

# СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ

## ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В КАРДИОЛОГИИ

**Тромбозы – одна из ведущих причин смертности и инвалидизации населения всего мира, поэтому вопросы их лечения и профилактики являются актуальными в современной медицине. В статье рассматриваются особенности и возможности применения новых оральных антикоагулянтов в целом, и особенно апиксабана как самого «молодого» представителя данной группы лекарственных препаратов.**

**Ключевые слова:** тромбозы, варфарин, новые антикоагулянты, апиксабан, фибрилляция предсердий.

**N.V. DOBRYNINA, PhD, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov**

**MODERN FEATURES OF THE USE OF ANTICOAGULANTS IN CARDIOLOGY**

**Thrombosis is one of the leading causes of death and disability around the world, therefore their treatment and prevention are relevant in modern medicine. The article discusses the features and possible applications of the new oral anticoagulants in General, and particularly of apixaban as the newest representative of this group of drugs.**

**Keywords:** thrombosis, warfarin, new anticoagulants, apixaban, atrial fibrillation.

**Т**ромбозы – одна из ведущих причин смертности и инвалидизации населения всего мира. Ежегодно один из 250 человек, живущих на земле, погибает от тромбозов. Тромбозы бывают трех видов: артериальные, венозные и внутрисердечные. Самой частой причиной формирования тромбов в артериях является поражение стенок этих сосудов атеросклеротической бляшкой – «атеротромбоз». Это основа развития таких заболеваний, как инфаркт и инсульт. Его опасность заключается в том, что атеросклеротическая бляшка формируется и растет бессимптомно и проявляется уже тяжелым заболеванием. Не менее «драматичен» и венозный тромбоз, т.к. тромбы, образовавшиеся в глубоких венах, очень часто становятся причиной эмболий в системе легочной артерии, вызывая такое грозное заболевание, как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Несмотря на совершенствование медицинской помощи при данной патологии, за последние 25 лет ее снижение у мужчин не произошло, а частота у женщин даже увеличилась. Так, по оценкам экспертов Ассоциации флебологов России, в нашей стране ежегодно венозный тромбоз возникает у 240 000 человек, у 100 000 из них развивается ТЭЛА. Аналогичная ситуация и за рубежом, что подтверждается данными клиники Мэйо, полученными в ходе специального исследования «Rochester epidemiology project». Актуальность проблемы данного заболевания обусловлена не только его тяжестью и высокой летальностью, но и трудностями диагностики. Кроме сосудов, тромбы могут образовываться и в полостях сердца при их расширении и нарушении тока крови. Тромбы возникают в предсердиях при фибрилляции предсердий (ФП), на клапанах сердца при ревматических пороках, при наличии протезированных клапанов. Они могут эмболизировать в любые органы, в т. ч. в мозг, вызывая развитие кардиоэмболического инсульта [1].

Ишемический инсульт кардиоэмболического генеза, возникший у пациентов с ФП, является достаточно частым

явлением, составляя 20–30% всех ишемических инсультов, протекает тяжелее, чем без ФП, ассоциируется с более высокой летальностью (в 3 раза больше, чем у пациентов без ФП), тяжелым функциональным и неврологическим дефицитом [2–5]. Кроме того, перенесенный инсульт часто повторяется (от 4 до 14% в течение 2 лет после первого события) еще более тяжелым, нередко – летальным эпизодом [5–7]. Поэтому обоснованно считается, что инсульт легче предупредить, чем добиться полной реабилитации пациента.

Безусловно, в предотвращении инсульта огромную роль играет нормализация артериального давления [8], липидного спектра, снижение массы тела, устранение гиподинамии, отказ от поведенческих факторов риска (курения, злоупотребления алкоголем и др.). Однако в группе пациентов с ФП самым эффективным способом реальной профилактики инсультов является назначение антикоагулянтов, причем вне зависимости от выбранной тактики контроля ритма и частоты пароксизмов ФП [2, 9, 10]. Патогенетически данный феномен объясняется тем, что при ФП в левом предсердии, а точнее в его ушке, образуется тромб. После восстановления синусового ритма у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП возобновляется сокращение ушка левого предсердия, что способствует отрыву находящихся в нем тромботических масс и попаданию последних в кровоток. Перманентная форма ФП характеризуется устойчивой гипокинезией ушка левого предсердия, при этом механическое воздействие на тромб отсутствует, поэтому риск тромбоэмболических событий, казалось бы, должен стать ощутимо меньше. Однако в силу вступает наличие массивных рыхлых тромбов и высокая распространенность перманентной формы фибрилляции предсердий (около 25% после 40 лет с неуклонным ростом данного показателя с возрастом) [5], что также является обоснованием необходимости назначения антикоагулянтов и при данной форме ФП.

