

Рациональная
Фармакотерапия
в Кардиологии
2020;16(6):984-993

Применение пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с гериатрическими синдромами: что нового?

Наталья Михайловна Воробьева, Ольга Николаевна Ткачева

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

16 (6)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов



ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

2020



**Доклинические проявления атеросклероза
и параметры костной прочности у женщин**

**Speckle-tracking эхокардиография в оценке
ремоделирования левого желудочка при
инфаркте миокарда**

**Фибрилляция предсердий в клинической практике:
коморбидность, лечение и исходы**

**Ассоциация курения с показателями структуры и функции
сосудов у мужчин**

**Контраст-индуцированная нефропатия у пациентов старческого
возраста с острым коронарным синдромом**

Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы

**Региональные особенности госпитализаций и обращений за
амбулаторной медицинской помощью при артериальной гипертонии**

**Популяционная профилактика сердечно-сосудистых
заболеваний и потребление соли**

**Участие в рандомизированных контролируемых исследованиях
и приверженность к лечению у кардиологических пациентов**

**Пероральные антикоагулянты у пожилых пациентов
с гериатрическими синдромами**

**Тромботическое поражение легочного сосудистого русла
у больных после ТЭЛА**

Представлен в Scopus, Web of Science, EMBASE, DOAJ, Index Copernicus,
Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного цитирования



www.rpcardio.com

РФК

Применение пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с гериатрическими синдромами: что нового?

Наталья Михайловна Воробьева*,
Ольга Николаевна Ткачева

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

В обзорной статье обсуждаются вопросы применения пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с гериатрическими синдромами, такими как синдром старческой астении, падения и высокий риск падений, деменция, полиморбидность, полипрагмазия. Рассмотрена доказательная база по использованию антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в возрасте ≥ 75 , ≥ 80 , ≥ 85 и ≥ 90 лет, у пациентов с фибрилляцией предсердий и различными гериатрическими синдромами, а также у пожилых пациентов с венозными тромбозомболическими осложнениями и синдромом «хрупкости». Результаты подавляющего большинства исследований указывают на значительные преимущества прямых пероральных антикоагулянтов (дабигатрана, ривароксабана, апиксабана и эдоксабана) над антагонистом витамина К варфарином у пожилых пациентов с гериатрическими синдромами. Также представлена обновленная версия консенсусного документа FORTA, целью которого является оптимизация назначения лекарственных средств пожилым людям. По мнению экспертов FORTA, апиксaban имеет класс безопасности FORTA-A и является наиболее безопасным пероральным антикоагулянтом для пожилых пациентов.

Ключевые слова: пожилой пациент, гериатрический синдром, пероральные антикоагулянты, фибрилляция предсердий, старческая астения, венозные тромбозомболические осложнения.

Для цитирования: Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Применение пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с гериатрическими синдромами: что нового? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):984-993. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-03.

The Oral Anticoagulants Administration in Elderly Patients with Geriatric Syndromes: What's New?

Natalya M. Vorobyeva*, Olga N. Tkacheva

Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology Pervaya Leonova ul. 16, Moscow, 129226 Russia

The administration of oral anticoagulants in elderly patients with geriatric syndromes such as senile asthenia syndrome, falls and high risk of falls, dementia, polymorbidity, polypharmacy are discussed in the article. The evidence base for the anticoagulants taking in patients with atrial fibrillation aged ≥ 75 , ≥ 80 , ≥ 85 and ≥ 90 years, in patients with atrial fibrillation and various geriatric syndromes, as well as in elderly patients with venous thromboembolic complications and frailty syndrome is presented. Most studies indicate significant advantages of direct oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban) over the vitamin K antagonist warfarin in elderly patients with geriatric syndromes. An updated version of the FORTA consensus document, which aims to optimize the prescription of medicines for the elderly, is also presented. Apixaban has a FORTA-A safety class and is the safest oral anticoagulant in elderly patients.

Key words: elderly patient, geriatric syndrome, oral anticoagulants, atrial fibrillation, senile asthenia, venous thromboembolic complications.

For citation: Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. The Oral Anticoagulants Administration in Elderly Patients with Geriatric Syndromes: What's New? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):984-993. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-03.

Received / Поступила: 01.12.2020

Accepted / Принята в печать: 02.12.2020

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
natalyavorobjeva@mail.ru

Введение

В последние несколько лет во всем мире отмечается значительный рост численности населения пожилого и старческого возраста и увеличение ожидаемой продолжительности жизни [1]. Пожилые пациенты чаще обращаются за медицинской помощью, поскольку с возрастом не только увеличивается распространенность хронических неинфекционных заболеваний, но и возникают различные гериатрические синдромы (ГС), наличие которых ухудшает качество жизни, повышает риск функциональных нарушений и неблагоприятных исходов (смерти, повторных госпитализаций, зависимости от посторонней помощи, потребности в долгосрочном уходе). В отличие от традиционного клинического синдрома, ГС не считается проявлением патологии одного органа или системы, а отражает комплекс изменений в нескольких системах организма. При этом возникновение одного ГС повышает риск развития других гериатрических синдромов. К ГС относят синдром старческой астении или «хрупкости», деменцию, делирий, депрессию, саркопению, мальнутрицию, снижение мобильности, недержание мочи и кала, сенсорные дефициты, ортостатическую гипотензию, частые падения, хронический болевой синдром и ряд других.

Помимо ухудшения прогноза и качества жизни пожилых людей, ГС могут оказывать негативное влияние на эффективность и безопасность лекарственной терапии, что особенно актуально для пожилых пациентов, получающих антикоагулянты, поскольку возраст является независимым фактором риска как тромбоза (инсульта, смерти), так и кровотечения (особенно внутричерепного и желудочно-кишечного). Распространенность ГС, равно как и хронических заболеваний, например, фибрилляции предсердий (ФП) и венозных тромбозэмболических осложнений (ВТЭО), являющихся наиболее частыми показаниями для назначения антикоагулянтов, с возрастом также существенно увеличивается, в результате чего лица пожилого возраста представляют собой достаточно «сложную» категорию пациентов, при лечении которых могут возникать серьезные проблемы.

Так, нередко врачи без должных на то оснований воздерживаются от назначения антикоагулянтов пожилым пациентам с синдромом старческой астении, частыми падениями или деменцией, опасаясь развития побочных эффектов, или необоснованно назначают таким пациентам сниженные дозы препаратов, что отрицательно сказывается на эффективности лечения. Например, в американском наблюдательном исследовании [2] с участием 779 пациентов с ФП в возрасте ≥ 65 лет (средний возраст 80 лет) оценили распространенность пяти ГС и их влияние на частоту назначения антикоагулянтов. Один или более ГС обнаружили у 82% больных, распространенность ГС была следующей: падения за предшествовавшие 2 года – 49%, базовая зависимость в повседневной жизни – 38%, инструментальная зависимость в повседневной жизни – 42%, когнитивные нарушения – 37%, недержание

мочи – 43%. Практически все (97%) участники исследования имели показания для лечения антикоагулянтами, однако частота их назначения составила лишь 65%, т.е. каждый третий пациент не получал антикоагулянтную терапию даже при наличии показаний. С увеличением количества ГС частота назначения антикоагулянтов снижалась в среднем на 3,7% на каждый дополнительный ГС. Реже всего антикоагулянты назначали пациентам с базовой и инструментальной зависимостью в повседневной жизни и деменцией. Между тем исследования показали, что именно «уязвимые», «ослабленные» пожилые пациенты с ФП имеют более высокий риск инсульта (без значимого повышения риска кровотечения) и в большей степени извлекают выгоду от назначения антикоагулянтов, чем лица более молодого возраста.

