

Эффективность и безопасность различных способов анти тромботической терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в зависимости от возраста

Шевелёв В. И.¹, Канорский С. Г.²

¹МУЗ Городская больница № 2 «Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение»; ²ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России». Краснодар, Россия

Цель. Сравнить эффективность и безопасность варфарина, дабигатрана и клопидогрела при профилактике тромбозов (ТЭ) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) в зависимости от возраста исследуемого контингента.

Материал и методы. Обследованы 189 пациентов (110 мужчин и 79 женщин) в возрасте 65–80 лет с неклапанной ФП, которых разделили на две группы (гр). I гр (n=126) состояла из больных в возрасте 65–74 лет, которым в 43 случаях назначали варфарин в дозе, обеспечивавшей Международное нормализованное отношение (МНО) в пределах от 2,0 до 3,0, 41 пациенту — дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сут., и 42 — клопидогрел по 75 мг/сут. II гр (n=63) составили больные в возрасте 75–80 лет. Из них 22 человека получали варфарин, 20 — дабигатран, 21 — клопидогрел в таких же дозах, как пациенты I гр.

Результаты. Применение в течение 6 мес. у больных младшей возрастной гр дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сут или варфарина ассоциировалось со сходной частотой ишемического инсульта,

но реже вызывало тяжелые кровотечения — 4,8% vs 27,9% (p<0,05). Лечение клопидогрелом предупреждало инсульт не менее успешно, чем варфарин или дабигатран и оказалось достаточно безопасным. В старшей возрастной гр достоверных различий в частоте ТЭ и геморрагических осложнений при лечении дабигатраном или варфарином не отмечалось.

Заключение. При выборе анти тромботической терапии у больных в возрасте 65–74 лет с неклапанной ФП дабигатран и клопидогрел могут рассматриваться в качестве приемлемой альтернативы варфарину.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, анти тромботическая терапия, пожилой возраст.

Поступила 17/06–2011

Принята к публикации 31/01–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (1): 46–53

Age and effectiveness and safety of various antithrombotic therapy variants in patients with nonvalvular atrial fibrillation

Shevelev V. I.¹, Kanorskiy S. G.²

¹Krasnodar City Hospital No. 2; ²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Aim. To compare effectiveness and safety of warfarin, dabigatran, and clopidogrel therapy as thromboembolism (TE) prevention strategy across the age groups in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The study included 189 patients (110 men and 79 women), aged 65–80 years, with nonvalvular AF. All participants were divided into two groups: Group I (n=126) included patients aged 65–74 years. They were administered warfarin (n=43), in the dose providing the INR levels of 2,0–3,0; dabigatran (n=41) in the dose of 110 mg twice a day; and clopidogrel (n=42) in the dose of 75 mg/d. Group II (n=63) included patients aged 75–80 years. They were administered warfarin (n=22), dabigatran (n=20), and clopidogrel (n=21) in identical doses.

Results. In the younger age group, the 6-month treatment with dabigatran (110 mg twice a day), compared to the warfarin treatment,

was associated with a similar incidence of ischemic stroke, but a lower risk of major bleeding (4,8% vs. 27,9%; p<0,05). The treatment with clopidogrel prevented stroke as effectively as the therapy with warfarin or dabigatran, and was reasonably safe. In the older age group, there was no significant difference in the incidence of TE and hemorrhagic complications between dabigatran and warfarin groups.

Conclusion. While selecting the antithrombotic therapy strategy in 65–74-year-old patients with nonvalvular AF, dabigatran and clopidogrel could be regarded as an acceptable alternative to warfarin.

