

## Сравнение трех способов антитромботической терапии у больных пожилого и старческого возраста с неклапанной фибрилляцией предсердий

В.И. ШЕВЕЛЕВ, С.Г. КАНОРСКИЙ

МУЗ Городская больница № 2 Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение; ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, 350063 Краснодар, ул. Седина, 4

### Comparison of Three Methods of Antithrombotic Therapy in Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation

V.I. SHEVELEV, S.G. KANORSKY

Kuban State Medical University, Sedina st., 4, 350063 Krasnodar, Russia

Проведено сравнение эффективности и безопасности варфарина, прямого ингибитора тромбина дабигатрана и клопидогрела в профилактике инсульта у 210 пациентов в возрасте 65—80 лет с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП). Применение в течение 12 мес дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки или варфарина ассоциировалось со сходной частотой развития ишемического инсульта, но реже вызывало кровотечения (2,8% против 16,9%;  $p < 0,05$ ). Лечение клопидогрелом предупреждало инсульт не менее успешно, чем варфарином или дабигатраном, и оказалось достаточно безопасным. При выборе антитромботической терапии у геронтологических больных с неклапанной ФП дабигатран и клопидогрел могут рассматриваться в качестве приемлемой альтернативы варфарину.

*Ключевые слова:* фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, антитромботическая терапия, пожилой возраст.

We compared efficacy and safety of warfarin, direct thrombin inhibitor dabigatran and clopidogrel in prevention of stroke in 210 patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF) aged 65—80 years. The use of dabigatran (110 mg twice daily) for 12 months or warfarin was associated with similar rate of ischemic stroke but caused less bleeding (2.8 vs. 16.9%,  $p < 0.05$ ). Treatment with clopidogrel prevented stroke no less successfully, than those with warfarin and dabigatran and turned out to be sufficiently safe. When choosing antithrombotic therapy in gerontological patients with nonvalvular AF dabigatran and clopidogrel can be considered acceptable alternative to warfarin.

*Key words:* atrial fibrillation; ischemic stroke; antithrombotic therapy; elderly age.

Кардиоэмболические инсульты у лиц пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий (ФП) встречаются в 1 из 4 случаев ишемического нарушения мозгового кровообращения и являются причиной инвалидности, развития деменции и смерти [1]. В клинических исследованиях продемонстрирована высокая эффективность варфарина в профилактике инсульта у больных с ФП. При его применении относительный риск развития ишемического инсульта и смерти снижался на 67 и 25% соответственно, в то время как антитромботическая терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК) снижает риск развития ишемического инсульта на 22% [2]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с ФП предлагается использовать варфарин для профилактики инсульта у лиц старше 75 лет [3]. Однако в реальной практике применение варфарина у лиц пожилого и старческого возраста ограничивается обоснованными опасениями возможных геморрагических осложнений. В то же время, лечение пероральными антикоагулянтами непрямого действия обуславливает необходимость постоянного мониторинга, к тому же у многих пациентов не приводит к оптимальному уровню гипокоагуляции. Поэтому продолжается поиск препарата, способного эффективно и безопасно заменить варфарин при необходимости проведения длительной антикоагулянтной терапии. Одной из таких альтернатив может стать перо-

ральный антикоагулянт дабигатран — прямой ингибитор тромбина [3].

Как правило, при невозможности лечения больного с ФП варфарином назначают АСК. Между тем имеются основания предполагать, что клопидогрел может оказаться более эффективным [4]. Длительное применение комбинации АСК с клопидогрелом по сравнению с монотерапией АСК снижает частоту развития инсульта на 28%, но повышает риск большого кровотечения на 57%, что заставляет сомневаться в адекватности двухкомпонентной антитромботической терапии у пожилых больных с ФП [5].

Цель исследования — сравнение эффективности и безопасности варфарина, дабигатрана и клопидогрела при проведении первичной профилактики тромбозов у пациентов пожилого возраста с неклапанной ФП.

#### Материал и методы

Обследованы 210 пациентов (121 мужчина и 89 женщин) в возрасте от 65 до 80 лет с неклапанной ФП, которых рандомизировали на 3 группы. В 1-ю группу вошли больные ( $n=71$ ), которым назначали варфарин в дозе, обеспечивавшей международное нормализованное отношение (МНО) в пределах от 2,0 до 3,0, во 2-ю группу ( $n=69$ ) — пациенты, получавшие дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки в 3-ю группу ( $n=70$ ) — больные, получавшие клопидогрел в дозе 75 мг/сут.

