

# Антикоагулянтная терапия для фибрилляции предсердий

К.м.н. Р.Е. Баталов, профессор И.В. Антонченко, профессор С.В. Попов

НИИ кардиологии СО РАМН, Томск

В лечении фибрилляции предсердий (ФП) используются две основных концепции – это контроль симптомов и снижение риска развития инсульта с применением антикоагулянтной терапии. С точки зрения безопасности, отсутствуют различия между пароксизмальной, персистирующей и постоянной ФП, все они связаны с эквивалентным повышением риска инсульта, что требует профилактики инсульта и тромбоемболий (ТЭ). Независимо от назначения антиаритмических препаратов для поддержания ритма или частоты должна использоваться терапия, направленная на предотвращение тромботических осложнений.

**Нередко первым симптомом ФП являются тромботические осложнения.** Чаще всего это ишемические инсульт и инфаркт миокарда, реже ТЭ легочной артерии и ишемические повреждения внутренних органов и конечностей. Наиболее частыми из тромботических осложнений выявляются ишемические инсульты и ТЭ легочной артерии. По данным Фремингемского исследования, количество ишемических инсультов у пациентов с ФП возрастает приблизительно в пять раз [1], а по данным Halperin J.L. et al., 15–20% случаев ишемического инсульта обусловлено наличием у больных ФП, причем развитие «немых» инфарктов мозга у 15% пациентов происходит на фоне ФП. В исследовании the Stroke Prevention in Non-rheumatic Atrial Fibrillation trial (**SPINAF**) около 15% неврологически асимптомных пациентов имели доказанный один или несколько немых мозговых инфарктов, а уже перенесенный инсульт увеличивает риск повторного инсульта на 12% в год [2,3]. Относительный риск развития сосудистых нарушений при ФП в среднем 1,5% в возрасте 50–59 лет и увеличивается до 30% в возрасте 80–89 лет [1]. Увеличение количества тромботических событий резко возрастает через 48 ч от начала ФП.

По данным крупных эпидемиологических исследований, наличие ФП в анамнезе повышает относительный риск инсульта в 6–18 раз по сравнению с пациентами, не имеющими ФП. В частности, нарушение мозгового кровообращения эмболического генеза ежегодно возникает у 5–6% больных с постоянной ФП, а абсолютный риск возникновения инсульта в среднем составляет 3–4% в год, но может увеличиваться более чем в 20 раз в зависимости от возраста пациента и сопутствующих заболеваний [4,5].

Данные, полученные по результатам клинических исследований по профилактике инсульта, подтверждают лидерство и эффективность **Варфарина** при высоком риске инсультов и ацетилсалициловой кислоты (АСК) как альтернативы при низком риске [5,6]. Несмотря на то, что антиагреганты и антикоагулянты

снижают количество случаев развития инсульта у пациентов с ФП, риск инсульта и кровотечений сохраняется [7]. Современные схемы стратификации риска инсульта различаются в основном в сложности и комбинации различных клинических и эхокардиографических параметров. Некоторые схемы напрямую базируются на количестве эпизодов сердечно-сосудистых событий, тогда как другие – на мнении экспертов. Однако практически все из них оценивают четыре основных параметра – возраст более 75 лет, инсульт или ТИА в анамнезе, гипертония и диабет. В 2007 г. рабочая группа по возникновению инсульта у пациентов с ФП опубликовала обзор, в котором, используя мультивариантный анализ, были выявлены восемь клинических показателей влияющих на возникновение инсульта [4]. Наиболее значимым оказалось наличие перенесенного инсульта или ТИА, которые изучались в пяти крупных исследованиях и увеличивали риск возникновения повторного инсульта в 2,5 раза, что составляет около 10% в год, при приеме АСК. Пациенты с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе имели относительно низкий (5,9% в год) риск возникновения повторного инсульта при отсутствии гипертонии и диабета [4]. Возраст пациента более 65 лет также является независимым фактором риска и увеличивается в 1,5 раза на каждые последующие 10 лет. Гипертония (повышение систолического давления более 160 мм рт.ст. в анамнезе) и диабет также являются независимыми критериями риска возникновения инсульта. Однако сердечная недостаточность, выявленная у 19–54% пациентов, вошедших в исследования, не проявила себя как независимый предиктор. Другим мощным независимым фактором риска оказалась систолическая дисфункция левого желудочка. Кроме того, женский пол является независимым предиктором инсульта и ТЭ [8]. Такие факторы, как ИБС, атеросклероз сонных и периферических сосудов, системно не изучались, несмотря на то, что они, несомненно, вносят значительный вклад в возникновение сосудистых катастроф у пациентов с ФП.

