

Л.Н. ЕЛИСЕЕВА¹, д.м.н., профессор, А.Ю. БЛЕДНОВА¹, к.м.н., Н.Н. ДЕНИСОВА², Е.Л. ШУХАРДИНА²¹ Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар² «ООО Сити клиник» поликлиника, Краснодар

АПИКСАБАН –

ОТ РЕКОМЕНДАЦИЙ К ПОВСЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ

В статье представлен анализ отдельных клинических ситуаций у пациентов с наличием фибрилляции предсердий в аспекте обоснования выбора антикоагулянтной терапии с использованием апиксабана в свете последних (2015 г.) рекомендаций Европейской ассоциации аритмологов (European Heart Rhythm Association). Авторы проводят анализ необходимости и возможности использования орального антикоагулянта апиксабана с целью профилактики инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. В целом новые оральные антикоагулянты превосходят терапию варфарином в способности снижать риск тромбозных осложнений и особенно ятрогенного геморрагического инсульта у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. В статье обоснованы ситуации преимущественного выбора апиксабана в конкретных клинических ситуациях.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, инсульт, варфарин, новые оральные антикоагулянты, апиксабан

L.N. ELISEEVA¹, MD, Prof., A.Y. BLEDOVA¹, PhD, N.N. DENISOVA², E.L. SHUKHARDINA²¹ Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar² City Clinic LLC polyclinic, Krasnodar

APIXABAN – FROM RECOMMENDATIONS TO EVERYDAY PRACTICE

The article deals with the analysis of clinical situations in patients with atrial fibrillations in the aspect of choice of the anti-coagulant therapy with apixaban use in relation with the recent (2015) recommendations of the European Heart Rhythm Association. The authors conduct analysis of necessity and possibility to use the oral anticoagulant apixaban to prevent stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. On the whole, new oral anticoagulants exceed the warfarin therapy in the capability to reduce the risk of thrombotic complications and iatrogenic hemorrhagic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillations. The article demonstrates justification of situations of predominant apixaban selection in certain clinical settings.

Keywords: atrial fibrillation, stroke, warfarin, new oral anticoagulants, apixaban.

Согласно официальной статистике в последние годы в России зафиксирована тенденция к снижению смертности населения. Однако цифры смертности остаются еще достаточно высокими и во многом определяются заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Так, в 2013 г. смертность в России от заболеваний системы кровообращения составила 999 тыс. человек (или 696,5 на 100 тыс. населения) [1], в 2014 г. кардиоваскулярная смертность снизилась на 12% [2] при нарастании средней продолжительности жизни на 9,6 мес. (что составило 71,6 года), что также увеличивает частоту сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Интересно, что в демографической структуре сохраняется разница в 11,6 года между продолжительностью жизни женщин (среднем 77,2 года) и мужчин (65,6 года) и более высокая частота развития инсульта у женщин. Формирование инсульта остается существенной проблемой здравоохранения во всех странах, причем частота его развития повысилась на 100% при сравнении с 1970-ми гг. [3]. Обоснованно считается, что инсульт легче предупредить, чем добиться полной реабилитации пациента. Кроме того, перенесенный инсульт ассоциируется со значительным увеличением риска его повторения (от 4 до 14% в первые 2 года после первого инсульта) [4, 5]. В указанном аспекте значимы все нарушения сердечного ритма и особенно фибрилляция предсердий (ФП), которая является наиболее распространенной устойчивой аритмией, одной из частых причин

смертности современного человека [6]. У больных с ФП риск инсульта повышается в среднем в 5 раз вследствие застоя крови в предсердиях и тромбообразования, чаще в ушке левого предсердия, с последующим развитием кардиоэмболии. Ишемический инсульт у пациентов с ФП протекает тяжелее, чем без нее, ассоциируется с более высокой летальностью, функциональным и неврологическим дефицитом [7]. В результате старения населения прогнозируется дальнейший быстрый рост распространенности ФП с увеличением доли этой патологии в расходах систем здравоохранения [8], поэтому самому факту диагностики этого нарушения придается большое значение [9–11].

Указанные проблемы обосновывают неослабевающий интерес мировой медицинской общественности к проблеме профилактики и лечения инсульта и поиску новых, более безопасных и удобных к применению в широкой лечебной практике методов профилактики инсультов. Абсолютно доказанным в профилактике инсульта считается нормализация артериального давления (АД), коррекция дислипидемии, отказ от поведенческих факторов риска (ФР) (ожирение, курение, употребление алкоголя). Но в группе пациентов с ФП, подверженных развитию кардиоэмболических нарушений, указанных мероприятий явно недостаточно.