Критериями включения в исследование являлись ФП, доказанная электрокардиографически, и как минимум один из факторов высокого риска развития сосудистых осложнений: возраст 75 лет и старше; артериаль-

ная гипертензия, при которой требуется лекарственная терапия; инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе; перенесенная эмболия периферических сосудов; сердечная недостаточность II функционального класса по классификации NYHA и выше; возраст от 65 до 74 лет в сочетании с сахарным диабетом или подтвержденной ишемической болезнью сердца. Исключали пациентов с противопоказаниями к назначению исследовавшихся препаратов; перенесшие геморрагический инсульт; с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин; с выраженной тромбоцитопенией (менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ ); с активным поражением печени или уровнем трансаминаз, превышающим верхнюю границу нормы в 2 раза и более; имеющие протезированные клапаны сердца либо митральный стеноз; лица с эндоскопически подтвержденной язвенной болезнью в течение последнего года, варикозно-расширенными венами пищевода; перенесшие хирургическую операцию в течение последних 3 мес.

В течение 12 мес контролируемой терапии регистрировали случаи тромбоэмболических (ишемический инсульт, ТИА или периферическая эмболия) и геморрагических осложнений (малое кровотечение; большое кровотечение, потребовавшее переливания более 2 доз эритроцитов или цельной крови, применения вазопрессоров или хирургического вмешательства, а также приведшее к внутриглазному кровоизлиянию, подтвержденному при консультации офтальмологом или к внутричерепному кровотечению, кровотечению в перикард или гемартрозу, не связанному с травмой, верифицированными данными компьютерной томографии). К тяжелым также относили желудочно-кишечные кровотечения, подтвержденные при фиброгастродуоденоскопии. Остальные геморрагии считали малыми.

Риск развития инсульта рассчитывали по схеме CHADS<sub>2</sub> (застойная сердечная недостаточность — 1 балл; артериальная гипертензия — 1 балл; возраст 75 лет и старше — 1 балл; сахарный диабет — 1 балл; инсульт или ТИА в анамнезе — 2 балла). Функцию печени оценивали один раз в месяц. Оптимальная терапия варфарином предполагала достижение целевого МНО 2,5 с допустимыми пределами от 2,0 до 3,0.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие после ознакомления с протоколом исследования. В работе оценивались только результаты лечения больных, полностью выполнивших протокол исследования.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы SPSS 12.0. Нормальность распределения показателей определяли с помощью теста Колмогорова—Смирнова. Все данные представлены в виде среднего значения и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Достоверность различий показателей по количественным признакам определяли с использованием *t*-критерия Стьюдента, по качественным признакам — по тесту  $\chi^2$ , признавая их статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Анализ данных показал, что группы пациентов, получавшие различные варианты анти тромботической терапии, оказались сопоставимыми по ряду демографических и клинических показателей.

Как следует из данных, приведенных в табл. 2, частота развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО)

**Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных\***

Показатель**	Варфарин (n=71)	Дабигатран (n=69)	Клопидогрел (n=70)
Возраст, годы	71,4±6,7	70,3±6,6	71,5±6,8
Пол: муж/жен, абс. число	41/30	40/29	40/30
Форма ФП:			
постоянная	57	55	56
персистирующая	31	32	30
пароксизмальная	14	11	12
Артериальная гипертензия	76	79	78
Ишемическая болезнь сердца	35	33	34
Оценка по шкале CHADS <sub>2</sub> , баллы:			
0 или 1	2,1±1,2	2,2±1,1	2,1±1,1
2	32,3	32,7	31,8
3—6	34,9	34,6	35,3
Сахарный диабет 2-го типа	32,8	32,7	32,9
Сахарный диабет 2-го типа	22	17	19
Хроническая сердечная недостаточность:			
II ФК по NYHA	72	71	70
III ФК по NYHA	31	29	30
Терапия:			
ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II	90	85	88
диуретики	18	19	19
антагонисты кальция	25	22	23
β-адреноблокаторы	80	70	76
статины	19	17	18

*Примечание.* \* — для всех сравнений  $p > 0,05$ ; \*\* — здесь и в табл. 2, 3 данные представлены в виде числа больных (в %), если не указано другое. ФП — фибрилляция предсердий; CHADS<sub>2</sub> — шкала стратификации риска инсульта; ФК — функциональный класс; NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

**Таблица 2. Частота развития ТЭО в группах пациентов, получавших варфарин, дабигатран или клопидогрел**

Показатель	Варфарин (n=71)	Дабигатран (n=69)	Клопидогрел (n=70)
Ишемический инсульт	6 (8,5)	4 (5,8)	1 (1,4)
ТИА	3 (4,2)	4 (5,8)	3 (4,3)
Периферическая эмболия	1 (1,4)	1 (1,4)	0
Всего тромбозов	10 (14,1)	9 (13)	4 (5,7)

Примечание. ТЭО — тромбозы; ТИА — транзиторная ишемическая атака.

