

46. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd et al., for the SPARCL investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–59.
47. Nyenhuis D.L., Gorelick P.B., Geenen E.J. et al. The pattern of neuropsychological deficits in vascular cognitive impairment C no dementia (vascular CIND). *Clin Neuropsychol* 2004;18:41–9.
48. Gorelick Ph.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:2672–713.
49. Захаров В.В., Яхно В.В. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003;160 с.
50. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke* 2004;35:1010–17.
51. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al. Citicoline improves verbal memory in aging. *Arch Neurol* 1996;53:441–8.
52. Hurtado O., Moro M.A., C3rdenas A et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol Dis* 2005;18:336–45.
53. Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта. *Неврол журн* 2006;1:53–7.
54. Kavirajan H., Schneider L.S. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Neurol* 2012;6:782–92.
55. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W. et al. Актонегин: биологический препарат с полувековой историей. *Фарматека* 2012;6:34–1.
56. Saletu B., Grunberger J., Linzmayer L. et al. EEG brain mapping and psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2-week infusions with the hemoderivative Actovegin: double-blind, placebo-controlled trials. *Neuropsychobiology* 1990/1991;24:135–48.
57. Herrmann W.M., Bohn-Olszewsky W.J., Kuntz G. Infusionstherapie mit Actovegin bei Patienten mit pttimar degenerativer Demenz vom Alzheimer Typ und Multiinfarkt Demenz. *Z Geriatrie* 1992;5:46–55.
58. Oswald W.D., Steger W., Oswald B. et al. Increase of fluid cognitive components as an aspect in evaluation drug efficacy. A double-controlled study with Actovegin. *Z Gerontopsychol Psychiatr* 1991;4:209–20.
59. Semlitsch H.V., Anderer P., Saletu B. Hochmayer I. Topographic mapping of cognitive event-related potentials in a double-blind, placebo-controlled study with the hemoderivative actovegin in age-associated memory impairment. *Neuropsychobiology* 1990/91;24:49–56.

М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова, Д.З. Коробкова, М.Э. Гафарова

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Опыт применения дабигатрана в первичной и вторичной профилактике кардиоэмболического инсульта

Представлен обзор литературы, посвященный использованию новых оральных антикоагулянтов (дабигатрана, ривароксабана, апиксабана) для профилактики инсульта, а также обобщен собственный опыт применения дабигатрана у 45 пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Большинству пациентов дабигатран назначали в качестве средства вторичной профилактики инсульта спустя 14 сут после развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) на фоне неклапанной фибрилляции предсердий (ФП). Пациентам с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний и неклапанной ФП, не имевшим в анамнезе эпизодов ОНМК, препарат назначали с целью первичной профилактики инсульта. Продemonстрированы хорошая переносимость и высокая эффективность препарата: повторные инсульты развились у 2 пациентов по причинам, не связанным с ФП (артериальная гипертензия кризового течения у одного пациента, симптомная атеросклеротическая бляшка внутренней сонной артерии у второго).

Ключевые слова: ишемический инсульт, кардиоэмболический инсульт, первичная и вторичная профилактика, дабигатран.

Контакты: Максим Алексеевич Домашенко mdomashenko@gmail.com

Dabigatran experience in primary and secondary prevention of cardioembolic stroke

M.A. Domashenko, M.Yu. Maksimova, D.Z. Korobkova, M.E. Gafarova

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences

The review of novel oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban and apixaban) in stroke prevention and also own data of administration of dabigatran in primary and secondary prevention of ischemic stroke in 45 patients with cerebrovascular diseases are presented. Most patients received dabigatran 14 days after the first stroke associated with nonvalvular atrial fibrillation. In other cases dabigatran was used for primary prevention of stroke in patients with chronic forms of cerebrovascular diseases and nonvalvular atrial fibrillation. Dabigatran shows good tolerability and efficacy. Recurrent strokes were diagnosed in 2 patients. The reasons for these events were arterial hypertension in one case and symptomatic atherosclerotic plaque in the other case.

Key words: ischemic stroke, cardioembolic stroke, primary and secondary stroke prevention, dabigatran.

Contact: Maksim Alekseyevich Domashenko mdomashenko@gmail.com

В основе современных представлений об ишемическом инсульте (ИИ) лежит концепция о гетерогенности острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), которая постулирует многообразие причин и механизмов их развития [1]. Так, при атеротромботическом инсульте

наблюдается атеросклероз экстра- и/или интракраниальных артерий, приводящий при «дестабилизации» атеросклеротической бляшки либо к тромботической окклюзии сосуда, либо к артерио-артериальной эмболии. Грубый стеноокклюзирующий процесс магистральных арте-

рий головы может обусловить и так называемый гемодинамический инсульт по механизму сосудисто-мозговой недостаточности при сопутствующих изменениях системной гемодинамики. Лакунарные инфаркты преимущественно связаны с морфологическими нарушениями мелких интрацеребральных сосудов при артериальной гипертензии. У ряда пациентов ИИ вызывают грубые, нередко врожденные, изменения свертывающих и противосвертывающих свойств крови, приводящие к развитию инфаркта по механизму гемореологической микроокклюзии. При кардиоэмболическом инсульте (КЭИ) определяется источник тромбообразования на клапанах или в полостях сердца с последующей тромбоэмболией.

КЭИ является одним из основных и наиболее часто идентифицируемых патогенетических подтипов ИИ [2]. Представление о роли патологии сердца в патогенезе инсульта формировалось параллельно с разработкой методов исследований мозга (нейровизуализации) и сердца (прежде всего, ультразвуковых исследований — трансторакальной и трансэзофагеальной эхокардиографии) и их широкого внедрения в ангионеврологическую практику [3, 4]. Это привело к тому, что одним из основных критериев диагностики КЭИ стали считать наличие потенциального эмболического источника в сердце при отсутствии признаков стенозирующего поражения экстра- и/или интракраниальных артерий либо иных этиологических факторов [2]. При этом, если в середине XX в. полагали, что только в 3–8% случаев ИИ обусловлен кардиогенной эмболией, то к настоящему времени данные регистров инсульта свидетельствуют о том, что до 40% ИИ формируется в результате кардиальной патологии [3, 4].

