

Антиагреганты в терапии фибрилляции предсердий: фокус на пожилых

Елена Андреевна Ушкалова*, Сергей Кенсаринович Зырянов,
Екатерина Владимировна Думченко

Российский университет дружбы народов. Россия 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

В современных руководствах по лечению фибрилляции предсердий (ФП) в качестве препаратов выбора для профилактики инсульта рекомендуют антикоагулянты, однако в реальной медицинской практике пожилым пациентам часто назначают антиагреганты. Обзор клинических и фармакоэпидемиологических исследований позволяет прийти к заключению, что риск, связанный с применением ацетилсалициловой кислоты (АСК) у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, может превышать потенциальную пользу. Другие антиагреганты плохо изучены у больных ФП. Вопрос о назначении двойной антиагрегантной терапии (АСК+клопидогрел) может быть рассмотрен у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые не подходят для антикоагулянтной терапии по каким-либо другим причинам, помимо риска кровотечений, или у пациентов, отказывающихся принимать антикоагулянты. Комбинации антиагрегантов с варфарином или новыми пероральными антикоагулянтами не приводят к снижению риска развития инсульта по сравнению с монотерапией антикоагулянтами, но ассоциируются с более высоким риском кровотечений, поэтому не могут быть рекомендованы.

Ключевые слова: антиагреганты, пожилые пациенты, фибрилляция предсердий.

Для цитирования: Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Думченко Е.В. Антиагреганты в терапии фибрилляции предсердий: фокус на пожилых. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):124-128. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-124-128>

Antiplatelet Therapy of Atrial Fibrillation: Focus on the Elderly

Elena A. Ushkalova*, Sergei K. Zyryanov, Ekaterina V. Dumchenko

People's Friendship University of Russia. Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Current guidelines for the management of atrial fibrillation (AF) recommend using anticoagulants as first-line drugs for stroke prevention, but in real medical practice antiplatelet drugs are often prescribed to elderly patients. Review of clinical and pharmacoepidemiological studies allows us to conclude that risk associated with acetylsalicylic acid (ASA) use in patients ≥ 75 years can outweigh its potential benefit. Other antiplatelet drugs are poorly studied in patients with AF. Dual antiplatelet therapy (ASA + clopidogrel) can be prescribed to elderly patients with cardiovascular comorbidity who are deemed unsuitable candidates for anticoagulant therapy for reasons other than bleeding risk or those who refuse to take oral anticoagulants. Combined therapy of antiplatelet drugs with warfarin or new oral anticoagulants results in no reduction in stroke rate compared with anticoagulant monotherapy but is associated with increased risk of bleeding and can't be recommended.

Keywords: antiplatelet drugs, elderly patients, atrial fibrillation.

For citation: Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Dumchenko E.V. Antiplatelet Therapy of Atrial Fibrillation: Focus on the Elderly. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):124-128 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-124-128>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ushk@yandex.ru

Введение

Исторически антиагреганты рассматривались в качестве более безопасной альтернативы антикоагулянтам у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) с низким или умеренным риском развития инсульта [1, 2]. Несмотря на то, что в современных руководствах применение антиагрегантов не рекомендуется, в широкой медицинской практике они продолжают оставаться широко назначаемыми препаратами, особенно пациентам с высоким риском кровотечения, включая лиц пожилого и старческого возраста [3-7].

Эффективность и безопасность антиагрегантов у пациентов с фибрилляцией предсердий

Единственным антиагрегантом, относительно хорошо изученным в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) у больных с ФП, является ацетилсалициловая кислота (АСК). Низкие дозы АСК (≤ 100 мг/сут) существенно не снижали риск развития инсульта [8]. Данные об эффективности средних доз (> 100 мг и ≤ 300 мг) более противоречивы. В большинстве РКИ их применение ассоциировалось с небольшим снижением риска нефатального инсульта по сравнению с отсутствием лечения, но сопровождалось повышением риска серьезных внечерепных кро-

Received / Поступила: 30.11.2016

Accepted / Принята в печать: 03.02.2017

вотечений [8]. Согласно обобщенным данным 12 РКИ ($n=12963$), включенных в мета-анализа Hartetal, риск развития инсульта при применении АСК статистически незначимо снижается по отношению к плацебо на 19% [9], причем на полученные результаты значительное влияние оказало исследование (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study), в котором снижение риска инсульта у больных, получавших АСК, составило 42% (3,6% в год) [10].

