

# В помощь практическому врачу

© В. И. ШЕВЕЛЕВ, С. Г. КАНОРСКИЙ, 2012  
УДК 616.831-005.4-036.11-084:615.273.55

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

*В. И. Шевелев, С. Г. Канорский*

МУЗ городская больница № 2; ГОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Краснодар

*Проведено сравнение эффективности и безопасности варфарина, дабигатрана и клопидогрела при проведении профилактики тромбоэмболий у 210 пожилых больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в зависимости от возраста. У больных в возрасте от 65 до 74 лет применение в течение 6 мес дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки ассоциировалось со сходной (в сравнении с лечением варфарином) частотой ишемического инсульта, но реже вызывало тяжелые кровотечения (4,4% против 27,7%,  $p < 0,05$ ). Лечение клопидогрелом предупреждало инсульт не менее успешно, чем варфарин или дабигатран, и оказалось достаточно безопасным. В возрастной группе от 75 до 80 лет достоверных различий в частоте тромбоэмболических и геморрагических осложнений при лечении варфарином, дабигатраном или клопидогрелом не отмечено. При выборе антитромботической терапии у больных в возрасте от 65 до 77 лет с неклапанной фибрилляцией предсердий дабигатран и клопидогрел могут рассматриваться в качестве приемлемой альтернативы варфарину.*

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

### SAFETY AND EFFICACY OF VARIOUS MODALITIES OF ANTIPLATELET PROPHYLAXIS OF ISCHEMIC STROKE IN ELDERLY PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

*V., I. Shevelev, S. G. Kanorsky*

City Hospital No 2, Krasnodar Multifield Therapeutic and Diagnostic Unit; Kuban State Medical University, Krasnodar

*We compared the efficacy and safety of warfarin, dabigatran, and clopidogrel used to prevent thromboembolism in 210 elderly patients with non-valvular atrial fibrillation depending on the age. In patients aged 65–74 yr treatment with dabigatran (110 mg twice daily) for 6 months was associated with ischemic stroke as frequently as warfarin therapy but less frequently than with severe hemorrhages (4.4 vs 27.7%,  $p < 0.05$ ). Clopidogrel prevented stroke as effectively as warfarin and dabigatran and was equally safe. There were no differences in the frequency of thromboembolic and hemorrhagic complications in 75–80 year-old patients given the three medications. It is concluded that dabigatran and clopidogrel may be regarded as a good alternative to warfarin for anti-platelet treatment of 65–74 year-old patients with non-valvular atrial fibrillation.*

*Key words:* atrial fibrillation, ischemic stroke, anti-platelet therapy, advanced age

Кардиоэмболические инсульты у больных пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий (ФП) встречаются в 1 из 4 случаев ишемического нарушения мозгового кровообращения. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению больных с ФП предлагается использовать варфарин для профилактики инсульта у лиц старше 75 лет [1], однако в реальной практике применение варфарина у этого контингента больных ограничивается обостренными опасениями возможных геморрагических осложнений. Вместе с тем лечение антикоагулянтами непрямого действия для перорального применения требует постоянного мониторинга, к тому же у многих больных не приводит к оптимальному уровню гипокоагуляции. В связи с этим продолжается поиск препарата, способного эффективно и безопасно заменить варфарин при необходимости проведения длительной антикоагулянтной терапии. Одной из таких альтернатив может стать антикоагулянт для перорального применения, прямой ингибитор тромбина дабигатран [1].

Как правило, при невозможности лечения больного с ФП варфарином назначают аспирин. Между тем имеются основания предполагать, что клопидогрел может оказаться более эффективным [2]. Длительное применение комби-

нации аспирина с клопидогрелом по сравнению с монотерапией аспирином снижает частоту инсульта на 28%, но повышает риск развития массивного кровотечения на 57%, что заставляет сомневаться в адекватности двойной антитромбоцитарной терапии у пожилых больных с ФП [3].

Цель исследования — сравнение эффективности и безопасности варфарина, дабигатрана и клопидогрела при проведении профилактики тромбоэмболий у больных с неклапанной ФП в зависимости от возраста.