Благодаря ультразвуковым и гистологическим сопоставлениям существенно модифицировались и представления о морфологии эмболического субстрата. Если ранее единственной причиной эмболических осложнений считался сгусток крови (тромб), то сегодня доминирует концепция морфологической гетерогенности кардиогенного эмболического материала, который может быть представлен различными по составу тромбами, частицами опухолей, бактериальными и небактериальными вегетациями, кальцинированными и миксоматозными фрагментами, кристаллами холестерина, атероматозными частицами [2]. Установлено более 20 кардиальных источников, способных вызвать инсульт. Согласно классификации, предложенной J.P. Hanna [5], кардиальные источники могут быть связаны с патологией камер и клапанов сердца. Патология клапанов сердца обусловлена аортальным стенозом, кальцинозом митрального кольца, искусственными клапанами сердца, пролапсом митрального клапана с его миксоматозной дегенерацией, инфекционным эндокардитом. К патологии полостей сердца относят инфаркт миокарда (ИМ), постинфарктный кардиосклероз, постоянную и пароксизмальную формы фибрилляции предсердий (ФП), опухоли сердца (миксомы) и др. При этом самой частой из кардиогенных причин ИИ несомненно является постоянная или пароксизмальная форма ФП. Так, около 15% всех инсультов может предшествовать хроническая ФП.

Постоянная и пароксизмальная формы ФП — факторы риска как первого, так и повторного инсульта. В США около 75 тыс. инсультов ежегодно происходят вследствие ФП. При этом среди всех пациентов с ФП у больных, пе-

ренесших транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или ИИ, риск повторного тромбоэмболического события повышается в 2,5 раза. Риск инсульта у пациентов с ФП также увеличивают сопутствующие факторы: возраст, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД), экстрацеребральные тромбоэмболические эпизоды в анамнезе. Кроме того, выявляемые при УЗИ сердца диастолическая дисфункция, увеличение размеров левого предсердия, кальциноз митрального кольца, эффект спонтанного эхоконтрастирования и тромб в полости левого предсердия являются предикторами повышенного риска кардиогенной тромбоэмболии [6].

Учитывая высокий риск тромбоэмболических осложнений, в частности ТИА и ИИ, всем пациентам с ФП показана антитромботическая терапия. При этом эффективность антиагрегантов в качестве средств первичной и вторичной профилактики ИИ у больных с ФП невысока и, по некоторым данным, даже сопоставима с плацебо [7]. Появление в клинической практике так называемых не-прямых (оральных) антикоагулянтов (ОАК) — антагонистов витамина К (АВК) — и других препаратов, позволило значительно сократить частоту развития тромбоэмболических осложнений при ФП и явилось прорывом в первичной и вторичной профилактике ИИ у данной категории пациентов [6, 8].

К ОАК относят производные индандиона (фенилин) и кумарина (варфарин, неодикумарин, синкумар, аценокумарол) [9]. Действие данной группы препаратов заключается в ингибировании эпиксидредуктазы витамина К в печени, что приводит к снижению синтеза ряда факторов свертывания крови и антикоагулянтному эффекту. При этом доза АВК, обеспечивающая их максимальную эффективность, в большой мере зависит от индивидуальной чувствительности больного и сопутствующей терапии. В связи с этим терапия АВК требует регулярного лабораторного контроля системы гемостаза. В качестве контроля проводимой терапии используется протромбиновый тест международного нормализованного отношения (МНО), или INR (International Normalization Ratio), равный отношению протромбинового времени пациента (в секундах) к референтному (нормальному) протромбиновому времени (в секундах), возведенному в степень МИЧ (международный индекс чувствительности). В норме МНО приблизительно равно 1. В состоянии гиперкоагуляции протромбин образуется быстрее, чем в физиологических условиях, т. е. протромбиновое время пациента сокращается, а следовательно, МНО уменьшается ($\text{МНО} < 1,0$). Наоборот, при гипокоагуляции протромбиновое время пациента увеличивается, что приводит к возрастанию МНО ($\text{МНО} > 1,0$). В большинстве случаев у больных с высоким риском развития тромбозов рекомендовано поддерживать МНО 2,0–3,0 [9, 10].

В настоящее время опубликовано большое количество клинических исследований и метаанализов, продемонстрировавших преимущества терапии ОАК (в большинстве исследований — варфарина) по сравнению с плацебо (относительное снижение риска 68%; 95% ДИ 50–79%) для первичной профилактики кардиоэмболической ТИА и КЭИ [6, 7]. Объединенный анализ данных 5 крупных исследований, посвященных первичной профилактике ИИ, показал снижение частоты ИИ с 4,5 до 1,4% в год, что отражает предотвращение дополнительно 31 ИИ на 1000 пациентов в

Таблица 1. Сравнительная характеристика новых ОАК (по [22] с изменениями)