В соответствии с клиническими рекомендациями перед назначением антикоагулянтов пациентам с неклапанной ФП следует оценить риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, который зависит от возраста, пола и наличия ряда заболеваний: артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, сахарного диабета, инсульта или инфаркта миокарда в анамнезе и др. Для определения риска кровотечений предлагается использовать шкалу HAS-BLED, а также выявлять модифицируемые и потенциально модифицируемые факторы риска кровотечений для их коррекции [3]. Наличие ГС при оценке риска инсульта и кровотечений до недавнего времени не учитывалось, однако осенью 2020 г. в обновленных рекомендациях Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению ФП [3] представлены модифицированные шкалы CHA₂DS₂-VASc (табл. 1), HAS-BLED (табл. 2) и перечень факторов риска кровотечений (табл. 3), в которые включили некоторые ГС. Так, в шкале HAS-BLED теперь учитывается статус «хрупкости»; когнитивные нарушения и деменция рассматриваются как немодифицируемый фактор риска кровотечений, а синдром «хрупкости» и высокий риск падений – как потенциально модифицируемые факторы.

Выделяют 2 группы пероральных антикоагулянтов: антагонисты витамина К (АВК), наиболее известным представителем которых является варфарин, и так называемые «не-АВК» или пероральные антикоагулянты прямого действия (direct oral anticoagulants; ПОАК). К ним относят 4 препарата: ингибитор тромбина дабигатрана этексилат (далее – дабигатран) и ингибиторы фактора Ха ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (последний в нашей стране пока не зарегистрирован).

Пожилкой и «очень пожилой» возраст

Возможности использования ПОАК при неклапанной ФП были изучены в четырех рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) III фазы: дабигатран – в RE-LY [4], ривароксабан – в ROCKET-AF [5], апиксабан – в ARISTOTLE [6], эдоксабан – в ENGAGE-AF TIMI 48 [7], в которых каждый из ПОАК сравнили с варфарином. Оказалось, что эффективность ПОАК в пре-

Table 1. CHA₂DS₂-VASc scale for assessing the risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation [3]

Таблица 1. Шкала CHA₂DS₂-VASc для оценки риска инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий [3]

| Фактор риска | Баллы |
|--|--------------|
| Клинические симптомы ХСН; объективно подтвержденная умеренная или тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ (в т.ч. бессимптомная); гипертрофическая кардиомиопатия | 1 |
| Артериальная гипертензия или прием антигипертензивных препаратов | 1 |
| Возраст ≥75 лет | 2 |
| Сахарный диабет 1 и 2 типа (глюкоза крови натощак ≥7,0 ммоль/л, или прием пероральных сахароснижающих препаратов, или инсулинотерапия) | 1 |
| Инсульт, транзиторная ишемическая атака или тромбэмболии в анамнезе | 2 |
| Сердечно-сосудистые заболевания (ангиографически подтвержденная ИБС; инфаркт миокарда в анамнезе; клинически значимый атеросклероз периферических артерий; атеросклеротические бляшки в аорте) | 1 |
| Возраст 65-74 года | 1 |
| Женский пол | 1 |
| Максимально возможная сумма баллов | 9 |

Риск инсульта оценивается по сумме баллов: 0 баллов – низкий риск; 1 балл – средний риск; ≥2 балла – высокий риск
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, ИБС – ишемическая болезнь сердца

Table 2. HAS-BLED scale for assessing the risk of bleeding in nonvalvular atrial fibrillation [3]

Таблица 2. Шкала HAS-BLED для оценки риска кровотечений при неклапанной фибрилляции предсердий [3]

| Фактор риска | Баллы |
|--|--------------|
| Неконтролируемая артериальная гипертензия (САД>160 мм рт. ст.) | 1 |
| Нарушенная функция печени (цирроз; повышение билирубина >2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышением АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы >3 раз от верхней границы нормы) | 1 |
| Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация, сывороточный креатинин >200 мкмоль/л) | 1 |
| Ишемический или геморрагический ^a инсульт в анамнезе | 1 |
| Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (большое кровотечение в анамнезе; анемия; тяжелая тромбоцитопения) | 1 |
| Лабильное МНО (<60% времени в терапевтическом диапазоне) у пациентов, получающих варфарин ^b | 1 |
| Возраст >65 лет или «хрупкий» пациент | 1 |
| Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (НПВП, антиагреганты) | 1 |
| Злоупотребление алкоголем («запой» или >14 ед/нед) | 1 |
| Максимально возможная сумма баллов | 9 |

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

^a геморрагический инсульт также оценивается в 1 балл по критерию «кровотечение в анамнезе»

^b у пациентов, не получающих варфарин, оценивается в 0 баллов

САД – систолическое артериальное давление, АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза, АЛТ – аланиновая аминотрансфераза, МНО – международное нормализованное отношение, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Table 3. Risk factors for bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation [3]
Таблица 3. Факторы риска кровотечений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [3]

| |
|---|
| Немодифицируемые ФР |
| Возраст >65 лет |
| Большое кровотечение в анамнезе |
| Тяжелое нарушение функции почек (трансплантация почки или гемодиализ) |
| Тяжелое нарушение функции печени (цирроз) |
| Онкологическое заболевание |
| Генетические факторы (в т. ч. полиморфизмы гена CYP2C9) |
| Инсульт в анамнезе |
| Сахарный диабет 1 или 2 типа |
| Когнитивные нарушения/деменция |
| Потенциально модифицируемые ФР |
| Синдром «хрупкости» и/или высокий риск падений |
| Анемия |
| Снижение количества или нарушение функции тромбоцитов |
| Нарушение функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин) |
| Контроль уровня антикоагуляции на терапии АВК ^а |
| Модифицируемые ФР |
| Артериальная гипертензия/повышенное систолическое АД |
| Сопутствующий прием антиагрегантов/НПВП |
| Злоупотребление алкоголем |
| Отсутствие приверженности к антикоагулянтной терапии |
| Опасные профессии/увлечения |
| Терапия «моста» с гепарином Лабильное МНО ^б |
| Ошибки при назначении антикоагулянта и/или выборе дозы |

^а стратегии контроля: более частый контроль МНО, специальные антикоагулянтные клиники, обучение пациентов

^б у пациентов, получающих АВК

ФР – фактор риска, АД – артериальное давление, АВК – антагонисты витамина К, МНО – международное нормализованное отношение, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

дотвращении инсульта и/или системных эмболий (СЭ) либо не уступает, либо превосходит таковую варфарина, а риск большого кровотечения сопоставим или ниже, чем при лечении варфарином. При этом все ПОАК значимо снижали риск геморрагического инсульта и внутримозгового кровоизлияния. В каждом из РКИ участвовало достаточное количество пожилых (≥ 75 лет) пациентов, доля которых варьировала от 31% до 44% от общего числа участников, а суммарная численность превысила 27000 человек. В каждом исследовании исходно был запланирован и выполнен анализ эффективности и безопасности ПОАК в зависимости от возраста (анализ подгрупп у пациентов <75 и ≥ 75 лет).

В 2020 г. опубликованы результаты крупного метаанализа [8], объединившего 6 субанализов РКИ и 6 наблюдательных исследований реальной клинической практики (РКП), в которых у пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет лечение ПОАК сравнили с варфарином. У пожилых пациентов, получавших

ПОАК, риск инсульта/СЭ оказался ниже на 17% (относительный риск [ОР] 0,83; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,740-0,94), смерти от всех причин – на 23% (ОР 0,77; 95%ДИ 0,65-0,92) при сопоставимом с варфарином риске большого кровотечения (ОР 0,93; 95%ДИ 0,861-1,01). При этом риск большого кровотечения при применении дабигатрана и ривароксабана был схожим с таковым варфарина (ОР 1,00; 95%ДИ 0,92-1,09), а при лечении апиксабаном и эдоксабаном – значительно ниже, чем при использовании варфарина (ОР 0,77; 95%ДИ 0,65-0,91). Кроме того, терапия ПОАК ассоциировалась со снижением риска внутрисерепного кровотечения на 42% (ОР 0,58; 95%ДИ 0,50-0,67) и с подобным риском желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) (ОР 1,17; 95%ДИ 0,99-1,38) по сравнению с варфарином. Риск ЖКК оказался выше при лечении дабигатраном, ривароксабаном и эдоксабаном (ОР 1,28; 95%ДИ 1,13-1,46), тогда как у пациентов, принимавших апиксабан, он был сопоставим с таковым у варфарина (ОР 0,78; 95%ДИ 0,54-1,13).

