

А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Новая эра антикоагулянтной терапии в профилактике инсульта при неревматической фибрилляции предсердий

Неревматическая фибрилляция предсердий (ФП) — один из наиболее распространенных видов нарушения ритма сердца и частая причина кардиогенной мозговой эмболии. Пероральная антикоагулянтная терапия занимает лидирующие позиции в профилактике тромбоземболических осложнений при ФП. Более 60 лет благодаря своей экстраординарной эффективности в профилактике инсульта и других тромбоземболических осложнений после инфаркта миокарда при ФП и протезированных клапанах сердца в качестве пероральной терапии применяли только варфарин и другие антагонисты витамина К (АВК). Наряду с этим существуют многочисленные проблемы, связанные с лечением АВК, что ограничивает их широкое использование. В последние годы разработаны, прошли клинические испытания и внедрены в практику новые антикоагулянты, такие как пероральные формы прямого ингибитора тромбина (дабигатрана этексилат) и прямые антагонисты фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан). Начало клинического применения данных средств открыло новую страницу пероральной антикоагулянтной терапии в профилактике тромбоземболических осложнений при ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт, антикоагулянты.

Контакты: Андрей Викторович Фоякин fonyakin@mail.ru

A new era of anticoagulant therapy in the prevention of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation

A.V. Fonyakin, L.A. Geraskina

Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

It is known that non-rheumatic atrial fibrillation (AF) is one of the most common types of cardiac arrhythmia and a common cause of cardiogenic cerebral embolism. Oral anticoagulant therapy is a leader in the prevention of thromboembolic events in AF. More than 60 years, only warfarin and other vitamin K antagonists (VKA) were used as oral therapy due to their extraordinary efficacy in preventing stroke and other thromboembolic events after myocardial infarction in AF and prosthetic heart valves. In addition, there are numerous problems associated with treatment with VKA, which significantly limits their widespread use. New anticoagulants, such as the oral direct thrombin inhibitor (dabigatran etexilate) and the direct factor Xa antagonists rivaroxaban, apixaban, edoxaban, have been recently designed, clinically tested, and put into practice. The initiation of clinical use of these agents has opened up a new page of oral anticoagulant therapy in the prevention of thromboembolic events in AF.

Key words: atrial fibrillation, cardioembolic stroke, anticoagulants.

Contact: Andrei Viktorovich Fonyakin fonyakin@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) — один из наиболее распространенных видов нарушений ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1–2%. В Европе ФП страдают более 6 млн человек и на фоне старения населения ее распространенность в ближайшие 50 лет возрастет по меньшей мере вдвое [1, 2]. В популяционных исследованиях установлено, что распространенность заболевания составляет менее 1% у больных моложе 40–60 лет и более 6% у больных старше 60 лет [3]. По данным Фремингемского исследования [4], заболеваемость ФП с поправкой на возраст за 30-летний период наблюдения существенно увеличилась, что свидетельствует о возрастающей роли ФП в структуре заболеваемости населения.

Развитие ФП нередко связано с различными заболеваниями сердца, однако у значительной части таких пациентов признаков органической патологии миокарда обнаружить не удастся (изолированная ФП). Термин «изолированная ФП» имеет множество определений, но в общем случае применяется к ФП, возникающей у лиц молодого и среднего возраста (до 60 лет) без клинических или эхокардиографиче-

ских признаков сердечно-легочного заболевания [5]. Прогноз в отношении тромбоземболических осложнений и смертности у таких пациентов относительно благоприятный: кумулятивный риск развития инсульта составляет всего 1,3% на протяжении 15 лет. Однако по мере старения организма и развития других сердечно-сосудистых заболеваний вероятность инсульта может увеличиваться. При этом ФП правильнее обозначать уже как «неклапанную», или «неревматическую». Данный термин употребим в тех случаях, когда нарушение ритма возникает у пожилых больных при отсутствии ревматического митрального порока или протезированного митрального клапана, тогда как другая сердечно-сосудистая патология, как правило, присутствует [6].