В научных исследованиях исторически определяется эффективность антитромбоцитарной профилактики и терапии (ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел,

дипиридамола [12]. Вместе с тем показано, что у пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку, АСК не может быть препаратом выбора для профилактики тромбоэмболических событий [13], а единственным способом реальной профилактики инсультов у больных с ФП на сегодня является назначение антикоагулянтов [9]. На современном этапе появились возможность заменить традиционно используемый антагонист витамина К (АВК) (варфарин) новой группой антикоагулянтов, среди которых обращает на себя внимание высокоэффективное и достаточно безопасное средство аписабан, который в исследовании AVERROES (Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) у 5 599 больных с мерцательной аритмией и высоким риском инсульта доказал свои абсолютные преимущества перед АСК и существенно снижал (на 55% по сравнению с АСК) риск возникновения первичной конечной точки – инсульта или системной эмболии [13].

В настоящее время Европейской ассоциацией аритмологов (European Heart Rhythm Association) разработаны практические рекомендации для врачей по применению новых оральных антикоагулянтов (НОАК), которые претерпели некоторое уточнение в последней редакции [9, 14].

Мы предлагаем рассмотреть отдельные аспекты новых рекомендаций [EHRA, 2015] на конкретных примерах из клинической практики.

Клинический случай 1. Больной Е. 1948 г. рождения, успешный бизнесмен с повышенной массой тела (индекс массы тела $29,4 \text{ кг/м}^2$), ведет активный образ жизни с частыми (2–3 раза в месяц) длительными авиаперелетами в пределах страны и за рубежом. В 1992 г. перенес миокардит, в юности устанавливали диагноз болезни Крона, проводилось оперативное вмешательство и противовоспалительная терапия, в дальнейшем клинически и при эндоскопическом обследовании изменений со стороны кишечника не выявлялось. Много лет отмечалось эпизодическое повышение АД в пределах 140–150/90–94 мм рт. ст., по поводу чего нерегулярно принимал периндоприл. В 2013 г. во время 8-часового перелета развился пароксизм ФП, восстановленный амиодароном. С этого времени при чрезмерных нагрузках отмечал неприятные ощущения за грудиной, расцененные как ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия I функционального класса (ФК). Прием амиодарона сопровождался значительным урежением сердечного ритма. В декабре 2013 г. проведено углубленное обследование пациента, позволившее установить ряд сопутствующих заболеваний.

1. Аутоиммунное поражение щитовидной железы с признаками гипотиреоза, который компенсируется применением 50 мг левотироксина натрия.
2. Дислипидемия с повышением уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) до 4,5 ммоль/л (назначен розувастатин 10 мг).
3. При холтеровском мониторировании электрокардиограммы (ЭКГ) определены суправентрикулярные до

4 500 и единичные желудочковые экстрасистолы, склонность к брадикардии: средняя частота сердечных сокращений 42 удара в минуту ночью и 60–52 удара в минуту днем.

4. Эрозии желудка (применялся эзомепразол в течение 4 нед.).
5. По данным доплерографического исследования экстракраниальных сосудов и аорты определено наличие атеросклеротических бляшек нестенозирующего уровня.

Концентрация креатинина крови в пределах нормы, расчетные значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – 76 мл/м / $1,73 \text{ м}^2$.

Больному был сформулирован диагноз: ИБС: стенокардия I ФК. Постмиокардитический кардиосклероз (миокардит 1992 г.). Пароксизм ФП с медикаментозным восстановлением ритма (амиодароном). Гипертоническая болезнь III стадия, риск 3. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2 ФК по NYHA.

Назначены препараты: аписабан 5 мг 2 р/сут, амлодипин + валсартан 80/5 $\frac{1}{2}$ таблетки, розувастатин 10 мг, спиронолактон 25 мг, левотироксин натрий 50 мг/сут, амиодарон заменен на карбэтоксиаминодиэтиламинопропионилфенотиазин 50 мг 1 таблетка 2 р/сут.

