

Проблемы выбора антикоагулянта для вторичной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Гусев В. В.^{1,2,3}, Львова О. А.^{2,3}, Шамалов Н. А.⁴

¹ГАУЗ СО Центральная городская клиническая больница № 23, Екатеринбург; ²ФГАОВ Уральный федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург; ³ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург; ⁴Институт цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия

Статья посвящена актуальной проблеме профилактики ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Доказано, что ишемический инсульт на фоне этой патологии является наиболее тяжелым в плане развития стойких двигательных и речевых нарушений, потери независимости. Особую проблему с этой точки зрения представляют, так называемые, пожилые «хрупкие» пациенты, а также пациенты с нарушением глотания и сниженной комплаентностью. Наиболее известные клинические исследования, посвященные проблеме вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта — RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE. По результатам субанализов в этих рандомизированных контролируемых исследованиях прямые пероральные антикоагулянты продемонстрировали благоприятный профиль эффективности у пациентов с ФП и перенесенным инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе, однако степень изученности каждого из них оставалась разной. Продemonстрирован ряд преимуществ препарата ривароксабан в системе первичной и вторичной профи-

лактики инсульта у пациентов с ФП, включая пожилых и пациентов с когнитивными нарушениями и нарушениями глотания.

Ключевые слова: ишемический инсульт, фибрилляция предсердий, вторичная профилактика, прямые пероральные антикоагулянты.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке АО «Байер» (PP-M_RIV-RU-0058-1).

Поступила 05/09-2021

Рецензия получена 11/09-2021

Принята к публикации 15/09-2021



Для цитирования: Гусев В. В., Львова О. А., Шамалов Н. А. Проблемы выбора антикоагулянта для вторичной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):3044. doi:10.15829/1728-8800-2021-3044

Problems of selecting an anticoagulant for secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation

Gusev V. V.^{1,2,3}, Lvova O. A.^{2,3}, Shamalov N. A.⁴

¹Central City Clinical Hospital № 23, Yekaterinburg; ²Ural Federal University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin, Yekaterinburg;

³Ural State Medical University, Yekaterinburg; ⁴Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

The article describes the urgent problem of ischemic stroke prevention in patients with atrial fibrillation. It is proved that ischemic stroke in combination with AF is the most severe in terms of developing stable motor and speech disorders and disability. The frail older patients, as well as patients with swallowing disorders and reduced medical adherence present a special problem from this point of view. The most famous clinical studies on secondary prevention of cardioembolic stroke are RE-LY, ROCKET-AF, and ARISTOTLE. Based on subanalyses of randomized controlled trials, direct oral anticoagulants demonstrated a favorable efficacy profile in patients with atrial fibrillation and stroke/transient ischemic attack, but the level of knowledge on each of them remained different. A number of advantages of rivaroxaban for primary and secondary prevention of stroke in patients with atrial fibrillation, including the elderly and patients with cognitive impairments and swallowing disorders, have been demonstrated.

Keywords: ischemic stroke, atrial fibrillation, secondary prevention, direct oral anticoagulants.

Relationships and Activities. This publication was supported by AO Bayer (PP-M_RIV-RU-0058-1).

Gusev V. V. ORCID: 0000-0003-2232-7074, Lvova O. A.* ORCID: 0000-0002-2280-3096, Shamalov N. A. ORCID: 0000-0001-6250-0762.

*Corresponding author:

olvova@bk.ru

Received: 05/09-2021

Revision Received: 11/09-2021

Accepted: 15/09-2021

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olvova@bk.ru

Тел.: +7 (922) 209-32-59

[Гусев В. В. — к.м.н., зав. неврологическим отделением, н.с. лаборатории нейротехнологии, доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, ORCID: 0000-0003-2232-7074, Львова О. А.* — д.м.н., доцент, ведущий инженер лаборатории нейротехнологии, с.н.с. лаборатории внутриутробного программирования ЦНИЛ, ORCID: 0000-0002-2280-3096, Шамалов Н. А. — д.м.н., профессор, Главный внештатный специалист невролог, директор Института цереброваскулярной патологии и инсульта, ORCID: 0000-0001-6250-0762].

For citation: Gusev V. V., Lvova O. A., Shamalov N. A. Problems of selecting an anticoagulant for secondary stroke prevention in pa-

tients with atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):3044. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3044

ABK — антагонисты витамина К, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, RR — относительный риск, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ESC — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов), ARISTOTLE — Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, RE-LY — The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, ROCKET-AF — The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation.