Кроме того, в данный мета-анализ дополнительно включили субанализы 7 наблюдательных когортных исследований РКП за 2018-2019 гг. у «очень пожилых» пациентов с ФП, из них четыре исследования выполнили у пациентов в возрасте ≥ 80 лет [9-12], два – у пациентов ≥ 85 лет [13, 14] и одно – у больных ≥ 90 лет [15]. В мета-анализе этих 7 исследований получены такие же результаты в отношении сравнительной эффективности ПОАК и варфарина, как и в основном мета-анализе, в то время как риск кровотечения у «очень пожилых» пациентов, получавших ПОАК, оказался ниже на 8% (ОР 0,92; 95%ДИ 0,84-0,998), чем у принимавших варфарин.

В корейском ретроспективном наблюдательном когортном исследовании РКП [16] участвовали 24659 пациентов с ФП в возрасте ≥ 80 лет, которые принимали ПОАК (n=20573) или варфарин (n=4086). У пациентов, получавших ПОАК, риск ишемического инсульта был ниже на 26% (ОР 0,74; 95%ДИ 0,62-0,89) с тенденцией к снижению риска большого кровотечения на 17% (ОР 0,83; 95%ДИ 0,69-1,01) и ЖКК – на 18% (ОР 0,82; 95%ДИ 0,66-1,02) по сравнению с леченными варфарином. Риск внутрисерепного кровотечения оказался схожим (ОР 0,87; 95%ДИ 0,59-1,33). В целом терапия ПОАК ассоциировалась со снижением риска событий комбинированной конечной точки (ишемический инсульт+большое кровотечение) на 22% (ОР 0,78; 95%ДИ 0,69-0,90). Парное сравнение каждого из ПОАК с варфарином показало, что терапия дабигатраном, апиксабаном и эдоксабаном сопровождалась снижением риска ишемического инсульта, а апиксабаном – большого и желудочно-кишечного кровотечения. Помимо этого, у пациентов, принимавших апиксабан и эдоксабан, был ниже риск неблагоприятных событий комбинированной конечной точки.

Среди участников исследования оказалось 2142 пациента в возрасте ≥ 90 лет (8,7% от общего количества больных), 357 из которых получали варфарин, 1785 – один из ПОАК. В подгруппе пациентов ≥ 90 лет терапия ПОАК

не обнаружила превосходства над варфарином: риски ишемического инсульта (ОР 1,34; 95%ДИ 0,57-3,14), внутричерепного кровотечения (ОР 1,23; 95%ДИ 0,28-5,43), ЖКК (ОР 1,18; 95%ДИ 0,50-2,80), большого кровотечения (ОР 1,17; 95%ДИ 0,56-2,48) и комбинированной конечной точки (ОР 1,20; 95%ДИ 0,69-2,12) оказались сопоставимыми. В испанское ретроспективное многоцентровое исследование РКП [17] включили 1750 пациентов с ФП в возрасте ≥ 90 лет, среди которых 41% принимали ПОАК, 29% – варфарин, а 30% больных не получали антикоагулянтную терапию. Длительность наблюдения составила $23,6 \pm 6,6$ мес, в течение которого умерли 988 пациентов (56,5%), у 180 человек (10,3%) зарегистрировали тромбоземболические события, у 186 (10,6%) – большое кровотечение. По сравнению с отсутствием антикоагулянтной терапии лечение ПОАК было связано со снижением риска событий комбинированной конечной точки (инсульт/СЭ, тромбоземболия легочной артерии и смерть) на 25% (ОР 0,75; 95%ДИ 0,61-0,92), но с тенденцией к повышению риска большого кровотечения (ОР 1,43; 95%ДИ 0,97-2,13). Напротив, лечение варфарином не только не обнаружило преимуществ по эффективности над отсутствием антикоагулянтной терапии (ОР для комбинированной конечной точки 0,87; 95%ДИ 0,72-1,05), но и сопровождалось увеличением риска большого кровотечения на 94% (ОР 1,94; 95%ДИ 1,31-2,88) и внутричерепного кровотечения – в 4,4 раза (ОР 4,43; 95%ДИ 1,48-13,31).

Еще в одном исследовании [18] проанализировали, до какого возраста пожилые пациенты получают выгоду от назначения антикоагулянтов по сравнению с отсутствием антикоагулянтной терапии. Было показано, что при лечении варфарином чистая клиническая выгода сохраняется до 87-летнего возраста, тогда как при использовании апиксабана – до 92-летнего возраста.

Полиморбидность

Одной из клинических особенностей, свойственных пожилым пациентам, считается полиморбидность, т.е. наличие ≥ 3 сопутствующих заболеваний, некоторые из них одновременно являются факторами риска инсульта и/или кровотечений. Полиморбидность тесно взаимосвязана с полипрагмазией (одномоментным назначением пациенту ≥ 5 наименований лекарственных препаратов) и синдромом старческой астении. Полипрагмазия, в свою очередь, неизбежно сопровождается межлекарственными взаимодействиями, которые могут стать причиной снижения эффективности лечения и развития побочных эффектов.

К сожалению, данные РКИ по оценке эффективности и безопасности антикоагулянтов у пациентов с полиморбидностью очень ограничены. Из четырех РКИ, выполненных у больных ФП, только в одном исследовании (ARISTOTLE) был выполнен субанализ у пациентов с полиморбидностью [19], в который включили 16800 пациентов в возрасте ≥ 55 лет. В зависимости от исходного

количества сопутствующих заболеваний пациентов распределили на 3 подгруппы: 1) нет полиморбидности (0-2 сопутствующих заболевания; n=6087); 2) умеренная полиморбидность (3-5 сопутствующих заболеваний; n=8491); 3) высокая полиморбидность (≥ 6 сопутствующих заболеваний; n=2222), т.е. умеренная или высокая полиморбидность имела место у 64% пациентов с ФП. Результаты показали, что с увеличением количества сопутствующих заболеваний возрастала и частота неблагоприятных исходов, однако эффективность и безопасность апиксабана не зависели от количества сопутствующих заболеваний. Так, например, по сравнению с варфарином риск большого кровотечения в группе апиксабана был ниже на 42% у пациентов с одним сопутствующим заболеванием (ОР 0,58; 95%ДИ 0,45-0,75), на 34% – с умеренной полиморбидностью (ОР 0,66; 95%ДИ 0,56-0,77), на 22% – с высокой полиморбидностью (ОР 0,78; 95%ДИ 0,64-0,97).

Полипрагмазия

Полипрагмазия – одна из ведущих проблем в гериатрической практике, поскольку при лечении пожилых людей часто возникают серьезные побочные эффекты из-за возрастных физиологических изменений организма и непрогнозируемых межлекарственных взаимодействий. Как и в ситуации с полиморбидностью, эффективность и безопасность антикоагулянтов у пациентов с полипрагмазией изучены недостаточно. Анализ подгрупп у пациентов с ФП и полипрагмазией был выполнен всего в двух РКИ – ARISTOTLE [20] и ROCKET AF [21].