### Материал и методы

Обследовано 210 больных (121 мужчина и 89 женщин) в возрасте от 65 до 80 лет с неклапанной ФП, которых разделили на 2 возрастные группы: от 65 до 74 лет ( $n = 139$ ) и от 75 до 80 лет ( $n = 71$ ). В возрастной группе до 75 лет 47 больным назначали варфарин в дозе, обеспечивавшей международное нормализованное отношение (МНО) в пределах от 2,0 до 3,0, 46 — дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки и 46 — клопидогрел по 75 мг/сут. В возрастной группе 80 лет 23 больных получали варфарин, 23 — дабигатран, 25 — клопидогрел в таких же дозах.

Критериями включения в исследование служили ФП, доказанная электрокардиографически, и минимум один

Таблица 1. Частота тромбоземболических осложнений у больных в возрасте от 65 до 74 лет, получавших варфарин, дабигатран или клопидогрел

Осложнение	Варфарин (n = 47)	Дабигатран (n = 46)	Клопидогрел (n = 46)
Ишемический инсульт	6 (12,8)	4 (8,7)	1 (2,2)
Транзиторная ишемическая атака	4 (8,5)	4 (9,8)	2 (4,8)
Периферическая эмболия	2 (4,3)	2 (2,3)	1 (2,2)
Всего тромбоземболий	12 (25,5)	10 (21,7)	4 (8,7)

Примечание. Здесь и в табл. 2—4 в скобках указан процент.

из факторов высокого риска эмболических осложнений: возраст 75 лет и старше; артериальная гипертензия, требующая медикаментозного лечения; инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе; перенесенная периферическая эмболия; сердечная недостаточность II функционального класса и выше по NYHA; возраст от 65 до 74 лет в сочетании с сахарным диабетом или установленной ишемической болезнью сердца. Из исследования исключали пациентов с противопоказаниями к назначению исследованных препаратов; перенесших геморрагический инсульт; с активным поражением печени или с уровнем трансаминаз, в 2 раза и более превышавшим верхнюю границу нормы.

В течение 6 мес контролируемой терапии регистрировали случаи тромбоземболических и геморрагических осложнений. Все случаи инсультов рассматривались неврологами. Риск инсульта рассчитывали по системе CHADS<sub>2</sub>. Оценку показателей функции печени проводили один 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. От всех пациентов получено письменное информированное согласие после ознакомления с протоколом исследования. В обработку включали только результаты лечения больных, полностью выполнивших протокол исследования.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы SPSS 12.0. Все данные представлены в виде  $M \pm m$ . Достоверность различий показателей по количественным признакам определяли с использованием критерия  $t$  Стьюдента, по качественным признакам — по тесту  $\chi^2$ , признавая их статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Больные обеих возрастных групп, получавшие разные варианты антитромботической терапии, оказались сопоставимыми по ряду исходных демографических (возраст, пол) и клинических признаков (форма ФП, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, баллы CHADS<sub>2</sub>, сахарный диабет 2-го типа, хроническая сердечная недостаточность, фоновая терапия).

Как следует из данных, приведенных в табл. 1 и 2, частота тромбоземболических осложнений у больных, получавших различные антитромботические 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 ишемиче-

Таблица 2. Частота тромбоземболических осложнений у больных в возрасте от 75 до 80 лет, получавших варфарин, дабигатран или клопидогрел

Осложнение	Варфарин (n = 23)	Дабигатран (n = 23)	Клопидогрел (n = 25)
Ишемический инсульт	3 (13,0)	2 (8,7)	1 (4,0)
Транзиторная ишемическая атака	3 (13,0)	3 (13,0)	1 (4,0)
Периферическая эмболия	0	0	0
Всего тромбоземболий	6 (26,0)	5 (21,7)	2 (8,0)

ского нарушения мозгового кровообращения у больных обеих возрастных групп. Применение клопидогрела по сравнению с терапией варфарином ассоциировалось с тенденцией к снижению частоты инсульта и транзиторной ишемической атаки ( $p = 0,136$ ) и общего количества тромбоземболических осложнений ( $p = 0,123$ ) у больных обеих возрастных групп ( $p = 0,3$ ).

Обращает на себя внимание более высокая суммарная частота угрожающих жизни геморрагий, внутричерепных кровоизлияний, больших и малых кровотечений в возрастной группе до 75 лет при терапии варфарином по сравнению с лечением дабигатраном (27,7% против 4,4%,  $p < 0,05$ ) и клопидогрелом (13,0%,  $p = 0,241$ ) (табл. 3).