Фибрилляция предсердий (ФП) — самое распространенное нарушение ритма сердца, которое за последние годы стало выявляться чаще. Согласно обновленным рекомендациям по ФП Европейского общества кардиологов (ESC — European Society of Cardiology) частота ФП среди пациентов >55 лет составляет 1 из 3 [1], что может быть обусловлено большим количеством портативных регистрирующих устройств, которые позволяют зафиксировать эпизод нарушения ритма.

Одним из важных направлений терапии этих пациентов является профилактика тромбоэмболических осложнений, прежде всего — ишемического инсульта.

Известно, что до 20-30% ишемических инсультов развиваются на фоне ФП — кардиоэмболический патогенетический вариант инсульта согласно классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [2]. У пациентов с ишемическим инсультом наличие ФП становится предиктором развития стойких двигательных и речевых расстройств, нарушений сознания; риск развития инвалидности после инсульта у пациентов с ФП увеличивается на 43%, а каждый третий пациент с ФП умирает в течение 3 мес. после инсульта [3]. Такие инсульты протекают с повышенным риском раннего рецидивирования в течение 48 ч — 2 нед. [4-7] или геморрагической трансформации [8], особенно в первые дни после обширного повреждения и реперфузионной терапии [9, 10].

Современная тактика ведения пациента с ФП подразумевает индивидуальный подход к выбору терапии, который включает не только назначение антикоагулянтов для профилактики инсульта и контроль симптомов заболевания, но также оценку и коррекцию сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний, тяжесть которых может влиять на выбор препарата [1].

Основная цель назначения антикоагулянтов пациентам с ФП, уже перенесшим острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), — защитить их от повторного ишемического события даже при наличии высокого риска кровотечений, при условии отсутствия абсолютных противопоказаний, тщательного выявления и коррекции модифицируемых факторов риска [1].

Уже в течение нескольких лет в терапии пациентов с ФП (при отсутствии механических протезов клапанов или митрального стеноза) эксперты Европейских, Американских и Российских кардио-

логических сообществ отдают предпочтение прямым пероральным антикоагулянтам (ПОАК) перед антагонистами витамина К (ABK) [1, 11, 12].

В основные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) современных ПОАК были включены пациенты с ФП и инсультом/транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе, однако их количество различалось. Так, в исследовании RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) были включены 3623 пациента с ФП и инсультом в анамнезе (20% от всех включенных в исследование), в ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) — 3436 (19%), в ROCKET-AF (The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) — 7468 (52%) [13-15].

По данным анализа подгрупп пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе исследования RE-LY, частота инсульта или системной эмболии составила 2,78% в год в группе пациентов, принимавших ABK, в сравнении с 2,32% (относительный риск (RR) 0,84, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,58-1,20) у пациентов, принимавших дабигатран 110 мг, и 2,07% у пациентов, принимавших дабигатран 150 мг (RR 0,75, 95% ДИ: 0,52-1,08) [13].

По данным анализа подгрупп пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе исследования ARISTOTLE, частота инсульта/системной эмболии составила 2,46 на 100 пациенто-лет в группе апиксабана и 3,24 на 100 пациенто-лет в группе варфарина (отношение рисков (ОР) 0,76, 95% ДИ: 0,56-1,03) [14].

Анализ подгрупп пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе исследования ROCKET-AF продемонстрировал частоту инсульта/системной эмболии у пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе 2,79% на 100 пациенто-лет среди пациентов, получавших терапию ривароксабаном, и 2,96% на 100 пациенто-лет, получавших ABK (ОР 0,94, 95% ДИ: 0,77-1,16) [15].

Таким образом, по результатам подгрупповых анализов РКИ все ПОАК продемонстрировали благоприятный профиль эффективности в сравнении с ABK у пациентов с ФП и перенесенным инсультом/ТИА в анамнезе, однако степень изученности каждого из ПОАК оставалась разной.