**Таблица 1. Факторы риска развития инсульта и тромбоэмболии при неклапанной фибрилляции предсердий**

Факторы риска	Балл
Застойная сердечная недостаточность или умеренная или тяжелая дисфункция левого желудочка (ФВЛЖ ≤ 40%)	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт/транзиторная ишемическая атака/тромбоэмболия в анамнезе	2
Сосудистая патология: инфаркт в анамнезе, заболевания периферических артерий или аортальные бляшки	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1
Наивысшая возможная оценка	9

При назначении антикоагулянтов важно соблюсти соотношение рисков развития инсульта и кровотечения. Для оценки риска тромбоэмболии с 2012 г. Европейским обществом кардиологов рекомендовано использование шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub>, в которой учитываются большие (каждый – по 2 балла) и значимые малые (каждый – по 1 баллу) факторы риска (табл. 1).

Пациентам с оценкой по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub> ≥2 баллов рекомендована терапия антикоагулянтами, равной 1 баллу, рекомендована терапия ацетилсалициловой кислотой в дозе 75–325 мг/сут или антикоагулянтами (этот вариант предпочтительнее). Пациентам с отсутствием факторов риска (0 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub>) рекомендована терапия ацетилсалициловой кислотой в дозе 75 мг/сут или отсутствие антитромботической терапии. Последний вариант предпочтительнее (табл. 2).

Принятие решения о необходимости назначении антитромботической терапии должно быть сбалансировано исчерпывающей оценкой риска развития кровотечений. Для этого существует представленная в 2010 г. Европейским обществом кардиологов шкала HAS-BLED, которая позволяет выявить высокий (>3,7%) годовой риск развития большого кровотечения: любого интракраниального кровоизлияния или кровотечения, требующего госпитализации или гемотрансфузии с падением уровня гемоглобина более чем на 20 г/л. Шкала включает в себя ряд факторов риска, которые оцениваются в 1 балл (табл. 3). Если пациент набрал по этой шкале 3 балла и более, то риск кровотечения у него расценивается как высокий.

Эта ситуация не может считаться основанием для неназначения антикоагулянтов, в таких случаях требуется усиление контроля за пациентом и коррекция факторов риска [11].

Оральные антикоагулянты как лекарственные препараты были предложены в 1941 г. биохимиком Karl Paul Link (США), выделившим дериваты кумарина (дикумарин) из подгнившего сена – виновника эпидемии кровотечений у

крупного рогатого скота на севере США и в Канаде в начале 1920-х гг. Затем на основе дикумарина ученый создал родственное соединение, названное warfarin (Wisconsin Alumni Research Foundation and the arin coming from the word coumarin), которое сначала использовалось в качестве эффективного крысиного яда и лишь с 1950-х гг. предложено в качестве орального антикоагулянта [12].

**Таблица 2. Рекомендации по профилактике у пациентов с фибрилляцией предсердий**

Категория риска	Оценка по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAS <sub>C</sub> , баллы	Рекомендуемая антитромботическая терапия
Один большой фактор риска или 2 клинически значимых факторов риска	2	Оральные антикоагулянты
Один клинически значимый фактор риска	1	Ацетилсалициловая кислота в дозе 75–325 мг/сут или антикоагулянты. Предпочтительная терапия: оральные антикоагулянты
Нет факторов риска	0	Ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг/сут или отказ от назначения антитромботической терапии. Предпочтительная терапия: отказ от назначения антитромботической терапии

**Таблица 3. Факторы риска тяжелых кровотечений**

Факторы риска	Пояснения	Баллы
Артериальная гипертензия	Систолическое АД >160 мм рт. ст.	1
Нарушенная функция печени	Тяжелое хроническое заболевание или повышение билирубина >2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными АсТ/АлТ >3 раз от верхней границы нормы	1
Нарушенная функция почек	Диализ, трансплантация или креатинин ≥200 мкмоль/л	1
Инсульт в анамнезе		1
Кровотечение в анамнезе	И/или предрасположенность к кровотечениям (в т. ч. анемия)	1
Лабильное МНО на фоне терапии варфарином	Нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне менее 60% времени	1
Возраст старше 65 лет		1
Злоупотребление алкоголем	Более 8 рюмок в день	1
Прием лекарств, повышающих риск кровотечения	Антиагреганты или НПВС	1 за каждую группу лекарственных препаратов

Механизм действия варфарина состоит в блокировании (ингибировании  $\gamma$ -карбоксилирования) выработки К-зависимых факторов свертывания крови: II (протромбина), VII, IX, X, а также естественных антикоагулянтов (протеинов С и S) (рис.).