Показатель	RE-LY [15]	ROCKET-AF [25]	ARISTOTLE [28]	AVERROES [27]
Препарат (механизм действия)	Дабигатран 150 или 110 мг 2 раза в сутки (прямой ингибитор тромбина)	Ривароксабан 20 или 15 мг 1 раз в сутки (ингибитор фактора Ха свертывания крови)	Апиксабан 5 или 2,5 мг 2 раза в сутки (ингибитор фактора Ха свертывания крови)	Апиксабан 5 или 2,5 мг 2 раза в сутки (ингибитор фактора Ха свертывания крови)
Препарат сравнения	Варфарин	Варфарин	Варфарин	АСК 81–325 мг
Дизайн	Рандомизированное открытое	Рандомизированное двойное слепое	Рандомизированное двойное слепое	Рандомизированное двойное слепое
Количество пациентов	18 113	14 264	18 201	5599
Средний возраст, годы	72	73	70	70
Пол, ж/м, %	36/64	40/60	35/65	41/59
ИИ в анамнезе, %	20	34	19	14
Частота развития конечного события (инсульт или системная эмболия), %	1,11 в группе дабигатрана 150 мг; 1,53 в группе дабигатрана 110 мг; 1,69 в группе варфарина (p<0,001)	2,1 в группе ривароксабана; 2,4 в группе варфарина (p=0,12 для популяции ГТТ)	1,27 в группе апиксабана; 1,6 в группе варфарина (p<0,001)	1,6 в группе апиксабана; 3,7 в группе АСК (p<0,001)
Частота развития ИИ, %	0,92 в группе дабигатрана 150 мг (p=0,03); 1,34 в группе дабигатрана 110 мг (p=0,35); 1,2 в группе варфарина	1,34 в группе ривароксабана; 1,42 в группе варфарина (p=0,581)	0,97 в группе апиксабана; 1,05 в группе варфарина (p=0,42)	1,1 в группе апиксабана (p<0,001); 3,0 в группе АСК
Частота развития геморрагического инсульта, %	0,10 в группе дабигатрана 150 мг (p<0,001); 0,12 в группе дабигатрана 110 мг (p<0,001); 0,38 в группе варфарина	0,26 в группе ривароксабана (p=0,024); 0,44 в группе варфарина	0,24 в группе апиксабана (p<0,001); 0,47 в группе варфарина	0,2 в группе апиксабана (p=0,45); 0,3 в группе АСК
Клинически значимые геморрагические осложнения, %	3,11 в группе дабигатрана 150 мг (p=0,31); 2,71 в группе дабигатрана 110 мг (p=0,003); 3,36 в группе варфарина	3,6 в группе ривароксабана (p=0,58); 3,4 в группе варфарина	2,13 в группе апиксабана (p<0,001); 3,09 в группе варфарина	1,4 в группе апиксабана (p=0,57); 1,2 в группе АСК
Внутричерепные кровоизлияния, %	0,30 в группе дабигатрана 150 мг (p<0,001); 0,23 в группе дабигатрана 110 мг (p<0,001); 0,74 в группе варфарина	0,5 в группе ривароксабана (p=0,02); 0,7 в группе варфарина	0,33 в группе апиксабана (p<0,001); 0,80 в группе варфарина	0,4 в группе апиксабана (p=0,69); 0,4 в группе АСК

год при применении варфарина. При этом назначение варфарина при достижении пациентами целевых показателей МНО, по данным литературы, сопровождалось статистически недостоверным повышением частоты клинически значимых геморрагических осложнений до 1,3% в год (по сравнению с 1% для пациентов групп плацебо или получавших ацетилсалициловую кислоту — АСК) [6].

Преимущества варфарина перед антиагрегантной терапией при вторичной профилактике ИИ наиболее ярко представлены в исследованиях EAFT (European Atrial Fibrillation Trial, 1993) [11] и ACTIVE W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events, 2005) [12]. В исследовании EAFT у 455 пациентов с неревматической ФП, перенесших малый ИИ или ТИА в течение 3 мес до включения в исследование, продемонстрирована меньшая частота развития сосудистой смерти, нефатального ИИ, нефатального ИМ, а также системных (нецеребральных) тромбоэмболических эпизодов при использовании АВК (целевой уровень МНО 2,5–4,0) по сравнению с аспирином (в дозе 300 мг/сут). В исследовании ACTIVE W у 6702 пациентов с ФП и ≥1 факторами риска инсульта (возраст 75 лет и старше; артериальная гипертония; предшествующий ИИ или ТИА; фракция выброса левого желудочка <45%; периферический атеросклероз; ишемическая болезнь сердца — ИБС или СД у лиц 55–74 лет) анализировали эффективность терапии варфарином (до достижения МНО 2,0–3,0) по сравнению с сочетанной антиагрегантной терапией: АСК (75–100 мг/сут) и клопидогрел (75 мг/сут). Исследование было прервано в сентябре 2005 г. в связи с выявленными доказательствами преимуществ варфарина перед комбинированной антиагрегантной терапией: конечной точки (развитие ИИ, нецеребральных тромбоэмболических эпизодов, ИМ и сосудистой смерти) достигли 5,64% пациентов, получавших антиагрегантную терапию, и 3,94% пациентов, получавших варфарин ($p=0,0002$). При этом риск геморрагических осложнений не отличался в исследуемых группах и составил соответственно 2,4 и 2,2% в год ($p=0,67$) при комбинированной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии [12].

Узкое терапевтическое окно МНО, при котором лечение варфарином является эффективным и безопасным, взаимодействие варфарина с пищевыми продуктами и рядом препаратов, а также необходимость регулярного лабораторного мониторинга МНО обусловили поиск новых оральных антикоагулянтов (НОАК). В настоящее время опубликованы результаты нескольких исследований таких препаратов (дабигатран, ривароксабан и апиксабан) в первичной профилактике ИИ (табл. 1). В 3 из них варфарин использовался как препарат сравнения («золотой стандарт» эффективной профилактики КЭИ). Более того, все исследования планировались с целью продемонстрировать принципиальную сопоставимость НОАК с варфарином в качестве средств профилактики инсульта и тромбоэмболических осложнений ФП.

Дабигатрана этексилат (Прадакса®) представляет собой пролекарство, которое под действием эстеразы плазмы крови быстро превращается в активное вещество дабигатран. Механизм действия дабигатрана заключается в прямом конкурентном ингибировании тромбина (фактора IIa свертывания крови). Абсолютная биодоступность дабигатрана составляет 6,5%, время полужизни в плазме крови — от 12 до 17 ч [13, 14].