В возрастной группе до 80 лет общее количество кровотечений при приеме варфарина оказалось сопоставимым по сравнению с таковым при лечении дабигатраном (26,1% против 8,6%,  $p = 0,355$ ) и клопидогрелом (12,0%,  $p = 0,503$ ). Следует отметить, что при лечении дабигатраном отмечалась тенденция к снижению частоты угрожающих жизни внутричерепных геморрагий по сравнению с лечением варфарином ( $p = 0,278$ ) (табл. 4).

Полученные нами данные не противоречат результатам исследования J. Eikelboom и соавт. [4], в кото-

Таблица 3. Частота геморрагических осложнений и побочных эффектов терапии у больных в возрасте от 65 до 74 лет, получавших варфарин, дабигатран или клопидогрел

Осложнения и побочные эффекты	Варфарин (n = 47)	Дабигатран (n = 46)	Клопидогрел (n = 46)
Массивные кровотечения:			
внутричерепное	4 (8,5)	1 (2,2)	1 (2,2)
желудочно-кишечное	4 (8,5)	1 (2,2)	2 (4,4)
перикардальное	1 (2,1)	0	0
интраокулярное	1 (2,1)	0	0
внутрисуставное	0	0	1 (2,2)
Всего массивных кровотечений	10 (21,3)	2 (4,4)	4 (8,8)
Малые кровотечения:			
дерматологическое	1 (2,2)	0	1 (2,2)
носовое	2 (4,4)	0	1 (2,2)
Всего малых кровотечений	3 (6,4)	0	2 (4,4)
Всего кровотечений	13 (27,7)	2 (4,4)	6 (13,0)
Побочные эффекты терапии:			
диспепсия	2 (4,3)	7 (15,2)	2 (4,3)
одышка	4 (8,6)	5 (10,9)	4 (8,6)
головокружение	4 (8,6)	4 (8,7)	4 (8,6)
общая слабость	3 (6,4)	3 (6,5)	3 (6,5)
кашель	3 (6,4)	3 (6,5)	3 (6,5)
боль в грудной клетке	2 (4,3)	2 (4,3)	2 (4,3)
боль в спине	2 (4,3)	2 (4,3)	2 (4,3)
нарушение функции печени (уровень трансаминаз в 3 раза и более превышает верхнюю границу нормы)	1 (2,1)	1 (2,1)	0

ром отмечено снижение риска развития экстра- и интракраниальных кровотечений при использовании обеих доз дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в сутки) у больных с ФП в возрасте до 75 лет. При этом в возрастной категории 75 лет и старше риск развития внутримозговых кровоизлияний снижался, а частота экстракраниальных геморрагий была одинаковой (4,43% против 4,37%;  $p = 0,89$ ), или даже возрастала (5,10% против 4,37%;  $p = 0,07$ ), при применении низкой или высокой дозы дабигатрана соответственно по сравнению с лечением варфарином.

D. Poli и соавт. [5] 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 до 80 лет (1,9 случая против 0,9 случая на 100 пациентов в год;  $p = 0,004$ ). При этом риск развития кровотечений у этих больных увеличивался при наличии в анамнезе ишемического инсульта. В то же время результаты Бирмингемского исследования WARFA не только подтвердили преимущества варфарина над аспирином, но и продемонстрировали равнозначный риск развития тяжелых кровотечений даже у больных старше 85 лет [6].

В новых европейских [1] и фокусно обновленных американских [7] рекомендациях по лечению ФП, новых американских рекомендациях по первичной профилактике инсульта [8] варфарин предлагается в качестве средства предупреждения инсульта у пациентов старческого возраста с ФП при отсутствии противопоказаний и надлежащем контроле. Из-за трудностей применения, однако, варфарин часто не назначается больным с ФП, а многие пациенты, принимавшие 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 [9]. Тем не менее дабигатран может рассматриваться в качестве альтернативы варфарину с учетом риска геморрагических осложнений [1], зависящих от дозы прямого ингибитора тромбина.

