4. Kushner I. C-reactive protein elevation can be caused by conditions other than inflammation and may reflect biologic aging. *Cleveland Clin. J. Med*. 2001; 68 (60): 535—7.
5. Volanakis J.E. Human C-reactive protein: expression, structure and function. *Mol. Immunol.* 2001; 38: 189—97.
6. Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А. *Система гемостаза при операциях на сердце и магистральных сосудах.* М.: Геотар — Мед; 2009.
7. Долгов В.В., Свирин В.П. *Лабораторная диагностика нарушений гемостаза.* Тверь: Триада; 2005.
8. Levi S., Corsi B., Bosisio M. A human mitochondrial ferritin encoded by intronless gene. *J. Biol. Chem.* 2001; 270 (27): 24 437—40.
9. Orino K., Lehman L., Tsuji Y. Ferritin and the response to oxidative stress. *Biochem. J.* 2001; 357 (1): 241—7.
10. Torti F.M., Torti S.V. Regulation of ferritin gene and protein. *Blood.* 2002; 99 (10): 3505—3516.
11. Tsuji Y., Ayaki H., Whitman S.P. *Coordinate transcriptional and* regulation of ferritin in *response* to oxidative stress. *Mol. Cell. Biol.* 2000; 20 (16): 5818—27.
12. Дати Ф., Метцманн Э. *Белки. Лабораторные тесты и клиническое значение.* М.: Лабора; 2007.
13. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. *Общая патофизиология.* СПб.; 2001.
14. Вавилова Т.В. *Гемостазиология в клинической практике (пособие для врачей).* СПб.: Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; 2005.

REFERENCES

1. Kozlovskaya L. Proteins of an acute phase. *Vrach.* 2002; 9: S. 29—31. (in Russian)
2. Nazarov P.G. *Reactants of a Sharp Phase of an Inflammation.* St. Petersburg: Nauka; 2001. (in Russian)
3. Titov V.N. C-reactive protein: physical and chemical properties, methods of definition and diagnostic value. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2004; 4: 3—9. (in Russian)
4. Kushner I. C-reactive protein elevation can be caused by conditions other than inflammation and may reflect biologic aging. *Cleveland Clin. J. Med.* 2001; 68 (60): 535—7.
5. Volanakis J.E. Human C-reactive protein: expression, structure and function. *Mol. Immunol.* 2001; 38: 189—97.
6. Dement'eva I.I., Charnaya M.A., Morozov Yu.A. *Sistema of a Hemostasis at Heart Operations and the Main Vessels.* Moscow: Geotar — Med; 2009. (in Russian)
7. Dolgov V.V., Svirin V.P. *Laboratory Diagnostics of Violations of a Hemostasis.* Tver': Triada; 2005. (in Russian)
8. Levi S., Corsi B., Bosisio M. A human mitochondrial ferritin encoded by intronless gene. *J. Biol. Chem.* 2001; 270 (27): 24 437—40.
9. Orino K., Lehman L., Tsuji Y. Ferritin and the response to oxidative stress. *Biochem. J.* 2001; 357 (1): 241—7.
10. Torti F.M., Torti S.V. Regulation of ferritin gene and protein. *Blood.* 2002; 99 (10): 3505—3516.
11. Tsuji Y., Ayaki H., Whitman S.P. *Coordinate transcriptional and* regulation of ferritin in *response* to oxidative stress. *Mol. Cell. Biol.* 2000; 20 (16): 5818—27.
12. Dati F., Mettsmann E. *Proteins. Laboratory Tests and Clinical Value.* Moscow: Labora; 2007. (in Russian)
13. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. *General Pathophysiology.* St. Petersburg; 2001. (in Russian)
14. Vavilova T.V. *Gemostaziology in Clinical Practice (a Grant for Doctors).* St. Petersburg: Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet im. akad. I.P. Pavlova; 2005. (in Russian)