В другом мета-анализе также не удалось продемонстрировать протективного действия АСК в отношении развития инсультов в целом и ишемических инсультов в частности, хотя она и вызывала снижение риска развития комбинированной конечной точки, включавшей инсульт, инфаркт миокарда и сердечно-сосудистую смерть, без увеличения риска кровотечений [11]. На риск развития инвалидизирующего инсульта и смертность от всех причин АСК не влияла [9, 12].

В большом многоцентровом плацебоконтролируемом РКИ (более 7500 пациентов) было продемонстрировано преимущество комбинации АСК (75-100 мг) с клопидогрелом (75 мг) перед монотерапией АСК [13]. В течение 3,6 лет наблюдения в группе комбинированной терапии наблюдалось значительное снижение частоты инсультов (2,4% против 3,3%; $p=0,001$), однако добавление клопидогрела к АСК сопровождалось существенным повышением частоты больших кровотечений (2,0% против 1,3%; $p=0,001$).

В сравнительных исследованиях с антикоагулянтами АСК существенно уступала по эффективности антагонистам витамина К. Варфарин и другие препараты этой группы позволяли предотвратить примерно на треть больше инсультов, инвалидизирующих инсультов и других сосудистых осложнений, чем антиагреганты (преимущественно АСК), однако чаще вызывали внутричерепные кровотечения [11]. Так, по данным мета-анализа, включавшего 29 РКИ с участием 28044 пациентов с ФП (средний возраст 71 год), АСК снижала риск развития инсульта на 22%, в то время как варфарин – на 64% [8]. Относительный риск развития внутричерепных кровотечений в группе варфарина в 2 раза превышал таковой в группе АСК, хотя повышение абсолютного риска оказалось небольшим – 0,2-0,4% в год.

Отсутствие значимого влияния АСК на риск развития инсульта/тромбоэмболии у больных ФП было показано и в больших обсервационных исследованиях, основанных на данных реальной медицинской практики. Например, в когортном исследовании ($n=132372$), проведенном в Дании, не удалось продемонстрировать протективный эффект АСК в отношении инсульта/тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП, а риск развития кровотечений при применении АСК не отличался от такового при применении варфарина [14]. Авто-

ры исследования пришли к выводу, что АСК не должна использоваться ни у каких категорий пациентов с ФП.

Более того, результаты некоторых исследований предполагают, что АСК может даже повышать риск развития ишемического инсульта у больных с ФП. Так, в ретроспективном исследовании (115185 пациентов; 58671 получали АСК и 56514 – не получали антитромботической терапии), основанном на данных Шведского национального регистра пациентов, при применении АСК наблюдалась тенденция к повышению риска развития ишемического инсульта и тромбоэмболических осложнений по сравнению с отсутствием антитромботической терапии [15]. Пользу от применения АСК не удалось выявить ни в одной возрастной группе (<65 лет, 65-74 лет, ≥ 75 лет, ≥ 80 лет). Из-за тенденции к повышенному риску развития ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки и сердечно-сосудистой смерти при применении АСК по сравнению с отсутствием лечения было досрочно прервано РКИ с участием японских пациентов с низким риском развития инсульта [16].

Кроме того, АСК не продемонстрировала существенных преимуществ перед антагонистами витамина К с точки зрения риска развития геморрагических осложнений. По данным мета-анализов повышение риска развития кровотечения при применении антагонистов витамина К по сравнению с АСК было невысоким [9, 11, 17-19], а в исследованиях с хорошим контролем антикоагулянтного эффекта [время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне (TTR) >65%] риск кровотечений при применении варфарина не отличался от такового при применении АСК [20, 21].