Особую сложность при решении вопроса выбора антикоагулянтной терапии пациентам с ФП представляют больные пожилого возраста (>80 лет). С одной стороны — количество этих пациентов, вклю-

ченных в РКИ, было относительно небольшим — 13, 17 и 18% в исследованиях ARISTOTLE, RE-LY и ROCKET-AF, соответственно [16–18]. С другой стороны, эти пациенты всегда вызывают опасения в связи с высоким риском развития кровотечения. Данные из хорошо спланированных исследований реальной клинической практики дополнили результаты РКИ по возрастным пациентам. Так, по результатам проспективного исследования SAFIR AC (проспективное многоцентровое исследование показателей безопасности и эффективности Ксарелто® в сравнении с АВК у гериатрических пациентов с ФП), в котором пациенты групп сравнения были сбалансированы по ряду ключевых характеристик в рамках модели регрессии Кокса, средний возраст участников составил 86 лет, а 23% включённых пациентов были старше 90 лет. В SAFIR AC было продемонстрировано, что при применении ривароксабана у гериатрических пациентов с ФП риск больших (ОР 0,5395% ДИ: 0,37–0,75), смертельных (ОР 0,42, 95% ДИ: 0,18–0,99) и внутримозговых (ОР 0,38, 95% ДИ: 0,18–0,82) кровотечений был значимо ниже по сравнению с АВК [19]. Эти данные дополняют профиль безопасности применения ривароксабана у пациентов старческого возраста.

Также по данным ретроспективного анализа базы данных Optum Clinformatics среди пациентов с ФП риск инсультов (ОР 0,81, 95% ДИ: 0,73–0,91), в т.ч. тяжелых (ОР 0,52, 95% ДИ: 0,33–0,82), и постинсультной смертности (ОР 0,80, 95% ДИ: 0,74–0,86) был ниже на терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином на 19, 48 и 20%, соответственно; результаты получены после балансировки групп сравнения с помощью метода propensity score matching [20]. По данным проспективного многоцентрового наблюдательного исследования у российских пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе применение ривароксабана обеспечило низкую частоту повторного инсульта и геморрагических осложнений, которые наблюдались у <1% пациентов [21]. Кроме того, по данным исследования реальной клинической практики REAFFIRM (Randomized Evaluation of Atrial Fibrillation Treatment with Focal Impulse and Rotor Modulation Guided Procedures), в котором сопоставлялись исходы у пациентов с ФП и перенесенным инсультом в анамнезе при применении разных ПОАК в сравнении с варфарином (базовые характеристики пациентов в группах сравнения уравнивались с помощью метода propensity score matching), только терапия ривароксабаном была связана со значимым снижением риска ишемического инсульта (на 52%) и комбинированной конечной точки, включавшей повторный инсульт и внутречерепные кровотечения (на 55%) [22]18. Таким образом, ривароксабан дает врачу возможность защитить пациентов пожилого и старческого возраста с ФП от повторного события и, возможно, смерти.

Вопрос о тактике возобновления антикоагулянтной терапии после перенесенного ОНМК яв-

ляется непростым, т.к. перенесенный инсульт/ТИА, с одной стороны, повышает риск развития повторной мозговой катастрофы у пациентов с ФП в 2,5 раза и риск смерти составляет 50% в течение первого года; а с другой, риск геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии повышается в 1,4 раза [23–25]. Применение в первые двое суток препаратов нефракционированного или низкомолекулярного гепарина или АВК после ишемического инсульта ассоциируется с повышенным риском внутречерепных кровоизлияний при отсутствии значительного влияния на риск рецидива ишемического инсульта [26], однако пациенты, возобновляющие и/или начинающие антикоагулянтную терапию с 4 по 14 сут. после инсульта, имеют меньшее количество ишемических событий, при отсутствии различий в геморрагических осложнениях в сравнении с пациентами, не получавшими антикоагулянтов [26].

Последние рекомендации ESC [1] говорят о сроке до 2 нед., в течение которого следует рассмотреть инициацию/возобновление антикоагулянтной терапии, в Американских рекомендациях 2019г ASA/ANA (American Stroke Association/American Heart Association) [11] — это 4–14 сут. после ишемической катастрофы. При этом в рекомендациях ASA/ANA (2019) и ESC (2020) есть указание на то, что в ходе проспективных открытых исследований только применение ривароксабана не сопровождалось развитием симптоматических геморрагических трансформаций спустя 7 сут. от старта антикоагулянтной терапии, начатой в соответствии с рекомендациями (4–14 сут.) у пациентов с ФП и острым ишемическим инсультом легкой и умеренной степени тяжести по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) <9 [27]. Российские рекомендации по ФП (2020), одобренные Минздравом России, сообщают о том, что длительность прерывания антикоагулянтов (от 1–3–12 сут.) рекомендуется определять решением мультидисциплинарного консилиума (врач-невролог, врач-кардиолог, специалист по нейровизуализации) на основе оценки риска повторного ишемического инсульта и кровотечения [12].