Поступила (received) 26.12.14

© ШЕВЕЛЕВ В. И., КАНОРСКИЙ С. Г., 2015

УДК 615.273.53.03:616.12-008.313.2-06]-053.88

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ И ВАРФАРИНА У БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Шевелев В.И., Канорский С.Г.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

Для корреспонденции: Шевелев Вадим Игоревич — канд. мед. наук, доц. каф. лучевой диагностики; e-mail: vadimecho@mail.ru

Проведено сравнение эффективности и безопасности варфарина и прямого ингибитора тромбина дабигатрана, ингибиторов фактора Ха ривароксабана и апиксабана в профилактике инсульта у 280 пожилых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в зависимости от возраста. В возрастных группах от 65 до 74 лет и от 75 до 80 лет лечение в течение двух лет дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в сутки, апиксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки или ривароксабаном в дозе 20 мг 1 раз в сутки предупреждало инсульт не менее успешно, чем терапия варфарином, но реже вызывало тяжелые интракраниальные кровотечения. При выборе антитромботического лечения у геронтологических больных с неклапанной фибрилляцией предсердий новые пероральные антикоагулянты могут рассматриваться в качестве приемлемой альтернативы варфарину.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; ишемический инсульт; пероральные антикоагулянты; пожилой возраст.

Для цитирования: Клин. мед. 2015: 93 (7): 30—36.

COMPARATIVE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS AND WARFARIN IN PATIENTS WITH AGE-SPECIFIC NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

Shevelev V.I., Kanorsky S.G.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Correspondence to: Vadim I. Shevelev — MD, PhD; e-mail: vadimecho@mail.ru

This study was designed to compare effectiveness and safety of warfarin, direct thrombin inhibitor dabigatran, Xa factor inhibitors rivaroxaban and apixaban used to prevent stroke in 280 elderly patients in patients with age-specific non-valvular atrial fibrillation. The treatment of patients aged 65—74 and 75—80 years for 2 years with dabitragan (110 mg b.i.d), apixaban (5 mg b.i.d), and rivaroxaban (20 mg once daily) prevented stroke as effectively as warfarin therapy but less frequently caused severe intracranial hemorrhage. It is concluded that these new anticoagulants can be used as alternative medication for antithrombotic therapy of elderly patients with age-specific non-valvular atrial fibrillation.

Key words: atrial fibrillation; ischemic stroke; oral anticoagulants; advanced age.

Citation: Klin. med. 2015; 93 (7): 30—36. (In Russian)

Фибрилляция предсердий (ФП) — аритмия сердца, наиболее часто встречающаяся в клинической практике. Она выявляется примерно у 1—2% людей в общей популяции, а по мере увеличения возраста обследованных — значительно чаще. ФП связана с повышенным риском тромбоэмболии, в том числе кардиоэмболического инсульта [1]. Антикоагулянт варфарин является стандартом терапии для предотвращения инсульта у пожилых пациентов с ФП, поскольку снижает риск кардиоэмболического инсульта на 64% по сравнению с плацебо [2]. В число его недостатков входят клинически значимое взаимодействие со многими лекарственными препаратами и пищей, медленное начало и окончание действия, геморрагические осложнения, необходимость мониторинга достигающейся антикоагуляции путем определения Международного нормализованного отношения (МНО). Указанные ограничения обусловливают недостаточное использование антагонистов витамина K в клинической практике [3].

Несколько новых оральных антикоагулянтов (НОА) разработано с целью замены антагонистов витамина K для предупреждения инсульта при ФП. Они воздействуют на тромбин (например, дабигатрана этексилат) или фактор Ха (например, ривароксабан, апиксабан). Эти препараты имеют предсказуемую фармакокинетику, что позволяет применять их в фиксированной дозе без проведения регулярного лабораторного мониторинга [4], и в настоящее время доступны для клинического применения в США, Европе и России.

В нескольких крупных рандомизированных клинических исследованиях показаны не меньшая эффективность НОА в профилактике инсульта и системной эмболии и выраженное снижение частоты интракраниальных кровоизлияний у больных с ФП по сравнению с лечением варфарином, что позволяет рассматривать их в качестве альтернативы антагонистам витамина K [5—7]. Вместе с тем проблема антитромботической терапии в старческом возрасте окончательно не решена.