С позиции последних обновленных рекомендаций EHRA 2015 г. [9] по применению витамин К-независимых антикоагулянтов при ФП у данного пациента имеется высокий риск развития инсульта: такие признаки, как артериальная гипертензия, ХСН, бляшки в аорте, возраст 64–75 лет, определяют значения по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 4$. То есть скорректированная частота инсульта составляет 4% в год. В рекомендациях указано, что пациенты, имеющие 2 и более баллов, при отсутствии противопоказаний должны получать пероральную антикоагулянтную терапию. Причем пароксизмальная или постоянная формы ФП считаются одинаково опасными в аспекте развития инсульта и системных тромбоэмболий. В то же время риск кровотечения по шкале HAS-BLED = 1 за счет возраста старше 65 лет на настоящий момент, т. к. по данной шкале учитывается повышение АД выше 160 мм рт. ст., хронические заболевания печени или уровень креатинина выше 200 мкмоль/л, кровотечения в анамнезе или в настоящий момент, прием препаратов, влияющих на свертывающую систему (антигреганы, антикоагулянты), лабильный уровень международного отношения (МНО) (указанные признаки отсутствуют у нашего больного).

Таким образом, у пациента Е. имеется высокий риск развития инсульта и системных тромбоэмболий, требующий назначения антикоагулянтов для их профилактики и низкий риск развития кровотечений. В новых рекомендациях уточнено понятие «неклапанная фибрилляция», к которой относят случаи развития ФП у пациентов, не имеющих протезов клапанов или митрального стеноза от умеренной до тяжелой степени (обычно ревматического происхождения). При необходимости назначения антикоагулянтов пациентам с «клапанной» ФП однозначно показано применение варфарина (препаратов антивитамина К) с контролем уровня МНО. При «неклапанной» ФП, кото-

рая имеет место в разбираемом случае, возможен выбор между назначением варфарина и НОАК. При обсуждении с пациентом возможного объема терапии (согласно рекомендациям, предпочтения больного по выбору препарата должны обязательно учитываться) отмечено, что наличие частых командировок делают невозможным организацию контролируемого питания (относительного постоянного соотношения растительных и животных продуктов в суточном рационе), тестирования уровня МНО и поддержания его в желаемых пределах. Эта проблема оказалась актуальной и для других пациентов. Так, по данным метаанализа клинических исследований [15], среднее время, в течение которого уровень МНО у получающих варфарин больных поддерживался в целевом диапазоне, составляло лишь 55% периода наблюдения, тогда как снижение этого показателя ниже 67% сопровождается уменьшением эффективности терапии. Поэтому предпочтение пациент отдал НОАК. Интересным, на наш взгляд, явился психологический аспект выбора апиксабана пациентом в связи с рекомендуемой дозой 5 мг (против 150 мг у дабигатрана этексилата). Биодоступность апиксабана составляет 50% и не зависит от приема пищи, что крайне важно для нашего больного.

Значимым результатом считают более низкие показатели общей смертности и частоты инфаркта миокарда в группе апиксабана (0,61% в год у получавших варфарин против 0,53% в год у леченных апиксабаном).

В связи с низким риском геморрагических осложнений, установленным при использовании апиксабана и других НОАК, наименьший интерес представляет исследование AVERROES, в котором оценивали эффективность апиксабана по сравнению со стандартной терапией АСК для профилактики инсульта и системной эмболии у неподходящих для терапии варфарином пациентов с ФП и повышенным риском инсульта [13]. Средний период наблюдения составил 1,1 года, т. к. исследование было прекращено досрочно из-за отчетливого преимущества апиксабана: частота инсульта или системной эмболии составила 4,0% в год в группе приема АСК и 1,7% в год в группе приема апиксабана ($p = 0,000004$). Превосходство апиксабана (как и любого другого антикоагулянта) над АСК не стало неожиданностью, однако внимание привлекла поразительно низкая частота кровотечений в группе апиксабана, сопоставимая с таковой в группе АСК. Так, частота больших кровотечений была сходной в 2 группах (1,2% в год в группе АСК и 1,4% в год в группе апиксабана; $p = 0,57$). При этом частота геморрагического инсульта в обеих группах составила всего 0,2% в год. Более того, сравнение результатов, полученных в других исследованиях антитромботической терапии при ФП, показало, что частота кровотечений, зарегистрированная в испытании AVERROES, была ниже [16].

Исключительно высокой востребованностью можно объяснить беспрецедентно быструю регистрацию новых препаратов в мире и Российской Федерации, а также внесение данных средств в современные мировые и отечественные рекомендации по профилактике инсульта у больных с ФП [14, 17–23].