Современные рекомендации предлагают использовать шкалу риска CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (сердечная недостаточность, гипертония, возраст более 75 лет – два балла); диабет, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе – 2 балла; заболевания сосудов, возраст 65–74, женский пол), основанную на суммировании баллов и пришедшую на смену CHADS<sub>2</sub>. Два и более балла CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc соответствуют высокому риску и, соответственно, необходим прием оральных антикоагулянтов. Один балл – средний риск, и назначаются антикоагулянты или АСК, но предпочтительнее антикоагулянты [9]. При нулевом уровне – низком риске – можно

не использовать антитромботическую терапию, так как нет доказательств ее эффективности, а сохраняется возможная опасность кровотечения.

Проведенные крупные исследования доказали, что Варфарин снижает риск возникновения инсульта на 65–68% в сравнении с плацебо и на 32–47% в сравнении с АСК, при незначительном возрастании риска кровотечения (2,5–5 значительных кровотечения на 100 пациентов в год в сравнении с 1–2 для АСК) [10–12]. **В настоящее время рекомендуется использовать Варфарин у пациентов с высоким риском возникновения инсульта.** У пациентов со средним риском (отсутствие инсульта в анамнезе, а только с факторами риска) рекомендуется прием или Варфарина, или АСК.

Эффективность Варфарина в сравнении с плацебо для предотвращения инсульта (или в сочетании с тромбоемболическими событиями) у пациентов с ФП исследована в нескольких крупных рандомизированных плацебо–контролируемых исследованиях. Среди них Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulation Study (AFASAK) [13]; the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation trial group I (SPAF I) [14]; the Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation trial (CAFA) [15]; the European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) [16]; the Boston Area Anticoagulation trial for Atrial Fibrillation (BAATAF) [17]; и SPINAF [2]. Исследование EAFT было посвящено изучению вторичной профилактики и сравнению антикоагулянтов, АСК и плацебо у пациентов с ФП, которые за 3 мес. до включения в исследование имели транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или инсульт. Все другие исследования изучали первичную профилактику инсультов с незначительной частью вторичной профилактики (от 3% в исследовании BAATAF до 8% в SPINAF). Время наблюдения составило от 15,2 мес. до 2,3 лет, возраст от 67 до 74 лет. Варфарин как оральный антагонист витамина К (АВК) являлся препаратом выбора в исследованиях по первичной профилактике инсульта, тогда как в EAFT использовался фенпрокоумон и аценокумарол. Три исследования оценивали интенсивность антикоагуляции с использованием МНО, в то время как другие использовали протромбиновое время. Уровень МНО был от 1,4–2,8 в SPINAF до 2,0–4,5 в SPAF I. В исследованиях BAATAF и SPINAF протромбиновое время составило 1,2–1,5 (соответственно МНО 1,4–2,8), в SPAF I 1,3–1,8 (МНО – 2,0–4,5). Исследования AFASAK и SPINAF не включали пациентов с интермиттирующей ФП, которая была в других исследованиях, однако ее количество было незначительным.

Во всех рандомизированных исследованиях сравнивалась терапевтическая доза Варфарина с плацебо или контрольным препаратом. **Доказано значительное снижение количества сердечно–сосудистых событий при использовании терапевтической дозы Варфарина**, которое статистически достигало или превосходило плацебо или контрольный препарат во всех исследованиях за исключением CAFA, прекращенного досрочно. Кроме того, все исследования показали 30%–ное снижение риска смертности от всех причин у пациентов, принимавших АВК. Мета–анализ исследований показал, что у пациентов, принимавших терапевтическую дозу Варфарина, значительно (65%) снижались