В субанализ исследования ARISTOTLE [20] включили 18201 пациента с ФП, из которых 13932 человека (76,5%) принимали ≥ 5 лекарственных средств (ЛС). В зависимости от количества препаратов пациентов распределили на 3 подгруппы: 1) 0-5 ЛС (n=6943); 2) 6-8 ЛС (n=6502); 3) ≥ 9 ЛС (n=4756). Терапия апиксабаном не уступала по эффективности варфарину в отношении риска инсульта/СЭ и смерти от всех причин у пациентов с любым количеством ЛС, но ассоциировалась со снижением риска большого кровотечения на 50% у пациентов, принимавших 0-5 ЛС (ОР 0,50; 95%ДИ 0,38-0,66), и на 28% – у получавших 6-8 ЛС (ОР 0,72; 95%ДИ 0,56-0,91). По сравнению с варфарином применение апиксабана у пациентов с 6-8 и ≥ 9 ЛС сопровождалось снижением риска внутрисердечного кровотечения и аналогичным риском ЖКК.

В субанализ исследования ROCKET AF [21] включили 14264 пациента с ФП, из которых 98% дополнительно принимали как минимум одно ЛС. В зависимости от количества препаратов пациентов распределили на 3 подгруппы: 1) 0-4 ЛС (n=5101); 2) 5-9 ЛС (n=7298); 3) ≥ 10 ЛС (n=1865). Ривароксабан сохранял свою эффективность у пациентов с любым количеством ЛС, тогда как его влияние на риск большого кровотечения различалось в зависимости от количества ЛС: у пациентов с 0-4 ЛС ривароксабан снижал риск на 29% (ОР 0,71; 95%ДИ 0,52-0,95); у пациентов с 5-9 ЛС – увеличивал риск

на 23% (ОР 1,23; 95%ДИ 1,011,49); у пациентов с ≥ 10 ЛС риск был сопоставим с таковым варфарина (ОР 1,17; 95%ДИ 0,87-1,56).

Объединенные данные этих субанализов включили в два мета-анализа [22, 23], результаты которых подтвердили, что у пациентов с ФП и полипрагмазией (≥ 5 ЛС) терапия ПОАК превосходит варфарин по эффективности и ассоциируется со снижением риска инсульта/СЭ и смерти от всех причин при сопоставимом с варфарином риске большого кровотечения.

Падения и высокий риск падений

Почти треть людей в возрасте ≥ 65 лет и половина лиц старше 80 лет падают, по крайней мере, 1 раз в год. При этом падения в анамнезе не являются независимым предиктором кровотечений на фоне приема антикоагулянтов. У пациентов с падениями или высоким риском падений риск тромбоза преобладает над риском кровотечений. Было подсчитано, что для того, чтобы риск геморрагического инсульта превысил выгоду от назначения варфарина, пациент должен упасть 295 раз в течение года [24]. Поэтому частые падения не являются основанием для отказа от назначения антикоагулянтов, 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 прием витамина D).

В рамках двух РКИ с ПОАК при ФП был выполнен субанализ у пациентов с падениями в анамнезе. В исследовании ARISTOTLE [25] оказалось 753 пациента с падениями за предшествующий год. Пациенты с падениями в анамнезе были старше, среди них было больше женщин, у них была выше распространенность цереброваскулярной болезни, деменции, депрессии, сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, остеопороза и переломов в прошлом, а также больше сумма баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, чем у пациентов без падений в анамнезе. В целом эффективность и безопасность апиксабана и варфарина у пациентов с падениями в анамнезе оказались сопоставимыми, однако апиксабан обнаружил преимущества над варфарином в снижении риска любого кровотечения на 35% (ОР 0,65; 95%ДИ 0,520,81) и внутричерепного кровотечения – на 81% (ОР 0,19; 95%ДИ 0,04-0,88).

В исследовании ENGAGE-AF TIMI 48 [26] 900 больных ФП (4,3%) имели высокий риск падений. Они были в среднем на 5 лет старше (77 против 72 лет; $p < 0,001$), у них была выше частота ишемической болезни сердца, сахарного диабета и инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе. Эффективность и безопасность эдоксабана в целом были сопоставимы с таковыми варфарина, но лечение эдоксабаном привело к большему абсолютному снижению риска тяжелых кровотечений и смерти от всех причин.

Учитывая, что по сравнению с варфарином терапия ПОАК ассоциируется с меньшим риском внутричерепного кровотечения (снижение риска на 33-69% в зависимости от препарата), в т. ч. посттравматического, пациентам с высоким риском падений и падениями в анамнезе предпочтительнее назначать ПОАК.

Синдром старческой астении

У пожилых людей нередко возникает синдром старческой астении, который тесно связан с полиморбидностью и другими ГС, и оказывает значительное влияние на тактику лечения. Старческая астения или «хрупкость» (англ. frailty – «хрупкость») – это ведущий ГС, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости пожилого человека к воздействию эндо экзогенных факторов и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [27].

Наличие старческой астении ассоциируется с увеличением риска как тромбоза, так и кровотечения [28], однако исследования показали, что у «хрупких» пациентов риск тромбоза и смерти все же преобладает над риском кровотечения [29-31]. Тем не менее, «хрупкие» пациенты значительно реже «нехрупких» получают антикоагулянты, даже при отсутствии явных противопоказаний. Более того, синдром старческой астении является одной из самых существенных причин отказа от их назначения. Так, например, в одной из работ [32] у больных ФП пожилой возраст сам по себе снижал вероятность назначения антикоагулянтов всего на 2% (ОР 0,98; 95%ДИ 0,97-0,98; $p<0,001$), высокий риск кровотечений – на 15% (ОР 0,85; 95%ДИ 0,740,97; $p=0,02$), тогда как присутствие старческой астении – на 23% (ОР 0,77; 95%ДИ 0,70-0,85; $p<0,001$).

Однако наличие синдрома старческой астении не является противопоказанием для назначения антикоагулянтов и основанием для снижения их дозы, но требует более строгого контроля над терапией и модификации факторов риска геморрагических осложнений. В 2020 г. опубликованы первые российские клинические рекомендации «Старческая астения» [27,33], которые регламентируют назначение оральных антикоагулянтов пожилым пациентам с клапанной ФП и синдромом старческой астении (уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств 1). Важно также понимать, что синдром старческой астении потенциально обратим, поэтому таким пациентам необходимо проводить мероприятия по коррекции этого синдрома и других ассоциированных с ним ГС.

К сожалению, в РКИ с ПОАК у больных ФП информация о «хрупких» пациентах не представлена; субанализ у этой категории пациентов не проводился. Имеющиеся данные о применении ПОАК у «хрупких» пациентов с ФП получены в единичных исследованиях РКП.

В ретроспективном исследовании В.К. Martinez и соавт. [34] участвовали «хрупкие» пациенты с ФП в возрасте ≥ 65 лет, не получавшие пероральные антикоагулянты в предшествующие 12 мес. Для выявления старческой астении использовали диагностический алгоритм Johns Hopkins Claims-based Frailty Indicator с пороговым значением индекса «хрупкости» $\geq 0,20$. Больным назначали либо варфарин, либо один из трех ПОАК, при этом каждому пациенту из группы дабигатрана ($n=1350$), ривароксабана ($n=2635$) и апиксабана ($n=1392$) была подобрана соответствующая «пара» из группы варфарина, т.е. использовали метод псевдорандомизации. Через 2 года наблюдения только терапия ривароксабаном сопровождалась значимым снижением риска инсульта/СЭ на 32% (ОР 0,68; 95%ДИ 0,49-0,95) и ишемического инсульта на 31% (ОР 0,69; 95%ДИ 0,48-0,99) при сопоставимом с варфарином риске большого кровотечения (ОР 1,04; 95%ДИ 0,81-1,32) и геморрагического инсульта (ОР 0,74; 95%ДИ 0,31-1,75). Апиксабан и дабигатран продемонстрировали сопоставимую с варфарином эффективность и безопасность.