Целью исследования явилось сравнение эффективности и безопасности варфарина, апиксабана, дабигатрана и ривароксабана при проведении профилактики тромбоэмболий у геронтологических пациентов с неклапанной ФП в зависимости от возраста.

Материал и методы

Обследовано 280 пациентов (163 мужчины и 117 женщин) в возрасте от 65 до 80 лет с неклапанной ФП, которых разделили на 2 группы. В 1-ю группу включили 184 больных в возрасте от 65 до 74 лет. Из них 46 пациентов после рандомизации методом «конвертов» получали варфарин в дозе, обеспечивавшей МНО в пределах от 2,0 до 3,0, 47 пациентов — дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки, 45 — ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в сутки и 46 — апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки. Во 2-ю группу вошли 96 больных в возрасте от 75 до 80 лет. Из них 25 пациентов получали варфарин, 23 — дабигатран, 24 — ривароксабан и 24 — апиксабан в тех же дозах, что и пациенты 1-й группы.

Критериями включения в исследование служили ФП, доказанная электрокардиографически, и как минимум один из факторов высокого риска развития сосудистых осложнений: возраст 75 лет и более; артериальная гипертензия, требующая медикаментозного лечения; инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе; перенесенная периферическая эмболия; сердечная недостаточность II функционального класса (ФК) и выше по классификации NYHA; возраст от 65 до 74 лет в сочетании с сахарным диабетом или установленной ишемической болезнью сердца. Исключались пациенты с противопоказаниями к назначению исследуемых препаратов; перенесшие геморрагический инсульт; с клиренсом креагинина менее 30 мл/мин; с выраженной тромбоцитопенией (менее $50 \cdot 10^9$/л); с активным поражением печени или уровнем трансаминаз, в 2 раза и более превышающим верхнюю границу нормы; имеющие протезированные клапаны сердца либо митральный стеноз; пациенты с эндоскопически подтвержденной в течение последнего года язвенной болезнью, варикозно расширенными венами пищевода; перенесшие хирургическую операцию в последние 3 мес.

В течение двух лет контролируемой терапии регистрировали случаи осложнений: тромбоэмболических (ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака) и геморрагических (малое кровотечение, большое кровотечение, потребовавшее переливания более двух доз эритроцитов или цельной крови, применения вазопрессоров или хирургического вмешательства, а также приведшее к внутриглазному кровоизлиянию, подтвержденному при консультации офтальмолога, или к внутричерепной геморрагии, перикардиальному кровотечению или гемартрозу, не связанному с травмой, верифицированными данными компьютерной томографии). К тяжелым осложнениям также относили желудочно-кишечные кровотечения, подтвержденные при проведении фиброгастродуоденоскопии. Остальные геморрагии признавали малыми. Все случаи инсульта рассматривались неврологами.

Риск инсульта рассчитывали по системе $CHADS_2$: застойная сердечная недостаточность — 1 балл; артериальная гипертензия — 1 балл; возраст 75 лет и старше — 1 балл; сахарный диабет — 1 балл; инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе — 2 балла. Оценку функции печени осуществляли 1 раз в месяц. Оптимальная терапия варфарином предполагала достижение целевого МНО 2,5 с допустимыми пределами от 2,0 до 3,0.

На проведение работы получено разрешение локального этического комитета. Все пациенты подписывали письменное информированное согласие после ознакомления с протоколом исследования. В обработку включали только результаты лечения больных, полностью выполнивших протокол исследования.