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

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 46–53

Инсульт (МИ) является одной из лидирующих причин заболеваемости и смертности в мире [1]. Кардиоэмболические МИ у лиц пожилого и старческого возрастов с фибрилляцией предсердий (ФП) встречаются в 1 из 4 случаев ишемического нарушения мозгового кровообращения (НМК). В клинических исследованиях варфарин продемонстрировал

высокую эффективность в профилактике МИ у больных с ФП. При его применении относительный риск развития ишемического МИ и смерти снижался на 67% и 25%, соответственно, в то время как анти тромботическая терапия аспиринем снижает риск развития ишемического МИ на 22% [2]. В рекомендациях Европейского общества

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (861) 222–98–62

E-mail: vadimecho@mail.ru

[Шевелёв В. И.^{1*} — заведующий отделением ультразвуковой диагностики краевого диагностического центра, Канорский С. Г.² — профессор кафедры госпитальной терапии].

кардиологов (ЕОК) по лечению пациентов с ФП предлагается использовать варфарин для профилактики МИ у лиц >75 лет [3]. Однако в реальной практике применение варфарина у лиц пожилого и старческого возрастов ограничивается обоснованными опасениями возможных геморрагических осложнений. С другой стороны, лечение антикоагулянтами непрямого действия *per os* требует 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 антикоагулянт *per os* — прямой ингибитор тромбина, дабигатран [3].

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

Цель исследования — сравнение эффективности и безопасности варфарина, дабигатрана и клопидогрела при профилактике тромбоэмболий (ТЭ) у пациентов с неклапанной ФП в зависимости от возраста исследуемого контингента.

Материал и методы

Обследованы 189 пациентов (110 мужчин и 79 женщин) в возрасте 65–80 лет с неклапанной ФП, которых разделили на 2 группы (гр.). I гр. (n=126) состояла из больных в возрасте 65–74 лет, которым после рандомизации «методом конвертов» в 43 случаях назначали варфарин в дозе, обеспечивавшей Международное нормализованное отношение (МНО) в пределах от 2,0 до 3,0; 41 пациенту — дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сут., и 42 — клопидогрел по 75 мг/сут. II гр. (n=63) составили больные в возрасте 75–80 лет. Из них 22 человека получали варфарин, 20 — дабигатран, 21 — клопидогрел в таких же дозах как пациенты I гр.

Критериями включения в исследование служили ФП, доказанная электрокардиографически (ЭКГ), и, минимум, один из факторов высокого риска эмболических осложнений: возраст ≥ 75 лет; артериальная гипертензия (АГ), требующая медикаментозного лечения; МИ или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе; перенесенная периферическая эмболия; сердечная недостаточность (СН) \geq II функционального класса (ФК) NYHA; возраст 65–74 лет в сочетании с сахарным диабетом (СД) или установленной ишемической болезнью сердца (ИБС). Исключались пациенты с противопоказаниями к назначению изучаемых препаратов; перенесшие геморрагический МИ; с клиренсом креатинина (ККр) <30 мл/мин; с выраженной тромбоцитопенией

(<50x10⁹/л); с активным поражением печени или уровнем трансаминаз в ≥ 2 раз превышавшим верхнюю границу нормы (ВГН); имеющие протезированные клапаны сердца, либо митральный стеноз; лица с эндоскопически подтвержденной язвенной болезнью за последний год, варикозно расширенными венами пищевода; перенесшие хирургическую операцию за последние 3 мес.

В течение 6 мес. контролируемой терапии регистрировали случаи тромбоэмболических (ТЭ) (ишемический МИ или ТИА) и геморрагических осложнений (малое кровотечение, большое кровотечение, потребовавшее переливания >2 доз эритроцитов или цельной крови, применения вазопрессоров или хирургического вмешательства, а также приведшее к внутриглазному кровоизлиянию, подтвержденному при консультации офтальмолога или к внутричерепной геморрагии, перикардiallyному кровотечению или гемартрозу, не связанному с травмой, верифицированными данными компьютерной томографии — КТ). К тяжелым также относили желудочно-кишечные кровотечения, подтвержденные при проведении фиброгастроуденоскопии. Остальные геморрагии считались малыми. Все случаи МИ рассматривались неврологами.

Риск МИ рассчитывали по схеме CHADS₂: хроническая СН (ХСН) — 1 балл; АГ — 1 балл; возраст ≥ 75 лет — 1 балл; СД — 1 балл; МИ или ТИА в анамнезе — 2 балла. Оценка показателей функции печени проводилась один раз в мес. 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. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие после ознакомления с протоколом исследования. В обработку включались только результаты лечения больных, полностью выполнивших протокол исследования.