Новые антикоагулянты, действующие на различные звенья свертывающей системы крови, вероятно, смогли бы успешно заменить варфарин в этой клинической ситуации. В исследовании S. Connolly и соавт. [10] при противопоказаниях к лечению варфарином назначение больным с ФП апиксабана, селективно ингибирующего фактор Ха, уменьшало по сравнению с монотерапией аспирином риск развития инсульта или системной эмболии на 55% без значительного увеличения риска массивных кровотечений. Сравнение апиксабана с варфарином у более чем 18 тыс. больных с ФП проводилось в исследовании ARISTOTLE. Использование апиксабана привело к уменьшению относительного риска инсульта или системной эмболии на 21% ( $p = 0,011$ ), риска кровотечений на 31% ( $p < 0,001$ ) и общей смертности на 11% ( $p = 0,047$ ). Геморрагический инсульт у больных, получавших апиксабан развивался на 49% реже ( $p < 0,001$ ) [11]. К сожалению, апиксабан и другие препараты этого класса еще недоступны в повседневной клинической практике.

В нашем исследовании при сравнении эффективности варфарина и прямого ингибитора тромбина дабигатрана в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных в возрасте от 65 до 74 и от 75 до 80 лет с неклапанной ФП наблюдалась сопоставимая частота инсульта. Дабигатран, назначенный в дозе 110 мг 2 раза в сутки, достоверно реже вызывал геморрагические

Таблица 4. Частота геморрагических осложнений и побочных эффектов терапии у больных в возрасте от 75 до 80 лет, получавших варфарин, дабигатран или клопидогрел

Осложнения и побочные эффекта	Варфарин (n = 23)	Дабигатран (n = 23)	Клопидогрел (n = 25)
<b>Массивные кровотечения:</b>			
внутричерепное	3 (13,0)	0	0
желудочно-кишечное	2 (8,7)	1 (4,3)	1 (4,0)
перикардальное	0	0	0
интраокулярное	0	0	0
внутрисуставное	0	1 (4,3)	1 (4,0)
<b>Всего массивных кровотечений</b>	<b>5 (21,7)</b>	<b>2 (8,6)</b>	<b>2 (8,0)</b>
<b>Малые кровотечения:</b>			
дерматологическое	1 (4,3)	0	1 (4,0)
носовое	0	0	0
<b>Всего малых кровотечений</b>	<b>1 (4,3)</b>	<b>0</b>	<b>1 (4,0)</b>
<b>Всего кровотечений</b>	<b>6 (26,1)</b>	<b>2 (8,6)</b>	<b>3 (12,0)</b>
<b>Побочные эффекты терапии:</b>			
диспепсия	1 (4,3)	4 (17,4)	1 (4,0)
одышка	3 (13,0)	3 (13,0)	2 (8,0)
головокружение	2 (8,6)	2 (8,6)	2 (8,0)
общая слабость	1 (4,3)	2 (8,6)	1 (4,0)
кашель	1 (4,3)	1 (4,3)	1 (4,0)
боль в грудной клетке	1 (4,3)	1 (4,3)	1 (4,0)
боль в спине	1 (4,3)	1 (4,3)	1 (4,0)
нарушение функции печени (уровень трансаминаз в 3 раза и более превышает верхнюю границу нормы)	0	0	0

осложнения у пациентов возрастной группы до 75 лет. Этот вывод не противоречит результатам крупного рандомизированного исследования RE-LY, в котором у больных с ФП дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки сопоставимо с варфарином снижал частоту инсульта и системной эмболии, но реже вызывал массивные кровотечения. При этом дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки снижал частоту инсульта и системной эмболии эффективнее, чем варфарин, но так же часто вызывал массивные кровотечения [12].

В новых американских рекомендациях по первичной профилактике инсульта указывается на возможность применения аспирина у больных пожилого возраста с ФП и низким или умеренным риском развития ишемического нарушения мозгового кровообращения. Больным с высоким риском тромбоэмболических осложнений 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 [8]. Эти выводы основаны на результатах исследований ACTIVE W и A, оценивавших эффективность профилактики тромбоэмболий при ФП [3, 13]. Показано, что у больных с ФП, имеющих высокий риск эмболических осложнений, варфарин в дозе, поддерживающей МНО в диапазоне от 2,0 до 3,0, снижает риск инсульта на 40% ( $p = 0,001$ ) по сравнению с двойной антитромбоцитарной терапией аспирином (75—100 мг/сут) и клопидогрелом (75 мг/сут) [14]. Вместе с тем только при поддержании целевых значений МНО более чем в 65% измерений можно ожидать большего эффекта варфарина по сравнению с антитромбоцитарной терапией для предупреждения инсульта [15]. 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 [16], можно предположить, что у них значительно