риск возникновения ишемического инсульта или системных эмболий в сравнении с плацебо [12,18]. Годовой риск развития инсульта был 4,5% для контрольной группы и 1,4% в группе Варфарина, с абсолютным годовым снижением 1,4%. Эффективность Варфарина была доказана во всех исследованиях у всех подгрупп пациентов. У женщин Варфарин снизил риск развития инсульта на 84%, тогда как у мужчин – на 60%. В исследованиях AFASAK и CAFA, МНО во время инсульта составляло от 1 до 2,9 (11 из 13 пациентов имели МНО менее 1,5). Фактически преимущества Варфарина были выше, так как пациенты с возникшим инсультом либо не принимали антикоагулянты, либо доза была меньше необходимой.

Множество рандомизированных исследований показали, что АСК снижает риск инсульта на 22–36% [12]. В соответствии с рекомендациями АСК можно использовать у пациентов с низким риском инсульта (возраст менее 75 лет, без предыдущих тромбоемболий и без других дополнительных факторов – гипертония, диабет или сердечная недостаточность), а также при наличии противопоказаний для приема Варфарина [6]. Во всех исследованиях доза АСК варьировала от 50 до 1200 мг/сут., (в последних европейских рекомендациях доза АСК 75–100 мг), также отличались критерии включения и длительность периода наблюдения (1,2–4 года) [12]. В соответствии с мета–анализом, проведенным Hart et al., восемь исследований сравнивали антиагрегантную терапию с плацебо [13,14,16] (4876 участников, средний возраст 69 лет, 37% женщин, 29% имели в анамнезе инсульт или ТИА). Семь исследований которые включили 75% наблюдений, подвергли сравнению дозы АСК (от 25 мг 2 раза/сут. до 1300 мг/сут.) с плацебо или контрольным препаратом [12]. В течение наблюдения – 1,7 года на участника – средний уровень риска инсульта составил 4% в год в исследованиях посвященных первичной профилактике и 13% в год при вторичной профилактике инсультов у пациентов принимавших плацебо. Прием АСК при сравнении с плацебо у 3990 пациентов в семи исследованиях, был связан с незначительным уменьшением (19%) количества инсультов. Абсолютное снижение риска составило 0,8% в год для первичной профилактики и 2,5% для вторичной [12]. Прием АСК был связан с незначительным уменьшением неинвалидирующих (13%) и инвалидирующих (29%) [12]. Сравнительный анализ исследований AFASAK и SPAF показал отсутствие между ними статистической разницы, однако терапия АСК в исследованиях была различной. Исследование AFASAK не показало различий между тромбоемболическими событиями среди пациентов принимавшими АСК и плацебо [13], тогда как SPAF–I выявило статистически значимую (42%) разницу [14]. При комбинированном анализе обоих исследований АСК уменьшал риск инсульта на 36%. Вторичный анализ показал, что эффект от АСК наблюдался в основном среди пациентов с гипертонией, у которых частота инсульта снизилась на 59% [12]. Также в исследовании SPAF I АСК показал незначительную эффективность у пациентов старше 75 лет и не предотвращал у них рецидивы инсультов.

Так как пациенты с ФП обычно имеют сосудистые заболевания, эффект АСК на уменьшение количества

инсультов может быть просто эффектом АСК на атеросклеротические сосудистые заболевания.

Антикоагулянтная терапия Варфарином и другими АВК была сравнена с различными дозами АСК в девяти рандомизированных исследованиях (3647 участников) [13,16,19] с другими антиагрегантами в трех исследованиях (8101 участник) [20], с АСК в комбинации с низкой, фиксированной неэффективной дозой Варфарина в двух исследованиях (1385 участников) [19]. Для 12 исследований, которые сравнивали Варфарин с антикоагулянтами, из 1748 пациентов 462 имели инсульты в течение 1,5 лет. Средний возраст пациентов составил 70 лет, 38% женщины, 23% имели в анамнезе инсульт или ТИА. Средний уровень риска инсультов был 2,6% в год среди пациентов, принимавших антиагреганты, в девяти исследованиях, посвященных первичной профилактике, и 8% в год при вторичной профилактике [13].