Статистический анализ полученных данных проводили на персональном компьютере методами вариационной статистики с использованием программы SPSS 12.0. Нормальность распределения значений показателей установлена в результате ее проверки с применением теста Колмогорова-Смирнова. Это позволило проводить статистическую обработку мате-

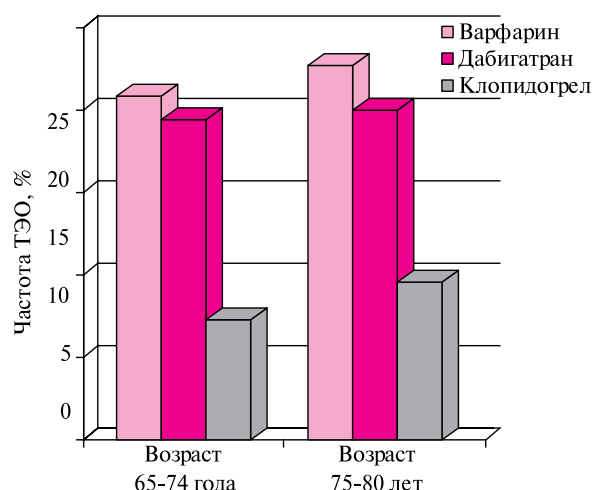


Рис. 1 Частота ТЭО у пациентов обеих возрастных гр. при лечении варфарином, дабигатраном или клопидогрелом.

Исходная характеристика обследованных больных в возрасте 65–74 лет

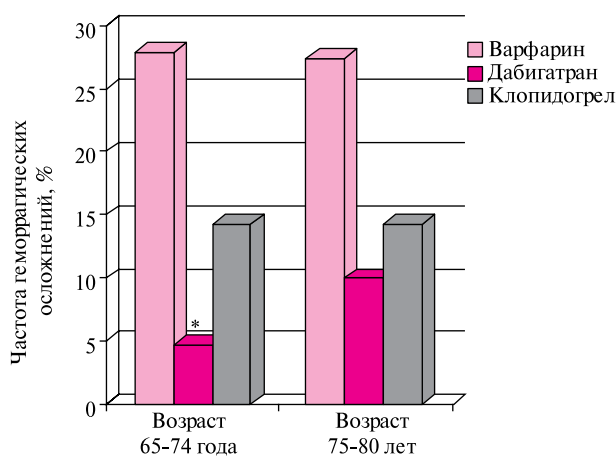
| Показатель | Варфарин (n=43) | Дабигатран (n=41) | Клопидогрел (n=42) |
|---|-----------------|-----------------------|-----------------------|
| Возраст, годы | 68,3±6,6 | 67,1±6,8 [^] | 69,4±6,6 [^] |
| Пол, муж./жен. | 25/18 | 23/16 [^] | 26/17 [^] |
| Форма ФП: | | | |
| постоянная | 58% | 56% [^] | 57% [^] |
| персистирующая | 30% | 31% [^] | 32% [^] |
| пароксизмальная | 12% | 13% [^] | 11% [^] |
| АГ | 76% | 78% [^] | 77% [^] |
| ИБС | 35% | 34% [^] | 33% [^] |
| Баллы CHADS ₂ : | | | |
| 0 или 1 | 2,1±1,2 | 2,2±1,1 [^] | 2,1±1,1 [^] |
| 2 | 32,4% | 32,6% [^] | 31,8% [^] |
| 3–6 | 34,9% | 34,7% [^] | 35,4% [^] |
| СД 2 типа | 21% | 18% [^] | 19% [^] |
| ХСН: | | | |
| II ФК по NYHA | 72% | 70% [^] | 71% [^] |
| III ФК по NYHA | 32% | 29% [^] | 30% [^] |
| Фоновая терапия: | | | |
| ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II | 90% | 86% [^] | 87% [^] |
| диуретики | 19% | 18% [^] | 19% [^] |
| антагонисты кальция | 24% | 22% [^] | 23% [^] |
| β-адреноблокаторы | 81% | 72% [^] | 76% [^] |
| статины | 19% | 18% [^] | 19% [^] |

Примечание: АПФ — ангиотензин-превращающий фермент; ФК — функциональный класс; NYHA — Нью-йоркская ассоциация сердца; CHADS₂ — шкала стратификации риска инсульта; [^] — p>0,05 при сравнении с показателем в гр. варфарина.