**Рисунок.** Схема свертывания крови и фибринолиза



Препарат достигает пиковой концентрации на 2–3–5-е сутки ежедневного приема (для него характерна выраженная кумуляция), и его эффективное действие во многом зависит от концентрации витамина К в пище пациента. Основной путь выведения препарата из организма – печеночный с участием цитохромов CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4. С этим связаны высокий риск лекарственных взаимодействий и фармакогенетическая вариабельность эффекта варфарина. Эти и другие факторы приводят к существенной вариации ответов на терапию варфарином у конкретного пациента, что, в свою очередь, требует, помимо соблюдения диеты, сбалансированной по уровню витамина К, индивидуального регулярного наблюдения за параметрами коагуляции (контроль международного нормализованного отношения (МНО)) с последующей коррекцией режима дозирования для поддержания целевого значения МНО в пределах 2–3. Но даже несмотря на плановый мониторинг МНО, ежегодно у 1–3% принимающих варфарин развиваются серьезные кровотечения, в т. ч. и на фоне целевого МНО [5, 10, 11]. Самая высокая эффективность и безопасность варфарина наблюдается, когда более чем 60% результатов тестов МНО попадают в целевой диапазон [11]. Однако в России существуют сложности с калибровкой тестов для оценки МНО, приводящие к неточному определению данного показателя в лабораториях [5].

В итоге, несмотря на то что результаты клинических исследований убедительно свидетельствуют о способности варфарина снижать риск развития инсульта на 64%, в

то время как традиционный антиагрегант, ацетилсалициловая кислота, уменьшает тот же самый риск на 19%, а также несмотря на превосходство варфарина перед двойной антиагрегантной терапией ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем по эффективности профилактики сосудистых осложнений у пациентов с ФП [13, 14], в реальной клинической практике применение данного препарата ограничено. Даже на Западе около 50% пациентов, которым показан варфарин, не принимают его [5] из-за неназначения врачом или из-за низкой приверженности к лечению (около 92% пациентов пропускают дозу препарата, 20% устраивают себе каникулы в приеме лекарства, около 30% преждевременно прекращают принимать препарат, около 4% принимают более 10% лишних доз) [15].

В сложившейся ситуации следует обратить внимание на т. н. новые пероральные антикоагулянты (НОАК), зарегистрированные в течение последних 10–15 лет. Это ингибиторы Ха-фактора (ривароксабан, апиксабан), прямые (селективные) ингибиторы свободной и связанной формы тромбина (дабигатран). Еще ряд молекул, например отамиксабан, DU-176b и другие находятся на стадии клинических исследований [15]. Все зарегистрированные в России препараты в настоящее время обладают хорошей доказательной базой, меньшим количеством лекарственных взаимодействий по сравнению с варфарином и линейной фармакокинетикой (не кумулируют), что определяет предсказуемость и стабильность их эффекта, а также отсутствие необходимости планового лабораторного контроля [5].

Российские врачи уже в течение нескольких лет успешно используют в своей клинической практике такие НОАК, как дабигатран и ривароксабан, а вот с апиксабаном знакомы несколько меньше, поскольку он сравнительно недавно зарегистрирован на территории Российской Федерации.

Апиксабан представляет собой прямой, обратимый и селективный блокатор активного центра Ха-фактора (рис.). Он способен, правда, в незначительной степени и очень индивидуально, удлинять протромбиновое время, МНО и активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ), поэтому использование данных показателей с целью оценки фармакодинамической активности апиксабана не рекомендуется [16]. В метаболизме апиксабана принимают участие относительно малоактивные цитохромы 3A4 и 1A1/2, т. е. у данного препарата отмечается небольшое количество лекарственных взаимодействий [5]. Почками экскретируется лишь 25% препарата, а, значит, его можно применять у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП): согласно инструкции по применению, он противопоказан только у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <15 мл/мин и у пациентов, получающих гемодиализ (эффективность и безопасность не изучались).