На основании 12 сравнений соответствующей дозы Варфарина с антиагрегантами Варфарин показал значительное (37%) снижение риска возникновения инсультов [12]. Среди исследований самое большое **ACTIVE-W**; Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) [20] изучало 6706 пациентов, из которых 171 имел инсульты, антикоагулянтная терапия превосходила сочетание клопи-

догрела и АСК. Мета-анализ исследований по сравнению АСК в сочетании с низкими дозами Варфарина показал снижение относительного риска инсультов на 39%, а терапевтической дозы Варфарина – на 52% среди 11 963 пациентов [20].

В мета-анализе Hart et. al. небольшое количество инсультов ограничивало риск кровотечения с антикоагулянтами в сравнении с антиагрегантами. Риск интракраниального кровотечения удваивался при использовании терапевтических доз Варфарина в сравнении с АСК, однако абсолютный риск составил всего 0,2% в год [12].

Разработана простая схема определения риска кровотечения, которая позволяет помочь принять решение о начале антикоагулянтной терапии. **Шкала HAS-BLED** (гипертензия, нарушения функции печени/почек, инсульт, предыдущая история кровотечений, лабильный МНО, возраст, употребление наркотиков/алкоголя) основана на суммировании одного балла за каждый пункт. Три и более баллов соответствуют высокому риску кровотечения, когда необходимо обратить внимание на возможность кровотечения при использовании оральных антикоагулянтов или АСК.

Рандомизированное исследование Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged (**BAFTA**) Варфарина (МНО 2–3) против АСК (75 мг/сут.) у пожи-

лых пациентов (возраст более 75 лет) с ФП, в первичной профилактике осложнений включало 973 пациента (средний возраст 81,5 года, средний период наблюдения 2,7 года) [21]. Первичные конечные точки (фатальный или инвалидизирующий инсульт (ишемический или геморрагический), внутричерепное кровоизлияние или клинически значимые артериальные эмболии) наблюдались в 1,8% случаев в год при приеме Варфарина в сравнении с 3,8% при приеме АСК. Риск кровоизлияния был одинаков в обеих группах, потому что АСК менее эффективен в предотвращении инсульта у пожилых пациентов с ФП и не безопаснее, чем Варфарин [21].

Однако несмотря на наличие проведенных крупных исследований и разработанных рекомендаций применение антикоагулянтов неоправданно низкое. Причиной этого служит недопонимание ситуации и возможных последствий. Так, в исследовании Pisters et al. показано, что большинство пациентов с наличием ФП были госпитализированы с ишемическим инсультом, потому что им не была предписана адекватная антитромботическая терапия, 51% пациентов имели показания к приему Варфарина, однако не принимали его. Более того, как минимум 10% пациентов были выписаны с недостаточной профилактикой инсультов. Анализ показал, что соблюдение рекомендаций предотвращает развитие ишемических инсультов только на 22%. К сожалению, это отражает состояние дел у данной когорты пациентов во всем мире. Дополнительный анализ выявил, что факторы, ведущие к малому использованию антикоагулянтной терапии, можно разделить на две группы. К первой можно отнести факторы, зависящие от состояния пациента – пожилой возраст и почечная недостаточность, которые общеизвестны как способствующие высокому риску кровоизлияния [9,19]. Ко второй относятся факторы, напрямую зависящие от мнения врача. Пожилым пациентам, имеющим фактор риска – возраст, антикоагулянты назначаются реже. Кроме того, форма ФП (постоянная или непостоянная), а также продолжительность аритмического анамнеза не должны влиять на решение назначения антикоагулянтов при наличии факторов риска инсульта. Однако нередко при наличии пароксизмальной ФП и факторов риска антикоагулянты не назначаются, тогда как используются при постоянной ФП, без наличия факторов риска тромбоемболии, это результат ошибочного мнения того, что пароксизмальная ФП приводит к меньшим эмболическим событиям [19].