Статистический анализ полученных данных проводили на персональном компьютере IBM методами вариационной статистики с использованием программы SPSS 12.0. Нормальность распределения значений

Т а б л и ц а 1. Исходная характеристика обследованных больных в возрасте от 65 до 74 лет

Показатель	Варфарин (n = 46)	Дабигатран (n = 47)	Ривароксабан (n = 45)	Апиксабан (n = 46)
Возраст, годы ($M \pm m$)	68,4 ± 6,7	67,2 ± 6,6	66,4 ± 6,7	67,3 ± 6,6
Пол, м/ж	29/17	28/19	27/18	28/18
Форма ФП, %:				
постоянная	56	57	57	56
персистирующая	30	31	30	32
пароксизмальная	14	12	13	12
Артериальная гипертензия, %	77	78	78	79
Ишемическая болезнь сердца, %	34	33	35	34
$CHADS_2$, баллы ($M \pm m$)	2,6 ± 1,2	2,7 ± 1,1	2,6 ± 1,1	2,6 ± 1,1
$CHADS_2$, %:				
1	31,3	31,8	31,7	31,8
2	34,9	35,3	34,4	34,5
≥ 3	33,8	32,9	33,9	33,7
Сахарный диабет 2-го типа, %	21	19	19	20
Хроническая сердечная недостаточность ФК по NYHA, %:				
II	71	70	70	71
III	29	30	30	29
Хроническая обструктивная болезнь легких, %	11	10	11	10
Заболевания периферических артерий, %	6	7	7	6
Тромбоэмболические осложнения в анамнезе, %	19	18	19	18
Клиренс креатинина мл/мин, %:				
>80	42	42	43	43
50—80	42	41	41	42
30—50	16	17	16	15
Фоновая терапия, %:				
ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II	89	86	88	87
диуретики	17	19	19	18
антагонисты кальция	25	23	24	22
β-адреноблокаторы	79	72	76	74
статины	19	18	19	18

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 2: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; $CHADS_2$— шкала стратификации риска инсульта.

показателей установлена в результате ее проверки с применением теста Колмогорова—Смирнова. Это позволило проводить статистическую обработку материала с помощью параметрических методов. Все данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий показателей по количественным признакам определяли с использованием критерия t Стьюдента, по качественным признакам — критерия χ^2, признавая их статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1 и 2. Анализ показал, что пациенты обеих возрастных групп, получавшие разные варианты антикоагулянтной терапии, оказались сопоставимыми по ряду демографических и клинических признаков.

Как видно из табл. 3 и 4, у пациентов 1-й и 2-й групп применение дабигатрана, ривароксабана и апиксабана сопровождалось тенденцией к снижению суммарной частоты кровотечений по сравнению с показателями при терапии варфарином (p = 0,155, p = 0,183, p = 0,102 и p = 0,268, p = 0,240, p = 0,240 соответственно). Обращала на себя внимание более высокая частота внутричерепных кровоизлияний в 1-й («молодой») группе при лечении варфарином по сравнению с дабигатраном ($p < 0,05$), ривароксабаном (p = 0,054) и апиксабаном (p = 0,051), а также во 2-й («пожилой») группе (p = 0,184, p = 0,171 и p = 0,171 соответственно).

Частота тромбоэмболических осложнений в группах пациентов, получавших разные антикоагулянты, существенно не различалась ($p > 0,05$). Дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки, апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки и ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в

Таблица 2. Исходная характеристика обследованных больных в возрасте от 75 до 80 лет

Показатель	Варфарин (n = 25)	Дабигатран (n = 23)	Ривароксабан (n = 24)	Апиксабан (n = 24)
Возраст, годы ($M \pm m$)	77,3 ± 6,6	78,2 ± 6,7	77,5 ± 6,6	77,9 ± 6,6
Пол, м/ж	15/10	14/9	14/10	14/10
Форма ФП, %:				
постоянная	58	58	57	58
персистирующая	31	32	32	31
пароксизмальная	11	10	11	11
Артериальная гипертензия, %	79	79	78	79
Ишемическая болезнь сердца, %	36	34	35	34
$CHADS_2$, баллы ($M \pm m$)	3,0 ± 1,2	3,2 ± 1,1	3,1 ± 1,1	2,9 ± 1,1
$CHADS_2$, %:				
1	27,8	27,7	27,9	28,8
2	36,4	35,6	35,3	35,3
≥ 3	35,8	36,7	35,8	35,9
Сахарный диабет 2-го типа, %	22	20	21	20
Хроническая сердечная недостаточность ФК по NYHA, %:				
II	70	69	70	71
III	30	31	30	29
Хроническая обструктивная болезнь легких, %	10	11	11	10
Заболевания периферических артерий, %	6	7	7	6
Тромбоэмболические осложнения в анамнезе, %	19	19	19	18
Клиренс креатинина мл/мин, %:				
>80	43	43	43	42
50—80	41	41	42	42
30—50	16	16	15	16
Фоновая терапия, %:				
ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II, %	90	86	88	87
диуретики, %	18	19	19	18
антагонисты кальция, %	24	23	23	22
β-адреноблокаторы, %	80	76	76	75
статины, %	19	17	18	18