Клинический случай 2. Пациентка А. 73 лет с весом 59 кг отмечает ухудшение памяти, усиление слабости, одышка, появление отечности нижних конечностей к вечеру в течение последних 6 мес. По поводу деформирующего артроза коленных суставов часто принимает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (в основном нимесулиды). Живет одна в поселке дачного типа, АД не контролирует, практически не посещает врача, даже когда ее приглашают на медосмотры. Доставлена в поликлинику родственниками, отмечающими нарастание когнитивных расстройств. При обследовании определено повышение АД до 200/100 мм рт. ст., выраженная дислипидемия с уровнем общего холестерина (ХС) 8,6 ммоль/л, ХС-ЛПНП 5,2 ммоль/л, ХС-ЛПВП (липопротеины высокой плотности) 0,6 ммоль/л, нарушение толерантности к углеводам, креатинин 103 ммоль/л, расчетная СКФ = 47 мл/мин/1,73 м² (СКД-EPI). Лабораторные показатели функции печени в пределах референсных значений. На ЭКГ нормоформа ФП (неуточненной давности), при эхокардиографии снижение ФВ до 43%. Неврологом выявлены умеренные когнитивные расстройства и по исследованию головного мозга методом компьютерной томографии – признаки перенесенного ишемического инсульта неуточненной давности. Имеются проявления варикозной болезни вен нижних конечностей с умеренными трофическими нарушениями.

Превосходство апиксабана (как и любого другого антикоагулянта) над АСК не стало неожиданностью, однако внимание привлекла поразительно низкая частота кровотечений в группе апиксабана, сопоставимая с таковой в группе АСК

Суммируя клинические данные, можно сделать вывод о том, что у больной имеются абсолютные показания для вторичной профилактики инсульта с экстренной коррекцией АД, снижением уровня липидов более чем на 45%.

У пациентки А. определены 2 «больших» ФП инсульта и системных тромбоэмболий по шкале CHA₂DS₂-VASc и 4 «клинически значимых небольших» ФП, при этом суммарный CHA₂DS₂-VASc score = 7, а HAS-BLED = 3, что соответствует высокому риску как инсульта и системных тромбоэмболий, так и кровотечений. На первом этапе удалось достаточно быстро снизить АД до 135/90 мм рт. ст. на фоне применения валсартана 80 мг + гидрохлоротиазида 12,5 мг 1 р/сут. Тиазидовые диуретики в данной ситуации показаны и вследствие наличия сердечной недостаточности, и для профилактики постменопаузального и сенильного остеопороза. В связи с массой тела ≤60 кг и высоким риском кровотечений в данном случае более рационально использовать дозу апиксабана 2,5 мг 2 р/сут [24]. В данной ситуации апиксабан явно выигрывает перед другими антикоагулянтами, т. к. снижает относительный риск геморрагического инсульта на 49% ($p < 0,001$) [25, 26].

В Рекомендациях отмечаются данные, подтверждающие, что нарушение функции почек (у пациентки

СКФ = 47 мл/мин / 1,73 м² по СКД-EPI) в пределах легкой и умеренной стадии могут быть независимыми предикторами развития инсульта, а применение оральных антикоагулянтов наиболее успешно предотвращает эти нарушения [27, 28].

Интересные результаты получены в двойном слепом исследовании ARISTOTLE, в котором проведено сравнение аписабана с варфарином [17]. Аписабан представляет собой прямой ингибитор свободного и связанного Ха-фактора, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента и активность протромбиназы, что предотвращает образование тромбина и тромбов. При пероральном приеме почечная экскреция аписабана составляет около 25% [25], поэтому не требуется коррекции дозы у пациентов с легким и умеренным снижением функции почек, но при клиренсе креатинина 15–29 мл/мин препарат следует использовать с осторожностью и не применять у больных со снижением клиренса креатинина ниже 15 мл/мин. В исследовании ARISTOTLE [24] аписабан убедительно доказал более высокую эффективность и безопасность в сравнении с варфарином. В частности, выявлено снижение относительного риска на 21% по отношению к развитию инсульта или системной тромбоэмболии ($p = 0,01$), на 31% в отношении больших кровотечений и статистически значимое снижение на 50% внутрисерепных ($p < 0,001$) кровотечений в группе аписабана.