Риск возникновения тромбоземболических осложнений и выбор антитромботической терапии при фибрилляции предсердий

Нарушение гемодинамики и тромбоземболические осложнения, связанные с ФП, приводят к значительному повышению заболеваемости, смертности и стоимости медицин-

ского обслуживания. Неревматическая ФП — наиболее частая причина кардиогенной мозговой эмболии. С данной аритмией ассоциируется от 10 до 24% всех случаев ишемического инсульта. У больных с неревматической ФП риск развития церебральных осложнений выше в 5–6 раз, чем у пациентов с синусовым ритмом, а при ФП на фоне ревматического митрального поражения — в 18 раз [4, 7]. Причиной тромбоэмболических осложнений при ФП без поражения клапанного аппарата сердца в большинстве случаев является тромбоз левого предсердия, чаще его ушка. ФП приводит к расширению полости левого предсердия, нарушению его сократительной функции, а отсутствие полноценной систолы предсердий и пассивное опорожнение ушка левого предсердия за счет сокращения прилежащей стенки левого желудочка — к замедлению кровотока в ушке левого предсердия. Кроме того, ФП характеризуется активизацией системы свертывания крови и агрегацией эритроцитов. Также нарушается функция эндотелия, о чем свидетельствует повышение уровня маркера повреждения эндотелия (фактора Виллебранда) в крови [7].

Частота инсульта у больных с ФП ассоциируется с наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [5, 8–11]. Для оценки риска возникновения инсульта разработаны шкалы, протестированные на больших группах больных с ФП. Шкала CHADS₂ учитывает основные факторы риска: сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, возраст 75 лет и старше, сахарный диабет, инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в анамнезе [12]. Каждый фактор добавляет 1 балл, а инсульт или ТИА — 2 балла. Сумма баллов от 0 до 1 свидетельствует о низком риске развития инсульта (1,2–3,8% в год), 2–3 — о среднем (3,1–7,3% в год), а 4–6 — о высоком (6,3–27,4% в год). При наличии соответствующих факторов риска ежегодная частота ишемического инсульта при пароксизмальной и постоянной формах ФП идентична [13].

Однако российские эксперты предлагают отказаться от использования трех категорий оценки риска и считают целесообразным рассматривать риск возникновения тромбоэмболических осложнений как континуум [7]. Следует учитывать, что со временем значимость факторов риска может меняться. Рекомендуется проводить более детальный анализ факторов риска развития инсульта и на основании их наличия решать вопрос об антитромботической терапии. Подобный подход обосновывается результатами крупных исследований, в которых пероральные антикоагулянты имели преимущество перед ацетилсалициловой кислотой (АСК) даже у больных со средним риском (1 балл по шкале CHADS₂) и редко вызывали крупные кровотечения [7]. В связи с этим в 2010 г. шкалу CHADS₂ модифицировали. Новая шкала оценки риска возникновения инсульта получила название «CHA₂DS₂ – VASc» (максимальный балл — 9) и, помимо вышеперечисленных факторов риска, по 1 баллу начисляется за имеющееся заболевание сосудов (коронарный, каротидный либо периферический атеросклероз), возраст 65–74 года и женский пол [14]. При этом, согласно данной шкале, только при сумме баллов, равной 0, целесообразно использовать АСК либо не проводить антитромботическую терапию. Во всех остальных случаях даже при риске в 1 балл (например, женский пол) предпочтительно использование антикоагулянтов. Таким образом, пероральная антикоагулянтная терапия занимает лидирующие позиции в профилактике тромбоэмболических осложнений при ФП [6, 15].