риала с помощью параметрических методов. Все данные представлены в виде M±m. Достоверность различий показателей по количественным признакам определяли с использованием t-критерия Стьюдента, по качественным признакам — по тесту χ^2 , признавая их статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблицах 1 и 2. Пациенты обеих возрастных гр., получавшие различные вари-



Примечание: * — p < 0,05 при сравнении с показателем в гр. варфарина.

Рис. 2 Частота геморрагических осложнений у пациентов обеих возрастных гр. при лечении варфарином, дабигатраном или клопидогрелом.

анты антиромботической терапии, оказались сопоставимыми по ряду демографических и клинических признаков.

Частота ТЭ осложнений (ТЭО) среди пациентов, получавших различные антикоагулянтные препараты, существенно не различалась (p>0,05) (таблицы 3 и 4). Прямой ингибитор тромбина дабигатран в дозировке 110 мг 2 раза в сут. оказался не менее эффективным, чем непрямой антикоагулянт варфарин, в предупреждении ишемического НМК у пациентов обеих возрастных гр. Применение клопидогрела ассоциировалось с тенденцией к снижению частоты МИ (p=0,259) и общего количества ТЭО (p=0,288) у больных «молодой» гр., а также у лиц в возрасте 75–80 лет (p=0,297) и (p=0,296), соответственно, по сравнению с терапией варфарином (рисунок 1).

Обращает на себя внимание более высокая суммарная частота жизнеугрожающих геморрагий, внутричерепных кровоизлияний, больших и малых кровотечений в возрастной гр. <75 лет при терапии варфарином по сравнению с лечением дабигатраном — 27,9% vs 4,8% случаев (p<0,05) и клопидогрелом — 14,3% случаев (p=0,326) (таблица 5). В старшей возрастной гр. общее количество кровотечений при приеме варфарина оказалось сопоставимым по сравнению с лечением дабигатраном — 27,3% vs 10,0% (p=0,428) и клопидогрелом — 14,3% случаев (p=0,631) (рисунок 2). Следует отметить, что, несмотря на увеличение общего количества кровотечений у лиц ≥75 лет, при лечении их дабигатраном, отмечалась

Таблица 2

Исходная характеристика обследованных больных в возрасте 75–80 лет

| Показатель | Варфарин (n=22) | Дабигатран (n=20) | Клопидогрел (n=21) |
|---|-----------------|-----------------------|-----------------------|
| Возраст, годы | 74,3±6,7 | 75,2±6,6 [^] | 76,4±6,6 [^] |
| Пол, муж./жен. | 13/10 | 12/9 [^] | 11/9 [^] |
| Форма ФП: | | | |
| постоянная | 59% | 57% [^] | 58% [^] |
| персистирующая | 30% | 31% [^] | 30% [^] |
| пароксизмальная | 11% | 12% [^] | 12% [^] |
| АГ | 76% | 79% [^] | 78% [^] |
| ИБС | 35% | 33% [^] | 34% [^] |
| Баллы CHADS ₂ : | | | |
| 0 или 1 | 2,1±1,2 | 2,2±1,1 [^] | 2,1±1,2 [^] |
| 2 | 32,3% | 33,7% [^] | 32,7% [^] |
| 3–6 | 34,9% | 34,6% [^] | 34,4% [^] |
| СД 2 типа | 32,8% | 31,7% [^] | 32,9% [^] |
| ХСН: | | | |
| II ФК по NYHA | 23% | 18% [^] | 19% [^] |
| III ФК по NYHA | 74% | 73% [^] | 72% [^] |
| III ФК по NYHA | 32% | 30% [^] | 31% [^] |
| Фоновая терапия: | | | |
| ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II | 90% | 85% [^] | 88% [^] |
| диуретики | 18% | 19% [^] | 19% [^] |
| антагонисты кальция | 24% | 22% [^] | 23% [^] |
| β-адреноблокаторы | 82% | 73% [^] | 77% [^] |
| статины | 21% | 19% [^] | 18% [^] |