Существенным преимуществом препарата является предсказуемая фармакокинетика, вследствие чего дабигатран назначают в фиксированной дозе (110 или 150 мг 2 раза в сутки), при этом не требуется мониторингирования лабораторных показателей (МНО) для оценки его антикоагулянтного эффекта. 80% препарата выводится через почки, поэтому фармакокинетика препарата в существенной степени изменяется при нарушении функций почек. В отличие от варфарина и других НОАК дабигатран не метаболизируется системой цитохрома P450 (CYP3A4) печени [13, 14]. Вместе с тем в фармакокинетике препарата принимает участие р-гликопротеин, что отражается в увеличении концентрации препарата при совместном применении с ингибиторами р-гликопротеина (амиодарон, кетоконазол, верапамил), и это, несомненно, следует учитывать в реальной клинической практике.

Оценке эффективности и безопасности препарата по сравнению с варфарином в профилактике инсульта и тромбоэмболических осложнений посвящено исследование RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, 2010), в котором сравнивали две дозы дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день, выбор дозы осуществляли слепым методом) и варфарина (назначали открытым методом до достижения МНО 2,0–3,0) у пациентов с неклапанной ФП и, как минимум, одним дополнительным фактором риска инсульта (инсульт или ТИА в анамнезе, снижение фракции выброса левого желудочка <40%, хронической сердечной недостаточностью — ХСН ≥II стадии по NYHA, возраст 75 лет и старше или 65–74 года в сочетании с СД 2-го типа, артериальной гипертонией или ИБС) [15]. В исследование не включали пациентов с инсультом до 14 сут от момента развития неврологической симптоматики; тяжелым инсультом в течение предшествующих 6 мес; повышенным риском кровотечения; активными заболеваниями печени и тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) [15]. Протокол исследования не исключал возможность профилактического назначения АСК и клопидогрела. Первичной конечной точкой исследования являлась оценка частоты развития инсульта, системной тромбоэмболии и смерти. Безопасность назначения препарата оценивалась по частоте развития крупных, клинически значимых геморрагических событий. Дизайн исследования (протокол и количество включенных пациентов) предполагал доказательство того, что дабигатран не уступает варфарину в отношении достижения первичной конечной точки. В исследование включено 18 113 пациентов. Среднее время наблюдения — 2 года, при этом только 20 пациентов выбыли из исследования (не по медицинским показаниям). Средний возраст пациентов — $71,6 \pm 8,7$ года, соотношение мужчин/женщин — 64/36%. Риск инсульта у включенных в исследование пациентов в целом по группе был умеренным — высоким (оценка по шкале CHADS₂ $2,1 \pm 1,1$). При этом у 20% пациентов в анамнезе имелся инсульт, у 32% — ХСН, 23% — СД 2-го типа. Около половины пациентов, включенных в исследование, получали варфарин до рандомизации. Частота достижения первичной конечной точки в группе дабигатрана 110 мг составила 1,53% в год, дабигатрана 150 мг — 1,11% в год, варфарина — 1,69% в год. Таким образом, обе дозы дабигатрана не уступали варфарину в отношении достижения первичной конечной точки, более того, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день оказался более эффективным, чем варфарин, в профилактике инсульта, системной

эмболии и смерти (относительное снижение риска 0,66; 95% ДИ 0,53–0,82). Риск развития геморрагического инсульта был ниже при применении обеих доз дабигатрана по сравнению с варфарином (для дабигатрана 110 мг — относительное снижение риска 0,31; 95% ДИ 0,17–0,56; для дабигатрана 150 мг — относительное снижение риска 0,26; 95% ДИ 0,14–0,49). Частота клинически значимых геморрагических осложнений была ниже у пациентов, получавших дабигатран 110 мг 2 раза в день, по сравнению с варфарином и составила 2,71 и 3,36% в год соответственно (относительное снижение риска 0,8; 95% ДИ 0,69–0,93). При этом дабигатран в дозе 150 мг продемонстрировал меньшую, но статистически незначимую по сравнению с варфарином частоту развития геморрагических осложнений — 3,11% в год.

Следует также иметь в виду, что прием дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день сопровождался большей частотой желудочно-кишечных кровотечений (1,51% в год) по сравнению с приемом дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день (1,12% в год) и варфарина (1,02% в год; $p < 0,05$). Вместе с тем частота развития жизнеугрожающих и внутричерепных кровоизлияний при приеме варфарина (1,8 и 0,74%) была статистически достоверно выше по сравнению с обеими дозами дабигатрана (для дабигатрана 110 мг — 1,22 и 0,23% соответственно; для дабигатрана 150 мг — 1,45 и 0,3%). У пациентов старше 75 лет риск развития внутричерепных кровоизлияний также был выше при применении варфарина по сравнению с обеими дозами дабигатрана, однако риск висцеральных кровотечений все-таки оказался выше при применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки по сравнению с варфарином (5,1 и 4,37% соответственно, $p = 0,07$) [16]. Также после публикаций первых результатов исследования RE-LY отмечена большая частота развития ИМ при применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки по сравнению с варфарином (0,74 и 0,53% в год соответственно; ОР 1,38; 95% ДИ 1,00–1,91) [15], однако после завершения исследования и оценки всех случаев ИМ, в том числе безболевого, статистически достоверной разницы в частоте развития ИМ между дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в сутки и варфарином не выявлено [17]. Post-hoc-анализ после завершения исследования выявил лишь тенденцию к повышению частоты ИМ при применении обеих доз дабигатрана по сравнению с варфарином, не достигшую статистической значимости [18]. Вместе с тем метаанализ всех исследований, посвященных сравнению дабигатрана с варфарином, включавший более 30 тыс. пациентов, продемонстрировал, что прием дабигатрана ассоциирован с большим риском развития ИМ или острого коронарного синдрома (ОР 1,33; 95% ДИ 1,03–1,71; $p = 0,01$), при этом включение в анализ пациентов исследования RE-LY показало схожие результаты [19]. Тем не менее, по данным датского наблюдательного когортного исследования (сравнение показателей эффективности и безопасности дабигатрана и варфарина в повседневной клинической практике), частота ИМ была достоверно ниже в обеих группах дабигатрана (110 мг 2 раза в день: ОР 0,30; 95% ДИ 0,18–0,49; 150 мг 2 раза в день: ОР 0,40; 95% ДИ 0,21–0,70) [20].