Достижения и проблемы антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К (АВК) при фибрилляции предсердий

Открытие первого перорального антикоагулянта — результат цепи неспрогнозированных событий. Так, вследствие нерационального землепользования ухудшение качества окружающей среды в 20-е годы на среднем западе США привело к формированию засушливых районов, пыльных бурь и эрозии почвы [16]. Было установлено, что клевер (донник белый, или лекарственный), выросший в неблагоприятных условиях и подвергшийся влиянию плесени, при добавлении в корм коров вызывал у них геморрагические осложнения, которые были связаны со снижением протромбиновой активности крови. В 1933 г. один из фермеров передал пробу несвернувшей коровьей крови доктору К. Link из Мэдисонского университета (штат Висконсин) [16]. В начале 1941 г. был синтезирован дикумарол (окисленный плесневыми грибами кумарин, содержащийся в клевере) и начато его клиническое применение. В 1948 г. К. Link запатентовал монокумарол варфарин (warfarin — от названия Wisconsin Alumni Research Foundation) [17].

С этого времени эффективность различных медикаментозных способов профилактики инсульта при неревматической ФП с использованием различных антитромботических препаратов изучена в 33 рандомизированных исследованиях (плацебоконтролируемых и сравнительных), включавших более 60 тыс. пациентов [13]. Наибольшая эффективность отмечена на фоне контролируемого приема АВК варфарина, который сопровождался снижением относительного риска возникновения тромбоэмболического инсульта на 68%. Недавние метаанализы, включавшие более 28 тыс. больных, продемонстрировали, что варфарин снижает относительный риск развития инсульта на 64%, в то время как АСК — только на 22% по сравнению с плацебо [18]. Важнейшим условием эффективности и безопасности терапии АВК стало поддержание уровня международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0–3,0, который следует рассматривать в качестве целевого [19]. Именно при устойчивом поддержании гипокоагуляции в этом диапазоне можно ожидать минимизацию рисков возникновения ишемического инсульта и внутричерепного кровоизлияния [20].

Более 60 лет благодаря своей экстраординарной эффективности в профилактике инсульта и других тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда при ФП и протезированных клапанах сердца в качестве пероральной терапии использовали только варфарин и другие АВК (аценокумарол, фениндион). Однако уже в начале 50-х годов стали очевидны проблемы, связанные с индивидуальной чувствительностью при подборе дозы АВК. По сей день, несмотря на, казалось бы, исчерпывающие рекомендации, в повседневной клинической практике АВК зачастую не используют в силу различных субъективных и объективных причин. Узкое терапевтическое окно, многочисленные нежелательные взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, обусловленные генетическими вариациями CYP450, непредсказуемый ответ на стартовую дозу, необходимость в частом мониторинге лабораторных показателей крови для достижения терапевтического диапазона МНО и предотвращения токсического эффекта, а также противопоказания к лечению варфарином либо нечувствительность к нему вследствие генетического полиморфизма являются ос-

новыми причинами существенного ограничения клинического применения препарата [21]. Более того, при лечении варфарином сложно удерживать МНО в терапевтическом диапазоне. По данным метаанализа клинических исследований [22], в США среднее время, в течение которого МНО поддерживалось в целевом диапазоне, составляло лишь 55% времени наблюдения. В российском фармакоэпидемиологическом исследовании [23] антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП была адекватной лишь в 8% наблюдений. «Неудобство» варфарина объясняет, почему врачи предпочитают ему АСК, практически не требующую контроля каких-либо лабораторных показателей.

Поиск новых стратегий профилактики тромбоземболических осложнений при фибрилляции предсердий

Перечисленные ограничения послужили причиной поиска новых способов профилактики тромбоземболических осложнений при ФП [24]. Исследование ACTIVE W [25] было предпринято для оценки эффективности и безопасности комбинации клопидогрела и АСК у больных с ФП в сравнении с варфарином. За время наблюдения частота первичных исходов в группе варфарина составила 3,9% в год, а в группе комбинированного антитромбоцитарного лечения — 5,6% ($p < 0,0003$). Среди отдельных компонентов первичных комбинированных исходов варфарин достоверно более выражено снизил риск возникновения инсульта (1,4% против 2,4% в год; $p = 0,001$) и внемозговой системной эмболии (0,1% против 0,4% в год; $p = 0,005$). При этом частота геморрагических осложнений в сравниваемых группах была сопоставимой. Таким образом, комбинированная антитромбоцитарная терапия не является достойной заменой варфарину и может применяться только в случаях наличия противопоказаний к применению АВК при низком риске развития геморрагических осложнений [26].

