АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И БЛИЖАЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Я.П. Довгалевский, Л.Е. Кувшинова*, И.В. Грайфер, Н.В. Фурман, П.Я. Довгалевский

Саратовский Научно-исследовательский институт кардиологии. 410028, Саратов, Чернышевского ул., д. 141

Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: современные подходы и ближайшие перспективы
Я.П. Довгалевский, Л.Е. Кувшинова*, И.В. Грайфер, Н.В. Фурман, П.Я. Довгалевский
Саратовский Научно-исследовательский институт кардиологии. 410028, Саратов, Чернышевского ул., д. 141

Освещены современные данные и перспективы антитромботической терапии у больных фибрилляцией предсердий (ФП). Приведены данные последних отечественных и зарубежных рекомендаций по профилактике тромбоэмболических осложнений при ФП. Отдельно рассмотрены новые препараты для проведения оральной антикоагулянтной терапии, представлены сведения об их эффективности, безопасности и возможностях использования.
Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антитромботическая терапия, оральные антикоагулянты, дабигатран, ривароксабан, апиксабан.
РФК 2011;7(5):628–636

Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: recent approaches and near perspectives
Ya.P. Dovgalevskiy, L.E. Kuvshinova*, I.V. Graifer, N.V. Furman, P.Ya. Dovgalevskiy
Saratov Research Institute for Cardiology. Chernyshevskogo ul. 141, Saratov, 410028 Russia

Recent data and perspectives of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation (AF) are highlighted. The main statements of current Russian and international guidelines about thromboembolic events prevention in AF patients are presented. Special attention paid to new agents for oral anticoagulation therapy, last information about their efficacy, safety and potential of application.
Key words: atrial fibrillation, antithrombotic therapy, oral anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban.
Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):628–636

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): l.e.kuvshinova@gmail.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречающейся в клинической практике аритмией и обусловливает 1/3 госпитализаций по поводу нарушений сердечного ритма. Распространенность ее в общей популяции составляет 0,4% и увеличивается с возрастом [1-6].

Вклад ФП в увеличение смертности и инвалидности, прежде всего, является результатом ее осложнений: тромбоэмболических событий и развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). По данным Фремингемского исследования, при наблюдении в течение 38 лет ХСН диагностирована у 20,6% мужчин и 26% женщин с ФП, в отсутствии ФП сердечная недостаточность была выявлена, соответственно, у 3,2% и 2,9% больных, то есть в 6-8 раз реже [7].

Значение тромбоэмболий, возникающих по вине ФП, трудно переоценить. Ключевую роль среди них играет ишемический инсульт (ИИ), приводящий к стойкой нетрудоспособности и часто к летальному исходу. По данным Американской Ассоциации сердца, за 2011 г. ФП увеличивает риск развития инсульта в 5 раз среди всех возрастных групп по сравнению с общей популяцией [8-10]. Риск развития ИИ инсульта и системных эмболий не различается при постоянной, персистирующей или пароксизмальной ФП, поэтому форма ФП не учитывается при оценке индивидуального риска тромбоэмболических осложнений [11-13].

Существует также корреляция между наличием ФП и тяжестью нарушения мозгового кровообращения: известно, что ФП ассоциирована с тяжелыми ишемическими инсультами и чаще приводит к смерти [14-16]. Кроме того, ФП представляет собой значимый фактор риска возникновения повторных инсультов [17].

Механизмы тромбообразования при фибрилляции предсердий

В основе тромбоэмболических осложнений ФП лежит образование тромбов в полости левого предсердия, которое является результатом комплекса патофизиологических механизмов [18].

Дискоординированная контрактильная деятельность предсердий способствует стазу крови в полости левого предсердия и более всего в ушке левого предсердия (УЛП), где локализуются практически 90% образующихся тромбов [19]. На фоне ФП увеличивает-

Сведения об авторах:
Довгалевский Яков Павлович *– д.м.н., заведующий лабораторией атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Саратовского НИИ кардиологии*
Кувшинова Лидия Евгеньевна *– ординатор Саратовского НИИ кардиологии*
Грайфер Ирина Вячеславовна *– аспирант Саратовского НИИ кардиологии*
Фурман Николай Викторович *– к.м.н., заведующий лабораторией неотложной кардиологии Саратовского НИИ кардиологии*
Довгалевский Павел Яковлевич *– д.м.н., профессор, директор Саратовского НИИ кардиологии*

ся концентрация С-реактивного белка — маркера воспаления, повышается уровень D-димера, фибриногена (маркеров тромбообразования и гиперкоагуляции), уровень маркеров повреждения эндотелия (Р-селектин, фактор Виллебранда), активируются тромбоциты [13, 18,21-23].

Локальные факторы в виде снижения скорости кровотока в левом предсердии и в УЛП, с одной стороны, а также системная гиперкоагуляция, активация воспаления, эндотелиальная дисфункция, с другой, являются ведущими механизмами тромбообразования при ФП [18,24]. На этом фоне не вызывает сомнений необходимость проведения антитромботической терапии (АТТ) у пациентов с ФП, направленной на предупреждение тромбообразования, профилактику тромбоэмболических осложнений и, таким образом, на снижение риска ИИ.

Антитромботическая терапия

Антитромботическая терапия является одним из основных направлений терапии при ФП, согласно современным российским и зарубежным рекомендациям [1-3].

Гипокоагуляция, достигаемая применением антитромботических препаратов, сопряжена с риском геморрагических осложнений, поэтому при назначении АТТ тому или иному больному каждый раз необходимо руководствоваться соотношением риска развития побочных эффектов и пользы от ее проведения. На сегодняшний день АТТ назначается на основании оценки индивидуального риска развития ИИ и других тромбоэмболических событий с использованием различных шкал $CHADS_2$ и CHA_2DS_2-VASc [1,25,26].

