

Парфенов В.А., Вербицкая С.В.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Факторы риска и профилактика инсульта при фибрилляции предсердий

Инсульт входит в тройку ведущих причин смертности среди населения и является ведущей причиной инвалидности среди людей пожилого возраста; ишемический инсульт (ИИ) составляет основную часть (70–85%) всех инсультов, поэтому его профилактика — актуальная проблема современной медицины. Среди факторов риска (ФР) возникновения инсульта большое значение имеет неклапанная фибрилляция предсердий (ФП), которая встречается у людей старше 70 лет примерно в 5–10% случаев и повышает риск развития ИИ в 3–4 раза.

В обзоре проанализированы ФР инсульта при ФП. Отмечается информативность простой в использовании шкалы CHA₂DS₂-VASc, включающей несколько ФР. Представлены данные больших рандомизированных исследований, которые показали, что новые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) не уступают варфарину или имеют перед ним преимущество, выражающееся в более существенном снижении риска развития инсульта и уменьшении вероятности возникновения больших, особенно внутримозговых, кровоизлияний. Приведены данные об эффективности ривароксабана во вторичной профилактике инсульта. Представлен собственный опыт ведения пациентов с целью профилактики повторного кардиоэмболического инсульта.

В нашей стране значительная часть больных, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку на фоне ФП, не принимает варфарин в связи с трудностью регулярного контроля международного нормализующего отношения (МНО). Отмечено, что применение новых антикоагулянтов, прием которых, в отличие от применения варфарина, не требует контроля МНО, может увеличить число больных, находящихся на антикоагулянтной терапии, и вследствие этого снизить частоту развития инсульта при ФП.

Ключевые слова: факторы риска ишемического инсульта; шкала риска инсульта CHA₂DS₂-VASc; профилактика инсульта; варфарин; ривароксабан; дабигатран; апиксабан.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Факторы риска и профилактика инсульта при фибрилляции предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(3):55–60.

The risk factors and prevention of stroke in atrial fibrillation

Parfenov V.A., Verbitskaya S.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Stroke is one of the top three causes of death in the population and a leading cause of disability in the elderly; ischemic stroke (IS) constitutes a major portion (70–85%) of all strokes so its prevention is a relevant problem of modern medicine. Among the risk factors (RFs) of stroke, nonvalvular atrial fibrillation (AF) is of great significance, which occurs in persons over 70 years of age in approximately 5–10% of cases and increases the risk of IS 3–4-fold.

The review analyzes RFs for stroke in AF. The CHA₂DS₂-VASc scale encompassing several RFs is noted to be informative and easy-to-use. There are data of large-scale randomized trials that show that novel oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) are as good as warfarin or offer an advantage over the latter, by more substantially decreasing the risk of stroke and reducing the likelihood of profuse bleeding, intracranial hemorrhage in particular. There is evidence for the efficacy of rivaroxaban in the secondary prevention of stroke. The authors provide their experience with patient management to prevent recurrent cardioembolic stroke.

In our country, most patients who have sustained IS or transient ischemic attack in the presence of AF do not take warfarin due to the fact that it is difficult to regularly monitor the international normalized ratio (INR). It is noted that the administration of the novel anticoagulants, which differs from that of warfarin, does not require INR monitoring and can increase the number of patients on anticoagulant therapy and therefore reduce the incidence of stroke in the presence of AF.

Key words: risk factors for ischemic stroke; CHA₂DS₂-VASc scale for stroke risk; prevention of stroke; warfarin; rivaroxaban; dabigatran; apixaban.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov VA, Verbitskaya SV. The risk factors and prevention of stroke in atrial fibrillation. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(3):55–60.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-55-60>

Инсульт представляет собой вторую-третью по частоте причину смертности среди населения и ведущую причину инвалидности среди людей пожилого возраста; ишемический инсульт (ИИ) составляет основную часть (70–85%) всех инсультов, поэтому его профилактика является актуальной проблемой современной медицины [1–5].