Альтернативной стратегией предотвращения инсульта при ФП может служить чрескожная имплантация устройства для окклюзии ушка левого предсердия. В одном из проспективных исследований [27] проводилось сравнение эффективности имплантации такого устройства в предотвращении инсульта, системных эмболий и смерти по сравнению с терапией варфарином. Полученные результаты продемонстрировали, что интервенционная профилактика эмболических осложнений была сопоставима с традиционным консервативным антитромботическим лечением, однако у небольшого числа пациентов она сопровождалась периоперационными осложнениями (перикардит, ишемический инсульт, тромбоз устройства). Для внедрения данного устройства в широкую клиническую практику необходимо продолжение крупных проспективных сравнительных исследований [26, 28].

В последнее время разработаны и прошли клинические испытания новые антикоагулянты, такие как пероральные формы прямого ингибитора тромбина (ксимелагатран и дабигатран), прямого антагониста фактора Ха (ривароксабан, аписабан, эдоксабан), а также модифицированная форма АВК (текарфарин). Начало клинического применения данных средств открыло новую страницу пероральной антикоагулянтной терапии в профилактике тромбоземболических осложнений при ФП.

Ксимелагатран — первый прямой ингибитор тромбина, прошедший клиническое испытание. В двух больших

исследованиях III фазы (SPORTIF III и V) ксимелагатран сравнивали с варфарином [29]. В них было включено 3407 больных с неревматической ФП и 3922 с дополнительными сосудистыми факторами риска. Различий по эффективности и частоте геморрагических осложнений двух терапевтических режимов при метаанализе не обнаружено, однако в группе ксимелагатрана существенно чаще (6% пациентов) отмечались явления гепатотоксичности в виде повышения уровня печеночных ферментов, что не позволило рекомендовать препарат для клинического применения [29].

Текарфарин — пероральный АВК, подобно варфарину он метаболизируется с помощью эстераз, минуя систему цитохрома P450. Это позволяет избежать пищевых и лекарственных нежелательных взаимодействий, обусловленных влиянием генетических вариаций CYP450 [30]. В открытом 12-недельном исследовании II фазы у пациентов с ФП сравнивали безопасность и переносимость текарфарина с оценкой режимов дозирования. На фоне непрерывного лечения и хорошей переносимости у 71% больного достигнуты целевые значения МНО, которые стабильно удерживались на протяжении всего времени наблюдения. Для дальнейшего изучения препарата необходимо проведение клинического сравнительного испытания с оценкой эффективности текарфарина в отношении тромбоземболических осложнений у пациентов с ФП [30].

Новая эра клинического применения прямых пероральных антикоагулянтов при неревматической фибрилляции предсердий

Первым новым пероральным антикоагулянтом, доказавшим свою эффективность и безопасность в предотвращении тромбоземболических осложнений и смертельных исходов при неревматической ФП и одобренным для клинического применения, стал дабигатран этексилат (прадакса) [31]. Дабигатран является селективным конкурентным прямым ингибитором тромбина обратимого действия и назначается перорально в виде пролекарства дабигатрана этексилата, которое после всасывания под действием эстераз плазмы быстро превращается в активный дабигатран. Дабигатран связывается с активным сайтом молекулы тромбина гидрофобными связями, благодаря чему превращение фибриногена в фибрин становится невозможным, т. е. блокируется заключительный этап каскада коагуляции и образования тромба. Антитромботический эффект препарата носит линейный дозозависимый и обратимый характер, это позволяет использовать его в фиксированной дозе на всем протяжении лечения и исключает потребность в рутинном лабораторном контроле терапии, что выгодно отличает его от варфарина и других АВК [32].

