

Фонякин А.В.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

К 5-летию клинического применения новых пероральных антикоагулянтов при неклапанной фибрилляции предсердий

Возможности антитромботической терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) существенно расширились после разработки и внедрения в клиническую практику новых оральных антикоагулянтов (НОАК). Начало клинического применения НОАК открыло новую страницу пероральной антикоагулянтной терапии, направленной на профилактику тромбоэмболических осложнений при ФП. Первым НОАК, зарегистрированным в 2010 г., является дабигатран этексилат. После окончания исследования RE-LY, на протяжении 5 лет клинического применения, положительный профиль безопасности и эффективности дабигатрана подтвержден в реальной практике более чем у 200 тыс. пациентов почти из 100 стран мира. Одним из наиболее крупных независимых исследований Комитета по контролю пищевых и лекарственных продуктов США (The Food and Drug Administration – FDA) в системе Medicare явилось наблюдательное когортное изучение результатов приема оральных антикоагулянтов более чем у 134 тыс. пациентов. Показано, что в группе дабигатрана риск ишемического инсульта, внутричерепного и внутримозгового кровоизлияния, а также смерти по сравнению с группой варфарина был статистически значимо ниже. Частота больших кровотечений и всех кровотечений, потребовавших госпитализации, и инфаркта миокарда была сопоставима. Большие желудочно-кишечные кровотечения чаще регистрировались при лечении дабигатраном. По результатам данного исследования в системе Medicare сделан вывод, что дабигатран характеризуется благоприятным соотношением польза/риск и не требует дополнительных изменений действующей инструкции и рекомендаций по его использованию.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; профилактика инсульта; дабигатран этексилат.

Контакты: Андрей Викторович Фонякин; fonyakin@mail.ru

Для ссылки: Фонякин АВ. К 5-летию клинического применения новых пероральных антикоагулянтов при неклапанной фибрилляции предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(2):4–9.

The fifth anniversary of clinical use of new oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation

Fonyakin A.V.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367

The possibilities of antithrombotic therapy for prevention of thromboembolic events in non-valvular atrial fibrillation (AF) have been significantly expanded after the development and introduction of new oral anticoagulants (NOACs) into clinical practice. Starting the clinical use of NOACs has opened a new page in oral anticoagulant therapy aimed at preventing thromboembolic events in AF. Dabigatran etexilate is the first NOAC that was registered in 2010. After completion of the RE-LY trial, the positive safety and efficacy profile of dabigatran has been confirmed in real practice of over 5 years of clinical use in more than 200,000 patients from nearly 100 countries. An observational cohort study of oral anticoagulants used in more than 134,000 patients was one of the largest independent studies of the Food and Drug Administration (FDA) in the Medicare system. In the dabigatran group, the risk of ischemic stroke, intracranial and intracerebral hemorrhage, and death was statistically significantly lower than in the warfarin group. The incidence of major and all hemorrhages requiring hospitalization, as well as myocardial infarction was comparable. Profuse gastrointestinal bleeding was more common with dabigatran. This study in the Medicare system has demonstrated a favorable benefit/risk ratio for this drug and this requires no additional changes in the current instructions and recommendations for its use.

Key words: atrial fibrillation; prevention of stroke; dabigatran etexilate.

Contact: Andrei Viktorovich Fonyakin; fonyakin@mail.ru

For reference: Fonyakin AV. The fifth anniversary of clinical use of new oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(2):4–9.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-4-9>

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца и обуславливает приблизительно треть госпитализаций по поводу этой патологии. Нарушение гемодинамики и тромбоэм-

болические осложнения, связанные с ФП, приводят к значительному повышению заболеваемости, смертности и стоимости медицинского обслуживания [1]. К факторам риска ФП относят пожилой возраст, артериальную гипер-

тензию, приобретенные пороки сердца, хроническую сердечную недостаточность, коронарную болезнь сердца, кардиомиопатию [2, 3].