Факторы риска инсульта при фибрилляции предсердий

В настоящее время хорошо изучены многие факторы риска (ФР) развития ИИ, среди них большое значение имеет неклапанная фибрилляция предсердий (ФП), которая встречается у людей старше 70 лет примерно в 5–10% случаев и повышает риск развития ИИ в 3–4 раза [6]. При ФП происходит замедление тока крови и образование тромбов, преимущественно в ушке левого предсердия, что способно вызвать эмболию сосудов головного мозга (кардиоэмболический инсульт) и других органов.

Основные ФР ИИ представлены в табл. 1.

Таблица 1. Основные ФР первого ИИ

Неизменяемые	Изменяемые
Увеличение возраста	АГ
Мужской пол	ФП, ишемическая болезнь и другие заболевания сердца
Наследственная отягощенность	Артериальная недостаточность сосудов нижних конечностей
Раса, этническая группа	Курение
Низкая масса тела при рождении	СД
	Стеноз внечерепной и внутричерепной артерий
	Гиперхолестеринемия
	Ожирение
	Недостаточная физическая активность
	Злоупотребление алкоголем
	Гипергомоцистеинемия
	Гиперкоагулопатии
	(антифосфолипидный синдром, дефицит протеина С, дефицит протеина S, дефицит антитромбина III)
	Использование пероральных контрацептивов
	Синдром апноэ во сне
	Мигрень с аурой

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет.

Между многими ФР существует взаимовлияние, что приводит к значительному повышению вероятности развития инсульта при их комбинации. У пациентов с неклапанной ФП риск развития ИИ возрастает с увеличением возраста, при наличии сердечной недостаточности, АГ, СД, тромба в левом предсердии, перенесенных ИИ или транзиторной ишемической атаки (ТИА) либо тромбоэмболии других органов [6].

В последние годы для оценки риска инсульта при ФП наиболее широко используется шкала CHA₂DS₂-VASc, которая включает несколько основных независимых ФР ИИ (табл. 2). Аббревиатура CHA₂DS₂-VASc происходит от первых букв англоязычных названий индивидуальных ФР инсульта; чем выше балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, тем выше риск инсульта, и наоборот (табл. 3). В 2010 г. использование шкалы CHA₂DS₂-VASc для оценки риска ИИ при ФП было включено в рекомендации Европейского общества кардиологов [7]. Информативность шкалы CHA₂DS₂-VASc подтверждена в не-

скольких клинических исследованиях, среди которых особо следует отметить недавнее большое исследование, включившее данные по 73 538 пациентам с ФП, которые не получали антикоагулянтную терапию [8].

Антитромботическая профилактика инсульта при фибрилляции предсердий

У пациентов с ФП при высоком риске ИИ и других эмболических осложнений (системной эмболии) до последнего времени в качестве антикоагулянта рекомендовалось преимущественно применение антагониста витамина К варфарина под контролем международного нормализованного отношения (МНО) [3–5]. Метаанализ нескольких исследований показал, что у больных с неклапанной ФП относительный риск инсульта при лечении варфарином снижается на 64% в сравнении с плацебо, при лечении ацетилсалициловой кислотой (аспирином) – только на 22% [9]. В течение года лечение варфарином 1000 больных с ФП предупреждает развитие 31 ИИ, при этом большие кровоте-

чения развиваются относительно редко (в 1,3% случаев), если МНО поддерживается в терапевтическом диапазоне от 2 до 3. При лечении варфарином необходимо учитывать его взаимодействие с другими лекарствами и пищевыми продуктами, проводить регулярный контроль МНО и на этой основе корректировать его дозу.

В течение последних лет у пациентов, страдающих ФП, исследовалась эффективность новых пероральных антикоагулянтов, которые не требуют постоянного контроля МНО, как при лечении варфарином. Результаты нескольких больших рандомизированных исследований показали, что новые непрямые антикоагулянты не уступают варфарину или даже превосходят его в отношении профилактики инсульта и при этом характеризуются меньшим риском кровотечений, особенно внутричерепных.