распространены артерио-артериальные эмболии. Вероятно, этим объясняется тенденция к снижению частоты эмболических осложнений при лечении клопидогрелом в сравнении с варфарином и дабигатраном в нашем исследовании. При этом терапия клопидогрелом оказалась достаточно безопасной. Ранее было показано, что варфарин не превосходит по эффективности аспирин и приводит к большему числу кровотечений при вторичной профилактике после некардиоэмболических церебральных ишемических событий [17]. 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) бляшками в аорте, недавно перенесшие эмболические осложнения. Цель работы — подтвердить гипотезу о большей эффективности двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин в дозе 75 мг/сут и клопидогрел в дозе 75 мг/сут) в сравнении с варфарином у этого контингента больных.

Полученные нами результаты в целом не противоречат рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению больных с ФП: дабигатран может рассматриваться в качестве альтернативы варфарину при профилактике тромбоэмболий [1]. При этом доза прямого ингибитора тромбина у больных старше 65 лет должна составлять 110 мг 2 раза в сутки. В нашем исследовании клопидогрел в дозе 75 мг/сут оказался не менее эффективным, чем варфарин, для предупреждения тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Это положение не находит под-

тверждения в тексте рекомендаций [1] и требует уточнения при проведении дальнейших исследований.

Таким образом, оптимальная профилактика инсульта у больных с ФП пожилого и старческого возраста остается неопределенной. Пока в практической работе недоступны пероральные селективные ингибиторы фактора Ха (апиксабан, ривароксабан и др.), варфарин остается антикоагулянтном выбором, но возможной альтернативой ему у геронтологических больных с неклапанной ФП сегодня могут служить дабигатран или даже клопидогрел.

### Заключение

У больных с фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста применение варфарина, дабигатрана или клопидогрела сопровождается сходной частотой развития инсульта и системной эмболии с тенденцией к снижению частоты тромбоэмболических осложнений при назначении антитромбоцитарной терапии. Назначение дабигатрана у лиц в возрасте от 65 до 74 лет с неклапанной фибрилляцией предсердий в дозе 110 мг 2 раза в сутки снижает риск геморрагических осложнений по сравнению с терапией варфарином. У больных в возрасте от 75 до 80 лет с неклапанной фибрилляцией предсердий при лечении варфарином, дабигатраном или клопидогрелом отмечается сопоставимый риск развития экстракраниальных геморрагических осложнений с тенденцией к снижению частоты внутричерепных кровоизлияний при назначении дабигатрана.

### Сведения об авторах:

Шевелев Вадим Игоревич — канд. мед. наук; зав. отд.-нием ультразвуковой диагностики краевого диагност. центра ГКБ № 2; e-mail: vadimechj@mail.ru

Канорский С. Г. — д-р мед. наук, проф. кафедры госпит. хирургии Кубанского гос. мед. университета.

### ЛИТЕРАТУРА

1. **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 (ESC). *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2369—2429.
2. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329—1339.
3. **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.
4. **Eikelboom J. W., Wallentin L., Connolly S. J.** et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363—2372.
5. **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.
6. **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.
7. **Wann L. S., Curtis A. B., January C. T.** 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. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 223—242.
8. **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.
9. **Medi C., Hankey G. J., Freedman S. B.** Stroke risk and antithrombotic strategies in atrial fibrillation. *Stroke* 2010; 41: 2705—2713.
10. **Connolly S. J., Eikelboom J., Joyner C.** et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 806—817.
11. **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.
12. **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.
13. **Connolly S. J., Pogue J., Eikelboom J.** et al. 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.
14. The ACTIVE Writing Group. 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.
15. **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.
16. **Шевелёв В.И., Канорский С.Г., Поморцев А.В.** Чреспищеводное исследование грудного отдела аорты у пациентов пожилого возраста с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Ультразв. и функц. диагн.* 2010; 1: 61—64.
17. **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 05.07.11