2007;28(9):1066–1071.
127. Thomas D, Giugliano RP. ExTRACT-TIMI 25 in perspective: key lessons regarding enoxaparin as an adjunct to fibrinolytic therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2009;27(1):1–10.
128. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология* 2010;4(1):4–37.
129. Meyer G, Vicaut E, Danays T et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370(15):1402–1411.
130. Fried LP, Ferrucci L, Darer J et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59(3):255–263.
131. Bales CW, Ritchie CS. Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. *Annu Rev Nutr* 2002;22:309–323.
132. Hubbard RE, Andrew MK, Rockwood K. Effect of parental age at birth on the accumulation of deficits, frailty and survival in older adults. *Age Ageing* 2009;38:380–385.
133. Walston J, McBurnie MA, Newman A et al.; Cardiovascular Health Study. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002 Nov 11;162(20):2333–2341.
134. Bajorek BV, Krass I, Ogle SJ et al. Optimizing the use of antithrombotic therapy for atrial fibrillation in older people: a pharmacist-led multidisciplinary intervention. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1912–1920.
135. Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation: physicians' fears often unfounded. *Arch Intern Med* 2003;163:1580–1586.
136. Perera V, Bajorek BV, Matthews S et al. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age Ageing* 2009;38(2):156–162.
137. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: 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 Steering Committee and Investigators Stroke* 2014;45(5):1304–1312.
138. Cao L, Pokorney SD, Hayden K et al. Cognitive Function: Is There More to Anticoagulation in Atrial Fibrillation Than Stroke? *J Am Heart Assoc* 2015;4(8):e001573.
139. Horstmann S, Rizos T, Saribas M et al. Cognitive impairment is not a predictor of failure to adhere to anticoagulation of stroke patients with atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2015;39(5-6):325–331.
140. Tavassoli N, Perrin A, Bérard E et al. Factors associated with under treatment of atrial fibrillation in geriatric outpatients with Alzheimer disease. *REAL.FR Group. Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13(6):425–433.

141. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). *Eur Heart J* 2012;33(21):2719–2747.
142. January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130(23):2071–2104.
143. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al.; Advisors: Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; Aug 31.
144. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP et al. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (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 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(9):891–900.
145. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. ROCKET AF Investigators. *N Engl J Med* 2011;365(10):883–891.
146. Westenbrink BD, Alings M, Connolly SJ et al. Anemia predicts thromboembolic events, bleeding complications and mortality in patients with atrial fibrillation: insights from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost* 2015;13(5):699–707.
147. Yamada Y, Eto M, Yamamoto H et al. Gastrointestinal hemorrhage and antithrombotic drug use in geriatric patients. *Geriatr Gerontol Int* 2012;12(4):751–752.
148. Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology* 2014;147(4):784–792.
149. Jia B, Lynn HS, Rong F, Zhang W. Meta-analysis of efficacy and safety of the new anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;64(4):368–374.
150. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383(9921):955–962.
151. Abraham NS, Castillo DL. Novel anticoagulants: bleeding risk and management strategies. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29(6):676–683.
152. Holster IL, Hunfeld NG, Kuipers EJ et al. On the treatment of new oral anticoagulant-associated gastrointestinal hemorrhage. *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22(2):229–231.
153. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.
154. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107–1115.
155. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:319–327.
156. Steg PG, Huber K, Andreotti F et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32:1854–1864.
157. Flynn R, Doney A. Antithrombotic medicines following intracerebral haemorrhage: where's the evidence? *Ther Adv Drug Saf* 2011;2:205–211.

158. Andreotti F, Crea F. Defining the role of left atrial appendage closure in atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:79–82.