В исследование RE-LY, построенное на гипотезе «непревосходства», было включено 18 113 пациентов с ФП и риском возникновения инсульта, которым в случайном порядке назначали дабигатран в фиксированных дозах (по 110 или 150 мг 2 раза в день) или открыто подбирали дозу варфарина, поддерживая МНО в целевом диапазоне (2,0–3,0). Медиана длительности наблюдения составила 2 года. Первичными конечными точками были инсульт и системная эмболия [31].

Частота первичной конечной точки за 1 год в группе варфарина составила 1,69%; в группе дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки ($p < 0,001$) — 1,53% и в группе дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки ($p < 0,001$) по гипотезе «непревосходства» — 1,11%. Частота больших кровотечений за 1 год составила

3,36% в группе варфарина по сравнению с 2,71% на фоне применения 110 мг дабигатрана 2 раза в день ($p=0,003$) и 3,11% при использовании 150 мг дабигатрана 2 раза в день ($p=0,31$), а частота геморрагических инсультов была соответственно: 0,38; 0,12 ($p<0,001$) и 0,10% ($p<0,001$). Уровень смертности за 1 год в группе варфарина составил 4,13% по сравнению с 3,75% ($p=0,13$) в группе дабигатрана 110 мг и 3,64% ($p=0,051$) в группе дабигатрана 150 мг. У пациентов с ФП применение дабигатрана в дозе 220 мг/сут сопровождалось развитием такого же числа случаев инсульта и системных эмболий, как и на фоне приема варфарина. При этом число больших кровотечений было меньше. По сравнению с варфарином применение дабигатрана в дозе 300 мг/сут ассоциировалось с более низкой частотой инсультов или системных эмболий (по гипотезе «превосходства» и «непревосходства») и с аналогичной частотой больших кровотечений [31].

При оценке эффективности дабигатрана в зависимости от степени риска развития инсульта было выделено три группы: с 0–1 баллом, с 2 баллами и с 3 и более баллами по шкале CHADS₂. Частота развития инсульта и системных эмболий составляла 1,05; 1,38 и 2,38% соответственно. Дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки не уступал варфарину по эффективности во всех группах риска. Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки превосходил по эффективности варфарин во всех группах, но наиболее очевидным его преимущество было у пациентов с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений [33].

В другом субанализе [34] проведено сравнение эффективности и безопасности дабигатрана и варфарина у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе или без таковых. У пациентов, перенесших инсульт или ТИА, было выявлено статистически не значимое преимущество дабигатрана в любой дозе перед варфарином в отношении профилактики инсульта и системных эмболий. Однако было отмечено значительное снижение частоты геморрагического инсульта: в группе пациентов, получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки, относительный риск был ниже на 73%, а в группе больных, применявших его в дозе 110 мг 2 раза в сутки, — на 89% по сравнению с варфарином. Помимо этого, на фоне приема меньшей дозы дабигатрана было отмечено значимое снижение сосудистой и общей смертности — на 37 и 30% соответственно. При одинаковой эффективности дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки значительно реже, чем варфарин или дабигатран в высокой дозе вызывал большие кровотечения (2,74; 4,15 и 4,15% в год соответственно) [34].

Следующим прямым пероральным антикоагулянтом, зарегистрированным для клинического применения по показанию профилактики инсульта и тромбоэмболических осложнений при неревматической ФП, стал прямой ингибитор фактора Ха ривароксабан [35]. В многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование ривароксабана ROCKET AF включали пациентов с ФП и умеренным или высоким риском развития инсульта [36]. Целью исследования было доказать, что ривароксабан по крайней мере не уступает варфарину по эффективности. В качестве первичного критерия эффективности использовалась комбинация, включавшая инсульт (ишемический или геморрагический) и системную эмболию. За вторичную конечную точку была принята комбинация инсульта, системной эмболии или смерти вследствие сердечно-сосудистых причин либо инфаркта миокарда, а также индивидуальные комбинации из указанных составляющих комби-

