

Фонякин А.В., Гераскина Л.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Мировая клиническая практика и персонифицированный выбор пероральной антикоагулянтной терапии при неклапанной фибрилляции предсердий

Возможности антитромботической терапии для профилактики тромбэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции (ФП) существенно расширились после разработки и внедрения в клиническую практику новых пероральных антикоагулянтов (ПОАК). Начало клинического применения данных средств открыло новую страницу пероральной антикоагулянтной терапии в профилактике тромбэмболических осложнений при ФП. Первым ПОАК, прошедшим клиническую регистрацию 6 лет назад, является дабигатран этексилат. После окончания исследования RE-LY на протяжении 6 лет клинического применения положительный профиль безопасности и эффективности дабигатрана подтвержден в реальной практике более чем у 250 тыс. пациентов почти в 100 странах мира. Показано, что только в группе дабигатрана 150 мг одновременно статистически значимо снижается как риск ишемического инсульта, так и внутричерепного и внутримозгового кровоизлияний, а также смерти по сравнению с варфарином. Частота больших кровотечений и всех кровотечений, потребовавших госпитализации, и инфаркта миокарда была сопоставима. Большие желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) чаще регистрировались при приеме дабигатрана, но изученная в исследовании RE-LY сниженная доза дабигатрана, которая представлена в Европе и России, позволяет использовать ее в группе с повышенным риском кровотечения.

Результаты исследования в системе Medicare показали, что лечение дабигатраном 150 мг снижает риск внутричерепных кровотечений на 40%, больших кровотечений на 33%, больших ЖКК на 39% по сравнению с ривароксабаном. Таким образом, дабигатран в реальной мировой практике демонстрирует благоприятное соотношение «польза/риск» и не требует дополнительных изменений в действующей инструкции и рекомендациях по его использованию.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; профилактика инсульта; оральные антикоагулянты.

Контакты: Андрей Викторович Фонякин; fonyakin@mail.ru

Для ссылки: Фонякин АВ, Гераскина ЛА. Мировая клиническая практика и персонифицированный выбор пероральной антикоагулянтной терапии при неклапанной фибрилляции предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):4–9.

Global clinical practice and personalized choices for oral anticoagulant therapy for non-valvular atrial fibrillation

Fonyakin A.V., Geraskina L.A.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367

The possibilities of antithrombotic therapy to prevent thromboembolic events in non-valvular atrial fibrillation (AF) have substantially expanded after the design and clinical introduction of direct oral anticoagulants (DOACs). The start of clinical use of these agents has opened a new page in oral anticoagulant therapy for the prevention of thromboembolic events in AF. Dabigatran etexilate is the first DOAC that underwent clinical trial registration 6 years ago. After completion of the RE-LY trial, the positive safety and efficacy profile of dabigatran has been confirmed over the last 6 years of its clinical use in actual practice in more than 250 thousand patients in nearly 100 countries around the world. The risk of ischemic stroke, intracranial and intracerebral hemorrhages, and death was shown to be simultaneously statistically significantly lower only in the dabigatran 150 mg group than in the warfarin group. The rate of major bleeding and all bleedings requiring hospitalization and that of myocardial infarction were comparable. Massive gastrointestinal bleeding (GIB) was more commonly recorded in the patients taking dabigatran; the RE-LY trial investigating the reduced dabigatran dose used in Europe and Russia has shown that it may be used in a group of patients at higher bleeding risk.

The results of the investigation in the Medicare system have indicated that treatment with dabigatran 150 mg versus rivaroxaban reduces the risk of intracranial hemorrhage by 40%, major hemorrhage by 33%, and massive GIB by 39%. Thus, dabigatran demonstrates a favorable benefit-risk ratio in real world practice and requires no additional modifications in the current instruction and recommendations for its use.

Keywords: atrial fibrillation; stroke prevention; oral anticoagulants.