Назначая препарат пациенту, необходимо учитывать наличие у него сопутствующих заболеваний. По данным ретроспективного анализа Miao B, et al, у пациентов с ФП и ишемической болезнью сердца, заболеванием периферических артерий или инсультом/ТИА в анамнезе по мере увеличения суммы баллов по шкале оценки риска кровотечения у больных с ФП CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category) увеличивался не только риск инсульта, но и других сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. инфаркта миокарда (ИМ) [28]. По данным метаанализа, включившего в себя данные 4 регистрационных РКИ по применению ПОАК при ФП (n=6206), оказалось, что причи-

ной смерти у пациентов с ФП являются не столько инсульты или кровотечения (суммарная частота этих событий не превышает 12%), сколько осложнения заболеваний сердца (внезапная сердечная смерть/жизнеопасные нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность, ИМ), которые составили 46% от всех причин летальных исходов [29]. В серии метаанализов РКИ только терапия ривароксабаном ассоциировалась со значимым снижением риска ИМ/острого коронарного синдрома на 18-22% для широкого круга пациентов в отличие от других ПОАК [30-33]. Так, в одном из самых крупных метаанализов, включившем 138948 пациентов из 28 исследований ПОАК, было продемонстрировано снижение риска нестабильной стенокардии, ИМ или сердечной смерти на фоне терапии ривароксабаном на 22% (RR 0,78, 95% ДИ: 0,69-0,89, $p < 0,001$) в сравнении с терапией контроля. У пациентов, получавших терапию дабигатраном, риск нестабильной стенокардии, ИМ или сердечной смерти увеличивался на 30% (RR 1,30, 95% ДИ: 1,04-1,63, $p = 0,021$), а применение апиксабана не оказывало влияния на риск коронарных событий (RR 0,94, 95% ДИ: 0,82-1,07, $p = 0,333$) в сравнении с терапией контрольной группы [30].

Таким образом, по результатам проведенных исследований, ривароксабан показал благоприятный профиль эффективности в отношении профилактики как инсульта, так и коронарных событий у пациентов с ФП.

Еще одним заболеванием, которое следует учитывать при выборе антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, является хроническая болезнь почек с соответствующим снижением клиренса креатинина [34]. При этом наличие хронической болезни почек повышает риск инсульта у пациентов с ФП почти в 2 раза [35]. По данным нескольких исследований, риск снижения функции почек у пожилого пациента с ФП ниже на терапии ПОАК, чем на терапии варфарином [36, 37], что может быть обусловлено негативным действием последнего и его способностью вызывать кальцификацию артерий, в т.ч. почечных [38, 39]. Так, по данным ретроспективного исследования Yao X, et al. [36], при сопоставлении каждого ПОАК с варфарином (пациенты в когортах сравнения были уравнены по >60 базовым характеристикам с помощью метода IPTW) оказалось, что назначение ривароксабана было связано со снижением риска ухудшения фильтрационной функции почек (ОР 0,73, 95% ДИ: 0,62-0,87; $p < 0,001$), риска удвоения уровня креатинина (ОР 0,46, 95% ДИ: 0,28-0,75; $p < 0,01$) и риска острого повреждения почек (ОР 0,69, 95% ДИ: 0,57-0,84; $p < 0,001$) на 27, 54 и 31%, соответственно. Применение дабигатрана по сравнению с варфарином ассоциировалось с уменьшением риска ухудшения фильтрационной функции почек (ОР 0,72, 95% ДИ: 0,56-0,93; $p = 0,01$) и риска острого повреждения почек (ОР 0,55, 95% ДИ: 0,40-0,77; $p < 0,001$).

Статистически значимого снижения частоты неблагоприятных воздействий на функцию почек при применении апиксабана установлено не было. Эти данные нашли отражение в американских клинических рекомендациях по лечению ФП 2019г, которые указывают на возможное снижение риска почечных событий у пациентов с ФП на терапии ривароксабаном и дабигатраном в сравнении с варфарином [11].