Шкала $CHADS_2$ используется для первоначального определения риска ИИ. Если сумма баллов по шкале $CHADS_2 \geqslant 2$, то рекомендуется применение оральных антикоагулянтов (МНО 2,0-3,0). При $CHADS_2 < 2$ необходимо проводить оценку дополнительных факторов риска с использованием шкалы CHA_2DS_2-VASc (табл. 1).

Важно подчеркнуть, что при выборе тактики АТТ решающее значение придается индексу риска, а не форме ФП, так как риск инсульта у пациентов с разными формами ФП, как уже было отмечено ранее, не имеет достоверных отличий и определяется совокупностью факторов риска [11-13].

В арсенале средств длительной АТТ долгое время присутствовали ацетилсалициловая кислота (АСК) и антагонисты витамина К (АВК) — варфарин, аценокумарол, фенпрокумон, фенилин. В дальнейшем речь пойдет о варфарине как о наиболее часто применяемом препарате из группы АВК.

Эффективность антитромбоцитарных препаратов в профилактике ИИ у больных ФП изучалась в 8 рандомизированных исследованиях [1,27]. АСК сравнивали с плацебо или с отсутствием терапии, при этом использование АСК привело к недостоверному снижению частоты инсульта на 19%.

Таблица 1. Шкала CHA_2DS_2-VASc

Основные факторы риска	Клинически значимые неосновные факторы риска
• инсульт, ТИА или системная эмболия в анамнезе • возраст⩾75 лет	• сердечная недостаточность или умеренная/выраженная систолическая дисфункция левого желудочка (ФВ⩽40%) • артериальная гипертония • сахарный диабет • женский пол • возраст 65-74 года • заболевание сосудов*
Факторы риска	**Баллы**
Сердечная недостаточность/дисфункция ЛЖ	1
Артериальная гипертония	1
Возраст⩾75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт/ТИА/тромбоэмболия	2
Заболевание сосудов*	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1
Максимальное значение	9
Уровень риска	**Баллы**
Низкий риск	0
Средний риск	0-1
Высокий риск	⩾ 2

*Инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферических артерий, признаки атеросклеротической бляшки в аорте

По данным мета-анализа 4 рандомизированных исследований, в которых варфарин сравнивался с плацебо [AFASAK (1989), SPAF (1991), CAFA (1991), EAFT (1993)], варфарин на 64% эффективнее снижает частоту инсультов у больных ФП, повышая одновременно частоту кровотечений. В 9 рандомизированных исследованиях [AFASAK I (1989), AFASAK II (1998), SPAF II (1994), SIFA (1997), ACTIVE-W (2006), PATAF (1999), WASPO (2007), BAFTA (2007)], где сравнивались варфарин и антитромбоцитарные препараты, было продемонстрировано преимущество варфарина, который на 39% оказался эффективнее АСК в профилактике инсульта и системных эмболий при схожей частоте геморрагических осложнений [28].

Проводилось также сравнение варфарина и комбинации аспирина и клопидогрела – исследование ACTIVE-W (2006), включившее 6 706 пациентов, по результатам которого варфарин оказался на 40% эффективнее в профилактике ИИ при одинаковой частоте больших кровотечений [29].

Таким образом, в настоящее время именно АВК благодаря своей доказанной эффективности являются единственными в РФ препаратами, рекомендованными в качестве превентивной терапии ИИ у пациентов ФП высокого и среднего риска [3].

Пациентам с ФП, имеющим низкий риск развития инсульта, а также больным, имеющим противопоказания к назначению АВК, показано назначение АСК [3]. Что касается дозы АСК, в различных проведенных исследованиях она варьировала в значительных пределах – от 50 до 1300 мг/сут, однако в дозе менее 100 мг/сут терапия АСК сопровождалась меньшей частотой побочных эффектов и в том числе кровотечений, чем при применении более высоких доз. Учитывая, что АСК в дозе 75 мг/сут почти полностью ингибирует агрегацию тромбоцитов, а в дозе более 100 мг/сут (в ряде исследований 1 300 мг/сут) терапия АСК сопровождается увеличением частоты побочных эффектов, прежде всего кровотечений, ее рекомендуемая доза составляет 75-100 мг/сут [1,30].

Для определения риска кровотечений как ожидаемого побочного эффекта при применении антитромботических препаратов у больных ФП также разрабатывались различные шкалы [31]. В настоящее время разработан новый простой индекс риска кровотечений HAS-BLED: артериальная гипертония, нарушение функции почек/печени (по 1 баллу), инсульт, кровотечения в анамнезе или склонность к кровоточивости, лабильное МНО, возраст >65 лет, прием лекарственных препаратов/алкоголя (по 1 баллу) [32]. Если сумма баллов по шкале HAS-BLED⩾3, это свидетельствует о высоком риске кровотечения у данного больного. Вероятность кровотечения должна оцениваться у каждого больного, которому планируется назначение АТТ. Высокий риск требует особой осторожности и более частого наблюдения за пациентом, особенно в начале АТТ, когда вероятность геморрагических осложнений особенно велика [1].