Contact: Andrei Viktorovich Fonyakin; fonyakin@mail.ru

For reference: Fonyakin AV, Geraskina LA. Global clinical practice and personalized choices for oral anticoagulant therapy for non-valvular atrial fibrillation. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(4):4–9.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-4-9>

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца среди прочих аритмий, а также наиболее частой причиной кардиогенной церебральной эмболии [1, 2]. По совокупному риску ведущее значение в патогенезе кардиоэмболического инсульта имеет неклапанная ФП [3]. При этом инсульт на фоне ФП протекает с более выраженными неврологическими расстройствами и более высоким риском рецидивов, чем при синусовом ритме [4–6].

Многочисленные исследования по профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП доказали преимущество антагониста витамина К варфарина перед плацебо и ацетилсалициловой кислотой [7]. Результаты метаанализа, включившего более 28 тыс. больных, продемонстрировали, что варфарин приводит к снижению относительного риска (ОР) инсульта на 64% против плацебо, в то время как лечение аспирином сопровождается снижением риска только на 22% [3].

Возможности антитромботической терапии при неклапанной ФП существенно расширились с появлением новых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), которые представлены прямым ингибитором тромбина и ингибиторами Ха фактора свертывания крови. Эти препараты обладают сопоставимой эффективностью или даже преимуществом в предотвращении ишемического инсульта/системных эмболий и ассоциируются с более низким риском серьезных и фатальных кровотечений, чем варфарин. Стремительно возрастающей популярности ПОАК способствует также удобство приема препаратов в фиксированных дозах. В обновленных европейских рекомендациях 2016 г. по ведению больных с ФП указывается, что при неклапанной ФП препаратами выбора при инициации терапии являются ПОАК [2].

Первым ПОАК, доказавшим свою эффективность и безопасность в предотвращении тромбоэмболических осложнений и смертельных исходов при неклапанной ФП, явился селективный конкурентный прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат [8]. В исследование RE-LY, результаты которого послужили основой для клинической регистрации препарата, были включены пациенты с неклапанной ФП и дополнительными факторами риска инсульта, которым вслепую назначали дабигатран в фиксированных дозах (по 110 или 150 мг 2 раза в день) или открыто подбирали дозу варфарина, поддерживая международное нормализованное отношение в целевом диапазоне (2,0–3,0) [8]. Результаты исследования показали, что по сравнению с варфарином прием дабигатрана 110 мг 2 раза в день ассоциировался со сходной частотой инсульта и системных эмболий, но с более низкой частотой серьезных кровотечений. Применение дабигатрана 150 мг 2 раза в день по сравнению с варфарином сопровождалось более низкой частотой инсульта/системных эмболий. Отличием от других ПОАК было статистически значимое снижение риска ишемического инсульта на 24%, при этом частота всех кровотечений была

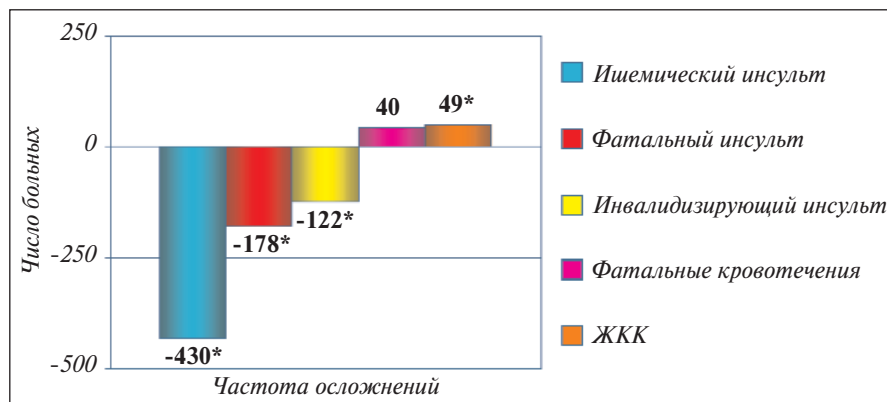


Рис. 1. Разница в частоте эмболических и геморрагических осложнений на 100 тыс. пациентов в год при назначении дабигатрана в дозе 150 мг по сравнению со 110 мг 2 раза в день (адаптировано из [8]).

* — различия достоверны

сопоставима. ОР геморрагического инсульта у больных, получавших обе дозы дабигатрана, был ниже в среднем на 74% по сравнению с группой варфарина.