сутки оказались не менее эффективными, чем варфарин, в предупреждении ишемического нарушения мозгового кровообращения у больных обеих возрастных групп. Статистически значимое снижение риска развития жизнеугрожающих интракраниальных кровотечений при лечении НОА по сравнению с варфарином не обеспечивало снижения смертности от сердечно-сосудистых осложнений и от всех причин (p > 0,05; табл. 5 и 6).

Несмотря на то, что антикоагулянты получили широкое применение с целью профилактики инсульта у больных с ФП, использование их у геронтологических пациентов остается ограниченным из-за обоснованного опасения кровотечений. Пожилой возраст одновременно является фактором риска развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений, а также компонентом нескольких схем стратификации риска у больных с ФП: $CHADS_2$, CHA_2DS_2—VASc, HAS-BLED, ATRIA и HEMORR2HAGES. В большинстве исследований антикоагулянтной терапии авторы отмечали более высокий риск возникновения кровотечений у пожилых пациентов по сравнению с группой более молодого возраста. D. Poli и соавт. [8] наблюдали увеличение количества геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной терапии у больных с ФП в возрасте 80 лет и старше по сравнению с группой в возрасте до 80 лет (1,9 против 0,9 случая на 100 пациентов в год; p = 0,004). При этом риск развития кровотечений у этих пациентов повышался в случае перенесенного ранее ишемического инсульта. Подобные данные были получены E. Hylek и соавт. [9], которые сравнивали количество геморрагических осложнений при лечении варфарином у геронтологических больных с ФП в возрасте до 80 лет и старше 80 лет. В этом исследовании тяже-

Т а б л и ц а 3. Частота геморрагических осложнений и побочных эффектов в зависимости от варианта антикоагулянтной терапии у больных в возрасте от 65 до 74 лет

Показатель	Варфарин (*n* = 46)	Дабигатран (*n* = 47)	Ривароксабан (*n* = 45)	Апиксабан (*n* = 46)
Большие кровотечения, *n* (%):				
внутричерепное	6 (13,0)	0	0	0
желудочно-кишечное	0	0	2 (4,4)	1 (2,1)
перикардиальное	0	1 (2,1)	0	0
интраокулярное	0	0	0	1 (2,1)
внутрисуставное	0	1 (2,1)	0	0
Количество больших кровотечений, *n* (%)	6 (13,0)	2 (4,2)	2 (4,4)	2 (4,2)
Малые кровотечения, *n* (%):				
дерматологическое	4 (8,7)	2 (4,2)	2 (4,4)	2 (4,3)
носовое	4 (8,7)	2 (4,2)	2 (4,4)	1 (2,1)
Количество малых кровотечений, *n* (%)	8 (16,4)	4 (8,4)	4 (8,8)	3 (6,5)
Всего кровотечений, *n* (%)	14 (30,4)	6 (12,7)	6 (13,3)	5 (10,8)
Побочные эффекты терапии, *n* (%):				
диспепсия	1 (2,1)	4 (8,4)	1 (2,2)	1 (2,1)
одышка	3 (6,5)	3 (6,3)	3 (6,6)	3 (6,5)
головокружение	3 (6,%)	3 (6,3)	3 (6,6)	2 (4,2)
общая слабость	2 (4,2)	3 (6,3)	2 (4,4)	2 (4,2)
кашель	2 (4,2)	2 (4,2)	2 (4,4)	2 (4,2)
боль в грудной клетке	1 (2,1)	1 (2,1)	1 (2,2)	1 (2,1)
боль в спине	1 (2,1)	1 (2,1)	1 (2,2)	1 (2,1)
нарушение функции печени (повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с нормой)	0	1 (2,1)	1 (2,1)	0