Хотя не все пациенты, включенные в исследование RE-LY, имели в анамнезе ИИ или ТИА, преимущества дабигатрана перед варфарином во вторичной профилактике инсульта продемонстрировано при подгрупповом анализе

3623 больных с ИИ или ТИА (срок назначения дабигатрана — не менее 14 сут с момента развития первого ишемического ОНМК). Так, у пациентов, получавших варфарин, риск развития повторного ИИ (или системной эмболии) составил 2,78% в год, при приеме дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки он снижался до 2,32% в год, а на фоне терапии дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в сутки — до 2,07% в год [21]. При оценке геморрагических осложнений у пациентов с ИИ в анамнезе дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки оказался безопаснее варфарина, а дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки продемонстрировал сходную с варфарином частоту их развития.

Дабигатран — единственный НОАК, который показал превосходство над варфарином в профилактике ишемического инсульта. Частота ИИ составила 0,92 и 1,2% для дабигатрана в дозе 150 мг и варфарина соответственно (ОР 0,76; 95% ДИ 0,60–0,98; $p = 0,03$).

Следует также отметить, что у 8989 пациентов, вошедших в исследование RE-LY и исходно находившихся на терапии варфарином, ключевые результаты в достижении первичной конечной точки, а также показатели оценки безопасности терапии не отличались от таковых у остальных больных, что делает правомочным и безопасным перевод пациентов с варфарина на дабигатран при возникновении клинической или иной необходимости [15].

Дабигатрана этексилат рекомендован Американской ассоциацией сердца и Американской ассоциацией по борьбе с инсультом (AHA–ASA), Европейским обществом кардиологов, Российским кардиологическим обществом как альтернатива варфарину для предотвращения инсульта, системной тромбоэмболии и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с пароксизмальной или постоянной ФП и хотя бы одним дополнительным фактором риска инсульта или системной эмболии, не имеющих гемодинамически значимой патологии клапанов сердца или искусственных клапанов сердца, тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) и заболеваний печени, сопровождающихся нарушением свертывающей системы крови и способных повлиять на выживаемость (класс I, уровень доказательности B) [14, 22–24].

Ривароксабан является прямым ингибитором фактора Ха свертывания крови. Биодоступность препарата составляет около 70%, время полужизни в плазме крови — от 5 до 9 ч. Ривароксабан обладает предсказуемой фармакокинетикой, его назначение не требует лабораторного контроля. Ривароксабан метаболизируется системой цитохрома CYP3A4 печени, что подразумевает возможность его взаимодействия с пищевыми продуктами или препаратами-ингибиторами либо индукторами цитохрома CYP3A4; 1/3 ривароксабана выводится почками в неизменном виде и 2/3 в виде активных метаболитов с мочой и калом [25].

Доказательная база эффективности ривароксабана в профилактике инсульта основана на результатах исследования ROCKET AF (The Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation Trial, 2011). Целью данного двойного слепого рандомизированного исследования являлось доказательство того, что ривароксабан (в дозе 20 мг/сут; 15 мг/сут у пациентов со сниженной функцией почек) не уступает варфарину (целевой уровень МНО 2,0–3,0) в профилактике инсульта или системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП, имеющих умеренный и высокий

риск инсульта (инсульт, ТИА, системная эмболия в анамнезе и ≥ 2 дополнительных факторов риска) [26]. Средняя оценка по шкале CHADS2 составила 3,5 балла. Около 55% пациентов, включенных в исследование ROCKET AF, имели ИИ, ТИА или эпизод системной эмболии в анамнезе. Более 1/3 пациентов также принимали препараты АСК в течение исследования. В исследование было включено 14 264 пациентов (60% мужчин, 40% женщин, средний возраст — 73 года). Средняя продолжительность наблюдения за пациентами — почти 2 года (707 дней). Первичной конечной точкой являлась частота развития ИИ, геморрагического инсульта и системной эмболии (композиционная первичная конечная точка), которая составила 1,7% в год у пациентов, получавших ривароксабан, и 2,2% в год у пациентов, принимавших варфарин (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,96; $p < 0,001$). Тем не менее при более детальном статистическом анализе пациентов intention-to-treat (в который включаются только закончившие исследование пациенты, а не вся выборка, вошедшая в исследование) выявлено, что первичной конечной точки достигло 2,1% пациентов в год, находившихся на терапии ривароксабаном, по сравнению с 2,4% пациентов, получавших варфарин (ОР 0,88; 95% ДИ 0,74–1,03; $p = 0,12$). Таким образом, ривароксабан в дозе 20 мг не уступает варфарину, но и не превосходит его по уменьшению частоты инсульта и системной эмболии. Безопасность назначения ривароксабана оценивалась по частоте развития как серьезных, так и небольших, но клинически значимых геморрагических событий (композиционная конечная точка), частота которых составила 14,9% в год при назначении ривароксабана и 14,5% в год в группе варфарина (ОР 1,03; 95% ДИ 0,96–1,11; $p = 0,44$). Таким образом, профиль безопасности ривароксабана в отношении достижения данной конечной точки был сопоставим с таковым варфарина. Тем не менее частота развития гастроинтестинальных кровотечений была выше в группе ривароксабана: 1,79 и 1,12% для ривароксабана в дозе 20 мг/сут и варфарина соответственно; 2,88 и 1,77% для ривароксабана в дозе 15 мг/сут и варфарина соответственно [27]. Частота развития внутричерепных кровоизлияний была меньше в группе ривароксабана (0,5%), чем в группе варфарина (0,7%); $p = 0,02$, как и частота геморрагических осложнений, приводящих к летальному исходу (0,2% в группе ривароксабана и 0,5% в группе варфарина, $p = 0,003$).