Необходимо подчеркнуть принципиальную разницу в выборе дозы ПОАК в запланированных дизайнах рандомизированных сравнительных исследований с использованием дабигатрана (RE-LY), ривароксабана (ROCKET AF) и апиксабана (ARISTOTLE). В исследованиях ROCKET AF [9] и ARISTOTLE [10] сниженные дозы ривароксабана (15 мг/сут) и апиксабана (2,5 мг 2 раза в день) изначально в соответствии с дизайном должны были получать пациенты с умеренным уменьшением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 30–49 мл/мин (для ривароксабана, n=1474), пациенты 80 лет и старше, пациенты с массой тела ≤60 кг и уровнем креатинина плазмы крови ≥133 ммоль/л (для апиксабана, n=428).

Напротив, в исследовании RE-LY группы пациентов, принимающих дабигатран 150 и 110 мг 2 раза в день, были сопоставимы по всем учитываемым клиническим и лабораторным характеристикам [8]. Суммарная клиническая эффективность дабигатрана в дозе 150 мг оказалась существенно выше, чем в дозе 110 мг 2 раза в день: из расчета на 100 тыс. пролеченных больных удалось дополнительно предотвратить 430 случаев ишемического инсульта, из них 178 фатальных и 122 инвалидизирующих (рис. 1). При этом на 49 случаев чаще регистрировались желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) и на 40 случаев чаще — фатальные кровотечения. Однако различия в частоте фатальных кровотечений были статистически незначимы, а ЖКК не стали серьезной медицинской проблемой. Социальная и экономическая польза от назначения дабигатрана 150 мг 2 раза в день с учетом дополнительного увеличения числа больных, спасенных от ишемического инсульта, включая фатальные и инвалидизирующие случаи, при небольшом возрастании несущественных ЖКК была столь велика, что на практике сниженная доза дабигатрана не должна иметь широко применения. На основании приведенных расчетов в США была зарегистрирована для клинического применения только доза дабигатрана 150 мг 2 раза в день (цит. по [11]). И только для категории пациентов с СКФ 15–30 мл/мин рекомендовано применение дозы 75 мг 2 раза в день, несмотря на то, что данный режим терапии в рандомизированном исследовании протестирован не был.

По сравнению с варфарином	Инсульт/системные эмболии	Сердечно-сосудистая смертность	Большое кровотечение	ВЧК	Большое ЖКК
Дабигатран 150 мг (все возрастные группы)	35%	15%		59%	48%
Дабигатран 110 мг (все возрастные группы)			20%	70%	
Дабигатран 150 мг (<75 лет)	37%	26%	30%	57%	

Рис. 2. Эффективность и безопасность дабигатрана 150 мг 2 раза в день по сравнению с варфарином у пациентов моложе 75 лет.

*— $p < 0,05$ (адаптировано из [13])

Вместе с тем в рекомендациях была определена категория больных, которым следует назначать дабигатран 110 мг: это пациенты 80 лет и старше, а также (на усмотрение врача) 75–79 лет с высоким риском кровотечений [2, 12]. Правильность выбора сниженной дозы дабигатрана в зависимости от возраста была подтверждена дальнейшим анализом результатов исследования RE-LY [13]. Было выявлено, что у пациентов моложе 75 лет, получающих дабигатран 150 мг 2 раза в день, по сравнению с получающими варфарин отмечен более низкий риск ишемического инсульта, системных эмболий и внутричерепных кровотечений (ВЧК). Также зафиксированы более низкие сердечно-сосудистая смертность, частота больших кровотечений, сопоставимые показатели больших ЖКК, что развеивает мифы о небезопасности назначения дабигатрана в полной дозе (рис. 2).

В возрастной группе 75–79 лет также отмечен позитивный баланс эффективности и безопасности дабигатрана 150 мг 2 раза в день (см. рис. 2). Единственным фактором, заставляющим проявлять осторожность при назначении максимальной дозы дабигатрана у лиц 75 лет и старше, оказался более высокий риск ЖКК. Однако это не должно быть поводом для категорического отказа от назначения полной дозы препарата. У больных 75–79 лет коррекцию дозы следует проводить в зависимости от тяжести нарушений функции почек и ЖКК в анамнезе [14]. Вместе с тем после достижения 80-летнего возраста рекомендовано назначение сниженной дозы 110 мг 2 раза в сутки.