Примечание: АПФ — ангиотензин-превращающий фермент; ФК — функциональный класс; NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца; CHADS₂ — шкала стратификации риска инсульта; [^] — p>0,05 при сравнении с показателем в гр. варфарина.

Таблица 3

Частота ТЭО в гр. пациентов 65–74 лет, получавших варфарин, дабигатран или клопидогрел

| Гр. обследованных | Варфарин (n=43) | Дабигатран (n=41) | Клопидогрел (n=42) |
|------------------------|-----------------|-------------------|--------------------|
| Ишемический МИ | 5 (11,6%) | 3 (7,3%) | 1 (2,4%) |
| ТИА | 3 (7,0%) | 4 (9,8%) | 2 (4,8%) |
| Периферическая эмболия | 1 (2,3%) | 1 (2,4%) | 0 |
| Всего ТЭ | 9 (20,9%) | 8 (19,5%) | 3 (7,2%) |

Таблица 4

Частота ТЭО в группе пациентов 75–80 лет, получавших варфарин, дабигатран или клопидогрел

| Гр. обследованных | Варфарин (n=22) | Дабигатран (n=20) | Клопидогрел (n=21) |
|------------------------|-----------------|-------------------|--------------------|
| Ишемический МИ | 3 (13,6%) | 2 (10,0%) | 1 (4,8%) |
| ТИА | 2 (9,1%) | 2 (10,0%) | 1 (4,8%) |
| Периферическая эмболия | 0 | 0 | 0 |
| Всего ТЭ | 5 (22,7%) | 4 (20,0%) | 2 (9,5%) |

тенденция к снижению частоты жизнеугрожающих внутричерепных геморрагий, по сравнению с лечением варфарином (p=0,316) (таблица 6).

Обсуждение

Антитромботическая терапия считается доказанным способом профилактики МИ у пациентов с ФП неклапанной этиологии. Общепринято, что антикоагулянты эффективнее антитромбоцитарных препаратов предупреждают МИ у таких больных. Однако риск возможных кровотечений ограничивает

их применение, особенно у пациентов ≥75 лет [6]. Было выявлено увеличение количества геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной терапии у больных с ФП в возрасте ≥80 лет по сравнению с гр. в возрасте <80 лет (1,9 vs 0,9 случаев на 100 пациентов в год (p=0,004) [7]. При этом риск развития кровотечений у этих больных увеличивался в случае перенесенного ранее ишемического МИ. Подобные данные были получены в работе [8], в которой сравнивалось количество геморрагических осложнений при лечении варфарином у геронтологических больных

Частота геморрагических осложнений и ПЭ терапии в гр. пациентов 65–74 лет, получавших варфарин, дабигатран или клопидогрел