Антагонисты витамина К

Антикоагулянтное действие АВК, в частности варфарина, реализуется за счет блокирования витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X) (рис.) [33]. Однако прием варфарина сопряжен с рядом трудностей в достижении адекватной степени гипокоагуляции. Варфарин обладает непредсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой вследствие как генетических особенностей пациентов (определяющих наличие резистентных и гиперчувствительных к варфарину больных), так и специфики его метаболизма (выраженное лекарственное и пищевое взаимодействие) [24,34,35]. АВК характеризуются длительным началом и окончанием действия, имеют узкое терапевтическое окно, балансирующее между неэффективностью в отношении предупреждения ИИ и других тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и повышенным риском геморрагических осложнений как

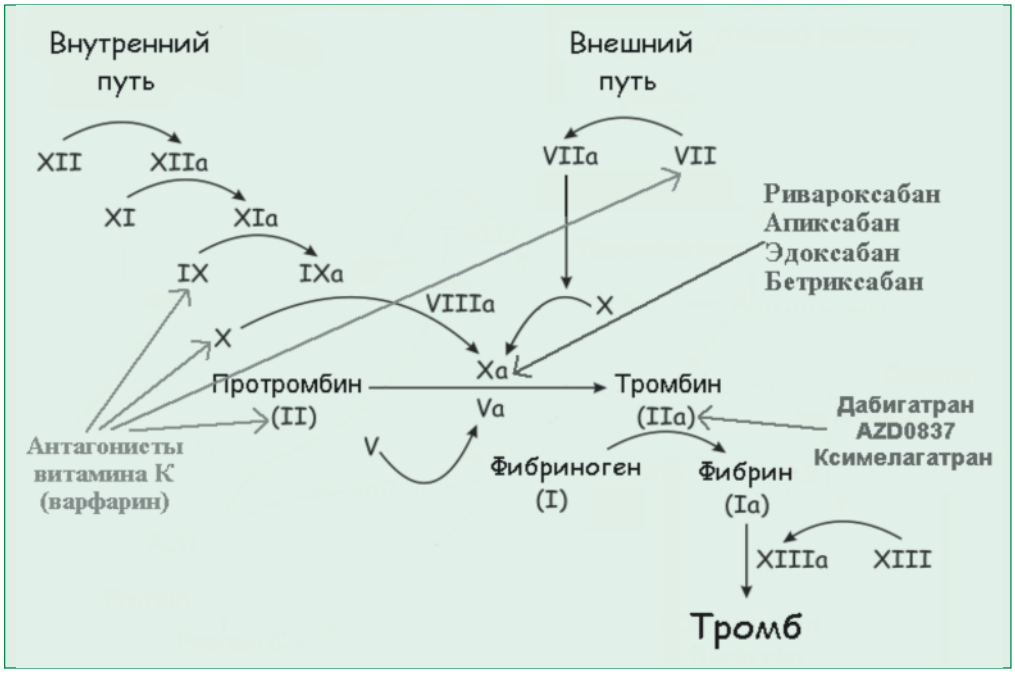

Рисунок. Механизмы действия новых пероральных антикоагулянтов

результата неадекватной гипокоагуляции. Ввиду этого эффективная и безопасная терапия варфарином требует регулярного мониторинга и коррекции дозы [13,33,36-38].

Для лабораторного контроля степени гипокоагуляции на фоне применения АВК используется унифицированный показатель — международное нормализованное отношение (МНО), — который представляет собой специально рассчитанный протромбиновый индекс [24]. Целевой диапазон МНО для больных неклапанной ФП независимо от возраста от 2,0 до 3,0 [1].

В уже упоминавшемся исследовании ACTIVE-W [29] было отражено преимущество варфарина, когда доля времени нахождения МНО в целевом диапазоне составляет более 65%. Это сложно достижимо даже при проведении крупных международных исследований, в которых затрачиваются большие усилия по контролю МНО и дозы варфарина — в реальной клинической практике в нашей стране добиться такого результата еще более затруднительно [39-41].

Для пациента мониторинг гипокоагуляции означает необходимость наблюдения у врача, компетентного в проведении терапии АВК. Однако отсутствие должной организации помощи больным, получающим терапию варфарином (отсутствие специализированных центров, не предусмотренное стандартами оказания медицинской помощи необходимое количество определений МНО при подборе дозы варфарина и контроле терапии), приводит к нерегулярным визитам ко врачу и большому временному разрыву между измерением МНО и коррекцией дозы препарата [42]. Все эти трудности при применении непрямых антикоагулянтов зачастую приводят к отказу больных от начала или продолжения лечения, а также к тому, что даже прием варфарина, но в условиях затруднительного мониторинга, сопряжен с неэффективной гипокоагуляцией и высоким риском геморрагических событий [38,43,44].

В качестве одного из способов оптимизации лабораторного контроля при применении АВК используется модель самостоятельного контроля МНО, когда пациент после соответствующей подготовки самостоятельно определяет МНО с помощью портативных коагулометров и самостоятельно корректирует дозу варфарина. По данным проведенных исследований, такой подход приводит к снижению риска смерти на 38%, а риска осложнений — на 90% по сравнению с теми больными, у которых используются другие методы контроля [24,45].

Закономерно, что ограничения и трудности применения АВК для пролонгированной антитромботической терапии стимулировали исследователей к поиску альтернативных антикоагулянтов, которые бы применялись перорально в фиксированных дозировках, имели бы предсказуемые фармакологические характеристики, низкое пищевое и лекарственное взаимодействие и не требовали, таким образом, постоянного регулярного лабораторного контроля [46,47].

Так как процесс коагуляции является каскадным и многокомпонентным, соответственно множеству возможных точек приложения и разрабатывались новые антикоагулянтные агенты. В противовес АВК, действующим сразу на комплекс факторов свертывания, новые антикоагулянты селективно блокируют активные формы отдельных факторов коагуляционного каскада (рис.) [24,46,47]. Однако наряду с разработкой препаратов, имеющих принципиально другой механизм действия, продолжаются и исследования новых представителей АВК (текарфарин) [48].

Среди многочисленных новых лекарственных веществ наиболее активно и успешно проводятся испытания ингибиторов Ха фактора (ксабанов) и прямых ингибиторов тромбина [46].