Комбинация низких доз АСК с клопидогрелом также существенно уступала по эффективности антагонистам витамина К. Например, в большом исследовании ACTIVEW с участием более 6500 пациентов с высоким риском было прервано досрочно в связи с явными преимуществами варфарина, который снижал риск развития инсульта на 42% по сравнению с комбинацией АСК и клопидогрела (3,93 против 5,60% в год), не приводя к повышению частоты развития больших кровотечений или смертности [13].

Сравнительные исследования АСК с новыми пероральными антикоагулянтами (НОАК) более ограничены. Однако результаты систематических обзоров и сетевых мета-анализов, в которых проводилось не прямое сравнение антиагрегантов с НОАК, позволяют предположить, что первые значительно уступают по эффективности практически всем новым антикоагулянтам и не имеют выраженных преимуществ перед ними в отношении риска развития кровотечений [8, 12, 22]. Так, согласно результатам сетевого мета-анализа 16 РКИ ($n=96826$) все НОАК (за исключением низких доз эдок-

сабана) превосходили по эффективности предотвращения всех типов инсульта и ишемического инсульта как монотерапию АСК, так и ее комбинацию с клопидогрелом [22]. При этом преимущества перед АСК с точки зрения влияния на общую смертность больных ФП были выявлены только для апиксабана и низких доз эдоксабана.

Риск больших кровотечений при применении всех НОАК, за исключением дабигатрана в дозе 150 мг и ривароксабана, был ниже, чем при применении комбинации АСК с клопидогрелом. Комбинация АСК с клопидогрелом также ассоциировалась с более высоким риском внутричерепных кровотечений, чем варфарин [22].

Явное преимущество апиксабана (5 мг 2 р/сут) перед АСК (81–324 мг/сут) с точки зрения эффективности (снижение риска инсульта или системной эмболии на 55%; $p < 0,001$) при сопоставимом риске развития кровотечения (1,4 против 1,2% в год) было выявлено и в большом многоцентровом исследовании AVERROES с участием 5599 пациентов ФП (средний возраст 70 лет) [23]. Кроме того, апиксабан по сравнению с АСК приводил к значимому снижению риска первой госпитализации пациентов с ФП в связи с сердечно-сосудистыми причинами (12,6% в год против 15,9% в год; $p < 0,001$).

Таким образом, монотерапия АСК и ее комбинация с клопидогрелом не имеют преимуществ перед пероральными антикоагулянтами, в связи с чем их применение в последних европейских руководствах не рекомендуется [24, 25].

Добавление антиагреганта к варфарину у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений также не позволяет снизить риск развития инсульта или системной эмболии по сравнению с монотерапией варфарином, но приводит к повышению риска кровотечения [26]. Причем клопидогрел ассоциируется с более высоким риском геморрагических осложнений, чем АСК [27]. При комбинировании АСК (300–325 мг/сут) с низкой дозой варфарина (1,25 мг/сут или целевой уровень МНО между 1,2 и 1,5), риск заболеваемости и смертности существенно превышал таковой при применении варфарина в полной дозе (МНО – 2–3) [28], поэтому такой комбинации рекомендуется избегать [29].

Также не удалось продемонстрировать дополнительную пользу от добавления антиагрегантов к НОАК. В мета-анализе 4 РКИ (42411 пациентов, получавших апиксабан, ривароксабан, дабигатран или эдоксабан, 33,4% из которых также получали АСК или другой антиагрегант), частота тромбоэмболических осложнений не различалась в группе моно- и комбинированной терапии [относительный риск 1,02; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,90–1,15], а риск развития кровотечения

при добавлении антиагреганта значительно повышался [30]. Однако доля пациентов с кровотечениями в группе НОАК+антиагрегант (9,4%) была меньше, чем в группе варфарин+антиагрегант (11,8%). Авторы более крупного систематического обзора, включавшего 53 исследования разного дизайна, в том числе 11 РКИ, пришли к заключению, что в настоящее время недостаточно доказательств пользы от добавления антиагрегантов к антикоагулянтам, но рекомендовали проведение дальнейших исследований у больных ФП с высоким риском тромбоэмболических осложнений [31].