В 2020 г. опубликованы результаты крупного наблюдательного ретроспективного исследования [35] с участием «хрупких» пациентов с ФП, ранее не получавших антикоагулянты. Как и в исследовании В.К. Martinez и соавт. [34], для выявления старческой астении использовали диагностический алгоритм Johns Hopkins Claims-based Frailty Indicator с пороговым значением индекса «хрупкости» $\geq 0,20$. Назначали как стандартные (апиксабан 5 мг 2 р/сут, дабигатран 150 мг 2 р/сут, ривароксабан 20 мг 1 р/сут), так и сниженные (апиксабан 2,5 мг 2 р/сут, дабигатран 75 мг 2 р/сут, ривароксабан 15 или 10 мг 1 р/сут) дозы ПОАК. Среди 404798 участников в возрасте ≥ 65 лет было выявлено 150487 «хрупких» пациентов (средний возраст 83-84 года), из них 23,8% получали апиксабан, 6,2% – дабигатран, 28% – ривароксабан и 42% – варфарин. По методу псевдорандомизации подобрали соответствующие пары пациентов: апиксабан-варфарин ($n=34594$), дабигатран-варфарин ($n=9263$), ривароксабан-варфарин ($n=39898$), апиксабан-дабигатран ($n=9170$), апиксабан-ривароксабан ($n=34138$) и дабигатран-ривароксабан ($n=9235$).

По сравнению с варфарином терапия апиксабаном снижала риск инсульта/СЭ на 39% (ОР 0,61; 95%ДИ 0,55-0,69), а ривароксабаном – на 21% (ОР 0,79; 95%ДИ 0,72-0,87). Риск большого кровотечения был ниже на 38% в группе апиксабана (ОР 0,62; 95%ДИ 0,57-0,66) и на 21% – в группе дабигатрана (ОР 0,79; 95%ДИ 0,70-0,89), тогда как у леченных ривароксабаном он оказался выше на 14% (ОР 1,14; 95%ДИ 1,08-1,21). Риск ЖКК был ниже в группе апиксабана и выше – в группе ривароксабана. Лечение всеми ПОАК было ассоциировано со снижением риска геморрагического инсульта и внутрисердечного кровоизлияния.

В отличие от исследования В.К. Martinez и соавт. [34], в этой работе каждый из ПОАК сравнили не только с варфарином, но и между собой. Риск ин-

сульта/СЭ в группе апиксабана был сопоставим с таковым в группе дабигатрана (ОР 0,83; 95%ДИ 0,66-1,06) и на 20% ниже (ОР 0,80; 95%ДИ 0,70-0,90), чем в группе ривароксабана. По сравнению с ривароксабаном пациенты, получавшие дабигатран, имели схожий риск инсульта/СЭ (ОР 1,03; 95%ДИ 0,83-1,28). Риск большого кровотечения в группе апиксабана был ниже на 27% (ОР 0,73; 95%ДИ 0,63-0,85), чем в группе дабигатрана, и на 46% ниже (ОР 0,53; 95%ДИ 0,50-0,57), чем в группе ривароксабана. Риск ЖКК в группе апиксабана также был ниже на 39% (ОР 0,61; 95%ДИ 0,50-0,76) и 54% (ОР 0,46; 95%ДИ 0,42-0,50), чем в группах дабигатрана и ривароксабана соответственно. По сравнению с ривароксабаном в группе дабигатрана риск большого кровотечения был ниже на 29% (ОР 0,71; 95%ДИ 0,63-0,80), а риск ЖКК – на 23% (ОР 0,77; 95%ДИ 0,66-0,89). Таким образом, результаты этого самого крупного на сегодняшний день исследования, выполненного у пожилых пациентов с ФП и синдромом старческой астении указывают на то, что у «хрупких» пациентов апиксабан имеет наиболее благоприятный профиль соотношения риск/польза.

У больных ВТЭО анализ подгрупп у «хрупких» пациентов был выполнен в РКИ EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE с ривароксабаном и Hokusai-VTE с эдоксабаном; в РКИ с дабигатраном и апиксабаном такой анализ не проводили. Следует отметить, что в этих работах для обозначения статуса «хрупкости» использовали термины «fragility» и «fragile», которые переводятся как «хрупкость», но в контексте данных исследований правильнее трактовать их более широко – как «ослабленные», а не «хрупкие» пациенты, поскольку в качестве критериев «хрупкости» использовали всего 3 показателя: возраст ≥ 75 лет, масса тела ≤ 50 кг и клиренс креатинина 30-50 мл/мин (достаточно было наличия хотя бы одного из них), не соответствующих общепринятым диагностическим критериям синдрома старческой астении. В настоящее время в зарубежной литературе для обозначения «хрупкости» в основном используется термин «frailty», который буквально переводится как «непрочность». По нашему мнению, понятия «fragility», «fragile» и «frailty» являются равнозначными для обозначения статуса «хрупкости». При объединенном анализе результатов EINSTEINDVT и EINSTEIN-PE [36] из обоих исследований на основании вышеперечисленных критериев были отобраны 1532 «ослабленных» пациентов с ВТЭО, что составило 19% от общего количества участников. В группе ривароксабана было отмечено снижение риска большого кровотечения на 73% (ОР 0,27; 95%ДИ 0,13-0,54; $p < 0,05$) и комбинированной конечной точки (рецидив ВТЭО+большое кровотечение) на 49% (ОР 0,51; 95%ДИ 0,34-0,77; $p < 0,05$), а также выявлена тенденция к снижению риска рецидива ВТЭО (ОР 0,68; 95%ДИ 0,39-1,18) и большого или клинически значимого малого кровотечения (ОР 0,85; 95%ДИ 0,64-1,11) по сравнению с варфарином. В исследовании Hokusai-VTE [37] у «ослабленных» больных ВТЭО частота рецидивов ВТЭО оказалась ниже в группе эдоксабана (2,5% против 4,8%), чем

варфарина при схожей частоте больших или клинически значимых малых кровотечений (11% против 13,7%).

В 2020 г. опубликованы результаты проспективного исследования РКП [38], в котором у «хрупких» пожилых пациентов с ВТЭО сравнили терапию ривароксабаном и апиксабаном. Напомним, что для начального лечения острого эпизода ВТЭО оба антикоагулянта применяются в высоких дозах (ривароксабан 15 мг 2 р/сут в течение 3 нед; апиксабан 10 мг 2 р/сут в течение 7 дней) без использования парентеральных антикоагулянтов с последующим переходом на поддерживающие дозы (ривароксабан 20 мг 1 р/сут; апиксабан 5 мг 2 р/сут). Для отбора пациентов использовали базу данных международного многоцентрового проспективного регистра RIETE, в котором регистрируют пациентов с острым эпизодом ВТЭО. Среди 36889 больных ВТЭО, включенных в регистр с января 2013 г. по октябрь 2019 г., 14831 человек (40%) оказались «хрупкими». Как и в субанализах РКИ, в качестве критериев «хрупкости» рассматривали возраст ≥ 75 лет, клиренс креатинина (расчет по формуле Кокрофта-Голта) ≤ 50 мл/мин или массу тела ≤ 50 кг. Только 15% (n=999) «хрупких» пациентов инициировали прием ПОАК в первые 48 ч: из них 711 человек принимали ривароксабан, а 288 – апиксабан. Средняя продолжительность лечения составила соответственно 113 и 111 дней. Среди этих 999 пациентов 882 были старше 75 лет, у 370 человек клиренс креатинина был < 50 мл/мин (в т. ч. у 43 – < 30 мл/мин), и 92 весили менее 50 кг. Значительное количество пациентов (25% в группе ривароксабана и 40% в группе апиксабана) получали нерекомендованные дозы антикоагулянтов (для начальной или длительной терапии или для обеих). Анализ подгруппы пациентов, получавших рекомендованные дозы ПОАК (n=705), не выявил различий между ривароксабаном и апиксабаном в отношении риска рецидива ВТЭО (ОР 0,99; 95%ДИ 0,20-4,92), большого кровотечения (ОР 1,16; 95%ДИ 0,24-5,57), смерти от всех причин (ОР 0,99; 95%ДИ 0,32-3,08) и событий комбинированной конечной точки (ОР 1,08; 95%ДИ 0,35-3,30), что свидетельствует о сопоставимой эффективности и безопасности ривароксабана и апиксабана у «хрупких» пациентов с ВТЭО при использовании в рекомендованных дозах.