При подгрупповом анализе среди пациентов, не имевших в анамнезе ИИ, ТИА или эпизодов системной эмболии (т. е. при оценке потенциальной эффективности ривароксабана в качестве препарата первичной профилактики тромбоэмболических событий), частота достижения первичной конечной точки составила 2,57% в группе ривароксабана и 3,61% в группе варфарина (ОР 0,71; 95% ДИ 0,54–0,94), что доказывает преимущество ривароксабана перед варфарином в первичной профилактике ИИ, ТИА и системной эмболии. Более того, у этой категории пациентов ривароксабан продемонстрировал и лучшие показатели безопасности: так, композиционной конечной точки безопасности достигли 1,67% пациентов, получавших ривароксабан, по сравнению с 2,86% пациентов, леченных варфарином (ОР 0,59; 95% ДИ 0,42–0,83). У пациентов же, имевших в анамнезе ИИ, ТИА или эпизод системной эмболии (оценка эффективности ривароксабана во вторичной профилактике тромбоэмболических событий), ривароксабан существенно не отличался от варфарина как по показате-

лям эффективности (первичной конечной точки достигли 4,8 и 4,9% пациентов из групп ривароксабана и варфарина соответственно; ОР 0,98; 95% ДИ 0,8–1,2), так и безопасности (композиционной конечной точки безопасности достигли 3,5 и 3,9% пациентов из группы ривароксабана и варфарина соответственно; ОР 0,91; 95% ДИ 0,72–1,14) [17].

Апиксабан — прямой конкурентный ингибитор фактора Ха свертывания крови [28]. Биодоступность препарата составляет около 50%, время полужизни — от 8 до 15 ч. Препарат также имеет предсказуемую фармакокинетику, и его применение не требует лабораторного мониторинга и контроля. Апиксабан метаболизируется системой цитохрома CYP3A4 печени, что, как и у ривароксабана, подразумевает возможность взаимодействия с препаратами-ингибиторами или индукторами цитохрома CYP3A4. Апиксабан выводится почками (около 25% в неизменном виде) и в большей степени с калом (около 50% в неизменном виде) [29].

Доказательная база апиксабана в качестве средства профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с ФП представлена в двух исследованиях — AVERROES и ARISTOTLE.

Рандомизированное двойное слепое исследование AVERROES (The Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment, 2011) было посвящено оценке эффективности апиксабана по сравнению с АСК [28]. В исследование было включено 5599 пациентов с неклапанной ФП и ≥ 1 фактором риска инсульта, у которых имелись противопоказания для терапии варфарином (непереносимость, невозможность достижения целевого уровня МНО), либо они отказывались от терапии. Апиксабан применяли в дозе 5 мг 2 раза в день (в 94% случаев) и 2,5 мг 2 раза в день (в 6%). Более низкая доза апиксабана назначалась пациентам, удовлетворяющим ≥ 2 перечисленным ниже критериям: возраст 80 лет и старше, масса тела < 60 кг, уровень креатинина ≥ 133 ммоль/л. АСК использовали в дозе 81–324 мг/сут (в большинстве случаев применяли дозу 81 мг/сут, дозу определял исследователь). Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 70 лет (41% женщин, 59% мужчин), средняя оценка по шкале CHADS2 — 2 балла. Только 14% пациентов имели ИИ в анамнезе, и 9% пациентов, леченных апиксабаном, находились на терапии аспирином. Исследование остановлено досрочно, так как были получены убедительные доказательства превосходства апиксабана перед АСК в предотвращении инсульта и системной эмболии, частота которых составила 1,6 и 3,7% в год для апиксабана и аспирина соответственно (ОР 0,45; 95% ДИ 0,32–0,62) при сопоставимых показателях безопасности (частота серьезных геморрагических осложнений — 1,4 и 1,2% в год для апиксабана и аспирина; ОР 1,13; 95% ДИ 0,74–1,75). Апиксабан также был эффективнее АСК в предотвращении тяжелого и фатального инсульта (частота которого составила 1 и 2,3% в год для апиксабана и АСК соответственно; ОР 0,43; 95% ДИ 0,28–0,65).

У 14% пациентов, перенесших ИИ или ТИА (не ранее чем за 10 сут до включения в исследование), апиксабан был также эффективнее АСК. Так, частота развития повторного ИИ или системной эмболии составила 2,5% у пациентов, принимавших апиксабан, по сравнению с 8,3%

пациентов, находившихся на терапии АСК. При этом частота развития геморрагических осложнений была сопоставима при использовании апиксабана и аспирина (3,5 и 2,7% в год соответственно) [28]. Следует также отметить, что апиксабан оказался эффективнее АСК у пациентов, принимавших и не принимавших варфарин ранее.