ФП – самая частая причина кардиогенной церебральной эмболии. С данной аритмией ассоциируется до 40% всех ишемических инсультов [4, 5]. По этиологии и течению выделяют клапанную и неклапанную, идиопатическую, впервые выявленную, рецидивирующую, пароксизмальную, персистирующую и постоянную ФП [6]. Термин «неклапанная» ФП применяется в тех случаях, когда у пациента нет ревматического митрального стеноза, протезированных клапанов сердца или интервенционных вмешательств на митральном клапане [7]. У больных с неклапанной ФП риск церебральных осложнений в 5–6 раз выше, чем у пациентов с синусовым ритмом, а при ФП на фоне ревматического митрального поражения – в 18 раз выше [6].

Лечение больных с ФП направлено на уменьшение симптомов, обусловленных аритмией, и профилактику связанных с ФП тяжелых осложнений, таких как сердечная недостаточность и тромбоэмболические нарушения. Этим целям следует добиваться параллельно, особенно при впервые выявленной ФП. Методы профилактики осложнений, связанных с ФП, включают антитромботическую терапию, контроль частоты желудочковых сокращений и адекватное лечение сопутствующих заболеваний сердца. При этом первоочередными задачами являются решение о проведении антитромботической терапии и выбор соответствующего средства [6].

До 2009 г. эффективность различных медикаментозных режимов профилактики инсульта при неклапанной ФП с использованием антитромботических средств была изучена в 33 рандомизированных (плацебоконтролируемых и сравнительных) исследованиях, включавших более 60 тыс. пациентов [8]. Наибольшая польза наблюдалась при контролируемом приеме антагониста витамина К (АВК) варфарина: по сравнению с плацебо отмечалось снижение относительного риска (ОР) тромбоэмболического инсульта на 68%, в то время как при применении ацетилсалициловой кислоты (АСК) – только на 22% [9]. Важнейшим условием эффективности и безопасности терапии АВК оказалось поддержание уровня международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0–3,0, который следует рассматривать в качестве целевого [10]. Именно при устойчивом поддержании гипокоагуляции в этом диапазоне можно ожидать минимизации риска развития ишемического инсульта и внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) [11].

Однако уже в начале 50-х годов наступило первое осознание проблем, связанных с индивидуальной чувствительностью при подборе дозы АВК. Узкое терапевтическое окно, многочисленные нежелательные взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, обусловленные генетическими вариациями CYP450, непредсказуемый ответ на стартовую дозу, необходимость в частом мониторинге крови для достижения терапевтического диапазона МНО и предотвращения токсического эффекта, наличие противопоказаний к лечению варфарином либо нечувствительности к нему вследствие генетического полиморфизма являются основными причинами существенного ограничения его клинического применения [12]. Более того, выяснилось, что при лечении варфарином сложно стабильно удерживать МНО в целевом терапевтиче-

ском диапазоне. По данным метаанализа клинических исследований [13], в США среднее время, в течение которого МНО поддерживалось в целевом диапазоне, составляло лишь 55% периода наблюдения. Перечисленные ограничения послужили причиной поиска новых способов профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП.

Первым новым оральным антикоагулянтом (НОАК), доказавшим свою эффективность и безопасность в предотвращении тромбоэмболических осложнений и смертельных исходов при неклапанной ФП и одобренным в октябре 2010 г. Комитета по контролю пищевых и лекарственных продуктов США (The Food and Drug Administration – FDA) для клинического применения, явился селективный конкурентный прямой ингибитор тромбина дабигатран этексилат [14].

В исследовании RE-LY, результаты которого послужили основанием для клинической регистрации препарата, были включены пациенты с неклапанной ФП и дополнительными факторами риска инсульта, которым слепым методом назначали дабигатран в фиксированных дозах (по 110 или 150 мг 2 раза в день) или открыто подбирали дозу варфарина, поддерживая МНО в целевом диапазоне (2,0–3,0) [14]. Как показали результаты исследования, у больных с ФП при приеме дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день частота инсульта и системных эмболий была сходной с таковой на фоне приема варфарина, в то же время отмечена более низкая частота серьезных кровотечений. Применение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день по сравнению с варфарином сопровождалось более низкой частотой инсульта и системных эмболий и сопоставимой частотой всех кровотечений. При этом ОР геморрагического инсульта у больных, получавших обе дозы дабигатрана, был ниже в среднем на 74% по сравнению с группой варфарина.