Важным ФР для возникновения геморрагических осложнений при терапии НОАК являются заболевания печени с 2–3-кратным повышением активности трансаминаз и печеночной недостаточностью класса В/С по шкале Чайлд – Пью с лабораторными признаками коагулопатии. В Рекомендациях четко прописан объем обследований перед назначением НОАК. Отмечается необходимость тщательно оценивать все клинические ФР, включая возраст, массу тела, анамнез сопутствующих заболеваний (в т. ч. болезней печени и почек) и геморрагических осложнений. Спектр лабораторных исследований должен составлять общий анализ крови, протромбиновое время, АЧТВ, концентрацию креатинина и билирубина в сыворотке крови, активность трансаминаз. Ключевым параметром является расчет клиренса креатинина (СКФ), определяющего степень хронической болезни почек. Эксперты подчеркивают, что, кроме скринингового определения функционального состояния почек, перед назначением НОАК необходимо контролировать клиренс креатинина не реже 1 раза в год или чаще при присоединении заболеваний или сопутствующей терапии, которые могут повлиять на функцию почек (например, НПВП, которые могут формировать токсический гепатит и интерстициальный нефрит). При этом представляется важным отметить, что варфарин – единственный препарат, применение которого возможно при тяжелой почечной недостаточности и при гемодиализе.

Важно также, что на основании новых рекомендаций EHRA-2015 мы можем найти ответ на выбор гиполипидемической терапии. Метаболизм аписабана осуществляется изоферментами цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2J2) и системой Р-гликопротеина. Известно несколько групп препаратов – ингибиторов/индукторов Р-гликопротеина и

ингибиторов/индукторов CYP3A4, разнонаправленно влияющих на изменение концентрации НОАК в крови. Так, добавление к терапии НОАК верапамила, хинидина, амиодарона, кларитрамицина может изменять концентрацию антикоагулянта с большим различием по силе и направленности эффекта – 12–180% в зависимости от фармакокинетических свойств препарата и индивидуальных особенностей их метаболизма у каждого конкретного больного; а совместное применение с рифампицином, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом, экстрактом зверобоя продырявленного, напротив, может снизить ее на 35–66%. В итоге либо увеличивается риск кровотечения, либо снижается эффективность гипокоагулянтного эффекта, что согласно «Рекомендациям по практическому применению новых оральных антикоагулянтов с неклапанной ФП» Европейской ассоциации сердечного ритма нередко требует изменения дозы НОАК [9, 22]. Аторвастатин также метаболизируется преимущественно в печени под действием изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7 с образованием фармакологически активных метаболитов (орто- и парагидроксилированных производных, продуктов бета-окисления). В то же время основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени, это оправдывает применение розувастатина у наших пациентов как в первом, так и во втором случае не только с позиции высокого кардиоваскулярного риска, но и в связи с наиболее безопасным его сочетанием с аписабаном.

У пациентки из второго клинического примера нет необходимости в назначении дигоксина (нормоформа ФП), который усугубляет проблемы взаимодействия лекарственных средств.

Знакомство с новыми рекомендациями EHRA позволяет восполнить знания врачей широкой клинической практики в отношении оптимального использования НОАК. В указанном документе имеется информация по тактике ведения пациентов, принимающих НОАК в отдельных специфических ситуациях. В частности, расширен раздел лекарственных взаимодействий, тактических действий при нарушении режима и дозировок применяемых препаратов, развитии кровотечений. Четко прописано ведение пациентов с НОАК при необходимости экстренных и плановых хирургических вмешательств, применение кардиоверсии в острый период инсульта.

Большое значение придается выбору определенных НОАК и режиму дозирования с учетом факторов, влияющих на этот выбор (лекарственные взаимодействия и сопутствующая терапия, почечная функция, коморбидная патология).

Особое внимание уделено информированности как врачей, так и пациентов всем деталям антикоагулянтной терапии с использованием унифицированной карты. При этом критически важным является обучение пациента следованию предписанного режима лечения.

Экспертами EHRA расширен раздел по оценке антикоагулянтного действия НОАК. Подробно разъясняется значение и интерпретация различных тестов для опреде-

ления анти-II и анти-X активности НОАК. В документе 2015 г. дополнена таблица лекарственных взаимодействий НОАК, и эти данные подлежат постоянному обновлению.

Указано, что биодоступность дабигатрана этексилата значительно ниже, чем у других препаратов. Это означает, что небольшие изменения всасывания и выведения могут иметь большее влияние на уровень в плазме, чем для других лекарств. Указано, что ривароксабан обязательно должен приниматься с пищей для увеличения всасывания. Апикасан же может приниматься как с едой, так и без. Прием НОАК совместно с антиагрегантами у больных ФП и ИБС должен быть основан на соблюдении баланса «риск – выгода».

Представлена детальная схема перевода с АВК на НОАК и с НОАК на АВК с подробным указанием критериев контроля антикоагулянтного действия препаратов.