**Таблица 3. Частота развития геморрагических осложнений и побочных эффектов терапии в группах пациентов, получавших варфарин, дабигатран или клопидогрел**

Показатель	Варфарин (n=71)	Дабигатран (n=69)	Клопидогрел (n=70)
Большие кровотечения:			
внутричерепное	4 (5,6)	1 (1,4)	1 (1,4)
желудочно-кишечное	4 (5,6)	0	2 (2,8)
перикардальное	1 (1,4)	0	0
внутриглазное	1 (1,4)	0	0
внутрисуставное	0	1 (1,4)	1 (1,4)
Всего больших кровотечений	10 (14,1)	2 (2,8)	4 (5,8)
Малые кровотечения:			
в кожу	1 (1,4)	0	2 (2,8)
носовое	1 (1,4)	0	1 (1,4)
Всего малых кровотечений	2 (2,8)	0	3 (4,3)
Всего кровотечений	12 (16,9)	0	7 (10,1)
Побочные эффекты терапии:			
диспепсия	2 (4,4)	6 (14)	2 (4,4)
одышка	5 (11,1)	5 (11,6)	4 (8,9)
головокружение	4 (8,9)	4 (9,3)	4 (8,9)
общая слабость	3 (6,7)	4 (9,3)	3 (6,7)
кашель	3 (6,7)	3 (7)	3 (6,7)
боль в грудной клетке	2 (4,4)	2 (4,7)	2 (4,4)
боль в спине	2 (4,4)	2 (4,7)	2 (4,4)
нарушение функции печени (повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза выше нормы)	1 (2,2)	1 (2,3)	0

в 2 группах пациентов, получавших различные антикоагулянтные препараты, существенно не различалась ( $p>0,05$ ). Прямой ингибитор тромбина дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки оказался не менее эффективным, чем непрямой антикоагулянт варфарин, в предупреждении ишемического инсульта. Применение клопидогрела ассоциировалось с тенденцией к снижению частоты развития инсульта и общего количества ТЭО по сравнению с терапией варфарином ( $p=0,155$  и  $p=0,221$  соответственно).

Обращает внимание более высокая суммарная частота развития угрожающих жизни кровотечений, внутричерепных кровоизлияний, больших и малых кровотечений в группе варфарина по сравнению с группой дабигатрана (16,9% против 2,8%;  $p<0,05$ ) (табл. 3).

## Обсуждение

Общепринято, что антикоагулянты эффективнее антитромбоцитарных препаратов предупреждают инсульт у больных с ФП. Однако риск возможных кровотечений ограничивает их применение, особенно у пациентов в возрасте 75 лет и старше [6]. D. Poli и соавт. [7] выявили увеличение количества геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной терапии у больных с ФП в возрасте 80 лет и старше по сравнению с группой в возрасте моложе 80 лет (1,9 против 0,9 случая на 100 пациентов в год;  $p=0,004$ ). При этом риск развития кровотечений у этих больных увеличивался в случае перенесенного ранее ишемического инсульта. Подобные данные

были получены в работе M. Hulek и соавт. [8], в которой сравнивалось количество геморрагических осложнений при лечении варфарином у геронтологических больных с ФП в возрасте моложе 80 лет и старше 80 лет. В этом исследовании тяжелые кровотечения чаще регистрировались во время первых 90 дней антикоагулянтной терапии, у лиц старше 80 лет, а также при МНО более 4,0. В течение первого года наблюдения 26% участников старшей возрастной группы прекратили прием варфарина вследствие ухудшения показателей гемостазиологического контроля. Количество массивных кровотечений и случаев прекращения приема антикоагулянта было больше в группе пациентов с оценкой по шкале CHADS<sub>2</sub>  $\geq 3$  баллов [8]. В то же время результаты Бирмингемского исследования ВАФТА не только подтвердили преимущества варфарина перед АСК, но и продемонстрировали равнозначный риск развития тяжелых кровотечений даже у пациентов старше 85 лет [9].

В новых европейских [3] и частично обновленных американских [10] рекомендациях по лечению ФП, новых американских рекомендациях по первичной профилактике инсульта [11] варфарин предлагается в качестве средства предупреждения инсульта у пациентов старческого возраста с ФП в отсутствие противопоказаний и надлежащем контроле. Однако из-за трудностей применения варфарин часто не назначается больным с ФП, а многие пациенты, принимающие этот препарат, не достигают адекватного уровня антикоагуляции. Вопрос об использовании других антитромботических средств, более эффективных, чем

АСК, и более безопасных или проще контролируемых, чем варфарин, остается открытым [12].