| Гр. обследованных | Варфарин (n=43) | Дабигатран (n=41) | Клопидогрел (n=42) |
|---|--------------------|----------------------|-----------------------|
| Большие кровотечения: | | | |
| внутричерепное | 3 (7,0%) | 1 (2,4%) | 1 (2,4%) |
| желудочно-кишечное | 4 (9,3%) | 1 (2,4%) | 2 (4,8%) |
| перикардальное | 1 (2,3%) | 0 | 0 |
| интраокулярное | 1 (2,3%) | 0 | 0 |
| внутрисуставное | 0 | 0 | 1 (2,4%) |
| Всего больших кровотечений | 9 (20,9%) | 2 (4,8%) | 4 (9,5%) |
| Малые кровотечения: | | | |
| дерматологическое | 1 (2,3%) | 0 | 1 (2,4%) |
| носовое | 2 (4,6%) | 0 | 1 (2,4%) |
| Всего малых кровотечений | 3 (7,0%) | 0 | 2 (4,8%) |
| Всего кровотечений | 12 (27,9%) | 0* | 6 (14,3%) |
| ПЭ терапии: | | | |
| диспепсия | 2 (4,7%) | 6 (14,6%) | 2 (4,8%) |
| одышка | 4 (9,3%) | 5 (12,2%) | 4 (9,5%) |
| головокружение | 4 (9,3%) | 4 (9,8%) | 4 (9,5%) |
| общая слабость | 3 (7,0%) | 3 (7,3%) | 3 (7,1%) |
| кашель | 3 (7,0%) | 3 (7,3%) | 3 (7,1%) |
| боль в грудной клетке | 2 (4,7%) | 2 (4,9%) | 2 (4,8%) |
| боль в спине | 2 (4,7%) | 2 (4,9%) | 2 (4,8%) |
| нарушение функции печени (повышение уровня трансаминаз > 3 раз от нормы) | 1 (2,3%) | 1 (2,3%) | 0 |

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении с показателем в гр. варфарина.

с ФП в возрасте <80 лет и >80 лет. В этом исследовании тяжелые кровотечения чаще регистрировались во время первых 90 сут. антикоагулянтной терапии у лиц >80 лет, а также при значении МНО >4,0. В течение первого года наблюдения 26% участников старшей возрастной гр. прекращали прием варфарина вследствие ухудшения показателей гемостазиологического контроля. Количество массивных кровотечений и случаев прекращения приема антикоагулянта было больше в гр. пациентов с количеством баллов по шкале CHADS₂ ≥3 [8]. В то же время результаты Бирмингемского исследования ВАФТА не только подтвердили преимущества варфарина над аспирином, но и продемонстрировали равнозначный риск развития тяжелых кровотечений даже у пациентов >85 лет [9].

В новых европейских [3] и фокусно обновленных американских [10] рекомендациях по лечению ФП, новых американских рекомендациях по первичной профилактике МИ [11] варфарин предлагается в качестве средства предупреждения МИ у пациентов старческого возраста с ФП при отсутствии противопоказаний и надлежащем контроле. Но 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 аспирин, 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. У больных с ФП продолжительный профилактический прием первого антикоагулянта из группы прямых ингибиторов тромбина *per os* ксимелагатрана в дозе 36 мг 2 раза в сут. сопровождался меньшим риском кровотечений, чем терапия варфарином [13]. Но, 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 идрепаринукс повышал риск развития как внутричерепных, так и экстракраниальных кровоизлияний по сравнению с варфарином, особенно у геронтологических больных, что также привело к преждевременному прекращению его испытания [15]. При противопоказаниях к лечению варфарином назначение больным с ФП апиксабана, селективно ингибирующего Ха фактор, снижало по сравнению с монотерапией аспирином риск развития МИ или системной эмболии на 55% без значительного увеличения риска массивных кровотечений [16]. Сравнение апиксабана с варфарином у >18 тыс. больных с ФП в отношении влияния препаратов на риск МИ, системной эмболии, смерти и кровотечения проводилось

Таблица 6

Частота геморрагических осложнений и ПЭ терапии в гр. пациентов 75–80 лет, получавших варфарин, дабигатран или клопидогрел