Результаты сравнительного анализа безопасности двух доз дабигатрана в зависимости от других характеристик, влияющих на всасывание и выведения препарата из организма, продемонстрировали отсутствие нарастания риска кровотечений при назначении полной дозы у больных с умеренным снижением СКФ и принимающих амиодарон. Более того, показано, что при умеренной почечной недостаточности (СКФ 30–50 мл/мин) коррекции дозы не требуется [15]. Согласно инструкции к препарату, присутствие таких факторов, как возраст 75–79 лет, СКФ 30–50 мл/мин, указание на ЖКК в анамнезе, ассоциируется с повышением риска кровотечения, поэтому у пациентов с одним или более из перечисленных факторов риска, по усмотрению врача, возможно снижение суточной дозы препарата до 110 мг 2 раза в сутки, но это не является обязательным. При одновременном применении с ингибиторами/субстратами Р-гликопротеина (амиодарон, хинидин, дигоксин), за исключением верапамила, коррекции дозы не требуется.

Заслуживает внимания ретроспективный анализ результатов исследования RE-LY с точки зрения соответствия назначенных доз рекомендациям, принятым позже, с учетом эффективности и безопасности лечения [11]. Установлено, что в соответствии с принятыми позже рекомендациями в исследовании RE-LY дабигатран 150 мг «правильно» получали 71,4% пациентов, а дабигатран 110 мг — только 28,6%. Вся группа «правильно» леченых составила 6004 пациентов. У пациентов, полу-

чавших «рекомендованное» лечение дабигатраном 150 мг, по сравнению с лечеными варфарином отмечены большая суммарная клиническая польза, более низкий риск инсульта и системных эмболий (на 26%), сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин (на 14%), больших кровотечений (на 15%), жизнеугрожающих (на 28%) и любых кровотечений. Частота ЖКК и инфаркта миокарда была сопоставима с таковой при лечении варфарином [11]. Таким образом, была подтверждена суммарная клиническая польза применения дабигатрана в дозе 150 мг.

Несомненный интерес представляет реальная практика применения ПОАК. В крупных популяционных исследованиях, включая регистры, данные страховой медицины, наблюдательные программы, вопросам результативности лечения ПОАК уделяется пристальное внимание. По мере накопления опыта и знаний становились все более отчетливыми клиническая эффективность и безопасность применения первого ПОАК дабигатрана, имеющего наиболее длительную практическую историю. Особого внимания заслуживает информация «Системы сообщений о частоте нежелательных побочных явлений» Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA), где с октября 2010 г. по декабрь 2011 г. фиксировали уведомления о ЖКК и ВЧК у больных с ФП, впервые начавших принимать дабигатран ($n=12\,182$) и варфарин ($n=120\,020$). Была зарегистрирована меньшая частота сообщений о ЖКК и ВЧК при лечении дабигатраном по сравнению с терапией варфарином [16, 17]. Это позволило сделать вывод, что применение дабигатрана в соответствии с рекомендациями способно принести существенную пользу при минимизации рисков геморрагических осложнений.

Одним из наиболее крупных независимых исследований FDA в системе Medicare стало динамическое обсервационное когортное изучение результатов приема ПОАК на основе информации об обращениях за страховой выплатой и административных данных. В рамках исследования, включившего более 134 тыс. новых пациентов 65 лет и старше с неклапанной ФП, ранее не имевших опыта приема ПОАК, проводилось сравнение частоты ишемического инсульта, ВЧК, больших ЖКК, острого инфаркта миокарда и смертности при лечении дабигатраном и варфарином [18]. Проанализированы равные по численности группы пациентов, принимающих дабигатран ($n=67\,207$) и варфарин ($n=67\,207$). 56 576 (84%) больных получали дабигатран 150 мг 2 раза в день, остальные — 75 мг 2 раза в день. Исследование началось с момента регистрации дабигатрана (октябрь 2010 г.)

и продолжалось до начала января 2013 г. Продолжительность наблюдения составила 37 500 человеко-лет.