Таким образом, результаты субанализов РКИ и исследований РКП указывают на то, что «хрупким» пациентам с ФП и «ослабленным» больным ВТЭО предпочтительно назначать ПОАК, а не варфарин.

Деменция

Данные об эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов, особенно ПОАК, у пациентов с ФП и деменцией ограничены. К сожалению, пациентов с деменцией не включали в РКИ из-за невозможности подписать информированное согласие или соблюдать требования, предусмотренные протоколом исследования. Тем не менее, в единичных ретроспективных на-

блюдательных исследованиях РКП [39,40] продемонстрирована польза от продолжения антикоагулянтной терапии по сравнению с ее прекращением, в т.ч. у пациентов в возрасте ≥ 90 лет. Так, у пациентов с ФП и деменцией, продолживших терапию варфарином после выявления деменции, риск инсульта был ниже на 26% (ОР 0,74; 95%ДИ 0,54-0,996; $p=0,047$), смерти от всех причин – на 28% (ОР 0,72; 95%ДИ 0,60-0,87; $p<0,001$) с тенденцией к снижению риска большого кровотечения (ОР 0,78; 95%ДИ 0,61-1,01; $p=0,06$) по сравнению с пациентами с деменцией, прекратившими антикоагулянтную терапию после установления диагноза [39].

Только в одном ретроспективном когортном исследовании РКП, датированном 2020 г. [41], представлены предварительные результаты сравнения эффективности и безопасности ПОАК и варфарина у пациентов с деменцией. По сравнению с варфарином лечение ПОАК ассоциировалось со снижением риска внутрисерпного кровотечения на 73% (ОР 0,27; 95%ДИ 0,08-0,86), с аналогичным риском инсульта/СЭ (ОР 0,91; 95%ДИ 0,67–1,25) и большого кровотечения (ОР 0,87; 95%ДИ 0,59-1,28), но с 2кратным увеличением риска ЖКК (ОР 2,11; 95%ДИ 1,30-3,42) и смерти от всех причин (ОР 2,06; 95%ДИ 1,60-2,65). Исследователи отмечают, что полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за выборочного назначения антикоагулянтов пациентам с деменцией и объединения всех ПОАК в одну группу.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день ограниченные данные указывают на потенциальную выгоду от продолжения антикоагулянтной терапии у пациентов с деменцией, но не отвечают на вопрос, какому антикоагулянту следует отдавать предпочтение. Деменцию следует рассматривать как относительное противопоказание для антикоагулянтной терапии. Назначать антикоагулянты пациентам с деменцией можно только при условии обеспечения патронажа со стороны родственников или социальных работников, которые будут выдавать препарат и контролировать его прием.

Система FORTA

С целью оптимизации назначения ЛС пожилым людям и повышения качества лечения в 2008 г. в Германии была предложена система FORTA (FIT FOR The Aged) [42], в соответствии с которой каждому ЛС присваивается один из четырех классов FORTA в зависимости от его эффективности и безопасности у пожилых пациентов: А (обязательно к назначению), В (полезно), С (сомнительно) и D (следует избегать) [42-45]. На основе этой классификации в Германии и Австрии был разработан список FORTA [44], включающий около 300 оценок лекарственных средств по 30 возраст-ассоциированным заболеваниям. Преимущества системы FORTA были подтверждены в РКИ [46-48], которые продемонстрировали существенное улучшение качества лечения и снижение частоты побочных эффектов.

В 2016 г. в список препаратов, часто назначаемых пожилым пациентам, были внесены оральные антикоагулянты, а ключевые положения, касающиеся применения антикоагулянтов у лиц пожилого возраста с ФП, изложены в консенсусном документе ОАС-FORTA 2016 [49]. Эксперты особо отметили, что доказательная база применения антикоагулянтов у пожилых пациентов с ГС очень ограничена. Согласно ОАС-FORTA 2016, 3 «старых» АВК (фенпрокумон, флуиндион и аценокумарол) были отнесены к классу FORTA-C, т. е., по мнению экспертов, назначения данных препаратов у пожилых пациентов следует избегать. Варфарин, дабигатран, ривароксабан и эдоксабан были отмечены как FORTA-B. Аписабан – единственный из антикоагулянтов, который был отнесен к классу FORTA-A: совет из 10 экспертов единогласно признал, что аписабан имеет наилучший профиль безопасности среди всех ПОАК. В 2018 г. положения документа ОАС-FORTA 2016 были пересмотрены независимой группой из 22 экспертов в области гериатрии [45], при этом классификация антикоагулянтов, предложенная в ОАС-FORTA 2016, была подтверждена. Ранее мы подробно рассматривали консенсусный документ ОАС-FORTA 2016 и его пересмотр в 2018 г. [50, 51].

В 2019 г. инициировано обновление документа ОАС-FORTA 2016 с целью переоценки доказательств эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с ФП с учетом появившихся новых данных. Новая версия документа получила название ОАС-FORTA 2019 и была опубликована в 2020 г. [52]. В процессе подготовки ОАС-FORTA 2019 был выполнен поиск РКИ с участием пациентов с ФП в возрасте ≥ 65 лет в базах данных PubMed/MEDLINE, опубликованных в период с 1 февраля 2016 г. по 28 мая 2019 г. В соответствии с критериями поиска были найдены 202 записи, но для итогового анализа отобраны 11 исследований, из них 4 новых, содержащих данные об эффективности и безопасности варфарина, аписабана, дабигатрана или ривароксабана. Другие 7 исследований – это субанализы РКИ, ранее включенные в ОАС-FORTA 2016. Только одно из 11 исследований содержало информацию о ГС. Все 11 исследований имели высокое качество (≥ 3 баллов) согласно шкале Jadad, причем 6 из 11 РКИ набрали максимально возможный балл (5), что указывает на самое высокое методологическое качество этих работ. Авторы не обнаружили ни одного РКИ по использованию АВК аценокумарола, флуиндиона и фенпрокумона у пожилых пациентов. В большинстве исследований, сравнивающих ПОАК с варфарином, они превосходили варфарин в отношении, по крайней мере, одного релевантного клинического исхода. Средний коэффициент согласия значительно увеличился с 0,867 (ОАС-FORTA 2016) до 0,931 ($p < 0,05$), а предложенные классы FORTA во всех случаях были подтверждены в ходе первого рассмотрения (коэффициент согласия $> 0,8$). Варфарин, дабигатран, эдоксабан и ривароксабан были маркированы как FORTA-B; аценокумаролу, флуиндиону и фенпрокумону присвоен класс FORTA-C, и только аписабан, как и в первой версии классификатора, был удостоен класса FORTA-A.