Апиксабан одобрен для лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей и рецидивирующих венозных тромбозов у взрослых пациентов, профилактики венозных тромбозов после протезирования тазо-

бедренного и коленного суставов, а также для лечения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Так, в исследовании AMPLIFY было показано, что в лечении острых венозных тромбоэмболий апиксабан не менее эффективен, чем стандартная схема лечения эноксапарином с последующим переходом на варфарин. При этом применение апиксабана ассоциировалось с достоверно меньшим риском кровотечений (0,6% по сравнению с 1,8%) [15, 17].

**По оценкам экспертов Ассоциации флебологов России, в нашей стране ежегодно венозный тромбоз возникает у 240 000 человек, у 100 000 из них развивается ТЭЛА**

Еще одна не менее важная сфера применения апиксабана – это профилактика инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Результаты двойного слепого исследования AVERROUS свидетельствуют, что апиксабан снижает риск развития инсульта и системных тромбоэмболий эффективнее, чем ацетилсалициловая кислота. Апиксабан в этом исследовании ассоциировался с 55%-ным снижением частоты инсультов и системных эмболий по сравнению с ацетилсалициловой кислотой, при этом отмечалась сопоставимая безопасность этих двух препаратов: отмечалось отсутствие разницы в возникновении частоты больших кровотечений при применении апиксабана и ацетилсалициловой кислоты. В связи с высокой эффективностью и безопасностью апиксабана исследование AVERROUS было завершено досрочно [10, 15, 16, 18]. В исследовании ARISTOTLE, в котором принимали участие 18 тыс. пациентов с фибрилляцией предсердий, апиксабан достоверно более эффективно предотвращал инсульты и системные эмболии по сравнению с варфарином (1,27% в год и 1,6% в год соответственно), при этом реже вызывал большие кровотечения (2,13% в год против 3,09%) и ассоциировался с меньшей смертностью (3,52% по сравнению с 3,94%) по сравнению с варфарином. Это единственный НОАК из зарегистрированных на территории Российской Федерации, который превзошел эталонный оральные антикоагулянт варфарин по показателям и эффективности, и безопасности [10, 15, 16, 19].

Особую категорию пациентов составляют больные с острым коронарным синдромом (ОКС) и ФП. Самая большая проблема этих больных – высокая частота повторных госпитализаций и смерти, учитывая, что ФП в 5 раз повышает летальность, в т. ч. и госпитальную, пациентов с ОКС [20, 22]. По данным наблюдательного исследования Danish Registry, наилучший исход при сочетании ОКС с ФП наблюдается у больных, получающих тройную антитромботическую терапию или терапию варфарином с одним из дезагрегантов (клопидогрел, тикагрелол, прасугрел). Однако при проведении исследования WOEST были получены прямо противоположные результаты. В итоге для внесения ясности в сложившуюся ситуацию, с учетом высокой распространенности сочетания ОКС и ФП, Рабочая группа по тромбозам Европейского общества

кардиологов совместно с Европейской ассоциацией по нарушениям сердечного ритма, Европейской ассоциацией по чрескожным кардиоваскулярным вмешательствам, Европейской ассоциацией по неотложной помощи при заболеваниях сердца при поддержке Общества по нарушению сердечного ритма и Азиатско-Тихоокеанского общества по нарушениям сердечного ритма приняли объединенный консенсус, который получил название «Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions». По сути, данный документ не является клиническими рекомендациями, но отражает мнение экспертного сообщества, основанное на косвенных данных ряда клинических и регистровых исследований, а также некоторых метаанализов, выделявших группу пациентов с показаниями для тройной антитромботической терапии, а, значит, при отсутствии результатов рандомизированных исследований может служить «руководством для принятия решений» для практикующего специалиста. Согласно этому консенсусу, пациентам с ОКС и ФП с высоким риском ишемического инсульта, рассчитанного по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>3</sub> и низким риском кровотечений, рассчитанным по шкале HAS-BLED, тройная антитромботическая терапия назначается в течение 6 мес., далее до 12 мес. назначается комбинация оральное антикоагулянта и ацетилсалициловой кислоты или клопидогреля. В случае высокого риска кровотечений продолжительность тройной антитромботической терапии сокращается до 4 недель, а далее используется двойная антитромботическая терапия (оральный антикоагулянт + ацетилсалициловая кислота или клопидогрел). Двойная антитромботическая терапия может быть вариантом выбора с момента начала терапии у пациента с высоким риском кровотечений. В консенсусе обозначено, что в качестве оральное антикоагулянта может быть использован не только варфарин, но и все зарегистрированные НОАК, в т. ч. апиксабан, в низких дозах (2,5 мг x 2 р/сут) [22].