Прямые ингибиторы тромбина (фактора IIa)

Из названия этой новой группы антикоагулянтов видно, что такой точкой приложения в каскаде коагуляции для них стал ключевой фактор свертывания — тромбин. Тромбин завершает процесс образования тромба, превращая фибриноген в фибрин. Прямые ингибиторы тромбина селективно блокируют активность тромбина, предотвращая тромбообразование [24,49,50].

Первым препаратом из группы прямых ингибиторов тромбина для перорального приема стал ксимелагатран [51]. Ксимелагатран вступил в клиническую практику как средство профилактики венозных тромбоэмболий у больных после ортопедических операций. Позднее была продемонстрирована эффективность ксимелагатрана для профилактики ИИ у больных с неклапанной ФП: в исследовании SPORTIF III (2003) сравнивалась эффективность ксимелагатрана в фиксированной дозировке и варфарина в дозе, необходимой для поддержания МНО в диапазоне 2,0-3,0. Результаты исследования показали, что частота развития ИИ и системных тромбоэмболий, а также частота геморрагических осложнений в двух группах не имели значимых различий, что дало возможность считать применение ксимелагатрана для профилактики ТЭО у больных ФП весьма перспективным [52,53]. Однако выявленная в последующем гепатотоксичность ксимелагатрана, а также указания в некоторых из проведенных исследований на увеличение частоты неблагоприятных коронарных событий при приеме препарата стали причинами его отзыва с фармацевтического рынка [47,54,55].

Вторым препаратом группы прямых ингибиторов тромбина, явившимся достойной альтернативой вар-

фарину, стал дабигатран [53,56]. Дабигатран назначается перорально в виде пролекарства дабигатрана этексилата, который под действием циркулирующих в плазме эстераз быстро метаболизируется в активный дабигатран. Биодоступность дабигатрана примерно 6%, период полувыведения в среднем составляет 12-17 ч, максимальная концентрация препарата в плазме после приема внутрь достигается в течение 0,5-2 ч. Выделение дабигатрана осуществляется преимущественно почками (на 80%) [46,50,57].

Антикоагулянтный эффект дабигатрана имеет линейный дозозависимый обратимый характер, что позволяет добиться стабильной гипокоагуляции при назначении этого препарата в фиксированной дозировке, не требующей постоянной коррекции и рутинного лабораторного контроля. Препарат не метаболизируется с участием цитохромов CYP-450 и вследствие этого не имеет существенных лекарственных взаимодействий [35,58,59].

В 2009 г. опубликованы результаты крупного рандомизированного исследования RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), включавшего 18 113 больных ФП, в котором сравнивалась эффективность и безопасность АТТ дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза/день, дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза/день и варфарином в дозе, необходимой для поддержания МНО в целевом диапазоне от 2,0 до 3,0. Результаты исследования RE-LY показали, что дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут не уступал варфарину в профилактике ИИ и системных эмболий (1,69% в год в группе варфарина, 1,53% в год в группе дабигатрана), однако вызывал меньшее число геморрагических осложнений (2,71% в год для дабигатрана против 3,36% в год в группе варфарина), а в дозе 150 мг дважды/сут превосходил варфарин по эффективности (ИИ и системные эмболии 1,11% в год в группе дабигатрана), причем риск кровотечений в обеих группах не имел значимых различий [56].

Частота интра- и экстракраниальных кровотечений была меньше в обеих группах дабигатрана в сравнении с варфарином у пациентов в возрасте менее 75 лет, у больных старше 75 лет отмечено увеличение риска экстракраниальных кровотечений в обеих группах дабигатрана, при этом по частоте возникновения интракраниальных геморрагий достоверных различий не выявлено [60].

Важно отметить, что дабигатран в дозе 150 мг дважды/сут по сравнению с варфарином достоверно снижал риск смерти от всех причин. [56]. В дозе 150 мг 2 раза/сут дабигатран тем больше превосходил варфарин по эффективности в плане профилактики ИИ и системной эмболии, чем больше был риск развития ТЭО. Наиболее выраженное преимущество было отмечено среди пациентов высокого риска (3 и более баллов по шкале $CHADS_2$) [61].

При первоначальной обработке данных исследования RE-LY было отмечено увеличение частоты инфаркта миокарда (ИМ) в обеих группах дабигатрана. Однако в последующем проведенный анализ ЭКГ выявил 28 так называемых «немых» инфарктов миокарда, определяемых по появлению нового патологического зубца Q на ЭКГ. После включения в анализ дополнительных данных достоверных различий в частоте ИМ между группами дабигатрана и варфарина выявлено не было [62].

Предшествующее использование АВК не отразилось на эффективности дабигатрана в обеих исследуемых дозировках [63].

Представляет большой практический интерес применение дабигатрана у пациентов, подвергающихся кардиоверсии. В рамках исследования RE-LY было произведено 1 983 кардиоверсии у 1 270 пациентов. Чреспищеводная ЭХО-КГ перед проведением кардиоверсии была выполнена у 25,5% больных в группе, получающей дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут, у 24,1% в группе дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут и у 13,3% больных, получавших варфарин. Частота обнаружения тромбов в полостях сердца, успешность проведения кардиоверсии, а также частота развития ИИ в течение 30 дн после кардиоверсии достоверно не различались во всех трех группах пациентов. Эти данные свидетельствуют о сопоставимой эффективности дабигатрана с варфарином как антикоагулянта при проведении кардиоверсии [64].

Существенным преимуществом дабигатрана перед варфарином при проведении кардиоверсии является быстрое начало действия препарата [64].