Следующим НОАК, зарегистрированным для клинического применения по показаниям «профилактика инсульта и тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП», стал прямой ингибитор фактора Ха ривароксабан [15]. По данным исследования, ривароксабан не уступал варфарину по эффективности в профилактике инсульта и других тромбоэмболических событий при сопоставимой частоте геморрагических и других нежелательных реакций. ОР геморрагического инсульта в группе ривароксабана был ниже на 40% по сравнению с группой варфарина.

Сходные результаты получены и в более позднем сравнительном исследовании ARISTOTLE [16], в котором проведено сравнение прямого ингибитора фактора Ха апиксабана с варфарином. Апиксабан характеризовался более высокой эффективностью в отношении кумулятивной конечной точки, включавшей инсульт и системные тромбоэмболические осложнения, и лучшей безопасностью по сравнению с варфарином [17].

За 5 лет клинического применения дабигатран этексилата зарегистрированы и внесены в современные мировые и отечественные рекомендации по профилактике инсульта и системных тромбоэмболий у больных с ФП и другие НОАК [6, 18–21]. Во всех рекомендациях отмечено, что у больных с неклапанной ФП для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий препаратами первой линии наряду с варфарином являются дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Весной этого года в США и Европейском медицинском агентстве по показаниям «профилактика инсульта

и тромбоемболических осложнений при неклапанной ФП» получил одобрение еще один прямой ингибитор Ха фактора эдоксабан.

После окончания контролируемых клинических испытаний проведен постмаркетинговый анализ эффективности и безопасности НОАК в реальной мировой практике и оценки «чистой» клинической пользы, которая основывалась на соотношении между рисками ишемического инсульта и ВЧК при применении пероральной антикоагулянтной терапии [22]. Оценка данных национальных регистров больных с ФП в США и Дании, предпринятая в 1997–2008 гг., показала, что «чистая» клиническая польза от применения варфарина по сравнению с отсутствием антитромботической терапии либо приемом АСК закономерно повышается по мере нарастания риска инсульта и системных тромбоемболических осложнений (рис. 1). На основании результатов завершённых контролируемых исследований НОАК с помощью расчетной математической модели было показано, что в условиях низкого риска кровотечений ($HAS-BLED < 2$) и низкого либо умеренного риска инсульта ($CHA_2DS_2-VASc = 0-1$) для всех НОАК (в большей степени – для дабигатрана) начинает обозначаться «чистая» клиническая польза. При высоком риске инсульта ($CHA_2DS_2-VASc = 2-9$) польза при лечении всеми НОАК возрастала и продолжала превышать таковую при назначении варфарина (рис. 1).

При высоком риске кровотечений ($HAS-BLED \geq 2$) и умеренном риске инсульта ($CHA_2DS_2-VASc = 1$) наибольшая клиническая польза отмечалась на фоне терапии дабигатраном и апиксабаном, в то время как при лечении варфарином она отсутствовала. При увеличении риска тромбоемболических осложнений все три НОАК превосходили варфарин по положительному балансу между эффективностью и безопасностью (рис. 2).

В представленных расчетах обращает на себя внимание одна особенность, которая в будущем может дать повод к изменениям рекомендаций по антитромботической терапии при неклапанной ФП. Так, по существующему положению при низком риске инсульта ($CHA_2DS_2-VASc = 0$) антитромботическое лечение не проводится, при умеренном риске ($CHA_2DS_2-VASc = 1$) возможны варианты, подразумевающие как отсутствие, так и проведение данного лечения. Однако эти рекомендации базируются на результатах, полученных при лечении варфарином, когда при низком или умеренном риске инсульта «чистая» клиническая польза от применения варфарина находится на нулевой отметке или в