Т а б л и ц а 4. Частота геморрагических осложнений и побочных эффектов в зависимости от варианта антикоагулянтной терапии у больных в возрасте от 75 до 80 лет

Показатель	Варфарин (*n* = 25)	Дабигатран (*n* = 23)	Ривароксабан (*n* = 24)	Апиксабан (*n* = 24)
Большие кровотечения, *n* (%):				
внутричерепное	4 (16,0)	0	0	0
желудочно-кишечное	0	0	1 (4,1)	0
перикардиальное	0	0	0	1 (4,1)
интраокулярное	0	0	0	0
внутрисуставное	0	1 (4,3)	0	0
Количество больших кровотечений, *n* (%)	4 (16,0)	1 (4,3)	1 (4,1)	1 (4,1)
Малые кровотечения, *n* (%):				
дерматологическое	3 (12,0)	1 (4,3)	1 (4,1)	1 (4,1)
носовое	2 (8,0)	1 (4,3)	1 (4,1)	1 (4,1)
Количество малых кровотечений, *n* (%)	5 (20,0)	2 (8,6)	2 (8,2)	2 (8,2)
Всего кровотечений, *n* (%)	9 (36,0	3 (13,0)	3 (12,5)	3 (12,5)
Побочные эффекты терапии, *n* (%):				
диспепсия	0	2 (8,6)	0	0
одышка	2 (8,0)	1 (4,3)	1 (4,1)	1 (4,1)
головокружение	1 (4,0)	1 (4,3)	1 (4,1)	1 (4,1)
общая слабость	1 (4,0)	1 (4,3)	1 (4,1)	1 (4,1)
кашель	1 (4,0)	1 (4,3)	1 (4,1)	1 (4,1)
боль в грудной клетке	1 (4,0)	0	0	0
боль в спине	1 (4,0)	0	0	1 (4,1)
нарушение функции печени (повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с нормой)	0	0	0	0

Т а б л и ц а 5. Исход и зависимости от варианта антикоагулянтной терапии у больных в возрасте от 65 до 74 лет

Исход	Варфарин (n = 46)	Дабигатран (n = 47)	Ривароксабан (n = 45)	Апиксабан (n = 46)
Ишемический инсульт, n (%)	4 (8,6)	3 (6,3)	3 (6,6)	3 (6,5)
Транзиторная ишемическая атака, n (%)	2 (4,3)	2 (4,2)	2 (4,4)	1 (2,1)
Периферическая эмболия, n (%)	0	0	0	0
Количество тромбоэмболий, n (%)	6 (13,0)	5 (10,6)	5 (11,1)	4 (8,6)
Инфаркт миокарда	0	0	0	0
Смерть от любой причины, n (%)	3 (6,5)	2 (4,2)	3 (6,6)	3 (6,5)
Смерть от сердечно-сосудистой причины, n (%)	2 (4,3)	2 (4,2)	2 (4,4)	3 (4,3)

Т а б л и ц а 6. Исход в зависимости от варианта антикоагулянтной терапии у больных в возрасте от 75 до 80 лет