Поскольку НОАК имеют достаточно короткий период полувыведения, особая значимость придается приверженности к терапии, т. к. соблюдение режима приема является критическим в плане клинических исходов лечения. Рекомензуемый уровень комплаенса должен быть равен

80% и более. На конгрессе ESC (2015 г.) одновременно с рекомендациями EHRA были представлены первые результаты исследования AEGEAN, где продемонстрирован высокий уровень соблюдения режима приема и удержания на терапии при приеме апикасана 2 р/сут.

В оригинале Рекомендаций EHRA 2015 г. представлен детальный алгоритм для проведения кардиоверсии пациентам, получающим терапию НОАК, описана тактика ведения пациентов с документированным тромбом в левом предсердии.

До сих пор весьма печальным аспектом применения НОАК было отсутствие антидота к препаратам, что создает определенные трудности в лечении когорты больных с неклапанной ФП. В настоящее время в интернет-ресурсах появилась информация об успешной разработке и апробации новых препаратов, способных ингибировать фактор Ха [Andexanet (PRT064445) и Aripazine (PER977, ciraparantag)]. Эти средства претендуют на применение в качестве прямых антидотов старых и новых антикоагулянтов, что значительно обезопасит лечение пациентов высокого риска развития инсульта и тромбоэмболических осложнений.



ЛИТЕРАТУРА

- newsruss.ru/doc/index.php.
- www.rosminzdrav.ru/news/2014/10/20/2071.
- Feigin LV, Lawes CMM, Bennett DA, et al., Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 355-69.
- Скворцова В.И., Губский Л.В., Стаховская Л.В. и др. Ишемический инсульт. В кн.: Неврология. Национальное руководство. Под ред. Е.И.Гусева, А.И.Коновалова, В.И.Скворцовой. М. ГЭОТАР-МЕДИА; 2009, С.592-613. [Skvortsova VI, Gubskii LV, Stakhovskaya LV, et al. Ischemic stroke. In: *Nevrologiya, national'noe rukovodstvo* [Neurology. National Guide]. Guseva EI, Konovalova AI, Skvortsovi VI, editors. Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2009: 592-615.
- Sacco RL, Adams R, Albers G et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*, 2006, 37: 577-617.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*, 2014, 129: 837-847.
- Reiffel JA. Atrial fibrillation and stroke: epidemiology. *Am J Med.*, 2014, 127: e15-e16.
- Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.*, 2014, 6: 213-220.
- Рекомендации 2015 Европейской Ассоциации Практического Руководства на использование не-витамина К антагонистов антикоагулянтов у пациентов с не-клапанной атриальной фибрилляцией. *Europace Advance Access published August 31, 2015.*
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 2001, 285: 2370-5.
- Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009, 104: 1534-9.
- The ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet*, 2006, 367: 1665-1673.
- AVEROES Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.*, 2011, 364: 806-17.
- Camm AJ, Lip GY, 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 Journal*, 2012, 33(21): 2719-47.
- Baker W, Cios D, Sander S, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm.*, 2009, 15(3): 244-52.
- Cucchiara BL, Kasner SE. Apixaban in atrial fibrillation: from bleeding cows to 21st century medicinal chemistry. *Stroke*, 2011, 42: 2376-8.
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и ACCX. Москва, 2012. 112 с. [Diagnostics and treatment of fibrillation of auricles. Recommendations of PKO, BHOA and ACCX. Moscow, 2012. 112 p.]. Moscow, 2012. 112 p.].
- January CT, Wann LS, Alpert JS et al. Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63. Available from: www.cardiosource.org.
- You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.*, 2012, 141(2 Suppl): e531S-75S.
- Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, 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.
- 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: 2160-236.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2013, 15(5): 625-51.
- Culebras A, Messe SR, Chaturvedi S, et al. Summary of evidence-based guideline update: Prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2014, 82: 716-24.
- Granger ChB, Alexander JH, McMurray JJ. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.*, 2011, 365: 981-92.
- Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood*, 2010, 115: 15-20.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JIV et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.*, 2011, 365: 981-992.
- Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R2CHADS2 Index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AntiCoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) Study Cohorts. *Circulation*, 2013, 127: 224-32.
- Camm AJ, Savelieva I. "R" for "renal" and for "risk": refining risk stratification a29. Nielsen PB, Lane DA, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Renal function and nonvitamin K oral anticoagulants in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systematic review and meta-regression analysis. *Clin Res Cardiol*, 2015, 104: 418-29.