нированной конечной точки. Основным исходом безопасности считалась комбинация массивных и клинически значимых нетяжелых кровотечений. По данным исследования, ривароксабан не уступил варфарину по эффективности в профилактике инсульта и других тромбоэмболических событий при сопоставимой частоте геморрагических и других нежелательных явлений. Однако среди пациентов, получавших варфарин, время нахождения МНО в целевом диапазоне составило всего 57,8%, что гораздо ниже, чем в исследовании RE-LY (64%). Хотя в группе ривароксабана частота возникновения кровотечений достоверно не отличалась от таковой в группе варфарина, число кровотечений, требующих гемотрансфузий, и частота падений гематокрита были выше среди больных, принимавших ривароксабан [36, 37].

Сходные результаты получены в другом сравнительном исследовании прямого ингибитора фактора Ха апиксабана и варфарина [17, 38]. В испытание включали пациентов ($n=18\ 201$) старше 18 лет с ФП и одним или более фактором риска развития инсульта. Пациентов разделили на 2 группы: в 1-й группе больные принимали варфарин (под контролем МНО в диапазоне от 2,0 до 3,0), во 2-й группе — апиксабан по 5 мг 2 раза в день. Первичную конечную точку составляли инсульт или системная эмболия. Вторичной конечной точкой послужили ишемический, геморрагический инсульт, системная эмболия, все случаи смерти. Длительность наблюдения составила 1,8 года. Апиксабан продемонстрировал более высокую эффективность и безопасность: снижение частоты развития инсульта и системных эмболий на 21% и тяжелых кровотечений на 31% по сравнению с таковыми при использовании варфарина. Не менее важный результат — снижение на 11% общей смертности в группе апиксабана по сравнению с группой варфарина.

Заключение

Таким образом, длительный путь поиска альтернативы варфарину увенчался успехом. На мировом рынке появилось сразу несколько прямых пероральных антикоагулянтов, сопоставимых по эффективности и даже превосходящих варфарин (дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза в сутки) в профилактике тромбоэмболических осложнений при неревматической ФП. При этом дабигатран в указанной дозе по сравнению с варфарином единственный из трех новых препаратов снижал риск развития ишемического инсульта. Исключительно широкой востребованностью можно объяснить беспрецедентно быструю регистрацию новых препаратов в мире, в том числе в Российской Федерации, а также внесение данных средств в современные мировые и отечественные рекомендации по профилактике инсульта у пациентов с ФП в качестве препаратов первого выбора наряду с варфарином [7, 28, 39, 40]. Есть основания полагать, что многие врачи предпочтут прямые антикоагулянты варфарину не только из-за доказанной эффективности, но и благодаря скорости антикоагуляционного эффекта, отсутствию взаимодействия с рядом пищевых продуктов, лекарственных препаратов и, главное, отсутствию необходимости регулярного лабораторного контроля крови. Тем не менее варфарин сохраняет позиции одного из основных пероральных антикоагулянтов и остается незаменимым в лечении пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин, клапанными пороками и искусственными клапанами сердца. Необходимость перевода пациента на новые антикоагулянты при стабильном удержании МНО в це-

левом диапазоне требует уточнения [41]. Надо принимать во внимание тот факт, что количество геморрагических инсультов при применении новых антикоагулянтов ниже, чем при приеме хорошо контролируемого варфарина [42]. Мировой постмаркетинговый мониторинг и новые клинические ис-