Еще одно преимущество дабигатрана заключается в стабильности гипокоагуляционного эффекта, что особенно важно в течение первой нед после восстановления синусового ритма, когда риск тромбоэмболических событий особенно высок, а титрация дозы варфарина с целью достичь терапевтического МНО часто приходится именно на этот уязвимый период и ассоциирована с нестабильностью антитромботического эффекта варфарина. Терапевтическая концентрация дабигатрана в плазме достигается в пределах 2 ч после перорального приема, тогда как применение варфарина часто требует дополнительного введения парентеральных антикоагулянтов в качестве bridge-терапии, если МНО не находится в целевом диапазоне или если пациент не получал ранее АВК.

Из представленных данных можно сделать вывод, что дабигатран обладает доказанной эффективностью в профилактике ТЭО у больных ФП и имеет ряд существенных преимуществ перед АВК. Дабигатран был зарегистрирован в странах Европы, США, Японии и вошел в Американские и Европейские рекомендации по

лечению фибрилляции предсердий как альтернатива варфарину у больных, которым показана АТТ пероральными антикоагулянтами [1, 65].

Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества, пациентам с низким риском кровотечений по индексу HAS-BLED дабигатран возможно назначать в дозе 150 мг два раза/день, учитывая более высокую эффективность в профилактике ИИ и системных эмболий по сравнению с варфарином, более низкую частоту интракраниальных кровотечений и сходную частоту больших кровотечений. Пациентам с более высоким риском кровотечения (индекс HAS-BLED⩾3) дабигатран может быть назначен в дозе 110 мг два раза/день, учитывая соизмеримую с АВК эффективность и более низкую частоту геморрагических осложнений. Больным с одним клинически значимым неосновным фактором риска по шкале CHA_2DS_2-VASc может быть назначен дабигатран в дозе 110 мг два раза/день [1, 3].

Из двух исследуемых в RE-LY режимов приема дабигатрана в США FDA (Food and Drug Administration) одобрила использование только дозы дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. Причиной тому послужило мнение о большем значении необратимых последствий ИИ и системных эмболий, чем нефатальных экстракраниальных кровотечений [66]. FDA зарегистрировала также дозу дабигатрана 75 мг 2 раза/сут для больных с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин, исходя из данных о фармакологических характеристиках препарата, однако такой режим приема не изучался в клинических исследованиях [30,65].

В настоящее время продолжаются клинические испытания и других препаратов из группы прямых ингибиторов тромбина, в частности AZD0837 (II фаза), который также представляет собой пролекарство, применяется 1 раз/день и по полученным на данный момент результатам сопоставим по эффективности с варфарином, но имеет меньший риск геморрагических осложнений [67,68].

Пероральные прямые ингибиторы фактора Ха

Антикоагулянтный эффект препаратов этой группы достигается путем блокирования перехода протромбина в тромбин [24,69].

Наиболее активно исследуемыми среди них на данный момент являются ривароксабан, апиксабан и эдоксабан [46,59].

Ривароксабан является наиболее изученным препаратом этой группы. Его биодоступность составляет 80%, период полувыведения от 7 до 11 ч, имеет двойной путь выведения (печень, почки) [70].

В крупном исследовании ROCKET AF (2010) (Rivaroxaban Once-daily oral direct FXa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) [71] эффективность ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз/сут сравнивалась с эффективностью варфарина. В исследовании принимали участие 14 264 пациента с ФП. Результаты исследования показали, что ривароксабан в исследуемой дозе не уступает варфарину в дозе, корректируемой по МНО, а частота геморрагических осложнений в обеих группах не имеет статистически значимых различий. Не отмечено также и различий в частоте возникновения других побочных эффектов и развития ИМ. По результатам первых исследований было показано, что ривароксабан подавляет активность Ха фактора в течение 12 ч, и предполагался двукратный режим приема. Но затем было установлено, что образование тромбина остается подавленным в течение 24 ч после приема ривароксабана. Поэтому в клинических исследованиях III фазы ривароксабан применялся один раз/сут [72].

Апиксабан – еще один прямой селективный обратимый блокатор активированного фактора X. Период полувыведения апиксабана составляет 6-15 ч, большая часть его экскретируется с калом (около 70%), что позволяет использовать этот препарат у больных с почечной недостаточностью [46,73,74].

В недавно опубликованном сравнительном исследовании AVERROES (2011) [75] проводилась оценка эффективности антитромботической терапии АСК и апиксабаном. Больные с ФП, прекратившие принимать АВК или имеющие противопоказания к их назначению, были рандомизированы в две группы: группу АСК (81-324 мг/сут) и группу апиксабана (5 мг 2 раза/сут или 2,5 мг 2 раза/сут). Средний возраст пациентов составил 70 лет, средний риск ТЭО, оцененный по шкале $CHADS_2$, составил 2,1 в обеих группах. Исследование было завершено досрочно из-за очевидного преимущества апиксабана над аспирином.

В июне 2011 г. завершено клиническое исследование ARISTOTLE, включившее около 18 000 пациентов, посвященное сравнению эффективности апиксабана в дозе 5 мг дважды/сут со стандартной терапией АВК [76]. Согласно предварительным результатам исследования, апиксабан сопоставим по эффективности со стандартной терапией варфарином и его применение имеет схожую частоту больших кровотечений [77].

Эдоксабан – также прямой конкурентный ингибитор фактора Ха [69]. Быстро всасывается после приема внутрь, имеет биодоступность около 45%, период полувыведения 8-10 ч, преимущественно элиминируется почками [46]. В настоящее время проводится III фаза крупного рандомизированного двойного слепого исследования ENGAGE AF TIMI 48, посвященного сравнению двух доз эдоксабана (30 мг и 60 мг один раз/день) со стандартной терапией варфарином [78].