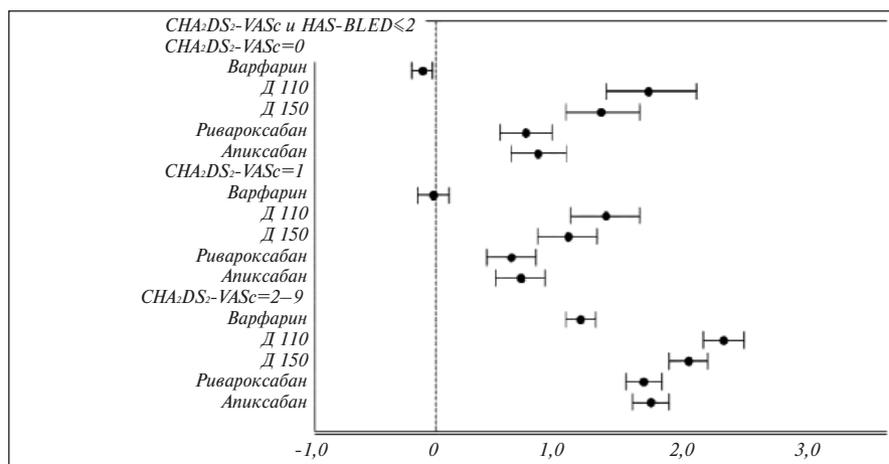


Рис. 1. «Чистая» клиническая польза различных режимов антикоагулянтной терапии при неклапанной ФП у пациентов с низким риском кровотечений и различным риском тромбоемболических осложнений [22]. Здесь и на рис. 2, 4: Д 110 – дабигатран 110 мг 2 раза в день; Д 150 – дабигатран 150 мг 2 раза в день

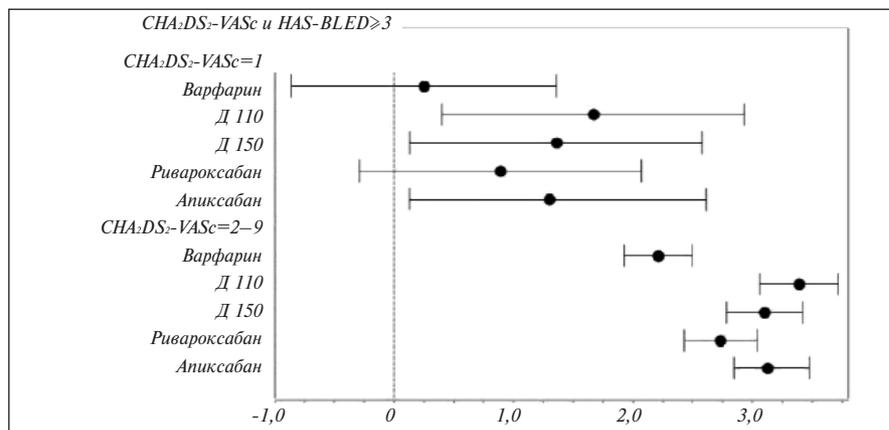


Рис. 2. «Чистая» клиническая польза различных режимов антикоагулянтной терапии при неклапанной ФП у пациентов с высоким риском кровотечений и различным риском тромбоемболических осложнений [22]

диапазоне отрицательных величин (см. рис. 1 и 2). В то же время применение НОАК при ФП даже при низком риске инсульта ассоциировалось с увеличением благоприятного соотношения польза/риск, что может послужить предпосылкой к специальному тестированию результативности использования НОАК при низком дополнительном риске инсульта и системных тромбоемболических осложнений.