Новые антикоагулянты, действующие на различные звенья свертывающей системы крови, вероятно, смогли бы успешно заменить варфарин в данной клинической ситуации. В работе J.D. Douketis и соавт. [13] у больных с ФП продолжительный профилактический прием первого перорального антикоагулянта из группы прямых ингибиторов тромбина ксимелагатрана в дозе 36 мг 2 раза в сутки сопровождался меньшим риском кровотечений, чем терапия варфарином. Однако, несмотря на очевидные преимущества перед непрямым антикоагулянтом (фиксированная доза, отсутствие необходимости лабораторного контроля, слабое взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищей, независимость от генетического полиморфизма), проблема гепатотоксичности заставила прекратить его использование [14]. Ингибитор Ха фактора идрапаринукс повышал риск развития как внутри-, так и внечерепных кровоизлияний по сравнению с варфарином, особенно у больных старческого возраста, что также привело к преждевременному прекращению его испытания [15]. В исследовании S.J. Connolly и соавт. [16] при противопоказаниях к лечению варфарином назначение больным с ФП апиксабана, селективно ингибирующего Ха фактор, снижало по сравнению с монотерапией АСК риск развития инсульта или системной эмболии на 55% без значительного увеличения риска массивных кровотечений. В исследовании ARISTOTLE у 18 201 больного с ФП и как минимум одним дополнительным фактором риска развития инсульта выявлено снижение риска любого инсульта или системной эмболии на 21% ( $p=0,01$ ), большого кровотечения на 31% ( $p<0,001$ ) и общей смертности на 11% ( $p=0,047$ ) при сравнении апиксабана с варфарином [17]. Незадолго до этого в проекте ROCKET AF у 14 264 больных с ФП и высоким риском развития инсульта другой ингибитор Ха фактора ривароксабан оказался не менее эффективным, чем варфарин ( $p<0,001$ ), даже обеспечив снижение относительного риска развития инсульта или системной эмболии на 21%, но с тенденцией к увеличению числа кровотечений на 3% ( $p=0,44$ ) [18]. К сожалению, апиксабан и ривароксабан еще недоступны в широкой клинической практике.

В нашем исследовании при сравнении эффективности варфарина и прямого ингибитора тромбина дабигатрана в профилактике ТЭО у пациентов пожилого и старческого возраста с неклапанной ФП наблюдалась сопоставимая частота развития инсульта в обеих группах. Дабигатран, назначенный в дозе 110 мг 2 раза в сутки, достоверно реже вызывал геморрагические осложнения. Этот вывод не противоречит результатам крупного рандомизированного исследования RELY, в котором у больных с ФП дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки сопоставимо с варфарином снижал частоту развития инсульта и системной эмболии, но реже вызывал массивные кровотечения. При этом дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки снижал частоту развития инсульта и системной эмболии эффективнее варфарина, но при этом часто вызывал массивные кровотечения [19].

В новых американских рекомендациях по первичной профилактике инсульта указывается на возможность

применения АСК у больных пожилого возраста с ФП и низким или умеренным риском развития ишемического инсульта. Пациентам с высоким риском ТЭО в случае противопоказаний к проведению антикоагулянтной терапии рекомендуется двухкомпонентная анти тромботическая терапия клопидогрелом и АСК, являющаяся более предпочтительной, чем монотерапия АСК, хотя и сопровождающаяся повышенным риском тяжелых кровотечений [11]. Эти выводы основаны на результатах исследований ACTIVE W и A, оценивавших эффективность профилактики ТЭО при ФП [5, 20]. Показано, что в популяции пациентов с ФП, имеющих высокий риск ТЭО, варфарин в дозе, поддерживающей МНО в диапазоне от 2,0 до 3,0, снижает риск инсульта на 40% ( $p=0,001$ ) по сравнению с двухкомпонентной анти тромботической терапией АСК (75—100 мг/сут) и клопидогрелом (75 мг/сут) [20]. Однако только при поддержании целевых значений МНО более чем в 65% измерений можно ожидать превосходства варфарина перед анти тромботической терапией в предупреждении инсульта [21]. У больных с ФП пожилого и старческого возраста проведение оптимальной антикоагуляции в реальной клинической практике может затрудняться в силу ряда причин, в том числе из-за снижения мобильности и мотивации.