Соотношение польза/риск антиагрегантов у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий

В мета-анализе индивидуальных данных 8932 участников 12 РКИ было показано, что возраст является независимым фактором риска развития у больных ФП неблагоприятных исходов, включая ишемический инсульт [отношение рисков (ОР) 1,45 на каждые 10 лет; 95% ДИ 1,26–1,66], серьезное кровотечение (ОР 1,61; 95% ДИ 1,47–1,77) и сердечно-сосудистое событие (ОР 1,43; 95% ДИ 1,33–1,53) [32]. Кроме того, этот мета-анализ продемонстрировал значительное ($p=0,01$) снижение с возрастом относительной пользы антиагрегантов в отношении профилактики инсульта, в то время как влияние антикоагулянтов из группы антагонистов витамина К на любой исход в разных возрастных группах существенно не различалось.

Снижение с возрастом профилактического эффекта антиагрегантов по отношению к антагонистам витамина К было показано и в другом мета-анализе: если у пациентов 65 лет варфарин позволял предотвратить на 5,5 случаев на 1000 пациенто-лет больше, чем АСК, то у пациентов старше 75 лет – на 15 случаев больше [17].

Сравнительная эффективность и безопасность применения АСК с варфарином у пациентов в возрасте 75 лет и старше изучались и в других РКИ, не включенных в эти мета-анализы. В наиболее крупном исследовании BAFTA (The Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) ($n=973$; средний возраст – 81,5 лет) варфарин существенно (на 52%) превосходил АСК по способности предотвращения фатального или инвалидизирующего инсульта и артериальной эмболии (1,8 против 3,8%/в год; ОР=0,48) [12]. Риск больших кровотечений в целом не различался между группами, однако среди пациентов старше 85 лет ежегодная частота больших кровотечений была существенно выше в группе АСК, чем в группе варфарина (3,7% против 2,9%). Аналогичные результаты получены в небольшом исследовании WASPO (Warfarin versus Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians) с участием пациентов ≥ 80 лет [33]. АСК значительно уступала по эффек-

тивности варфарину и вызывала достоверно больше нежелательных явлений (33 vs 6%, $p \leq 0,002$), включая серьезные кровотечения.

Согласно результатам мета-анализа 3 РКИ АСК (150-300 мг/сут) не имеет преимуществ перед антагонистами витамина К у пациентов с неклапанной ФП >75 лет с точки зрения снижения частоты ишемического инсульта, системной эмболии или сосудистой смертности даже в случае применения наименее эффективных низкоинтенсивных режимов антикоагуляции (фиксированные дозы варфарина 1,25 мг/сут, аценокумарола 1,0 мг/сут или МНО <1,6) и ассоциируется с более высокой смертностью от всех причин [34].

По мнению авторов большого ($n = 1585$) обсервационного исследования применение АСК вместо антикоагулянтов у очень пожилых людей (≥ 85 лет) подвергает их значительному риску развития кровотечения при минимальной пользе или отсутствии таковой с точки зрения профилактики инсульта [35], а анализ данных Шведского национального регистра пациентов позволяет предположить, что гериатрические пациенты, которые не подходят для терапии пероральными антикоагулянтами, могут получить большую пользу от отсутствия антитромботической терапии, чем от применения АСК [15].