Было показано, что в группе дабигатрана риск ишемического инсульта, ВЧК и внутримозгового кровоизлияния, а также смерти по сравнению с варфарином был статистически значимо ниже. Частота больших кровотечений и всех кровотечений, потребовавших госпитализации, а также инфаркта миокарда была сопоставима.

Недавно на основании постоянно обновляемой базы данных системы Medicare США были опубликованы результаты прямого пострегистрационного сравнения эффективности и безопасности дабигатрана 150 мг по сравнению с ривароксабаном 20 мг и дабигатрана 75 мг по сравнению с ривароксабаном 15 мг [19]. С 2011 по 2013 г. в общей сложности проанализированы данные 17 507 пациентов. Было проведено математическое уравнивание имеющихся различий между сравниваемыми группами.

Различий в частоте инсульта, включая ВЧК, в группах дабигатрана 150 мг и ривароксабана 20 мг, а также дабигатрана 75 мг и ривароксабана 15 мг не получено. Однако прием ривароксабана 20 мг сопровождался более высоким риском больших и любых кровотечений, ЖКК и всех случаев смерти (рис. 3).

Аналогичные результаты получены в ретроспективном когортном исследовании, проведенном при участии FDA, в котором проанализирован 118 891 пожилой пациент (65 лет и старше), учтенный в системе Medicare и принимающий дабигатран 150 мг 2 раза в день или ривароксабан 20 мг 1 раз в день [20]. Показано, что лечение дабигатраном в дозе 150 мг снизило риск ВЧК на 40%, больших кровотечений на 33%, больших ЖКК на 39% по сравнению с ривароксабаном 20 мг при сопоставимом снижении риска инсульта. Отдельный анализ среди пациентов 75 лет и старше с высоким риском тромбоэмболических осложнений показал более высокий риск смертности в группе ривароксабана по сравнению с дабигатраном.

По данным исследования авторы сделали вывод, что лечение ривароксабаном 20 мг ассоциировалось со статистически значимым увеличением ВЧК, больших экстракраниальных кровотечений, включая большие гастроинтестинальные кровотечения, в сравнении с дабигатраном 150 мг.

Положительный баланс безопасности и эффективности дабигатрана подтвержден в реальной практике более чем у 250 тыс. пациентов почти в 100 странах мира. Одним из крупных динамических наблюдений за пациентами с ФП стало датское национальное когортное обсервационное исследование (Датский регистр), в котором отражены различные аспекты применения дабигатрана и варфарина в реальной практике. В первых отчетах регистра отмечена сходная частота инсульта, системных эмболий и больших кровотечений при лечении дабигатраном (обе дозы) по сравнению с варфарином. При этом смертность, ВЧК, легочные тромбоэмболии и инфаркт миокарда реже регистрировались в группе лечения дабигатраном [21].

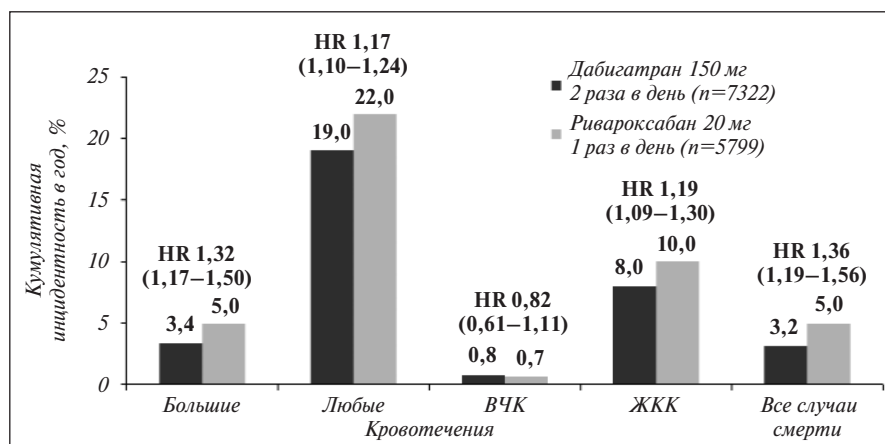


Рис. 3. Кумулятивная инцидентность (cumulative incidence) осложнений в год в процентах от числа больных, принимающих дабигатран 150 мг 2 раза в день и ривароксабан 20 мг 1 раз в день по данным системы Medicare США [19]. HR (hazard ratio) — отношение рисков