Учитывая выраженность и распространенность атеросклеротических изменений у геронтологических больных [22], можно предположить, что у них значительно распространены артерио-артериальные эмболии. Вероятно, этим объясняется тенденция к снижению частоты эмболических осложнений при лечении клопидогрелом по сравнению с варфарином и дабигатраном в нашем исследовании. Кроме того, терапия клопидогрелом оказалась достаточно безопасной. Ранее было показано, что варфарин не превосходит по эффективности АСК и приводит к большему числу кровотечений при вторичной профилактике после некардиоэмболических церебральных ишемических осложнений [23]. В этой связи с интересом ожидаются результаты исследования ARCH, которое планируется завершить в 2013 г. В нем участвуют пациенты с крупными (4 мм и более) атеросклеротическими бляшками в аорте, недавно перенесшие ТЭО. Цель данного исследования — подтвердить гипотезу о большей эффективности двухкомпонентной анти тромботической терапии (АСК в дозе 75 мг/сут и клопидогрел 75 мг/сут) по сравнению с варфарином у такого контингента больных.

Таким образом, оптимальная профилактика инсульта у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих ФП, остается неопределенной. Поскольку из-за высокого риска ТЭО у такого контингента больных отказываться от антикоагулянтной терапии не представляется возможным, дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение путей снижения риска кровотечений в этой возрастной группе. До тех пор пока в клинической практике недоступны пероральные селективные ингибиторы Ха фактора (апиксабан, ривароксабан и др.), варфарин остается антикоагулянтом выбора, но возможной альтернативой ему у больных пожилого и старческого возраста с неклапанной ФП сегодня могут служить дабигатран или клопидогрел.

## Выводы

1. У больных с фибрилляцией предсердий пожилого возраста применение дабигатрана, варфарина или клопидогрела сопровождается сходной частотой развития инсульта и системной эмболии с тенденцией к снижению

частоты тромбоземболических осложнений при назначении антиромбоцитарной терапии.

2. Назначение дабигатрана у лиц пожилого возраста с неклапанной фибрилляцией предсердий в дозе 110 мг 2 раза в сутки снижает риск развития геморрагических осложнений по сравнению с терапией варфарином.

## Сведения об авторах:

**МБУЗ Городская больница №2 Краснодарского многопрофильного лечебно-диагностического объединения**

Отделение ультразвуковой диагностики

Шевелёв В.И. - к.м.н., зав. отделением.

**ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, Краснодар**

Кафедра госпитальной терапии

Канорский С.Г. - д.м.н., проф. кафедры.

E-mail: vadimecho@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Marini C., De S.F., Sacco S.* et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischaemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005;36:1115—1119.
2. *Hart R.G., Pears L.A., Aguilar M.I.* Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857—867.
3. *Camm A., Kirchhof P., Lip G.Y.H.* et al. Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010;31:2369—2429.
4. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329—1339.
5. ACTIVE Investigators, Connolly S.J., Pogue J., Hart R.G. et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066—2078.
6. *Marinigh R., Lip G.Y.H., Fiotti N.* et al. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:827—837.
7. *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.
8. *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—2696.
9. *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.
10. *Wann L.S., Curtis A.B., January C.T.* et al. 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—242.
11. *Goldstein I.B., Bushnell C.D., Adams R.J.* et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:517—584.
12. *Medi C., Hankey G.J., Freedman S.B.* Stroke risk and antithrombotic strategies in atrial fibrillation. *Stroke* 2010;41:2705—2713.
13. *Douketis J.D., Arneklev K., Goldhaber S.Z.* et al. Comparison of bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with ximelagatran or warfarin. Assessment of incidence, case-fatality rate, time course and sites of bleeding, risk factors for bleeding. *Arch Intern Med* 2006;166:853—859.
14. *Lee W.M., Larrey D., Olsson R.* et al. Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelagatran. *Drug Safety* 2005;28:351—370.
15. The AMADEUS investigators. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371:315—321.
16. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806—817.
17. *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;365:981—992.
18. *Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J.* et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883—891.
19. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139—1151.
20. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903—1912.
21. *Connolly S.J., Pogue J., Eikelboom J.* et al. on behalf of the ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029—2037.
22. *Shevelov V.I., Kanorsky S.G., Pomortsev A.V.* Thoracic aorta transesophageal echocardiographic study in elderly patients with atrial fibrillation. Ultrasound and functional diagnostics 2010;1:61—64. Russian (*Шевелёв В.И., Канорский С.Г., Поморцев А.В.* Чреспищеводное исследование грудного отдела аорты у пациентов пожилого возраста с неклапанной фибрилляцией предсердий. Ультразвук и функц диагност 2010; 1:61—64.)
23. *ESPRIT Study Group, Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L.J.* et al. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6: 115—124.

Поступила 06.09.11