Другие антиагреганты плохо изучены у больных с ФП. Монотерапия клопидогрелом практически не изучалась в адекватных клинических исследованиях. Кроме того, эффективность клопидогрела зависит от множества факторов, влияющих на метаболизм, в том числе генетических, а также от коморбидности и приема сопутствующих ЛС, что особенно актуально для лиц пожилого возраста [36]. Комбинация низких доз АСК и клопидогрела уступает по эффективности антагонистам витамина К и НОАК и ассоциируется с более высоким риском кровотечений [22]. Ее применение так же, как и монотерапия антиагрегантами в последние годы не рекомендуется, однако некоторые эксперты считают, что эту комбинацию можно назначить пожилым пациентам с сопутствующим сердечно-сосудистыми заболе-

ваниями, которые не подходят для антикоагулянтной терапии по каким-либо другим причинам, помимо риска кровотечений, или пациентам, которые отказываются принимать антикоагулянты, объяснив им, что данный режим терапии уступает антикоагулянтам по эффективности предотвращения инсульта и сопряжен с аналогичным риском кровотечения [29,38,39].

Прасургел, согласно инструкции по медицинскому применению, не рекомендован лицам 75 лет и старше в связи с тем, что в клинических исследованиях у этих пациентов наблюдался более высокий риск развития кровотечения, включая летальные. Применение тиклопидина у пожилых не рекомендуется в европейских критериях START/STOPP по рациональному применению ЛС у пожилых из-за с высокого риска развития нежелательных реакций [40].

Закключение

Таким образом, эффективность АСК в качестве ЛС для профилактики инсульта у пациентов с ФП в целом невысокая, а у лиц в возрасте 75 лет и старше риск от ее применения может превышать пользу. Другие антиагреганты в виде монотерапии практически не изучены у больных ФП, применение некоторых из них (например, прасургела и тиклопидина) не рекомендовано пожилым. Вопрос о назначении двойной антиагрегантной терапии (АСК+клопидогрел) может быть рассмотрен у пациентов с сопутствующим сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые не могут или отказываются принимать антикоагулянты. Комбинации антиагрегантов с варфарином или НОАК не приводят к повышению эффективности предотвращения инсульта, но ассоциируются с более высоким риском кровотечений, поэтому в настоящее время не могут быть рекомендованы.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Pugh D., Pugh J., Mead G.E. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. Age and ageing. 2011;40(6):675-83.
2. Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E., et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6Suppl):546S-592S.
3. Lip G.Y., Laroche C., Dan G.A., et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. Europace. 2014;16(3):308-19.
4. Hsu J.C., Maddox T.M., Kennedy K., et al. Aspirin Instead of Oral Anticoagulant Prescription in Atrial Fibrillation Patients at Risk for Stroke. J Am Coll Cardiol. 2016;67(25):2913-23.
5. Ben Freedman S., Gersh B.J., Lip G.Y. Misperceptions of aspirin efficacy and safety may perpetuate anticoagulant underutilization in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2015;36:653-6.
6. Bajorek B., Magin P.J., Hilmer S., Krass I. Utilization of antithrombotic therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional baseline analysis in general practice. J Clin Pharm Ther. 2016;41(4):432-40.
7. Linchak R.M., Kompanietz O.G., Nedbaikin A.M., et al. What are the realities of antithrombotic therapy prescribing and control in out-patient practice? Kardiologiya. 2015;55(6):34-9. (In Russ.) [Линчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкин А.М. и др. Каковы реалии назначения и контроля антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике? Кардиология. 2015;55(6):34-9].
8. Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke and Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013 Mar. CADTH Therapeutic Reviews. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0060253/>. Checked by Feb 10, 2017.
9. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Annals of internal medicine. 2007;146(12):857-67.
10. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. Circulation. 1991;84(2):527-39.