Рандомизированное двойное слепое исследование ARISTOTLE (Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation trial, 2011) было посвящено сравнению эффективности апиксабана и варфарина в профилактике инсульта (ИИ или геморрагического) у пациентов с ФП или трепетанием предсердий, имевших, как минимум, 1 дополнительный фактор риска инсульта (возраст 75 лет и старше, ИИ, ТИА в анамнезе, ХСН II стадии в течение не менее 3 мес или фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$, СД, артериальная гипертензия) [30]. Апиксабан применяли в дозе 5 и 2,5 мг 2 раза в сутки (критерии выбора дозы были аналогичны таковым в исследовании AVERROES),

варфарин — в дозах, необходимых для достижения МНО 2,0–3,0. В исследовании участвовал 18 201 пациент (средний возраст — 70 лет, 35% женщин, 65% мужчин), среднее время наблюдения за пациентами — чуть менее 2 лет. Частота достижения первичной конечной точки (инсульт или системная эмболия) составила 1,27% в группе апиксабана и 1,6% в группе варфарина (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,95), что доказало превосходство апиксабана перед варфарином в профилактике инсульта и системной эмболии. Большой вклад в эффективность апиксабана вносило уменьшение на 49% частоты развития геморрагического инсульта, при этом предотвращение ИИ или неуточненного инсульта зарегистрировано в существенно меньшей степени (на 8%). Безопасность приема препарата оценивалась по частоте летальных исходов и серьезных геморрагических осложнений, при этом апиксабан превосходил варфарин по данным показателям (частота развития летальных исходов составила 3,52 и 3,94% при применении

Таблица 2. *Сопутствующая патология у обследованных*

Заболeвание	Количество пациентов
ХСН II стадии по NYHA	22 (48,9)
Другие нарушения ритма сердца	10 (22,2)
синдром слабости синусового узла,	3 (6,7)
в том числе с установленным ЭКС	2 (4,4)
частая наджелудочковая экстрасистолия	3 (6,7)
частая желудочковая экстрасистолия	2 (4,4)
атриовентрикулярная блокада I степени	2 (4,4)
ИБС	20 (44,4)
стенокардия напряжения, ФК 2	11 (24,4)
стенокардия напряжения, ФК 3	2 (4,4)
постинфарктный кардиосклероз,	7 (15,6)
в том числе состояние после коронарного стентирования	3 (6,7)
Атеросклероз с поражением брахиоцефальных артерий	28 (62,2)
нестенозирующий (стеноз <70%)	22 (48,9)
стенозирующий (стеноз >70%),	6 (13,3)
в том числе состояние после стентирования брахиоцефальных артерий	2 (4,4)
и состояние после каротидной эндартерэктомии	2 (4,4)
Артериальная гипертензия	33 (73,3)
1-й степени	5 (11,1)
2-й степени	15 (33,3)
3-й степени	13 (28,9)
Врожденные аномалии сердца	4 (8,9)
пролапс митрального клапана	2 (4,4)
дефект межпредсердной перегородки	2 (4,4)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	6 (13,3)
Аутоиммунный тиреоидит	7 (15,6)
Мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит	7 (15,6)
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	3 (6,7)
Желчекаменная болезнь	4 (8,9)
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (вне обострения)	2 (4,4)
Хроническая обструктивная болезнь легких	5 (11,1)
СД 2-го типа	5 (11,1)

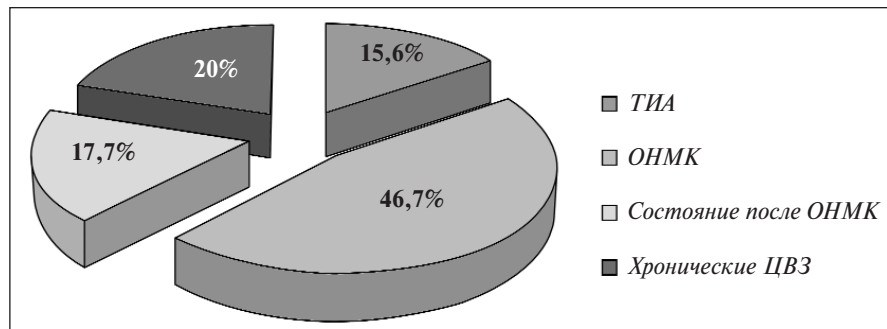
Примечание. В скобках — показатели в процентах. ЭКС — электрокардиостимулятор.

апиксабана и варфарина соответственно; ОР 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99; $p=0,047$; частота развития серьезных геморрагических осложнений – 2,13 и 3,09% при применении апиксабана и варфарина соответственно; ОР 0,69; 95% ДИ 0,6–0,8; $p<0,001$). Аналогичные результаты наблюдали при подгрупповом анализе у пациентов, получавших и не получавших в течение исследования препараты АСК, а также терапию варфарином до включения в исследование, имевших пароксизмальную или постоянную ФП и имевших или не имевших ИИ либо ТИА в анамнезе [30].

Таким образом, варфарин (класс I; уровень доказательности А), дабигатран (класс I; уровень доказательности В), апиксабан (класс I; уровень доказательности В) и ривароксабан (класс IIa; уровень доказательности В) показаны в качестве средств первичной и вторичной профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП [22]. Выбор антикоагулянта должен носить персонализированный характер и учитывать имеющиеся факторы риска, стоимость и переносимость терапии, мнение пациента, потенциальные взаимодействия с другими препаратами, а также другие клинические характеристики, включая особенности достижения целевого МНО (если пациент находится на терапии варфарином).

В настоящее время в нашей стране зарегистрировано 3 препарата из группы НОАК: по показанию профилактики инсульта и системной тромбоэмболии (дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан), по показанию снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с неклапанной ФП (дабигатран) [14, 24, 25, 29].

Нами накоплен собственный опыт применения дабигатрана этексилата (Прадакса®) для первичной и вторичной профилактики ИИ. Мы наблюдали 45 пациентов (23 женщины, 22 мужчины). Средний возраст – 73 [67; 79] года, среднее время наблюдения – 1 год 3 мес. Все пациенты страдали неклапанной ФП, при этом у 25 (55,6%) из них ФП была пароксизмальной, у 20 (44,4%) – постоянной.



Распределение пациентов по характеру ЦВЗ

Распределение пациентов по характеру cerebrovascular заболеваний (ЦВЗ) представлено на рисунке.

Большинство пациентов (36, или 80%) имели ТИА либо ИИ в анамнезе, что обусловило назначение дабигатрана в качестве средства вторичной профилактики ИИ или ТИА. Более того, в 46,7% случаев препарат назначали в остром периоде ИИ, спустя 14 сут после развития неврологической симптоматики. При этом среди 36 пациентов с ОНМК или состоянием после ОНМК у 10 (27,8%) ИИ был повторным (несмотря на проводимую терапию препаратами АСК), а еще у 13 (36,1%) при нейровизуализа-

ции выявлены изменения, характерные для перенесенных ИИ, о которых пациенты не сообщали и информация о которых отсутствовала в медицинских документах.