Взаимодействие АВК с многими продуктами и препаратами, требующее частое мониторирование анализов крови ограничивает применение АВК в клинической практике. Новые антикоагулянты постепенно вводятся в клиническую практику, некоторые из них находятся на стадии доработки или крупных исследований. Эти новые препараты имеют две основные цели в каскаде коагуляции – прямое ингибирование тромбина (фактор IIa) или фактора Ха. Прямые ингибиторы тромбина исследованы для профилактики инсульта в исследованиях SPORTIF III и SPORTIF V, которые определили фиксированную дозу ксимелагатрана, соответ-

ствующую дозе Варфарина для профилактики инсульта без значительных различий в уровне кровоизлияния [22,23]. Из-за своей потенциальной гепатотоксичности было прекращено дальнейшее изучение ксимелагатрана в клинической практике. Крупное исследование RE-LY [24,25] оценивало две дозы дабигатрана в сравнении с Варфарином для профилактики инсультов у 18 113 пациентов с ФП. Пациенты были рандомизированы в группы на прием дабигатрана 110 мг дважды в сутки, 150 мг дважды в сутки или Варфарина (целевое значение МНО 2–3). Низкая доза дабигатрана показала эффективность не уступающей Варфарину с конечными точками для всех инсультов (ишемических и геморрагических) или системных эмболий, и количеством случаев 1,54% в год и 1,71% в год соответственно. Уровень значимых кровоизлияний у пациентов использовавших дабигатран в дозе 110 мг два раза в сутки, был 2,87% в год, что было значительно ниже чем у Варфарина (3,32% в год). При применении дабигатрана в дозе 150 мг два раза в день, количество инсультов и системных эмболий снизилось, а частота больших кровоизлияний (3,57% в год) была сопоставимой с Варфарином. Количество внутричерепных кровоизлияний было ниже у дабигатрана (от 0,23% до 0,32% в год), чем у Варфарина (0,76% в год), а также снижился уровень смертности от всех причин при применении дабигатрана в дозе 150 мг два раза в сутки (3,64%) в сравнении с Варфарином (4,13%). Применение дабигатрана не было связано с изменениями функции печени в сравнении с Варфарином, за исключением диспептических явлений при его приеме.

Среди сложностей в исследовании RE-LY оказалась оценка влияния открытого назначения Варфарина в сравнении с двумя дозами дабигатрана. Возможность гибкого дозирования может иметь пользу у пациентов с высоким риском кровоизлияния, а низкая дозировка будет устранять превосходство 150 мг дозы над Варфарином в предотвращении инсульта. Кроме того, доступные лаборатории не готовы определять антикоагулянтный эффект дабигатрана, несмотря на то что, протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время и тромбиновое время удлинится, а относительно короткое время периода полувыведения 12–17 часов и прием два раза в сутки может смягчать эти недостатки. Отсутствует антидот, несмотря на то что увеличение концентрации генераторов тромбина, таких как фактор VII может быть эффективна, а относительно низкая связываемость с белками делает выведение осуществимо с использованием гемодиализа [26]. Пациенты с хронической почечной недостаточностью (выше третьей стадии) исключались из исследования RE-LY. Пациенты принимавшие дабигатран имели более высокий уровень инфарктов миокарда, в сравнении с принимавшими Варфарин, что возможно отражает более высокую эффективность Варфарина в предотвращении коронарных событий, что предпочтительнее чем кардиотоксические эффекты ингибиторов тромбина. В итоге, цена коммерчески доступного дабигатрана выше, чем у Варфарина, а в сравнении соотношения стоимость–эффективность Варфарин без сомнения выигрывает. Кроме того, у дабигатрана нет за-

регистрованных показаний для лечения фибрилляций предсердий.

Фактор Ха – это притягательная цель. Некоторые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эддоксабан) находятся в стадии расширенных клинических исследований, а другие – в стадии наблюдения. Двойное слепое исследование ROCKET-AF оценило безопасность и эффективность приема ривароксабана 20 мг 2 раза/сут. в сравнении с адекватной дозой Варфарина у пациентов с ФП и высоким риском тромбозов [27]. Другой ингибитор фактора Ха, апиксабан, был исследован в исследованиях ARISTOTLE и AVERROES, сравнивших прием 5 мг 2 раза/сут. с адекватной дозой Варфарина и позже продемонстрировал превосходство этой дозы над АСК (81–325 мг/сут.) у пациентов не подходящих для терапии АВК [28]. Исследование AVERROES было прекращено досрочно, потому что апиксабан показал эффективность, превосходящую АСК, относительный риск инсульта или системных эмболий составил 0,46%, причем не было различий по частоте кровотечений в когорте пациентов с 2 баллами по CHADS2. Авторы сделали заключение, что апиксабан может использоваться у пациентов, не имеющих возможности принимать АВК.