Дабигатрана этексилат (дабигатран) – прямой ингибитор тромбина – изучался в исследовании RE-LY [10]. Основная цель исследования – сравнение частоты инсульта и системной эмболии на фоне приема дабигатрана в дозе 110 или 150 мг 2 раза в сутки либо варфарина в дозе, обеспечивающей поддержание МНО на уровне от 2 до 3. В исследовании приняли участие 18 113 пациентов, из них две группы получали дабигатран в дозе 150 или 110 мг 2 раза в день, в третьей группе пациенты получали варфарин. В течение в среднем 2 лет наблюдения основные сосудистые события (инсульт, системная эмболия) реже развивались в группе пациентов, принимавших дабигатран по 150 мг 2 раза в сутки (1,11% в год), чем в группе варфарина (1,71% в год). В группе пациентов, принимавших дабигатран по 110 мг два раза в сутки, частота инсультов и эмболических событий составила 1,54% в год, что было сопоставимо с частотой событий в группе варфарина. Частота больших кровотечений в течение года на фоне терапии варфарином составила 3,36%, имела тенденцию к снижению (3,11%) в группе дабигатрана

150 мг и была достоверно ниже (2,71%) в группе дабигатрана 110 мг. Частота угрожающих жизни кровотечений в течение года составила 1,24% в группе пациентов, принимавших дабигатран 110 мг два раза в день, 1,49% в группе, получавшей дабигатран 150 мг 2 раза в день, и была достоверно выше — 1,85% — в группе варфарина. Частота геморрагического инсульта в течение года составила 0,12% в группе дабигатрана 110 мг, 0,10% в группе дабигатрана 150 мг и была достоверно выше — 0,38% — на фоне терапии варфарином.

Ривароксабан — прямой ингибитор Ха фактора свертывания крови — в дозе 20 или 15 мг/сут (у пациентов с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин) изучался в исследовании ROCKET AF [11]. В исследование включались пациенты с ФП, имеющие умеренный и высокий риск инсульта. В исследование было включено 14 264 пациента (60% мужчин, 40% женщин, средний возраст 73 года), средняя продолжительность наблюдения составила 707 дней. Первичная конечная точка исследования — частота основных сосудистых событий (ИИ, геморрагический инсульт, системная эмболия) у пациентов, принимающих ривароксабан или варфарин. Безопасность лечения оценивали по частоте развития клинически значимых геморрагических событий.

В результате исследования установлено, что основные сосудистые события развивались с частотой 1,7% в год у пациентов, получавших ривароксабан, и 2,2% в год у больных, леченных варфарином. Клинически значимые кровоизлияния возникали с частотой 14,9% в год у принимающих ривароксабан и 14,5% в год у пациентов, получающих варфарин. В группе пациентов, принимающих ривароксабан, реже развивались внутричерепные кровоизлияния (0,5%, в группе варфарина — 0,7%; $p=0,02$) и кровоизлияния с летальным исходом (0,2%, в группе варфарина — 0,5%; $p=0,003$).

Среди пациентов, включенных в исследование ROCKET AF, более половины (52%) перенесли инсульт или ТИА. Результаты исследования показали, что в этой группе пациентов отмечается достоверно более высокая частота основных событий (инсульт, системная эмболия), чем у больных, которые до начала исследования не переносили цереброваскулярного заболевания. У пациентов, принимавших ривароксабан, частота повторного инсульта или системной эмболии достигала 2,26 на 100 пациентов в год, если они ранее перенесли инсульт или ТИА, и была более чем в два раза ниже, если до начала исследования у них не было цереброваскулярного заболевания. Эффективность применения

Таблица 2. Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений $CHA_2DS_2-VASc^*$ у больных с ФП

ФР	Баллы
Сердечная недостаточность/систолическая дисфункция левого желудочка	1
АГ	1
Возраст ≥ 75 лет	2
СД	1
Инсульт/ТИА/системная тромбоэмболия	2
Заболевание сосудов	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1
Максимальное значение	9

Примечание. * — риск рассчитывается на основании суммы баллов.