В 2016 г. были опубликованы данные проспективного анализа трех датских медицинских регистров (1 февраля 2012 г. — 30 июля 2014 г.), охвативших 22 358 новых пациентов, получающих пероральную антикоагулянтную терапию [22]. Оценивались эффективность и безопасность рутинного применения ривароксабана в сравнении с варфарином и дабигатраном. Первичными конечными точками служили инсульт/системные эмболии, любые кровотечения и смерть. Конечными точками безопасности были любые кровотечения (ВЧК, ЖКК и большие кровотечения), инфаркт миокарда и венозные тромбоэмболии. Наблюдение осуществлялось до достижения первичной конечной точки, эмиграции или конца исследования. Ограничениями явились малый или умеренный объем выборки и неучтенные случаи перехода на другой препарат и отмены лечения.

Частота инсульта/системных эмболий при лечении ривароксабаном 15/20 мг, дабигатраном 110/150 мг была сопоставима при сравнении как двух ПОАК, так и с варфарином. Однако лечение дабигатраном 150 мг по сравнению с терапией ривароксабаном ассоциировалось с достоверно более низкой частотой любых кровотечений и общей смертности при сопоставлении с ривароксабаном 20 мг; прием дабигатрана 110 мг — с аналогичной частотой кровотечений и более низкой смертностью по сравнению с терапией ривароксабаном 15 мг. Частота развития инфаркта миокарда и венозных тромбоэмболий не имела статистически значимых отличий во всех группах.

Последующие материалы датских регистров по оценке эффективности и безопасности ПОАК в сравнении с варфарином охватили в общей сложности 61 678 пациентов, получающих варфарин, дабигатран, ривароксабан и апиксабан [23]. Были подтверждено, что все ПОАК являются эффективной и безопасной альтернативой варфарину в рутинной практике. В изученной когорте больных не выявлено статистически значимой разницы между любыми ПОАК и варфарином в отношении частоты ишемического инсульта. В то же время риск смерти, любых и больших кровотечений был достоверно ниже на фоне терапии апиксабаном и дабигатраном по сравнению с варфарином.

Результаты последнего крупнейшего метаанализа результатов применения дабигатрана в сравнении с варфарином в реальной клинической практике суммируют и отражают клинические эффекты дабигатрана, продемонстрированные в RE-LY и последующих постмаркетинговых исследованиях [24]. В указанной работе использовался расчет *propensity score* (ожидаемый итог) с дальнейшим построением регрессионной модели с учетом полученных коэффициентов. Проанализировано 20 исследований реальной клинической практики, включивших 711 298 пациентов, 210 279 из которых получали дабигатран, 501 019 — варфарин. Независимо от дозы дабигатрана показано снижение риска ишемического инсульта, больших кровотечений и ВЧК, смертности и отсутствие разницы по риску развития инфаркта миокарда. Частота ЖКК была выше при применении дабигатрана 150 мг. Данный результат весьма значим, поскольку демонстрирует, что в большинстве исследований рутинной практики были получены сопоставимые результаты, которые подтверждают основополагающие выводы клинического исследования RE-LY.