Заключение

В связи с увеличением продолжительности жизни и популяции лиц пожилого и старческого возраста доля пожилых людей, нуждающихся в назначении антикоагулянтов, постоянно возрастает. Тем не менее, многие пожилые пациенты их не получают даже при несомненных показаниях и отсутствии противопоказаний. Одной из причин отказа от назначения антикоагулянтов является наличие ГС. К сожалению, пожилые пациенты с ГС недостаточно представлены в клинических исследованиях. Специально спланированных РКИ у пожилых пациентов с ФП или ВТЭО в сочетании с ГС не было, однако в ряде РКИ был выполнен анализ подгрупп у пациентов с падениями в анамнезе, полиморбидностью, полипрагмазией и «хрупкостью». Субанализы РКИ и наблюдательные исследования РКП свидетельствуют о том, что применение ПОАК у пожилых пациентов с ГС в подавляющем большинстве случаев имеет значительные преимущества перед варфарином. Исследования также показали, что даже очень пожилые пациенты и пациенты с ГС (в частности, с деменцией) извлекают выгоду от антикоагулянтной терапии по сравнению с ее отсутствием. Среди всех ПОАК апиксабан является наиболее изученным антикоагулянтом у пожилых пациентов с ГС и обладает благоприятным соотношением польза/риск. По мнению экспертов FORTA, среди всех пероральных антикоагулянтов апиксабан имеет самый высокий класс безопасности (FORTA-A). Таким образом, апиксабан может быть препаратом выбора для пожилых пациентов с ФП и наличием таких ГС, как падения в анамнезе, полиморбидность, полипрагмазия и синдром старческой астении.

Конфликт интересов. Статья опубликована при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

Disclosures. The article was published with the financial support of the Pfizer company. Opinions of the authors presented in the paper, and it may not coincide with the opinion of the company.

References / Литература

1. Beard J.R., Officer A., de Carvalho I.A., et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016;387(10033):2145-54. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00516-4.
2. Shah S.J., Fang M.C., Jeon S.Y., et al. Geriatric Syndromes and Atrial Fibrillation: Prevalence and Association with Anticoagulant Use in a National Cohort of Older Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2020. DOI:10.1111/jgs.16822.
3. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2020;00:1-126. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
4. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
5. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
6. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.

7. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104. DOI:10.1056/NEJMoa1310907.
8. Grymonprez M., Steurbaut S., De Backer T.L., et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Older Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2020;11:583311. DOI:10.3389/fphar.2020.583311.
9. Deitelzweig S., Keshishian A., Li X., et al. Comparisons between Oral Anticoagulants among Older Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *J Am Geriatrics Soc.* 2019;67(8):1662-71. DOI:10.1111/jgs.15956.
10. Kim H.M., Choi E.K., Park C.S., et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in octogenarian patients with non-valvular atrial fibrillation. *PLoS One.* 2019;14(3):e0211766. DOI:10.1371/journal.pone.0211766.
11. Russo V., Attena E., Di Maio M., et al. Clinical profile of direct oral anticoagulants versus vitamin K anticoagulants in octogenarians with atrial fibrillation: a multicentre propensity score matched realworld cohort study. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;49(1):42-53. DOI:10.1007/s11239-01901923-9.
12. Shinohara M., Wada R., Yao S., et al. Evaluation of oral anticoagulants in atrial fibrillation patients over 80 years of age with nonsevere frailty. *J Arrhythmia.* 2019;35(6):795-803. DOI:10.1002/joa3.12231.
13. Lai C.L., Chen H.M., Liao M.T., Lin T.T. Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in the Oldest Adults with Atrial Fibrillation in Taiwan. *J Am Geriatrics Soc.* 2018;66(8):1567-74. DOI:10.1111/jgs.15430.
14. Poli D., Antonucci E., Ageno W., et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: Results from the prospective multicenter START2-REGISTER study. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216831. DOI:10.1371/journal.pone.0216831.
15. Giustozzi M., Vedovati M.C., Verso M., et al. Patients aged 90years or older with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: A multicentre observational study. *Int J Cardiol.* 2019;281:56-61. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.01.071.
16. Kwon S., Lee S.R., Choi E.K., et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in very elderly east Asians with atrial fibrillation: A nationwide population-based study. *Am Heart J.* 2020;229:81-91. DOI:10.1016/j.ahj.2020.08.006.
17. Raposeiras-Roubin S., Alonso Rodriguez D., Camacho Freire S.J., et al. Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants in Nonagenarian Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Med Directors Assoc.* 2020;21(3):367-373.e1. DOI:10.1016/j.jamda.2019.08.033.
18. Shah S.J., Singer D.E., Fang M.C., et al. Net Clinical Benefit of Oral Anticoagulation Among Older Adults With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12(11):e006212. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006212.
19. Alexander K.P., Brouwer M.A., Mulder H., et al. Outcomes of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and multi-morbidity: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J.* 2019;208:123-31. DOI:10.1016/j.ahj.2018.09.017.
20. Jaspers Fockes J., Brouwer M.A., Wojdyła D.M., et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ.* 2016;353:i2868. DOI:10.1136/bmj.i2868.
21. Piccini J.P., Hellkamp A.S., Washam J.B., et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2016;133(4):352-60. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018544.
22. Harskamp R.E., Teichert M., Lucassen W.A.M., et al. Impact of Polypharmacy and P-Glycoprotein and CYP3A4-Modulating Drugs on Safety and Efficacy of Oral Anticoagulation Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33(5):615-23. DOI:10.1007/s10557-01906907-8.
23. Kim I.S., Kim H.J., Yu H.T., et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants with amiodarone, P-glycoprotein inhibitors, or polypharmacy in patients with atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *J Cardiol.* 2019;73(6):515-21. DOI:10.1016/j.jjcc.2018.12.018.
24. Man-Son-Hing M., Nichol G., Lau A., et al. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med.* 1999;159:677-85. DOI:10.1001/archinte.159.7.677.
25. Rao M.P., Vinereanu D., Wojdyła D.M., et al. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights from the ARISTOTLE Trial. *Am J Med.* 2018;131:269-75.e2. DOI:10.1016/j.amjmed.2017.10.036.
26. Steffel J., Giugliano R.P., Braunwald E., et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(11):1169-78. DOI:10.1016/j.jacc.2016.06.034.
27. Tkacheva O.N., Kotovskaya Y.V., Runikhina N.K., et al. Senile asthenia. Clinical guidelines. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;1:11-46 (In Russ.) [Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Старческая астения. Клинические рекомендации. Российский Журнал Гериатрической Медицины. 2020;1:11-46]. DOI:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
28. Kim S., Yoon S., Choi J., et al. Clinical implication of frailty assessment in older patients with atrial fibrillation. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017;70:1-7. DOI:10.1016/j.archger.2016.12.001.
29. Perera V., Bajorek B.V., Matthews S., et al. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age Ageing.* 2009;38:156-62. DOI:10.1093/ageing/afn293.
30. Nguyen T.N., Morel-Kopp M. C., Pepperell D. et al. The impact of frailty on coagulation and responses to warfarin in acute older hospitalised patients with atrial fibrillation: A pilot study. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29:1129-38. DOI:10.1007/s40520-017-0733-8.
31. Lip G.Y.H., Banerjee A., Boriani G., et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2018;154:1121-201. DOI:10.1016/j.chest.2018.07.040.
32. Induruwa I., Evans N.R., Aziz A., et al. Clinical frailty is independently associated with non-prescription of anticoagulants in older patients with atrial fibrillation. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(11):217883. DOI:10.1111/ggi.13058.
33. Tkacheva O.N., Kotovskaya Y.V., Runikhina N.K., et al. Clinical guidelines "Senile asthenia". Part 2. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;2:115-30 (In Russ.) [Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2. Российский Журнал Гериатрической Медицины. 2020;2:115-30]. DOI:10.37586/2686-8636-2-2020115-130.