Таблица 3. Частота инсульта у больных с ФП в зависимости от баллов, набранных по шкале риска тромбоэмболических осложнений CHA_2DS_2-VASc

Сумма баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc	Ожидаемая частота инсультов за год, %
0	0,2
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4,0
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15,2

ривароксабана у больных, перенесших ИИ или ТИА, не отличалась от эффективности у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе и всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF. У больных, перенесших ИИ или ТИА, применение ривароксабана не уступало по эффективности использованию варфарина.

Апиксабан — прямой ингибитор Ха фактора свертывания крови — изучался в качестве средства профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с неклапанной ФП в исследованиях AVERROES [12] и ARISTOTLE [13].

В исследовании AVERROES [12] эффективность апиксабана и аспирина изучалась у 5599 пациентов (41% женщин и 59% мужчин, средний возраст 70 лет) с неклапанной ФП. Апиксабан применялся в дозе 5 мг 2 раза в день (в 94% случаев) или 2,5 мг 2 раза в день (в 6% случаев у пациентов, удовлетворяющих двум и более из нижеперечисленных критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, уровень креатинина

Таблица 4. Профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с неклапанной ФП

Категория риска	Баллы по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Рекомендованная антитромботическая терапия
Один «крупный» ФР или два и более клинически значимых «некрупных» ФР	≥2	Антагонист витамина К или новый пероральный антикоагулянт
Один клинически значимый «некрупный» ФР	1	Антагонист витамина К или новый пероральный антикоагулянт (предпочтительно) либо аспирин 75–325 мг/сут
Нет ФР	0	Аспирин 75–325 мг в сутки или отсутствие антитромботической терапии (предпочтительно)

≥133 ммоль/л). Аспирин использовался в дозе 81–324 мг/сут. Частота инсульта или системной эмболии в группе пациентов, принимающих апиксабан, составила 1,6% в год, что было ниже, чем в группе аспирина, в которой она достигла 3,7% в год. Апиксабан был эффективнее аспирина в предотвращении тяжелого и фатального инсульта, частота которого составила 1% в группе апиксабана и 2,3% в группе аспирина. Частота клинически значимых кровотечений существенно не различалась в группах лечения и составила 1,4% в год в группе апиксабана и 1,2% в год в группе аспирина.

В исследовании ARISTOTLE [13] сравнивалась эффективность апиксабана и варфарина в профилактике инсульта или системной эмболии у 18 201 пациента (35% женщин и 65% мужчин, средний возраст 70 лет) с ФП. Апиксабан применялся в дозировках 5 или 2,5 мг (у пациентов с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин) 2 раза в сутки, варфарин – в дозах, необходимых для достижения МНО 2,0–3,0. В среднем наблюдение за пациентами продолжалось около 2 лет. Частота инсульта или системной эмболии составила 1,27% в группе апиксабана, что было ниже, чем в группе варфарина – 1,6%. В группе апиксабана значительно снижалась частота развития геморрагического инсульта (на 49%) и в меньшей степени (на 8%) частота ИИ или неуточненного инсульта. Частота летальных исходов в группе апиксабана достигала 3,52% в год и была выше в группе варфарина – 3,94%. Частота развития серьезных кровотечений составила 2,13% в группе апиксабана и была выше – 3,09% – в группе варфарина.

На основании результатов последних исследований Европейской кардиологической ассоциацией даны рекомендации [7] по профилактике инсульта и других тромбоэмболических осложнений у больных с ФП с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc (табл. 4).