Таблица 2. Рекомендации по проведению АТТ в современных российских и зарубежных рекомендациях

Уровень риска	BHOK 2011 [3]		ESC 2010 [1]		ACC/AHA 2011 [2]	
	Характеристика	Рекомендации по АТТ	Характеристика	Рекомендации по АТТ	Характеристика	Рекомендации по АТТ
Низкий риск	Нет факторов риска 0 баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc	АСК 75-325 мг/сут или отсутствие АТТ. Предпочтительнее отсутствие АТТ	Нет факторов риска 0 баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc	АСК 75-325 мг/сут или отсутствие АТТ. Предпочтительнее отсутствие АТТ	Нет факторов риска	АСК 81-325 мг/сут
Средний риск	1 клинически значимый неосновной фактор риска; 1 балл по шкале CHA_2DS_2-VASc	Оральные антикоагулянты (варфарин: МНО 2,0-3,0; или дабигатран**: в дозе 150 мг 2 р/сут при индексе HAS-BLED 0-2, в дозе 110 мг 2 р/сут при индексе HAS-BLED ⩾ 3) или АСК 75-325 мг/сут. Предпочтительнее оральные антикоагулянты	1 клинически значимый неосновной фактор риска; 1 балл по шкале CHA_2DS_2-VASc	Оральные антикоагулянты (варфарин: МНО 2,0-3,0; или дабигатран**: в дозе 150 мг 2 р/сут при индексе HAS-BLED 0-2, в дозе 110 мг 2 р/сут при индексе HAS-BLED ⩾ 3) или АСК 75-325 мг/сут. Предпочтительнее оральные антикоагулянты	1 фактор среднего риска*	АСК 81-325 мг/сут или оральные антикоагулянты (варфарин: МНО 2,0-3,0, целевое 2,5 или дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут для пациентов с сохранной функцией почек или дабигатран в дозе 75 мг 2 р/сут при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин)
Высокий риск	1 основной фактор риска или ⩾ 2 клинически значимых неосновных фактора риска; ⩾ 2 балла по шкале CHA_2DS_2-VASc	Оральные антикоагулянты (варфарин: МНО 2,0-3,0 или дабигатран**: в дозе 150 мг 2 р/сут при индексе HAS-BLED 0-2, в дозе 110 мг 2 р/сут при индексе HAS-BLED ⩾ 3)	1 основной фактор риска или ⩾ 2 клинически значимых неосновных фактора риска; ⩾ 2 балла по шкале CHA_2DS_2-VASc	Оральные антикоагулянты (варфарин: МНО 2,0-3,0 или дабигатран**: в дозе 150 мг 2 р/сут при индексе HAS-BLED 0-2, в дозе 110 мг 2 р/сут при индексе HAS-BLED ⩾ 3)	Любой фактор высокого риска* или > 1 фактора среднего риска	Варфарин (МНО 2,0-3,0, целевое 2,5) или дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут для пациентов с сохранной функцией почек или дабигатран в дозе 75 мг 2 р/сут при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин)

*Менее изученные или менее значимые факторы риска: женский пол, возраст 65-74 года, ишемическая болезнь сердца, тиреотоксикоз
Факторы среднего риска: возраст⩾75 лет, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, фракция выброса ЛЖ⩽35% , сахарный диабет
Факторы высокого риска: инсульт, ТИА или эмболии в анамнезе; митральный стеноз; протезированный клапан сердца
** Если дабигатран будет зарегистрирован для профилактики инсульта у больных ФП

Среди прямых ингибиторов фактора Ха существуют также бетриксабан, разаксабан, эриксабан, LY-517717, TAK-442, YM-150, все они находятся на разных ступенях доклинических и клинических испытаний и на данный момент нет данных об эффективности их использования для профилактики ИИ и системных эмболий у больных с ФП [69,79-81].

Несмотря на многочисленные клинические испытания, на данный момент из всего многообразия вновь синтезированных препаратов пока только дабигатран включен в Американские и Европейские рекомендации по лечению фибрилляции предсердий. Нами были обобщены основные положения современных рекомендаций по проведению АТТ у больных ФП (табл. 2).

Учитывая большое количество трудностей при применении АВК, сложность или невозможность лабораторного контроля, лабильность МНО у многих больных, низкую приверженность лечению для большого количества пациентов был бы весьма удобен и полезен переход с терапии АВК на прием новых антикоагулянтов и, в частности, дабигатрана, так как, согласно результатам исследования RE-LY, дабигатран в дозе 150 мг дважды/сут превосходил по эффективности варфарин в профилактике инсульта и не вызывал при этом увеличения частоты геморрагических осложнений. Даже для пациентов, у которых регулярно осуществляется лабораторный контроль и показатели МНО стабильно находятся в целевом диапазоне, есть польза в переходе на применение дабигатрана, так как на фоне его приема возникает меньше внутричерепных кровотечений, чем при приеме варфарина [46].

Однако стоимость такого перехода от терапии АВК к использованию дабигатрана или других новых оральных антикоагулянтов достаточно высока. Несмотря на отсутствие затрат на постоянный лабораторный контроль, стоимость самого препарата значительно превысила расходы на ведение пациентов, получающих стандартную терапию АВК. Так, в США стоимость дабигатрана примерно в 20 раз превышает стоимость варфарина [46]. Однако недавно были опубликованы несколько исследований, в которых продемонстрировано преимущество дабигатрана по показателю затраты-эффективность перед варфарином. При высоком риске развития ИИ (индекс $CHADS_2$⩾3), при индексе $CHADS_2$⩾2

и сопутствующем высоком риске геморрагических осложнений, а также у больных с лабильным и неустойчивым МНО дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/день оказался экономически более выгодным, чем варфарин [82-84].