Исход	Варфарин (n = 25)	Дабигатран (n = 23)	Ривароксабан (n = 24)	Апиксабан (n = 24)
Ишемический инсульт, n (%)	3 (12,0)	2 (8,6)	2 (8,3)	2 (8,3)
Транзиторная ишемическая атака, n (%)	0	0	1 (4,1)	1 (4,1)
Периферическая эмболия, n (%)	0	0	0	0
Количество тромбоэмболий, n (%)	3 (12,0)	2 (8,6)	3 (12,5)	3 (12,5)
Инфаркт миокарда	0	0	0	0
Смерть от любой причины, n (%)	2 (8,0)	1 (4,3)	2 (8,3)	2 (8,3)
Смерть от сердечно-сосудистой причины, n (%)	2 (8,0)	1 (4,3)	1 (4,1)	2 (8,3)

лые кровотечения чаще регистрировались в первые 90 дней антикоагулянтной терапии, у пациентов старше 80 лет, а также при значении МНО более 4,0. В течение первого года наблюдения 26% пациентов старшей возрастной группы прекращали прием варфарина вследствие ухудшения показателей гемостазиологического контроля. Количество массивных кровотечений и случаев прекращения приема антикоагулянта оказалось больше в группе пациентов с количеством баллов по шкале $CHADS_2$ 3 и более. В то же время результаты Бирмингемского исследования BAFTA не только подтвердили превосходство варфарина перед аспирином в эффективности, но и продемонстрировали сопоставимый риск развития тяжелых кровотечений даже у пациентов старше 85 лет [10].

Анализ индивидуального сравнения разных НОА с варфарином показал не меньшую их эффективность у больных с неклапанной ФП [5—7]. Основываясь на результатах крупных клинических исследований, можно утверждать, что новые антикоагулянты более предпочтительны, чем традиционное лечение варфарином, для профилактики инсульта или системной эмболии у пожилых больных, страдающих ФП [11]. Кроме того, установлено, что у пациентов с синусовым ритмом НОА также могут значительно снижать риск венозного тромбоэмболизма или связанную с ним смертность по сравнению обеспечивают лучшую эффективность, безопасность и удобство лечения [12, 13]. В исследовании AVERROES (n = 5599) [14] при противопоказаниях к лечению варфарином назначение больным с ФП апиксабана по сравнению с монотерапией аспирином снижало риск развития инсульта или системной эмболии на 55% (p < 0,001) без значительного повышения риска массивных кровотечений.

В нашей работе частота развития тромбоэмболических осложнений оказалась сопоставимой при всех четырех вариантах лечения в обеих возрастных группах. Применение любого нового антикоагулянта сопровождалось уменьшением количества геморрагических осложнений и внутричерепных кровоизлияний по сравнению с показателями при использовании варфарина. Частота желудочно-кишечных кровотечений существенно не различалась при четырех вариантах антикоагулянтной терапии. Не удалось выявить достоверных различий частоты инсульта или системной эмболии, а также больших кровотечений при лечении варфарином, дабигатраном, ривароксабаном или апиксабаном. Полученные результаты можно отчасти объяснить малой статистической мощностью исследования.

Применяя дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки, мы не получили фактов, поддерживающих обеспокоенность ряда исследователей по поводу повышенного риска инфаркта миокарда у больных, принимавших этот НОА. J. Douxfils и соавт. [15], основываясь на результатах метаанализа 10 исследований, сообщили о более высоком риске развития инфаркта миокарда у больных, получавших дабигатран в дозе 150 мг и о тенденции к повышению этого риска при дозе 110 мг (p = 0,057). При сравнении с варфарином риск развития инфаркта миокарда у таких больных возрастал на 38%, а по сравнению с плацебо — на 70%. Несмотря на это, сердечно-сосудистая смертность при приеме дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки оказалась значительно ниже, чем при лечении варфарином. В нашем исследовании ча-

стота развития инфаркта миокарда оказалась сопоставимой при всех четырех вариантах лечения. Это согласуется с данными T. Larsen и соавт. [16], показавших, что у пациентов, принимавших дабигатран в дозах 110 и 150 мг 2 раза в сутки, по сравнению с получавшими варфарин риск развития инфаркта миокарда оказался значительно ниже (на 70 и 60% соответственно).