Как видно из данных, представленных в табл. 4, в качестве лечения пациентам, имеющим ≥2 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, рекомендуются пероральные антикоагулянты, при одном балле также предпочтительнее пероральные антикоагулянты. Если у пациента по шкале CHA₂DS₂-VASc 0 баллов, то следует отказаться от антитромботической терапии или использовать аспирин. Предложенный в дальнейшем Европейской кардиологической ассоциацией [14] алгоритм назначения антитромботических средств пациентам с ФП представлен на рисунке. Как видно из рисунка, при наличии ≥1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc рекомендуется применение антагониста витамина К варфарина или новых пероральных антикоагулянтов, в случаях очень низкого риска (0 баллов) не рекомендуется назначение не только антикоагулянтов, но даже аспирина.

Другие методы профилактики

Пациентам с ФП рекомендуется отказаться от курения и злоупотребления алкоголем (>5 стандартных доз в сутки, при этом одной стандартной дозе соответствует небольшая бутылка пива, бокал вина около 120 мл или 45 мл крепкого алкоголя) [3–5]. Отказ от злоупотребления алкоголем может уменьшить и риск возможных кровотечений, который возрастает при проведении антитромботической терапии.

Рекомендуются средняя физическая активность и рациональное питание: потребление в большом количестве фруктов и овощей, которое может снизить риск развития инсульта благодаря антиоксидантным эффектам и увеличению содержания калия в сыворотке крови.

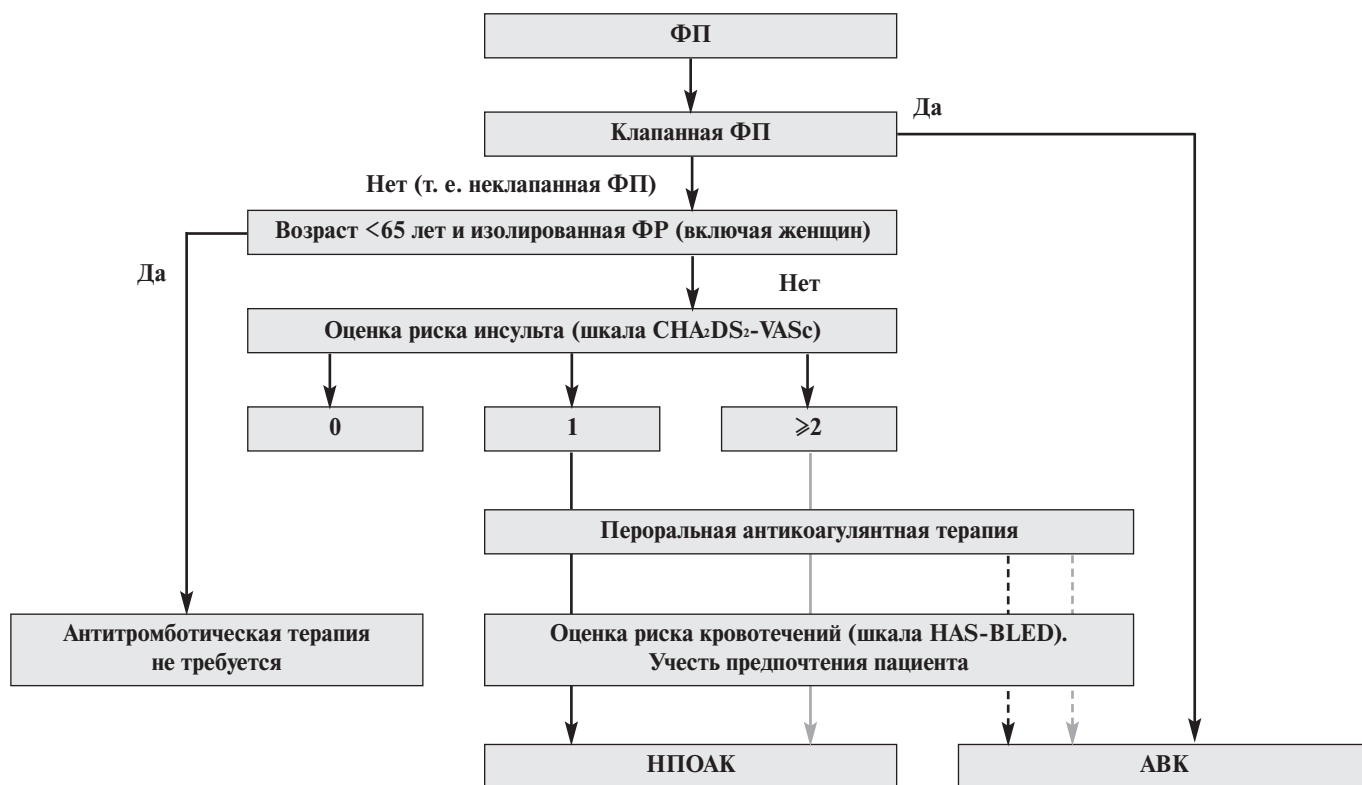
У пациентов, перенесших ИИ или ТИА, целесообразно обследование на выявление сонных апноэ, а при наличии последних рекомендуется использование устройств, обеспечивающих поддержание постоянного воздушного потока во время сна [5].