Заключение

Таким образом, за последние годы появился и доказал свою эффективность целый ряд новых оральных антикоагулянтов. Наибольшее значение среди них играют прямые ингибиторы тромбина и прямые ингибиторы Ха фактора, которые обладают совокупностью существенных преимуществ перед АВК, не требуют постоянного лабораторного контроля, имеют низкое лекарственное и пищевое взаимодействие, удобны в применении и существенно облегчают проведение длительной антитромботической терапии у больных ФП.

Литература

1. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace 2010;12:1360–1420.
2. Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011, 123:e269-e367.
3. National guidelines for diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2005; 4(4) suppl 1: 1-36. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4(4) приложение 1: 1-36).
4. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J 2006;27:949–953.
5. Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A. et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med 1995;155: 469–473.
6. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285:2370–2375.
7. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA 1994;271(11):840-844.
8. Veronique L.R., Alan S.G., Donald M.L.-J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics: 2011 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2011;123;e18-e209.
9. Hart R.G., Halperin J.L. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. Stroke 2001;32(3): 803-8.
10. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991;22:983–988.
11. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2010;31:967–975.
12. Hohnloser S.H., Pajitnev D., Pogue, J. et al. Incidence of Stroke in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation in Patients Taking Oral Anticoagulation or Combined Antiplatelet Therapy: An ACTIVE W Substudy. J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 50(22): 2156 – 2161.
13. Scholten M.F., Thornton A.S., Mekel J.M. et al. Anticoagulation in atrial fibrillation and flutter. Europace 2005;7(5):492-9.
14. Dulli D.A., Stanko H., Levine R.L. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. Neuroepidemiology 2003;22:118–123.
15. Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes M. et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. Stroke 1996;27:1760–1764.
16. Nieuwlaat R. et al. European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2005;26:2422-2434.
17. Penado S., Cano M., Acha O. et al. Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence. Am J Med 2003;114:206–210.
18. Watson T., Shantsila E., Lip G.Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. Lancet 2009;373:155–166.
19. Odell J.A., Blackshear J.L., Davies E. et al. Thoracoscopic obliteration of the left atrial appendage: potential for stroke reduction? Ann Thorac Surg 1996;61:565e9.
20. Cianfrocca C., Loricchio M.L., Pelliccia F. et al. C-reactive protein and left atrial appendage velocity are independent determinants of the risk of thrombogenesis in patients with atrial fibrillation. Int J Cardiol 2010;142(1):22-28.
21. Kumagai K., Fukunami M., Ohmori M. et al. Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation, J. Am. Coll. Cardiol. 1990;16:377-80.
22. Choudhury A., Chung I., Blann A.D. et al. Elevated platelet microparticle levels in nonvalvular atrial fibrillation: relationship to p-selectin and antithrombotic therapy. Chest 2007; 131: 809-815
23. Kamath S., Blann A.D., Chin B.S. et al. A study of platelet activation in atrial fibrillation and the effects of antithrombotic therapy. Eur Heart J 2002;23:1788-1795.
24. De Caterina R., Husted S., Wallentin L. et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. Eur Heart J. 2007;28(7):880-913.
25. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001;285:2864–2870.
26. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest 2010;137:263–272.
27. 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; 146(12): 857 - 867.
28. Andersen L.V., Vestergaard P., Deichgraeber P. et al. Warfarin for the prevention of systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a metaanalysis. Heart 2008 94: 1607-1613.
29. The ACTIVE Writing Group. 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 randomised controlled trial. Lancet 2006; 367(9526): 1903 - 1912.
30. Yavelov I.S., Moiseev S.V. Antithrombotic therapy in current treatment recommendations of atrial fibrillation. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2011;20(3), 64-74. Russian (Явелов И.С., Моисеев С.В. Антитромботическая терапия в современных рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий. Клиническая фармакология и терапия 2011;20(3), 64-74).
31. Gage B., Yan Y., Milligan P. et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). Am Heart J 2006;151(3):713-9.
32. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. Chest 2010;138(5):1093-100.
33. Ansell J., Hirsh J., Poller L. et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126:204S–233S.
34. Holbrook A.M., Pereira J.A., Labiris R. et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med 2005;165:1095–1106.
35. Gilyarov M.Yu., Sulimov V.A. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: old problems and new solutions. Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):84-88. Russian (Гиляров М.Ю., Сулимов В.А. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: старые проблемы и новые решения. РФК 2010; 6(1): 84-88).
36. Taggar J.S., Lip G.Y. Anticoagulation in atrial fibrillation: the trials and tribulations of keeping within therapeutic range. Curr Med Res Opin 2008;24:1455–1458.
37. Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:110S–112S.
38. Connolly S.J., Pogue J., Eikelboom J. et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. Circulation 2008;118:2029-37.
39. Baker W.L., Cios D.A., Sander S.D. et al. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. J Manag Care Pharm 2009; 15(3): 244-52.
40. The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009;360(20):2066-2078.
41. Gilyarov M.Yu., Sulimov V.A. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: new data and new horizons. Rational Pharmacother Cardiol 2011;7(1):75-81. Russian (Гиляров М.Ю., Сулимов В.А. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: новые данные и новые горизонты. РФК 2011;7(1):75-81).
42. Vavilova T.V., Vorob'eva Iu.K., Beliavskaia O.O., Bel'ko E.A. Models of organization of work with patients receiving warfarin for prevention of thromboembolic complications. Kardiologiia. 2011;51(4):79-83. Russian (Вавилова Т.В., Воробьева Ю.К., Белявская О.О. и др. Модели организации работы с больными, получающими варфарин для профилактики тромбоэмболических осложнений. Кардиология 2011; 4:79-83).
43. Birman-Deych E., Radford M.J., Nilasena D.S. et al. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. Stroke 2006;37:1070-4.
44. Hylek E.M., Evans-Molina C., Shea C. et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. Circulation 2007;115:2689-96.
45. Heneghan C., Alonso-Coello P., Garcia-Alamino J.M. et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2006 Feb 4;367:404-411.
45. Preobrazhenskiĭ D.V., Sidorenko B.A., Batyraliev T.A., Nekrasova N.I. Drug prevention of pulmonary embolism in orthopedic practice: traditional and novel approaches. Kardiologiia. 2011;51(5):62-9. Russian (Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А и др. Медикаментозная профилактика тромбоэмболии легочной артерии в ортопедической практике: традиционные и новые подходы. Кардиология 2011;5:62-69).