| Гр. обследованных | Варфарин (n=22) | Дабигатран (n=20) | Клопидогрел (n=21) |
|---|--------------------|----------------------|-----------------------|
| Большие кровотечения: | | | |
| внутричерепное | 3 (13,6%) | 0 | 0 |
| желудочно-кишечное | 2 (9,0%) | 1 (5,0%) | 1 (4,8%) |
| перикардальное | 0 | 0 | 0 |
| интраокулярное | 0 | 0 | 0 |
| внутрисуставное | 0 | 1 (5,0%) | 1 (4,8%) |
| Всего больших кровотечений | 5 (22,6%) | 2 (10,0%) | 2 (9,6%) |
| Малые кровотечения: | | | |
| дерматологическое | 1 (4,5%) | 0 | 1 (4,8%) |
| носовое | 0 | 0 | 0 |
| Всего малых кровотечений | 1 (4,5%) | 0 | 1 (4,8%) |
| Всего кровотечений | 6 (27,3%) | 2 (10,0%) | 3 (14,3%) |
| ПЭ терапии: | | | |
| диспепсия | 1 (4,5%) | 3 (15,0%) | 1 (4,8%) |
| одышка | 3 (13,6%) | 3 (15,0%) | 2 (9,5%) |
| головокружение | 2 (9,1%) | 2 (10,0%) | 2 (9,5%) |
| общая слабость | 1 (4,5%) | 2 (10,0%) | 1 (4,8%) |
| кашель | 1 (4,5%) | 1 (5,0%) | 1 (4,8%) |
| боль в грудной клетке | 1 (4,5%) | 1 (5,0%) | 1 (4,8%) |
| боль в спине | 1 (4,5%) | 1 (5,0%) | 1 (4,8%) |
| нарушение функции печени (повышение уровня трансаминаз > 3 раз от нормы) | 0 | 0 | 0 |

в исследовании ARISTOTLE (Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation), результаты которого будут опубликованы в 2011г [17]. К сожалению, апиксабан и другие препараты этого класса пока недоступны в клинической практике.

В настоящем исследовании при сравнении эффективности варфарина и прямого ингибитора тромбина дабигатрана в профилактике ТЭО у пациентов в возрасте 65–74 и 75–80 лет с неклапанной ФП наблюдалась сопоставимая частота МИ у больных обеих групп. Дабигатран, назначенный в дозе 110 мг 2 раза в сут., достоверно реже вызывал геморрагические осложнения у пациентов младшей возрастной группы. Этот вывод не противоречит результатам крупного рандомизированного исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy), в котором у больных с ФП дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сут. сопоставимо с варфарином снижал частоту МИ и системной эмболии, но реже вызывал массивные кровотечения. При этом дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сут., снижал частоту МИ и системной эмболии эффективнее варфарина, но также часто вызывал массивные кровотечения [18].

В исследовании [19] отмечалось снижение риска развития экстракраниальных и интракраниальных кровотечений при использовании обеих доз дабигатрана (110 мг и 150 мг дважды в сут.) у больных с ФП в возрасте <75 лет. При этом в возрастной категории ≥75 лет, риск развития внутричерепных кровоизлияний снижался, а частота экстракраниальных

геморрагий была одинаковой — 4,43% vs 4,37% (p=0,89), или даже возрастала — 5,10% vs 4,37% (p=0,07), при применении обеих доз дабигатрана по сравнению с лечением варфарином. В представленном исследовании в гр. пациентов в возрасте 75–80 лет частота геморрагических осложнений оказалась сопоставимой при лечении дабигатраном или варфарином, но отмечалась тенденция к снижению риска интракраниальных кровоизлияний при применении дабигатрана.

В новых американских рекомендациях по первичной профилактике МИ указывается на возможность применения аспирина у больных пожилого возраста с ФП и низким или умеренным риском развития ишемического НМК. Пациентам с высоким риском ТЭО, в случае противопоказаний к проведению антикоагулянтной терапии, рекомендуется двойная антитромбоцитарная терапия клопидогрелом и аспирином, являющаяся более предпочтительной по сравнению с монотерапией аспирином, хотя и сопровождающаяся повышенным риском тяжелых кровотечений [11]. Эти выводы основаны на результатах исследований ACTIVE W и A (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events), оценивавших эффективность профилактики ТЭ 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 МИ на 40% (p=0,001) по сравнению с двойной антитромбоцитарной терапией аспирином (75–100 мг/сут.) и клопидогрелом