**Ишемический инсульт кардиоэмболического генеза, возникший у пациентов с ФП, является достаточно частым явлением, составляя 20–30% всех ишемических инсультов, протекает тяжелее, чем без ФП, ассоциируется с более высокой летальностью (в 3 раза больше, чем у пациентов без ФП), тяжелым функциональным и неврологическим дефицитом**

Получив определенный опыт применения класса НОАК при неклапанной фибрилляции предсердий, оценив удобство использования и меньшее количество опасных геморрагических событий, врачебное сообщество пытается расширить показания к назначению данных препаратов [23]. Так, в рекомендациях Европейской ассоциации по нарушениям сердечного ритма 2015 г. [9] уже имеются дополнительные возможности для назначения НОАК (табл. 4).

**Таблица 4. Возможности и противопоказания к применению НОАК у ряда пациентов с фибрилляцией предсердий**

Патология	Допустимо	Противопоказано
Механический клапан сердца		✓
Умеренный или тяжелый митральный стеноз (обычно ревматической этиологии)		✓
Тяжелый аортальный стеноз	✓ Данные ограничены; большинству пациентов требуется оперативное вмешательство	
Биологический клапан сердца	✓ Через 3 месяца после операции	
Операция на митральном клапане	✓ Через 3–6 месяцев после операции	
Чрескожная транслюминальная пластика аортального клапана и транскатетерная имплантация аортального клапана	✓ Нет данных проспективных исследований; может потребоваться комбинация с 1–2 антиагрегантами; рекомендуется учитывать риск кровотечений	
Гипертрофическая кардиомиопатия	✓ Нет данных проспективных исследований	

Эти данные получены при анализе ранее проведенных исследований с НОАК. Например, анализ *post-hoc* исследования ARISTOTLE показал, что преимущества апиксабана над варфарином, выявленные для всех включенных пациентов, сохранялись и у больных, имевших проблемы с клапанами сердца (аортальный стеноз и аортальная недостаточность, незначительный митральный стеноз и умеренная митральная регургитация – всего около 26,4% от всех включенных больных), а также у пациентов после оперативного вмешательства на клапанах сердца (около 5,2% от включенных больных). Эти данные становятся крайне полезными практическому врачу в ситуации, когда по разным причинам невозможно назначить варфарин, а пациент нуждается в антикоагулянтной терапии [23, 24].

Долгое время дискуссионным оставался вопрос о кратности приема НОАК в целом и апиксабана в частности. Врачам хотелось бы упростить режим приема (до 1 р/сут) и тем самым повысить приверженность больных к лечению, что теоретически, казалось бы, легко сделать, т. к. период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) у большинства НОАК составляет в среднем 12 ч. Но здесь возникает достаточно много затруднений. При  $T_{1/2} = 12$  ч для достижения оптимальной фармакодинамики и клинического эффекта необходимо было бы строго соблюдать режим приема лекарственного препарата (прием по часам), что крайне неудобно для пациентов, которым препарат назначается длительно. В этой ситуации двукратный прием оставляет

гораздо больше возможностей как для варьирования времени приема препарата, так и для случайно пропущенных доз. Таким образом, у мало приверженных к лечению пациентов двукратный прием антикоагулянта более безопасен, чем однократный: в гипотетической фармакокинетической модели изменения концентрации антикоагулянтов при однократном и двукратном приеме показано, что в течение 100 дней лечения 15 пропусков в режиме однократного приема эквиваленты 30 пропускам в режиме двукратного приема [15, 25]. Еще одно затруднение для НОАК – это несоответствие фармакокинетических показателей параметрам антикоагулянтного эффекта: при однократном приеме соотношение пик/спад составляет около 4,5 для дабигатрана, около 10 для апиксабана и ривароксабана. Чем выше это соотношение, тем больше суточные колебания препарата в плазме, что клинически приводит к повышению риска кровотечений на пике действия и снижению антикоагулянтной активности на спаде. Наиболее наглядно это продемонстрировано на апиксабана: с помощью методов фармакогенетического моделирования результатов исследований III фазы показано, что двукратный прием обеспечивает снижение пиковой концентрации и повышение минимальной концентрации, тем самым увеличивая безопасность и эффективность препарата. Аналогичные результаты продемонстрированы и в модели APROPOSE у пациентов после протезирования коленного сустава [15, 26].