Большое значение у пациентов с ФП имеет снижение повышенного артериального давления (АД), что в большинстве случаев требует постоянного приема антигипертензивных средств. Чем значительнее снижается АД на фоне антигипертензивной терапии, тем более существенно уменьшается риск развития инсульта. У пациентов с ФП, получающих антитромботическую терапию, нормализация АД существенно снижает риск возможных кровотечений.

Назначение статинов пациентам, перенесшим ИИ или ТИА на фоне ФП, показано в тех случаях, когда имеются сочетанные ишемическая болезнь сердца, СД, высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови [3–5].

Вопросы оптимизации антикоагулянтной терапии во вторичной профилактике инсульта

Применение варфарина в нашей стране в определенной степени ограничено тем, что многие пациенты, перенесшие ИИ на фоне ФП, отказываются от лечения варфарином в связи с тем, что им сложно регулярно посещать поликлинику для контроля МНО, приходится ограничивать прием некоторых пищевых продуктов и лекарственных средств [2]. Собственный опыт вторичной профилактики ИИ у 350 пациентов, перенесших инсульт, был подробно изложен нами ранее [15]. В период проведения нашего исследования новые пероральные антикоагулянты еще не использовались в клинической практике, поэтому в качестве антикоагулянта применялся варфарин. Из 77 больных, перенесших кардиоэмболический инсульт и имеющих показания к лечению ан-



Алгоритм анти тромботической терапии при ФП. НПОАК — новые пероральные антикоагулянты, АВК — антагонист витамина К

тикоагулянтами, только 21 (27%) больной принимал варфарин и достиг рекомендуемых значений МНО (от 2 до 3). Остальные пациенты (73%) отказались от приема варфарина, поэтому они принимали аспирин в дозе 75–325 мг/сут. Основные сосудистые события (инсульт, инфаркт миокарда, системная эмболия и сосудистая смерть) в группе пациентов, перенесших кардиоэмболический ИИ, достоверно чаще ($p < 0,001$) возникали в группе пациентов, принимающих аспирин, чем в группе пациентов, леченных варфарином.

В нашей стране у пациентов, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, многие врачи предпочитают варфарину новые пероральные антикоагулянты вследствие их эффективности и безопасности, отсутствия взаимодействия с рядом пищевых продуктов и необходимости регулярного лабораторного контроля крови. Основным ограничением широкого применения новых пероральных антикоагулянтов может быть их более высокая стоимость, однако следует учитывать расходы на лабораторные исследования (контроль МНО) и лечение возможных геморрагических осложнений при использовании варфарина [16, 17].

Преимущество новых пероральных антикоагулянтов над варфарином существенно в тех регионах, где плохо налажен лабораторный контроль МНО при лечении варфарином [16, 17]. К сожалению, в нашей стране неврологи при ведении пациентов, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, часто имеют значительные проблемы при назначении терапии варфарином из-за отсутствия налаженной работы лабораторной службы, необходимой для контроля МНО. Поэтому применение новых пероральных антикоагулянтов, лечение которыми не требует подбора дозы и регулярного лабораторного контроля, позволит неврологам более эффективно проводить вторичную

профилактику кардиоэмболического инсульта у пациентов с неклапанной ФП.