(75 мг/сут.) [19]. Однако только при поддержании целевых значений МНО в >65% измерений можно ожидать превосходства варфарина перед анти-тромбоцитарной терапией в предупреждении МИ [21]. У больных с ФП пожилого и старческого возрастов проведение оптимальной антикоагуляции в реальной клинической практике может иметь затруднения в силу ряда причин, в т.ч. 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 ТЭО при лечении клопидогрелом в сравнении с варфарином и дабигатраном в настоящем исследовании. При этом терапия клопидогрелом оказалась достаточно безопасной. Ранее было показано, что варфарин не превосходит в эффективности аспирин и приводит к большему числу кровотечений при вторичной профилактике после некардиоэмболических, церебральных, ишемических событий [23]. В этой связи с интересом ожидаются результаты исследования ARCH (Amiodarone Reduction in Coronary Heart disease), которое планируется завершить в 2013 г. В нем участвуют пациенты с крупными (≥ 4 мм) АВ в аорте, недавно перенесшие эмболические осложнения. Цель этой работы — подтвердить гипотезу о большей эффективности двойной анти-тромбоцитарной терапии (аспирин в дозе 75 мг/сут. и клопидогрел 75 мг/сут.) по сравнению с варфарином у такого контингента больных.

Литература

- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747–57.
- Hart RG, Pears LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–67.
- Camm A, Kirchhof P, Lip GYH, 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 (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–429.
- A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
- ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066–78.
- Marinigh R, Lip GYH, Fiotti N, et al. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients implications for thromboprophylaxis. *JACC* 2010; 56: 827–37.
- Poli D, Antonucci E, Grifoni E, et al. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *JACC* 2009; 54: 999–1002.
- Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115: 2689–96.
- Mant J, Hobbs FD, 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.
- Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. ACCF/AHA/HRS. 2011 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. *JACC* 2011; 57: 223–42.
- Goldstein IB, Bushnell CD, Adams RJ, 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: 517–84.
- Medi C, Hankey GJ, Freedman SB. Stroke risk and antithrombotic strategies in atrial fibrillation. *Stroke* 2010; 41: 2705–13.
- Douketis JD, Arneklev K, Goldhaber SZ, 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: 853–9.
- Lee WM, Larrey D, Olsson R, et al. Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelagatran. *Drug Safety* 2005; 28: 351–70.
- The AMADEUS investigators. Comparison of idraparinix with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371: 315–21.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17.

Таким образом, оптимальная профилактика МИ у пациентов пожилого и старческого возрастов, 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. Пока в практической работе недоступны селективные ингибиторы Ха фактора *per os* (апиксабан, ривароксабан и др.), варфарин остается антикоагулянтом выбора, но возможной альтернативой ему у геронтологических больных с неклапанной ФП сегодня могут служить дабигатран или даже клопидогрел.

Заключение

У больных с ФП пожилого и старческого возрастов применение дабигатрана, варфарина или клопидогрела сопровождается сходной частотой развития МИ и системной эмболии с тенденцией к снижению частоты ТЭО при назначении анти-тромбоцитарной терапии. Назначение дабигатрана у лиц в возрасте 65–74 лет с неклапанной ФП в дозе 110 мг 2 раза в сут. снижает риск геморрагических осложнений по сравнению с терапией варфарином. У пациентов в возрасте 75–80 лет с неклапанной ФП при лечении дабигатраном или варфарином отмечается одинаковый риск развития экстракраниальных геморрагических осложнений с тенденцией к снижению частоты внутричерепных кровоизлияний при назначении дабигатрана.

17. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. ARISTOTLE Investigators. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010; 159: 331–9.
18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
19. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–72.
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: 1903–12.
21. Connolly SJ, 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: 2029–37.
22. Shevel'ov VI, Kanorsky SG, Pomortsev AV. Transesophageal study of the thoracic aorta in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation. *Ultrasound and functional diagnostics* 2010, 1: 61–4. Russian (Шевелёв В. И., Канорский С. Г., Поморцев А. В. Чреспищеводное исследование грудного отдела аорты у пациентов пожилого возраста с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Ультразвук функц диагн* 2010; 1: 61–4).
23. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 115–24.