Несомненный интерес представляет реальная история практического применения НОАК. Одним из первых постмаркетинговых исследований, предоставивших важную информацию об эффективности и безопасности клинического использования дабигатрана, было крупное наблюдательное исследование RELY-ABLE. Оно было запланировано для получения дополнительных сведений о долгосрочных эффектах лечения больных, включенных в завершённое исследование RE-LY [23]. Исследование RELY-ABLE проиллюстрировало безопасность продолженного лечения большой когорты пациентов, страдающих неклапанной ФП [24]. Сравнение двух доз дабигатрана не обнаружило статистически значимых различий в частоте инсульта и смерти. Различий между двумя дозами в отношении клинической

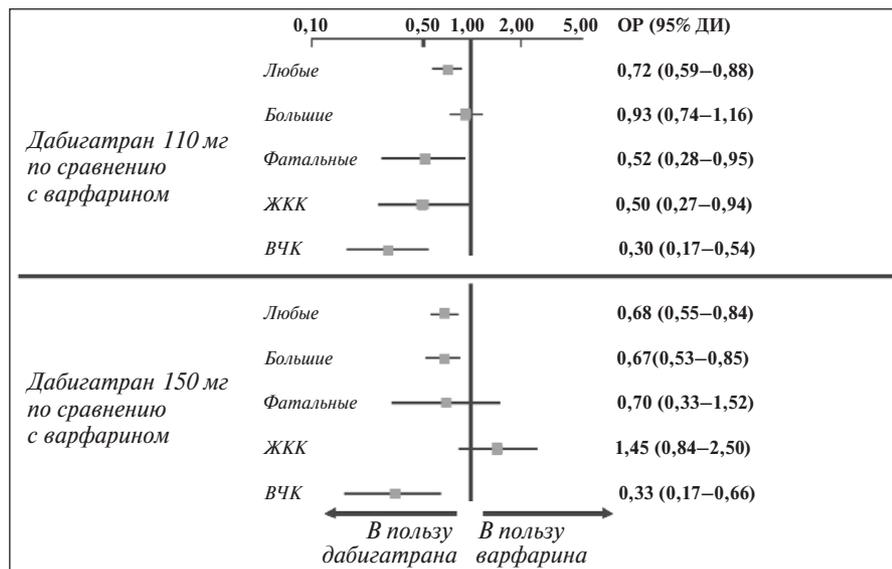


Рис. 3. ОР кровотечений для обеих доз дабигатрана по сравнению с варфарином. Адаптировано из [28]. Здесь и на рис. 4, 5: ДИ – доверительный интервал

эффективности дабигатрана с учетом частоты инсульта, кровотечений и смерти также не получено.

В последующих популяционных исследованиях, включая регистры, данные страховой медицины, наблюдательные программы, вопросам результативности лечения НОАК также уделялось пристальное внимание. По мере накопления опыта и знаний становились все более отчетливыми клиническая эффективность и безопасность применения первого НОАК дабигатрана, имеющего наиболее длительную практическую историю. Особого внимания заслуживает информация «Системы сообщений о частоте нежелательных побочных явлений» FDA, где с октября 2010 г. по декабрь 2011 г. фиксировали уведомления о желудочно-кишечных кровотечениях (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 варфарином [25]. Это позволило сделать вывод, что применение дабигатрана в соответствии с рекомендациями способно принести существенную пользу при минимизации риска геморрагических осложнений.

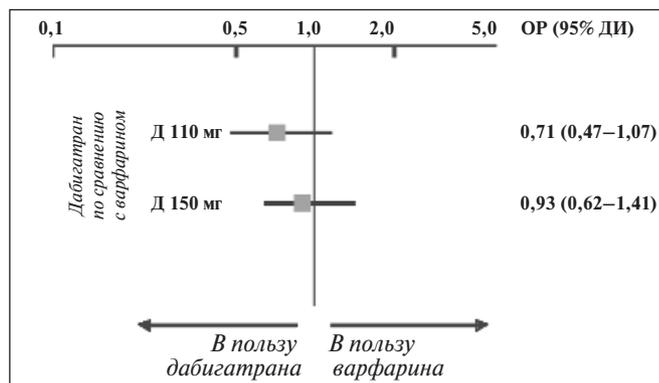


Рис. 4. ОР коронарных осложнений у больных с неклапанной ФП при лечении дабигатраном по сравнению с варфарином. Адаптировано из [29]

На протяжении 5 лет клинического применения положительный профиль безопасности и эффективности дабигатрана подтвержден в реальной практике более чем у 200 тыс. пациентов почти из 100 стран 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 о деятельности 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 (ИМ) реже регистрировались в группе дабигатрана. Не зафиксировано увеличение

риска кровотечений и ИМ в подгруппе пациентов, получавших дабигатран, даже при лечении более 1 года [26, 27].