34. Martinez B.K., Sood N.A., Bunz T.J., Coleman C.I. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e008643. DOI:10.1161/JAHA.118.008643.
35. Lip G.Y.H., Keshishian A.V., Kang A.L., et al. Oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in frail elderly patients: insights from the ARISTOPHANES study. *J Intern Med.* 2020. DOI:10.1111/joim.13140.
36. Prins M.H., Lensing A.W., Bauersachs R., et al., EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013;11:21. DOI:10.1186/1477-956011-21.
37. Buller H.R., Decousus H., Grosso M.A., et al.; Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406-15. DOI:10.1056/NEJMoa1306638.
38. Trujillo-Santos J., Beroiz P., Moustafa F., et al.; RIETE Investigators. Rivaroxaban or apixaban in fragile patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2020;193:160-5. DOI:10.1016/j.thromres.2020.06.035.
39. Orkaby A.R., Ozonoff A., Reisman J.I., et al. Continued Use of Warfarin in Veterans with Atrial Fibrillation After Dementia Diagnosis. *J Am Geriatrics Soc.* 2017;65(2):249-56. DOI:10.1111/jgs.14573.
40. Subic A., Cernakova P., Religa D., et al. Treatment of Atrial Fibrillation in Patients with Dementia: A Cohort Study from the Swedish Dementia Registry. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(3):1119-28. DOI:10.3233/JAD-170575.
41. Fanning L., Lau W.C.Y., Mongkhon P., et al. Safety and Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in People With Atrial Fibrillation and Dementia. *J Am Med Directors Assoc.* 2020;21(8):1058-64.e6. DOI:10.1016/j.jamda.2019.11.022.
42. Wehling M. Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA) [in German]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008;133:2289-91. DOI:10.1055/s-0028-1091275.
43. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: fit for the aged. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:560-61. DOI:10.1111/j.1532-5415.2009.02131.x.
44. Kuhn-Thiel A.M., Weiss C., Wehling M. Consensus validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging.* 2014;31:131-40. DOI:10.1007/s40266-013-0146-0.
45. Pazan F., Weiss C., Wehling M. The FORTA (Fit FOR The Aged) list 2018: third version of a validated clinical tool for improved drug treatment in older people. *Drugs Aging.* 2019;36:481-4. DOI:10.1007/s40266-019-00669-6.
46. Michalek C., Wehling M., Schlitzer J., Frohnhofen H. Effects of «Fit FOR The Aged» (FORTA) on pharmacotherapy and clinical endpoints – a pilot randomized controlled study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:1261-7. DOI:10.1007/s00228-014-1731-9.
47. Wehling M., Burkhardt H., Kuhn-Thiel A.M., et al. VALFORTA a randomized trial to validate the FORTA («Fit FOR The Aged») classification. *Age Ageing.* 2016;45:262-7. DOI:10.1093/ageing/afv200.
48. Pazan F., Burkhardt H., Frohnhofen H., et al. Changes in prescription patterns in older hospitalized patients: the impact of FORTA on disease-related overand under-treatments. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74:339-47. DOI:10.1007/s00228-017-2383-3.
49. Wehling M., Collins R., Gil V.M., et al. Appropriateness of oral anticoagulants for the long-term treatment of atrial fibrillation in older people. Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging.* 2017;34(7):499-507. DOI:10.1007/s40266-017-0466-6.
50. Vorob'eva N.M., Tkacheva O.N. Anticoagulant therapy in elderly patients: the dilemma of choosing between efficacy and safety. *Medical Alphabet.* 2018;2(16):6-14 (In Russ.) [Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов: дилемма выбора между эффективностью и безопасностью. Медицинский Алфавит. 2018;2(16):6-14].
51. Vorobyova N.M., Tkacheva O. N. Elderly patient with atrial fibrillation: how to increase the safety of anticoagulant therapy? *Doctor.Ru.* 2019;10(165):16-22 (In Russ.) [Воробьева Н. М., Ткачева О. Н. Пожилой пациент с фибрилляцией предсердий: как повысить безопасность антикоагулянтной терапии? Доктор.Ру. 2019;10(165):16-22]. DOI:10.31550/1727-2378-2019-165-10-16-22.
52. Pazan F., Collins R., Gil V.M., et al. A Structured Literature Review and International Consensus Validation of FORTA Labels of Oral Anticoagulants for Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older Patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs Aging.* 2020;37:539-48. DOI:10.1007/s40266-020-00771-0.

PP-ELI-RUS-1118 22.02.2021

About the Authors

Natalya M. Vorobyeva – MD, PhD, Head of the Laboratory of Cardiovascular Aging, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology
Olga N. Tkacheva – MD, PhD, Professor, Director, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology

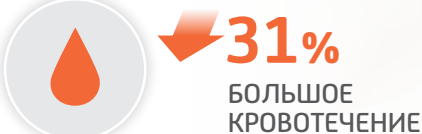
Сведения об авторах

Воробьева Наталья Михайловна – д.м.н., зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения, РНИМУ им. Н.И. Пирогова – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр»
Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., профессор, директор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр»

ЭЛИКВИС®

апиксабан

Единственный ПОАК, который приводит к снижению рисков по трем показателям у пациентов с НФП^{1*}



«Исследование ARISTOTLE – одно из 12 жизнеспасующих исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет»²

Д-р Дж. Дрезен, главный редактор «Медицинского журнала Новой Англии»

ARISTOTLE

10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

Эликвис® (апиксабан) – ПОАК №1 в мире**

** По количеству дней назначенного лечения пациентам по данным аналитической платформы IQVIA MIDAS за II квартал 2020 года

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®, INN: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг эликсабана. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, включая атипичные формы, в том числе пароксизмальной, персистирующей или постоянной, в том числе с атриоventрикулярной блокадой II степени и старше, без сопутствующей тяжелой почечной недостаточности, сахарного диабета, сопровождающейся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляет пациент с тяжелой и умеренно выраженными миграционными синусовыми или суправентрикулярными нарушениями ритма (ПВ, трепетание предсердий, мерцательная аритмия (ЭПЖА), а также профилактика рецидивов ПЖ и ЭПЖА. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активные клинически значимые кровотечения. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечения. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения, существующие в настоящее время или недавнее обострение в анамнезе тяжелой желудочно-кишечной тракта, наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавно перенесенное оперативное вмешательство по поводу или спинального мозга, в том числе на органе зрения, недавно перенесенный геоперационный инсульт, установленное или подозреваемое внутримозговое расширение вен головного мозга, артериовенозная мальформация, аневризма сосудов или выраженные внутримозговые или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, в том числе при приеме у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет. Данные о применении препарата отсутствуют. Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ), бисфосфонаты, дапифенин и др., производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии эликсабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержки процедуры, проводимой в отделении хирургии. Функциональный дефицит плазматического компонента протромбинаemia, плазменная диссеминированная коагулопатия. Побочное действие: частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, респираторные, кровотечения из дёсен, гематурия, кровотечения

в трахеи, глазного яблока, кровооттек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота). Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы: препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести в воде, водной дисперсии, йогурте или пюре и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы в незначительном объеме полученную суспензию выжать назогастральной зондой. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной дисперсии, йогурте или пюре до 4 ч. У пациентов с фибрилляцией предсердий по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих критериев: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $< 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) фибрилляцией предсердий следует применять дозу эликсабана 2,5 мг два раза в сутки. Не принимаями ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагулянтного эффекта возможно назначение, по крайней мере, 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис®, возможно применение начальной дозы эликсабана 10 мг, по крайней мере, за 2 часа до проведения процедуры (последующий прием 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тазобедренных вен, тромбоэмболии легкой степени (TEEA) по 10 мг два раза в сутки в течение 14 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тазобедренных вен, тромбоэмболии легкой степени (TEEA) по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тазобедренных вен или TEVA. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-000077, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®.

* По сравнению с варфаринем.

1. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. 2011 Sep 15; 365 (11):981-992. 2. Special Publication from New England Journal of Medicine. Edward L Pratt Research Library. URL: <https://prattlibrary.chmc.org/content/special-publication-new-england-journal-medicine-data-observation--22-12-2020>.

ПОАК – прорыв оральной антикоагуляции.



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновации»
Россиа, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Аффинаж на набережной» (Блок Д)
Тел: + 495 287 5000; факс: + 495 287 5300
www.pfizer.com

PF-EU-RUS-1183 21.02.2021