Таким образом, профилактика инсульта и системных тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП за последние 6 лет вышла на новый качественный уровень. На сегодняшний день ПОАК занимают ведущие позиции в качестве средств выбора при неклапанной ФП. Фиксированный режим дозирования, предсказуемый антикоагулянтный эффект, отсутствие необходимости в регулярном контроле свертываемости крови и перманентном титровании дозы сделали ПОАК одним из лидеров среди антитромботических средств, используемых для профилактики ишемического инсульта. Богатый мировой опыт пострегистрационного клинического применения дабигатрана этексилата подтвердил благоприятное соотношение «польза/риск» при условии соблюдения всех рекомендаций по режиму дозирования. Дальнейшее увеличение числа пациентов, нуждающихся в адекватной терапии ПОАК и получающих такую терапию, будет способствовать накоплению глобального опыта и возможному расширению показаний к их повседневному применению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Go AS, Hylek EM, Philips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001 May 9;285(18):2370-5.
2. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2016. <http://eurheartj.oxfordjournals.org>.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19; 146(12):857-67.
4. Фоныкин АВ, Кистенев БА, Гераскина ЛА, Петрова ЕА. Преходящий синдром слабости синусового узла как проявление цереброкardiaльного синдрома у больного в остром периоде инсульта. Неврологический журнал. 2003;(2):16-20. [Fonyakin AV, Kistenev BA, Geraskina LA, Petrova EA. The transient syndrome of weakness of sinus node as a manifestation of cerebrocardiovascular syndrome in a patient in the acute period of stroke. *Neurologicheskii zhurnal*. 2003;(2):16-20. (In Russ.)].
5. Трунова ЕС, Самохвалова ЕВ, Гераскина ЛА, Фоныкин АВ. Ишемический инсульт: состояние сердца и течение постинсультного периода. Клиническая фармакология и терапия. 2007;(16):55-9. [Trunova ES, Samokhvalova EV, Geraskina LA, Fonyakin AV. Ischemic stroke: state of the heart and for the post-stroke period. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2007;(16):55-9. (In Russ.)].
6. Henninger N, Goddeau RP, Karmarkar A, et al. Atrial fibrillation is associated with a worse 90-day outcome than other cardioembolic stroke subtypes. *Stroke*. 2016 Jun;47(6):1486-92. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012865. Epub 2016 May 5.
7. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albata B, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):3754-832. doi: 10.1161/STR.0000000000000046. Epub 2014 Oct 28.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17; 361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30.
9. 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 ischemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*. 2012 Apr;11(4):315-22. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70042-X. Epub 2012 Mar 7.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15; 365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27.
11. Lip GY, Clemens A, Noack H, et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost*. 2014 May 5;111(5):933-42. doi: 10.1160/TH13-09-0734. Epub 2013 Dec 11.
12. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ПКО, ВНОА и АССХ. Москва; 2012. [Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations RCS, RSAS and CVSA. Moscow; 2012. (In Russ.)].
13. 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 May 31;123(21):2363-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747. Epub 2011 May 16.
14. Lehr T, Haertter S, Liesenfeld KH, et al. Dabigatran etexilate in atrial fibrillation patients with severe renal impairment: dose identification using pharmacokinetic modeling and simulation. *J Clin Pharmacol*. 2012 Sep;52(9): 1373-8. doi: 10.1177/0091270011417716. Epub 2011 Sep 28.
15. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33(21):2719-47. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253. Epub 2012 Aug 24.
16. Southworth MR, Reichman ME, Under EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1272-4. doi: 10.1056/NEJMp1302834. Epub 2013 Mar 13.
17. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015 Jan 13;131(2): 157-64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061. Epub 2014 Oct 30.
18. Hernandez I, Zhang Y. Comparing Stroke and Bleeding with Rivaroxaban and Dabigatran in Atrial Fibrillation: Analysis of the US

- Medicare Part D Data. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016 Sep 14. [Epub ahead of print]
19. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2016 Oct 3. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5954. [Epub ahead of print]
20. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in «real world» patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 4; 61(22):2264-73. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.020. Epub 2013 Apr 3.
21. Sorensen R, Gislason G, Torp-Pedersen C, et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a national study. *BMJ Open*. 2013 May 3;3(5). pii: e002758. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002758.
22. Gorst-Rasmussen A, Lip GY, Larsen TB. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care/pharmacoepidemiology and drug safety. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 Nov;25(11):1236-1244. doi: 10.1002/pds.4034. Epub 2016 May 27.
23. Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016 Jun 16;353:i3189. doi: 10.1136/bmj.i3189.
24. Carmo O, Costa FM, Ferreira J, Mendes M. Dabigatran in real-world atrial fibrillation. Meta-analysis of observational comparison studies with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost*. 2016 Sep 27;116(4): 754-63. doi: 10.1160/TH16-03-0203. Epub 2016 Jul 28.

Поступила 28.09.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.