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 НОАК, что значительно увеличит безопасность применения данных лекарственных препаратов [2].

**У мало приверженных к лечению пациентов двукратный прием антикоагулянта более безопасен, чем однократный: в гипотетической фармакокинетической модели изменения концентрации антикоагулянтов при однократном и двукратном приеме показано, что в течение 100 дней лечения 15 пропусков в режиме однократного приема эквиваленты 30 пропускам в режиме двукратного приема**

Таким образом, НОАК в целом и апиксабан в частности, имея высокую эффективность антитромботического действия и хороший профиль безопасности, являются крайне перспективными лекарственными препаратами, способными постепенно вытеснить варфарин из клинического применения. Ограничение использования в настоящее время связано во многом со стоимостью этих лекарственных препаратов и отсутствием убедительной доказательной базы по ряду вопросов клинического применения.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бокарев И. Гибель раз в 37 секунд [Электронный ресурс]. ГАЗЕТА.RU. 28.08.2012. URL: [https://www.gazeta.ru/science/2012/08/28\\_a\\_4739733.shtml](https://www.gazeta.ru/science/2012/08/28_a_4739733.shtml) (дата обращения 22.04.2017r.) / Bokarev I. Death every 37 seconds. [Electronic resource]. GAZETA.RU. 28.08.2012. URL: [https://www.gazeta.ru/science/2012/08/28\\_a\\_4739733.shtml](https://www.gazeta.ru/science/2012/08/28_a_4739733.shtml) (accessed date April 22, 2017).
2. Елисеева Л.Н., Бледнова А.Ю., Денисова Н.Н. и др. Аписабан – от рекомендаций к повседневной практике. *Медицинский совет*, 2016, 9: 6-10. /Eliseeva LN, Blednova AYu, Denisova NN, et al. Apixaban: from guidelines to everyday practice. *Meditsinskiy Sovet*, 2016, 9: 6-10.
3. Reiffel JA. Atrial fibrillation and stroke: epidemiology. *Am J Med*, 2014, 127: 15-16.
4. Лагода О.В. Антитромботическая терапия у пациентов с кардиоэмболическим ишемическим инсультом. *Неврология и ревматология*, 2016, 1: 33-36. Lagoda OV. Antithrombotic therapy in patients with cardioembolic ischemic stroke. *Nevrologiya i Revmatologiya*, 2016, 1: 33-36.
5. Ашихмин Я.И., Шечкочихин Д.Ю. Индивидуализированная антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий. *Фарматека*, 2013, 18: 119-123. /Ashikhmin Yal, Schekochikhin DYu. Individualized antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *Farmateka*, 2013, 18: 119-123.
6. Переверзева К.Г., Правкина Е.А., Никулина Н.Н., Воробьев А.Н. Анализ антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике г. Рязани в рамках регистрового исследования сердечно-сосудистых заболеваний. В кн.: П.Е. Калинин, ред. *Здравоохранение: образование, наука, инновации: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Рязань, 2013: 333-335. /Pereverzeva KG, Pravkina EA, Nikulina NN, Vorobiev AN. Analysis of antithrombotic therapy in atrial fibrillation in outpatient practice in Ryazan as part of a registry study of cardiovascular diseases. In the book: Kalinin RE, ed. Healthcare: education, science, innovations: materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation dedicated to the 70<sup>th</sup> anniversary of the Pavlov Ryazan State Medical University. Ryazan, 2013: 333-335.*
7. 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.
8. Добрынина Н.В. Что мы знаем о кандесартане: возможности клинического применения. *Consilium Medicum*, 2016, 5: 67-69. / Dobrylina NV. What we know about candesartan: potential of clinical administration. *Consilium Medicum*, 2016, 5: 67-69.
9. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eurpace*, 2015, 17(10):1467-1507.
10. Kamm JA. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation: current issues and future strategy. *Cardiology*, 2014, 2: 14-25.
11. 2012 focused update ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur. Heart J*, 2012, 33: 2719-2747.
12. Хорев Н.Г., Момот А.П., Залозный Д.А. Новые оральные антикоагулянты (обзор литературы). *Фарматека*, 2010, 18/19: 20-26. / Khorev NG, Momot AP, Zalozny DA. New oral anticoagulants (literature review). *Farmateka*, 2010, 18/19: 20-26.