Серьезный аспект лекарственной профилактики — приверженность терапии. Лишь при соблюдении высокой приверженности можно ожидать демонстрацию профиля эффективности и безопасности терапии. Говоря о ПОАК, приверженность к терапии является особенно важной, т.к. пропуск даже одной таблетки может быть критическим. У пациентов с ФП и инсультом в анамнезе дополнительным фактором снижения приверженности могут быть когнитивные нарушения. По различным данным, от 40 до 70% пациентов, перенесших инсульт, впоследствии сталкиваются с проблемами постинсультного когнитивного дефицита разной степени выраженности, что значительно ухудшает приверженность к назначенной терапии, и может привести к повторному, возможно смертельному, инсульту [40]. По данным исследования McHorney SA, et al., в котором исходы применения ПОАК в зависимости от приверженности были оценены в калибровочной модели на основе ретроспективного анализа данных по приверженности и частоте инсультов, ПОАК с однократным режимом дозирования способствовали дополнительному снижению прогнозируемого риска инсульта у пациентов с ФП на 34% по сравнению с ПОАК, которые принимаются дважды в день ($p < 0,05$) [41]. С другой стороны, рекомендации ESC 2020, отнесли деменцию к факторам геморрагического риска, т.к. пациенты могут принимать ошибочно лишние таблетки. В ряде руководств рекомендуется проводить оценку приверженности и оптимизировать соблюдение режима лечения пациентом [42] и предлагается ряд мер, направленных на улучшение приверженности, включающих однократный режим дозирования препарата, календарную упаковку, коробочки/контейнеры для таблеток, программы для смартфона, напоминающие об очередном приеме [43].

Помимо этого, препятствием к регулярному приему препаратов у постинсультных пациентов может стать затруднённое глотание: данное нарушение встречается более чем у половины пациентов даже спустя 6 мес. после инсульта [3, 44]. Небольшие размеры таблетки ривароксабана и возможность ее измельчения и смешивания с жидкой пищей могут значительно улучшить приверженность этой группы пациентов к терапии [44, 45]. Однократный режим дозирования, возможность измельчения и приема таблетки с пищей, а также календарный блистер ривароксабана может помочь врачу добиться правильного приема препарата пациентами с ФП

и перенесенным ОНМК, что является необходимым условием для надежной и бережной защиты их от повторного инсульта.

Таким образом, пациент с ФП, перенесший инсульт/ТИА, нуждается в индивидуальном подходе к терапии, который должен включать в себя назначение антикоагулянта для профилактики повторных событий, а также оценку и коррекцию сопутствующих заболеваний. Ривароксабан продемонстрировал высокие показатели эффективности в отношении первичной и вторичной профилактики инсульта у пациентов с ФП, включая пожилых и пациентов с когнитивными нарушениями и нарушениями глотания. Кроме того, ривароксабан обладает благо-

приятным кардиоваскулярным профилем, защищая от коронарных событий, в отличие от других ПОАК. Риск снижения функции почек у пожилого пациента с ФП может быть ниже на терапии ривароксабаном, чем на терапии варфарином. Календарная упаковка и однократный режим дозирования ривароксабаном могут помочь пациентам соблюдать рекомендации по лечению. Именно применение ривароксабана может обеспечить комплексный подход к защите пациента с ФП и инсультом в анамнезе.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке АО “Байер” (PP-M_RIV-RU-0058-1).

Литература/References

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021;42(5):546-7.
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35-41. doi:10.1161/01.str.24.1.35.
- Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke.* 2001;32(2):392-8. doi:10.1161/01.str.32.2.392.
- Saxena R, Lewis S, Berge E, et al. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke.* 2001;32(10):2333-7. doi:10.1161/hs1001.097093.
- Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke.* 1983;14(5):688-93.
- Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. *Heparin in Acute Embolic Stroke Trial.* *Lancet.* 2000;355(9211):1205-10. doi:10.1016/s0140-6736(00)02085-7.
- Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2007;38(2):423-30. doi:10.1161/01.STR.0000254600.92975.1f.
- von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, et al. The Heidelberg Bleeding Classification: Classification of Bleeding Events After Ischemic Stroke and Reperfusion Therapy. *Stroke.* 2015;46(10):2981-6. doi:10.1161/STROKEAHA.115.010049.
- Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke.* 2008;39(8):2249-56. doi:10.1161/STROKEAHA.107.510321.
- Kablau M, Kreisel SH, Sauer T, et al. Predictors and early outcome of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32(4):334-41. doi:10.1159/000331702.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019;140(2):e125-e151. doi:10.1161/CIR.0000000000000665. Erratum in: *Circulation.* 2019;140(6):e285.
- Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al; RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(12):1157-63. doi:10.1016/S1474-4422(10)70274-X. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2011;10(1):27.
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol.* 2012;11(6):503-11. doi:10.1016/S1474-4422(12)70092-3. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2012;11(12):1021.
- Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol.* 2012;11(4):315-22. doi:10.1016/S1474-4422(12)70042-X.
- Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2014;35(28):1864-72. doi:10.1093/eurheartj/ehu046.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123(21):2363-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.

18. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130(2):138-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
19. Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, et al. SAFIR study group. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107(17):1376-82. doi:10.1136/heartjnl-2020-317923.
20. Alberts M, Chen YW, Lin JH, et al. Risks of Stroke and Mortality in Atrial Fibrillation Patients Treated With Rivaroxaban and Warfarin. *Stroke*. 2020;51(2):549-55. doi:10.1161/STROKEAHA.119.025554.
21. Fonyakin AV, on behalf of the working group of researchers. Application Rivaroxaban for Secondary Stroke Prevention in Clinical Practice. Results of Russian Prospective, Multicenter, Observational Study NEURO-XAR. *Kardiologija*. 2016;56(4):49-53. (In Russ.) Фоныкин А.В. от имени рабочей группы исследователей. Применение ривароксабана для вторичной профилактики инсульта в реальной клинической практике. Результаты российского проспективного многоцентрового наблюдательного исследования Neuro-Xar. *Кардиология*. 2016;56(4):49-53. doi:10.18565/cardio.2016.4.49-53.
22. Coleman CI, Peacock WF, Bunz TJ, Alberts MJ. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2017;48(8):2142-9. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017474.
23. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69(6):546-54. doi:10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d.
24. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36(6):1115-9. doi:10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a.
25. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):173-80. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.024.
26. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients with Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Effect of Anticoagulation and Its Timing: The RAF Study. *Stroke*. 2015;46(8):2175-82. doi:10.1161/STROKEAHA.115.008891.
27. Gioia LC, Kate M, Sivakumar L, et al. Early Rivaroxaban Use After Cardioembolic Stroke May Not Result in Hemorrhagic Transformation: A Prospective Magnetic Resonance Imaging Study. *Stroke*. 2016;47(7):1917-9. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013491.
28. Miao B, Hernandez AV, Roman YM, et al. Four-year incidence of major adverse cardiovascular events in patients with atherosclerosis and atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2020;43(5):524-31. doi:10.1002/clc.23344.
29. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández AI, et al. Causes of Death in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2508-21. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.944.
30. Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. doi:10.1136/bmjopen-2012-001592.
31. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(4):707-17. doi:10.1111/bcp.12376.
32. Tornyo A, Kehl D, D'Ascenzo F, Komócsi A. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Long-Term Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Treatment. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(5):483-94. doi:10.1016/j.pcad.2015.12.001.
33. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, et al. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coron Artery Dis*. 2013;24(8):628-35. doi:10.1097/MCA.0000000000000031.
34. Hawkins NM, Jhund PS, Pozzi A, et al. Severity of renal impairment in patients with heart failure and atrial fibrillation: implications for non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dose adjustment. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(9):1162-71. doi: 10.1002/ehfj.614.
35. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625-35. doi:10.1056/NEJMoa1105594. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012;367(23):2262.
36. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal Outcomes in Anti-coagulated Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(21):2621-32. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
37. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis. *Am J Med*. 2019;132(9):1078-83. doi:10.1016/j.amjmed.2019.04.013.
38. Zhang YT, Tang ZY. Research progress of warfarin-associated vascular calcification and its possible therapy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;63(1):76-82. doi:10.1097/FJC.0000000000000008.
39. Tantisattamo E, Han KH, O'Neill WC. Increased vascular calcification in patients receiving warfarin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(1):237-42. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304392.
40. Kovalenko EA, Bogolepova AN. Cognitive disorders preceding a stroke and their influence on therapy adherence. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):63-7. (In Russ.) Коваленко Е.А., Боголепова А.Н. Предшествующие инсульту когнитивные нарушения и их влияние на приверженность терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):63-7.
41. McHorney CA, Peterson ED, Ashton V, et al. Modeling the impact of real-world adherence to once-daily (QD) versus twice-daily (BID) non-vitamin K antagonist oral anticoagulants on stroke and major bleeding events among non-valvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(4):653-60. doi:10.1080/03007995.2018.1530205.
42. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
43. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-93. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
44. González-Fernández M, Ottenstein L, Atanelov L, Christian AB. Dysphagia after Stroke: an Overview. *Curr Phys Med Rehabil Rep*. 2013;1(3):187-96. doi:10.1007/s40141-013-0017-y.
45. Instructions for the medical use of the drug Xarelto® 15/20 mg LP-001457. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457.