11. Aguilar M., Hart R., Pearce L.A. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD006186.
12. Cameron C., Coyle D., Richter T., et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open.* 2014;4(6):e004301.
13. ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360:2066-78.
14. Olesen J.B., Lip G.Y., Lindhardsen J., et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thrombosis and Haemostasis.* 2011;106(4):739-49.
15. Sjalander S., Sjalander A., Svensson P.J., Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Stroke.* 2009;40:1410-6.
16. Sato H., Ishikawa K., Kitabatake A., et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke.* 2006;37(2):447-51.
17. Segal J.B., McNamara R.L., Miller M.R., et al. Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. A meta-analysis of trials of anticoagulants and antiplatelet drugs. *J Gen Intern Med.* 2000;15:56-67.
18. Andersen L.V., Vestergaard P., Deichgraber P., et al. Warfarin for the prevention of systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Heart.* 2008;94:1607-13.
19. Zhang J.T., Chen K.P., Zhang S. Efficacy and safety of oral anticoagulants versus aspirin for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(4):e409.
20. Vazquez F.J., Gonzalez J.P., LeGal G., et al. Risk of major bleeding in patients receiving vitamin K antagonists or low doses of aspirin. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2016;138:1-6.
21. Warkentin A.E., Donadini M.P., Spencer F.A., et al. Bleeding risk in randomized controlled trials comparing warfarin and aspirin: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2012;10(4):512-20.
22. Tawfik A., Bielecki J.M., Krahn M., et al. Systematic review and network meta-analysis of stroke prevention treatments in patients with atrial fibrillation. *Clin Pharmacol.* 2016;8:93-107.
23. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364(9):806-17.
24. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-2962.
25. Hobbs F.R., Taylor C.J., Jan Geersing G., et al. European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS) consensus guidance on stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF) in primary care. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(5):460-73.
26. Flaker G.C., Gruber M., Connolly S.J., et al. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J.* 2006;152(5):967-73.
27. Dentali F., Riva N., Crowther M., et al. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation.* 2012;126(20):2381-91.
28. [No authors listed.]. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet.* 1996;348:633.
29. Manning W.J., Singer D.E., Lip G.Y.H. Atrial fibrillation: Anticoagulant therapy to prevent embolization. UpToDate. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-anticoagulant-therapy-to-prevent-embolization>. Checked by Feb 10, 2017.
30. Kumar S., Danik S.B., Altman R.K., et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Antiplatelet Therapy for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiol Rev.* 2016;24(5):218-23.
31. Lane D.A., Raichand S., Moore D., et al. Combined anticoagulation and antiplatelet therapy for high-risk patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2013;17(30):1-188.
32. van Walraven C., Hart R.G., Connolly S., et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke.* 2009;40(4):1410-6.
33. Rash A., Downes T., Portner R., et al. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing.* 2007;36:151-6.
34. Vazquez F.J., Gonzalez J.P., Gándara E. Aspirin compared to low intensity anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;12(11):e0142222.
35. Eckman M.H., Lip G.Y., Wise R.E., et al. Using an atrial fibrillation decision support tool for thromboprophylaxis in atrial fibrillation: effect of sex and age. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(5):1054-60.
36. Sarafoff N., Byrne R. A., Sibbing D. Clinical use of clopidogrel. *Current Pharmaceutical Design.* 2012;18(33):5224-39.
37. Diagnostics and Treatment of Atrial Fibrillation. Russian Guidelines. Moscow: VNOA and ACVS; 2012. (In Russ.) Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Национальные рекомендации. М.: ВНОА и АССХ; 2012.
38. Edholm K., Ragle N., Rondina M.T. Antithrombotic management of atrial fibrillation in the elderly. *Med Clin North Am.* 2015;99(2):417-30.
39. Fernández S.C., Formiga F., Camafort M. Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a practical approach. *BMC Cardiovascular Disorders* 2015;15:143.
40. O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S., et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015;44(N2):213-8.

About the Authors:

Elena A. Ushkalova – MD, PhD, Professor, Chair of General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia
Sergei K. Zyryanov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia
Ekaterina V. Dumchenko – MD, PhD Student, Chair of General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia

Сведения об авторах:

Ушкалова Елена Андреевна – д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии РУДН
Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН
Думченко Екатерина Владимировна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии РУДН