13. Hart RGM, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med*, 2007, 146: 857-867.
14. Connolly S, Pogue G, Hart R et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2006, 367: 1903-1912.
15. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Троицкая Е.А. Проблема приверженности к антикоагулянтной терапии и пути ее решения. *Кардиология*, 2016, 56: 71-78. / Kobalava ZhD, Villevalde SV, Troitskaya EA. The problem of adherence to anticoagulant therapy and ways to its solution. *Kardiologiya*, 2016, 56: 71-78.
16. Долгова Е.Л., Соколов И.М., Шварц Ю.Г. Проблема выбора антикоагулянта для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. *Медицинский совет*, 2014, 12: 58-62. / Dolgova EL, Sokolov IM, Shvarts YuG. How to choose appropriate anticoagulant for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet*, 2014, 12: 58-62.
17. Angelli G, Buller H, Curto M et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med*, 2013, 369(9): 799-808.
18. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C. on behalf of AVERROUS Steering Committee and Investigators. Apixaban in Patient with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med*, 2011, 364(9): 2093-2104.
19. Grandt C, Alexander J, McMurrey J et al. Apixaban versus warfarin in patient with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*, 2011, 365: 981-992.
20. Переверзева К.Г., Воробьев А.Н., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Мосейчук К.А. Анализ тактики ведения пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий в реальной поликлинической практике. *Наука молодых – Eruditio Juvenium*, 2015, 1: 48-55. / Pereverzeva KG, Vorobiev AN, Moseychuk KA. Analysis of the management of patients with coronary heart disease and atrial fibrillation in real outpatient practice. *Nauka Molodykh – Eruditio Juvenium*, 2015, 1: 48-55.
21. Переверзева К.Г., Воробьев А.Н., Никулина Н.Н., Мосейчук К.А., Правкина Е.А., Якушин С.С. Особенности обследования пациентов с ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике по данным регистрового наблюдения. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*, 2014, 1: 90-96. / Pereverzeva KG, Vorobiev AN, Nikulina NN, Moseichuk KA, Pravkina EA, Yakushin SS. Features of the examination of patients with ischemic heart disease in outpatient practice according to observation in a registry study. *Rossiyskiy Mediko-biologicheskij Vestnik Im. Akademika I.P. Pavlova*, 2014, 1: 90-96.
22. Барбараш О.Л., Кашталп В.В. Подходы к рациональной антитромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом и неклапанной фибрилляцией предсердий (по материалам Европейского конгресса кардиологов 2014 г.). *Consilium medicum*, 2015, 5: 49-53. / Barbarash OL, Kashtalal VV. Approaches to rational antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome and non-valvular atrial fibrillation (based on the materials of the European Congress of Cardiology in 2014). *Consilium Medicum*, 2015, 5: 49-53.
23. Напалков Д.А., Соколова А.А. Антикоагулянтная терапия прямыми оральными антикоагулянтами за гранью клинических рекомендаций: сложный выбор клинициста и персонализированный подход к лечению. *Фарматека*, 2016, 13: 87-90. / Napalkov DA, Sokolova AA. Anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants beyond clinical guidelines: a complex choice of a clinician and a personalized approach to treatment. *Farmateka*, 2016, 13: 87-90.
24. Петров В.С. Результаты 5-летнего наблюдения за пациентами с ревматическими пороками сердца. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*, 2015, 3: 83-87. / Petrov VS. The results of a 5-year follow-up of patients with rheumatic heart disease. *Rossiyskiy Mediko-biologicheskij Vestnik Im. Akademika I.P. Pavlova*, 2015, 3: 83-87.
25. Vrijens B, Heidbuchel H. Non – vitamin K antagonist anticoagulants: considerations on once – vs. twice – daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Eurorpace*, 2015, 17(4): 514-523.
26. Renda G, De Katerina R. The new anticoagulants in atrial fibrillation: once daily or twice – daily? *Vascul. Pharmacol*, 2013, 59(3-4): 53-62.