Проведенные в последние годы в нашей стране исследования показывают важную роль в профилактике повторного ишемического инсульта приверженности пациентов регулярной терапии [18]. Несомненное преимущество при лечении ривароксабаном — прием препарата всего один раз в день, что повышает приверженность пациентов длительному лечению. Как показывают результаты регистра лечения пациентов с ФП в Дрездене (Германия), применение ривароксабана сопровождается более высокой приверженностью лечению, чем прием варфарина и других новых пероральных антикоагулянтов [19].

Большое значение в определении эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов будут иметь результаты длительного наблюдения за лечением пациентов в реальной клинической практике. В исследовании XANTUS, проводимое преимущественно в Западной Европе, планируется включить около 6000 пациентов с ФП, которые будут получать ривароксабан (ксарелто) с целью профилактики инсульта [20]. Планируется осуществлять наблюдение пациентов в течение года; первый пациент в это исследование включен в июне 2012 г. Аналогичные исследования в настоящее время проводятся в Восточной Европе, Латинской Америке, Африке и на Ближнем Востоке (XANTUS-EL XANAP). Результаты этих исследований позволят получить важные данные об эффективности и безопасности ривароксабана в реальной клинической практике.

Таким образом, в настоящее время хорошо изучены основные ФР развития ИИ, среди которых одно из ведущих значений имеет неклапанная ФП. У пациентов с ФП, имеющих один или несколько ФР инсульта по шкале CHA₂DS₂-

VASc, рекомендуется использовать варфарин или новые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан). В нашей стране значительная часть больных, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, не принимает варфарин в связи с трудностью регулярного контроля МНО.

Внедрение в неврологическую практику новых антикоагулянтов, прием которых не требует контроля МНО, может увеличить число больных, находящихся на антикоагулянтной терапии, и вследствие этого снизить частоту кардиоэмболического инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Суслина ЗА, Фоякин АВ, Гераскина ЛА и др. Практическая кардионеврология. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2010. 304 с. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Geraskina LA, et al. *Prakticheskaya kardionevrologiya* [Practical cardioneurology]. Moscow: IMA-PRESS; 2010. 304 p.]
2. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
3. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457–507. DOI: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
4. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, 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(1):227–76. DOI: 10.1161/STR.0b013e3181f7d043. Epub 2010 Oct 21.
5. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1.
6. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69(6):546–54.
7. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369–429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278. Epub 2010 Aug 29.
8. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124. DOI: 10.1136/bmj.d124.
9. Hart RG, Pearce LA, Aguilar M. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–67.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
12. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806–17.
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92.
14. Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, et al. 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;33:2719–47.
15. Вербицкая СВ, Парфенов ВА. Вторичная профилактика инсульта в амбулаторных условиях. *Неврологический журнал*. 2011;16(1):42–6. [Verbitskaya SV, Parfenov VA. The secondary prevention of stroke in outpatient conditions. *Neurologicheskii zhurnal*. 2011;16(1):42–6. (In Russ.)]
16. Mani H, Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:789–98. DOI: 10.2147/DDDT.S45644.
17. Harris K, Mant J. Potential impact of new oral anticoagulants on the management of atrial fibrillation-related stroke in primary care. *Int J Clin Pract*. 2013;67:647–55.
18. Шандалин ВА, Фоякин АВ, Гераскина ЛА. Вторичная профилактика ишемического инсульта: от рекомендаций — к реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;(2):35–41. [Shandalin VA, Fonyakin AV, Geraskina LA. Secondary prevention of ischemic stroke: from recommendations to real clinical practice. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(2):35–41. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-379>.
19. Beyer-Westendorf J. Updated results of the prospective NOAC registry. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper49970.html>
20. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, et al. XANTUS: rationale and design of a noninterventional study of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag*. 2014 Jul 17;10:425–34. DOI: 10.2147/VHRM.S63298.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.