Продолжается исследование ENGAGE AF TIMI-48 фактора Ха – эддоксабана. Изучается возможность применения у пациентов с ФП и повышенным риском инсультов этого препарата в различных дозировках в зависимости от функции почек в сравнении с Варфарином.

Остается определить, будет ли успешное восстановление и поддержание синусового ритма уменьшать риск инсульта до уровня, достаточного для устранения необходимости в приеме антикоагулянтов у пациентов с ФП. Исследования, сравнивающие различные стратегии контроля ритма против контроля частоты совместно с антикоагулянтами, в целом демонстрируют неуспешность снижения уровня инсультов или смертности. Антиаритмический препарат дронадарон снижает уровень госпитализации по сердечно-сосудистым причинам во всех случаях смертности в исследовании ATHENA у пациентов с ФП, а вторичный анализ показал снижение уровня инсультов в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо, что однако не было связано с успешным контролем ритма [29]. Продолжающееся исследование PALLAS исследует гипотезу, что подобные преимущества распространяются на пациентов с постоянной ФП.

### Литература

1. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. // *Stroke*. 1991. Vol. 22. P. 983–988.
2. Ezekowitz M.D., Bridgers S.L., James K.E., et al. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. P. 1406–1412.
3. Ezekowitz M.D., James K.E., Nazarian S.M., et al. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 2178–2182.
4. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. // *Neurology*. – 2007. Vol. 69. – P. 546–554.
5. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. P. 1901–10.

6. Singer D.E., Dalen J.E., Fang M.C., et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th edition. // *Chest*. – 2008. Vol. 133. – P. S546–S592.
7. Gage B.F., Yan Y., Milligan P.E., et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). // *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 151. – P. 713–719.
8. Wang T.J., Massaro J.M., Levy D., et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290. P. 1049–1056.
9. Gorin L., Fauchier L., Nonin E., et al. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score 1. // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 103. P. 683–5.
10. Aguilar M.I., Hart R., Pearce L.A. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – P. 1399–1400.
11. van Walraven C., Hart R.G., Singer D.E., et al. Oral anticoagulants vs. aspirin in nonvalvular atrial fibrillation. An individual patient meta-analysis. // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. – P. 2441–2448.
12. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. // *Ann. Intern. Med.* – 2007. Vol. 146. – P. 857–67.
13. Petersen P., Boysen G., Godtfredsen J., et al. Placebo controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. // *Lancet*. – 1989. – Vol. 1. – P. 175–179.
14. Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. // *Circulation*. – 1991. – Vol. 84. – P. 527–539.
15. Connolly S.J., Laupacis A., Gent M., et al. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1991. – Vol. 18. – P. 349–355.
16. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. // *Lancet*. – 1993. – Vol. 342. – P. 1255–1262.
17. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – P. 1505–1511.
18. Lip G.Y., Edwards S.J. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. // *Thromb. Res.* – 2006. – Vol. 118. – P. 321–333.
19. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. // *Lancet*. – 1994. – Vol. 343. P. 687–691.
20. ACTIVE Writing Group; on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – P. 1903–1912.
21. Mant J., Hobbs F.D.R., Fletcher K., et al.; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomized controlled trial. // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 493–503.
22. Olsson S.B.; Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 1691–1698.
23. Albers G.W., Diener H.C., Frison L., et al.: Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293. – P. 690–698.
24. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1139–1151.
25. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al.: Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 975–983.
26. van Ryn J., Stangier J., Haertter S., et al.: Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 103. – P. 1116–1127.
27. ROCKET AF Study Investigators. rivaroxaban—once daily, oral, direct factor xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. // *Am. Heart J.* – 2010. – Vol. 159. – P. 340–347.
28. Lopes R.D., Alexander J.H., Al-Khatib S.M., et al.: Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. // *Am. Heart J.* – 2010. – Vol. 159. – P. 331–339.
29. Connolly S.J., Crijns H.J., Torp-Pederson C., et al.: Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – P. 1174–1180.