46. Steffel J., Braunwald E. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism. Eur Heart J. doi:10.1093/eurheartj/ehr052.
47. Turpie A.G. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2007;29:155-165.
48. Ellis D.J., Usman M.H., Milner P.G. et al. The first evaluation of a novel vitamin K antagonist, tecarfarin (ATI-5923), in patients with atrial fibrillation. Circulation 2009; 120:1029-1035.
49. Lee C.J., Ansell J.E. Direct Thrombin Inhibitors. Br J Clin Pharmacol. 2011; 1365-2125.
50. Di Nisio M., Middeldorp S., Buller H.R. Direct thrombin inhibitors. N Engl J Med 2005;353: 1028–1040.
51. Sarich T.C., Wolzt M., Eriksson U.G. et al. Effects of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, r-hirudin and enoxaparin on thrombin generation and platelet activation in healthy male subjects. J Am Coll Cardiol 2003;41:557-64.
52. Olsson S.B. 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;362:1691-1698.
53. Weitz J.I., Bates S.M. New anticoagulants. J Thromb Haemost 2005;3:1843–1853.
54. 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;29:690-698.
55. Fiessinger J.N., Huisman M.V., Davidson B.L. et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. JAMA 2005;293:681–689.
56. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. RE-LY Steering Committee and Investigators Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139–1151.
57. Stangier J., Rathgen K., Stahle H. et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. Br J Clin Pharmacol 2007;64:292–303.
58. Blech S., Ebner T., Ludwig-Schwellinger E. et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. Drug Metab Dispos 2008;36(2):386-99.
59. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J. 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.
60. Oldgren J., Alings M., Darius H. et al. Dabigatran versus warfarin in atrial fibrillation patients with low, moderate and high CHADS2 score: a RE-LY subgroup analysis. J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 55: A1. E2.
61. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med 2010;363:1875–1876.
62. Ezekowitz M.D., Wallentin L., Connolly S.J. et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naive and -experienced cohorts with atrial fibrillation. Circulation. 2010;122:2246-2253.
63. Nagarakanti R., Ezekowitz M.D., Oldgren J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. Circulation 2011; 123(2):131-6.
64. Wann L.S., Curtis A.B., Ellenbogen K.A. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2011;123(10):1144-50.
65. Beasley B.N., Unger E.F., Temple R. Anticoagulant options – why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. N Engl J Med. 2011;364:1788-1790.
66. Steffel J., Tanner F.C. Direct thrombin inhibitors in atrial fibrillation reloaded. Eur Heart J. 2009;30(23):2897-907.
67. Lip G.Y., Rasmussen L.H., Olsson S.B. et al. Oral direct thrombin inhibitor AZD0837 for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a randomized dose-guiding, safety, and tolerability study of four doses of AZD0837 vs. vitamin K antagonists. Eur Heart J. 2009;30: 2897–2907.
68. Hylek E.M. Therapeutic potential of oral factor Xa inhibitors. N Engl J Med. 2010;363:2559-61.
69. Perzborn E., Roehrig S., Straub A. et al. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30:376–381.
70. The Executive Steering Committee on behalf of the 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;159:340-347.
71. Moiseev V.S. Rivaroxaban – a new factor Xa inhibitor straight for oral administration. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2010, 19(4), 11-16. Russian (Моисеев В.С. Ривароксабан – новый прямой ингибитор фактора Ха для приема внутрь. Клиническая фармакология и терапия 2010, 19(4), 11-16).
72. Wong P.C., Crain E.J., Xin B. et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies. J Thromb Haemost 2008;6:820–829.
73. Raghavan N., Frost C.E., Yu Z. et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. Drug Metab Dispos 2009;37:74–81.
74. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011;364:806-17.
75. 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;159:331–339.
76. Bristol-Myers Squibb. Eliquis (apixaban) meets primary and key secondary endpoints in phase 3 ARISTOTLE study [press release]. June 22, 2011. Available at http://www.bms.com/news/press_releases/pages/default.aspx?RSSLink=http://www.businesswire.com/news/bms/20110622006923/en&t=634444126192849398. Date of access: 25.10.2011.
77. Ruff C.T., Giugliano R.P., Antman E.M. et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). Am Heart J 2010;160:635–641.
78. Turpie A.G., Bauer K.A., Davidson B.L. et al.; EXPERT Study Group. A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). J Thromb Haemost. 2009;101:68-76.
79. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? J Thromb Haemost 2007;5 (suppl 1):60-64.
80. Agnelli G., Haas S., Ginsberg J.S. et al. A phase II study of the oral factor Xa inhibitor LY517717 for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement. J Thromb Haemost. 2007;5:746-53.
81. Shah S.V., Gage B.F. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. Circulation 2011,123:2562-2570.
82. Freeman J.V., Zhu R.P., Owens D.K. et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2011;154:1-11.
83. Sorensen S.V., Kansal A.R., Connolly S. et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. Thromb Haemost. 2011;105:908-19.
84. Phase 2 Study of the Safety, Tolerability and Pilot Efficacy of Oral Factor Xa Inhibitor Betrixaban Compared to Warfarin (EXPLORE-Xa). Available on: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00742859. Date of access 25.10.2011.

Поступила 12.07.2011
Принята в печать 19.09.2011