пытания помогут лучше оценить эффективность и риски лечения новыми антикоагулянтами и будут содействовать расширению показаний к их применению, что в будущем значительно обогатит возможности профилактики тромбоэмболических осложнений при кардиальной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupasic A. et al. Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Int Med* 1995;155:469–73.
2. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–5.
3. Naccarelli G.V., Varker H., Lin J. et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534–9.
4. Wolf P.A., Abbot R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Int Med* 1987;147:1561–4.
5. Kopecky S.L., Gersh B.J., McGoon M.D. et al. The natural history of lone atrial fibrillation: a population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669–74.
6. Goldstein L.B., Bushnell Ch.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;42:517–84.
7. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА, 2011 г. Рац фармакогер в кардиол 2011;(прил 4):3–80.
8. Brandt F.N., Abbot R.D., Kannel W.B. et al. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham study. *JAMA* 1985;254:3449–53.
9. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Int Med* 1994;154:1449–547.
10. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation, I: clinical features of patients at risk. *Ann Int Med* 1992;116:1–5.
11. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation, II: clinical features of patients at risk. *Ann Int Med* 1992;116:6–12.
12. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70.
13. Hart R.G., Pearce L.A., McBride R. et al. for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. *Stroke* 1999;30:1223–9.
14. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–72.
15. Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. Анти тромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М.: МИА, 2009;224 с.
16. Nelson C.W. Early dicumarol research and Mayo. *Mayo Clin Proc* 1996;71:220.
17. Cucchiara B.L., Kasner S.E. Apixaban in atrial fibrillation: from bleeding cows to 21st century medicinal chemistry. *Stroke* 2011;42:2376–8.
18. Bousser M.-G. Antithrombotic agents in the prevention of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(Suppl 3):12–9.
19. Thrombosis prevention trial: randomized trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998;351:233–41.
20. Hylek E.M., Skates S.J., Sheehan M.A. et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for the patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540–6.
21. Samsa G.P., Matchar D.B., Goldstein L.B. et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Int Med* 2000;160:967–73.
22. Baker W., Cios D., Sander S. et al. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009;3:244–52.
23. Гаврисюк Е.В., Игнатъев И.В., Сычев Д.А. и др. Анализ применения непрямого антикоагулянта варфарина у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в поликлинических условиях. *Клин фармакол и тер* 2012;1:42–7.
24. Bereznicki L.R.E., Peterson G.M. New Antithrombotics for atrial fibrillation. *Cardiovascular therapeutics* 2010;28:278–86.
25. Connolly S., Progue J., Hart R. et al. ACTIVE Writing Group 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903–12.
26. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. AHA/ASA Guideline. *Stroke* 2011;42:227–76.
27. Holmes D.R., Reddy V.Y., Turi Z.G. et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534–42.
28. Camm A.J., Lip G.Y.H., De Caterina R. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012 www.escardio.org/guidelines
29. Alkins P.T., Feldman H.A., Zoble R.G. et al. Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials. *Stroke* 2007;38:874–80.
30. Ellis D.J., Usman M.H., Milner P.G. et al. The first evaluation of novel vitamin K antagonist, Tegarfarin (ATI-5923) in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2009;120:1029–35.
31. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
32. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Новые возможности профилактики инсульта при фибрилляции предсердий. *Неврол нейропсихиатр и психосом* 2012;1:36–42.
33. Oldgren J., Alings M., Darius H. et al. Dabigatran versus warfarin in atrial fibrillation patients with low, moderate and high CHADS₂ score: a RE-LY subgroup analysis. *JACC* 2010;55:A1.
34. Diener H.-C., Connolly S.J., Ezekowitz M.D. et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurology* 2010;9:1157–63.
35. Kubitzka D., Becka M., Roth A. et al. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2757–65.
36. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban — once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010;159(3):340.e1–347.e1.
37. Patel M.R., Mahaffey K.W., Gard J. et al. Rivaroxaban vs Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91.
38. Granger Ch.B., Alexander J.H., McMurray J.J. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92.
39. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012;141(Suppl):7S–47.
40. Furie K.L., Goldstein L. B., Albers G.W. et al. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Science Advisory for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43:in press.
41. Granger Ch.B., Armaganijan L.V. Should newer oral anticoagulants be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke or thromboembolism? *Circulation* 2012;125:159–64.
42. Wallentin L., Yusuf S., Ezekowitz M.D. et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975–83.