Сомнения в безопасности применения дабигатрана у пациентов с ФП в широкой клинической практике не подтвердились в анализе FDA (США) с использованием базы данных Mini—Sentinel. Частота кровотечения из желудочно-кишечного тракта и внутричерепного кровоизлияния у начавших лечение дабигатраном была соответственно в 1,6—2,2 и 2,1—3 раза ниже, чем у начавших терапию варфарином [17]. По данным R. Berger и соавт. [18], кровотечения, вызванные дабигатраном, имели более благоприятное клиническое течение, ассоциировались с меньшей продолжительностью пребывания в стационаре по сравнению с пациентами, имевшими кровотечения, индуцированные варфарином. В нашем исследовании лечение прямым ингибитором тромбина сопровождалось диспепсическими расстройствами, которые удавалось нивелировать приемом препарата во время еды.

Таким образом, несмотря на то что у пациентов с неклапанной ФП в возрасте 75 лет и старше риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений повышается по сравнению с группой от 65 до 74 лет, назначение НОА обеспечивает равную профилактическую эффективность в отношении тромбоэмболий, уменьшая при этом количество внутримозговых геморрагий у пациентов обеих возрастных групп. В условиях отсутствия данных прямых сравнительных исследований выбор подходящего НОА может определяться индивидуальными особенностями пациента [19, 20]. Апиксабан представляется предпочтительным при высоком риске развития кровотечения, в том числе из желудочно-кишечного тракта. Ривароксабан отвечает желанию больного принимать препарат 1 раз в сутки. Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки рассматривается в качестве наиболее эффективной терапии для предупреждения ишемического инсульта [1], но уступает варфарину в безопасности (риск развития желудочно-кишечного кровотечения и, вероятно, инфаркта миокарда).

Заключение

У больных пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий применение варфарина, дабигатрана, ривароксабана или апиксабана сопровождается схожей частотой развития инсульта и системной эмболии. Назначение дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки, ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сутки или апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки у пациентов в возрасте от 65 до 74 лет и с фибрилляцией предсердий снижает риск развития внутричерепных кровоизлияний в той же мере, что и терапия варфарином.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Camm A.J., Lip Y.H., 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. *Eur. Heart. J.* 2012; 33: 2719—47.
2. Wann L.S., Curtis A.B., January C.T. et al. ACCF/AHA/HRS. ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 223—42.
3. Keman W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45(7): 2160—36.
4. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulantsin patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013; 15(5): 625—51.
5. 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.
6. 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.
7. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(11): 981—92.
8. Poli D., Antonucci E., Grifoni E. et al. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 999—1002.
9. Hylek E.M., 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—96.
10. Mant J., Hobbs F.D., Fletcher K. BAFTA Investigators. Midland Research Practices Network (MidRec). 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.
11. Deedwania P.C. New oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Am. J. Med.* 2013; 126: 289—96.
12. Spyropoulos A.C., Merli G. Management of venous thromboembolism in the elderly. *Drugs Aging.* 2006; 23: 651—71.
13. Sardar P., Chatterjee S., Chaudhari S., Lip G. Y. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014; 62(5): 857—864.
14. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 806—17.
15. Douxfils J., Buckinx F., Mullier F. et al. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: A systematic review and sleta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Heart. Assoc.* 2014; 3(3): e000515.
16. Larsen T.B., Rasmussen L.H., Skjoth F. et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in «real world» patients with atrial fibrillation: A prospective nationwide cohort study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 2264—73.
17. Southworth M.R., Reichman M.E., Unger E.F. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368(14): 1272—4.
18. Berger R., Salhanick S.D., Chase M., Ganetsky M. Hemorrhagic complications in emergency department patients who are receiving dabigatran compared with warfarin. *Ann. Emerg. Med.* 2013; 61(4): 475—9.
19. Savelieva I., Camm A.J. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Clin. Cardiol.* 2014; 37(1): 32—47.
20. Deitelzweig S. Practical considerations in the use of novel oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiovasc. Ther.* 2014; 32(2): 74—81.

Поступила (received) 02.07.14