Спектр сопутствующей кардиальной и соматической патологии представлен в табл. 2.

Учитывая спектр сопутствующих заболеваний, рекомендации АНА–АSА (2012), дабигатран назначали 20 пациентам в дозе 110 мг 2 раза в сутки, 25 – в дозе 150 мг 2 раза в сутки. У всех пациентов (в том числе с патологией почек и артериальной гипертонией) клиренс креатинина превышал 30 мл/мин. При этом 7 пациентам (3 получали дабигатран 110 мг 2 раза в сутки и 4 – в дозе 150 мг 2 раза в сутки) назначали комбинированную терапию с антиагрегантами (препараты АСК в дозе 100 мг/сут), поскольку у них имелись абсолютные показания к лечению антиагрегантами (постинфарктный кардиосклероз, состояние после коронарного стентирования, стентирования брахиоцефальных артерий, каротидной эндартерэктомии).

25 (55,6%) пациентов ранее принимали препараты АСК (в среднем в дозе 100 мг/сут). Таких пациентов переводили на прием дабигатрана на следующий день после отмены АСК. 5 пациентов принимали варфарин, при этом МНО не контролировалось у 4 больных, у 1 пациента не удалось достичь целевых значений МНО. Этим пациентам дабигатран назначали после отмены варфарина и достижения уровня МНО $<2,0$.

Как было сказано выше, среднее время наблюдения за пациентами составило более 1 года. Подтверждены полученные в исследовании RE-LY показатели эффективности и безопасности препарата. Так, геморрагических осложнений в виде каких-либо клинически значимых кровотечений нами не зарегистрировано. Вместе с тем у 2 пациентов на фоне приема дабигатрана (у одного – в дозе 110 мг, у второго – в дозе 150 мг 2 раза в сутки) развились повторные ИИ. При клинико-инструментальном обследовании генез повторных ИИ был уточнен. Один пациент не принимал

рекомендованную гипотензивную терапию, инфаркт мозга развился на фоне кризового подъема артериального давления, а при магнитно-резонансной томографии выявлен типичный малый глубинный (лакунарный) инфаркт. Пациенту была изменена гипотензивная терапия, за 6 мес наблюдения повторных ОНМК не зарегистрировано. У другого пациента выявлена атеросклеротическая бляшка внутренней сонной артерии, стенозирующая просвет сосуда более чем на 80%, с изъязвленной поверхностью.

Выполнена каротидная эндартерэктомия, назначена комбинированная терапия: дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки и АСК. При наблюдении в течение 7 мес повторных ИИ не отмечено.

Таким образом, анализ литературы, а также собственный опыт позволяют утверждать, что дабигатран является эффективной альтернативой варфарину в качестве средства первичной и вторичной профилактики ИИ у пациентов с неклапанной ФП, имеющих ≥ 1 дополнительных факторов риска ИИ (в случае его назначения для первичной профилактики ИИ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. Краткое руководство для врачей. Под ред. Н.В. Верещагина, М.А. Пирадова, З.А. Суслиной. М.:Интермедика, 2002;206 с.
2. Кардионеврология: справочное руководство с обзором клинических исследований. Под ред. З.А. Суслиной и А.В. Фонякина. М.:ИМА-ПРЕСС, 2011;264 с.
3. Petty G.W., Brown R.D.Jr, Whisnant J.P. et al. Ischemic stroke subtypes. A population-based study of functional outcome, survival and recurrence. *Stroke* 2000;31:1062–68.
4. Secades J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update *Rev Neurol* 2011;52:551–62.
5. Hanna J.P., Furlan A.J. Cardiac disease and embolic sources. In: *Brain ischemia: basic concepts and clinical relevance*. L.R. Caplan (ed.). London etc.: SpringerVerlag, 1995.
6. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227–76.
7. 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 ed.). *Chest* 2008;133 (Suppl 6):546S–592S.
8. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008 <http://www.eso-stroke.org/recommendations>.
9. Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М.:МИА, 2009;224 с.
10. Hirsh J., Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 2: oral anticoagulants. *Circulation* 1994;89:1469–80.
11. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342(8882):1255.
12. 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9526):1903–12.
13. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:285–95.
14. Инструкция по медицинскому применению препарата Прадакса® (дабигатрана этексилат) ЛП-000872-181011 и ЛП-000872-020812.
15. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [published correction appears in *N Engl J Med* 2010;363:1877]. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
16. 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;123:2363–72.
17. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875–76.
18. Hohnloser S.H., Oldgren J., Yang S. et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012;125:669–76.
19. Uchino K., Hernandez A.V. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Int Med* 2012;172:397–402.
20. Larsen T.B., Rasmussen L.H., Skjoth F. et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in «real world» patients with atrial fibrillation: A prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013; doi:10.1016/j.jacc.2013.03.020.
21. 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 [published correction appears in *Lancet Neurol* 2011;10:27]. *Lancet Neurol* 2010;9:1157–63.
22. 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;43:3442–53.
23. Camm J., Lip G.Y.H., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719–47.
24. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий». Вып 2, 2012.
25. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксарелто® (ривароксабан) ЛП-001457-250112.
26. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91.
27. Fox K.A.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32: 2387–94.
28. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–17.
29. European Medicines Agency. Eliquis (apixaban) film-coated tablets: EU summary of product characteristics, 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf; Государственный реестр лекарственных средств РФ. Апиксабан. Регистрационный номер ЛП-002007 от 19.02.2013. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D0%BA%D1%81%D0%B0%D0%B1%D0%B0%D0%BD>
30. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92.