В дальнейшем вновь была детально проанализирована частота больших кровотечений, любых кровотечений, ВЧК, фатальных кровотечений, ЖКК у пациентов с ФП, впервые использующих дабигатран и принимающих варфарин [28]. Средняя продолжительность последующего наблюдения составила 13 мес.

Был отмечен общий профиль безопасности при использовании дабигатрана у лиц без опыта приема пероральных антикоагулянтов по сравнению с варфарином, как в отношении любых кровотечений, так и ВЧК (рис. 3). Частота ЖКК и фатальных кровотечений при применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день была сопоставима с таковой при лечении варфарином.

Также в рамках датского регистра были проанализированы случаи ишемии миокарда у пациентов, получающих дабигатран или варфарин [29]. Проводилось сравнение частоты развития ИМ, нестабильной стенокардии, остановки сердца и любых случаев ишемии миокарда (включая фатальные). Анализировали пациентов с ФП, стратифицированных исходя из предшествующего применения АВК: 4818 новых «пользователей» дабигатрана, 8133 новых «пользователей» варфарина. Средняя продолжительность наблюдения составила 16 мес.

По результатам исследования ОР, частота коронарных осложнений в группах, получавших дабигатран 110 и 150 мг дважды в день, была сопоставима с таковой при лечении варфарином (рис. 4). Таким образом, в очередной раз было продемонстрировано, что дабигатран обеспечивает эффективную профилактику инсульта без ущерба для коронарной безопасности.

Еще одной важной стороной датского регистра явился анализ частоты инсульта и системных тромбоэмболических осложнений при вторичной профилактике инсульта среди пациентов, перенесших ишемический инсульт и впервые начавших терапию антикоагулянтом (дабигатран или варфарин) либо переведенных с варфарина на дабигат-

ран. Отмечено, что перевод на дабигатран ассоциировался с увеличением риска инсульта/транзиторной ишемической атаки для обеих доз дабигатрана по сравнению с варфарином [30]. Было показано, что у больных, впервые начавших прием дабигатрана, по сравнению с пациентами, впервые начавшими прием варфарина, частота инсульта/транзиторной ишемической атаки была сходной или даже ниже.

Одним из наиболее крупных независимых исследований FDA в системе Medicare явилось обсервационное когортное изучение результатов приема пероральных антикоагулянтов на основе информации об обращениях за страховой выплатой и административных данных. В исследовании проводилось сравнение частоты ишемического инсульта, ВЧК, больших ЖКК, острого ИМ и смертности при лечении дабигатраном и варфарином. Подвергнуты анализу более 134 тыс. новых пациентов с неклапанной ФП, ранее не принимавших пероральные антикоагулянты [31]. Проанализированы равные группы пациентов, принимающих дабигатран (n=67 207) и варфарин (n=67 207). Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день получали 56 576 (84%) больных, остальным пациентам назначали препарат в дозе 75 мг 2 раза в день. Последняя доза разрешена к применению в США у пациентов с умеренной почечной недостаточностью. Возраст пациентов был 65 лет и старше. Исследование началось с момента регистрации дабигатрана (октябрь 2010 г.) и продолжалось до начала января 2013 г. Продолжительность наблюдения составила 37 500 пациентов-лет.

В результате было показано, что в группе дабигатрана риск ишемического инсульта, ВЧК, а также смерти по сравнению с группой варфарина был статистически значимо ниже (рис. 5). Частота больших кровотечений и всех кровотечений, потребовавших госпитализации, и ИМ была сопоставима. Большие ЖКК чаще регистрировались при приеме дабигатрана.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что профиль эффективности и безопасности дабигатрана в реальной клинической практике соответствует таковому в исследовании RE-LY. По результатам исследования в системе

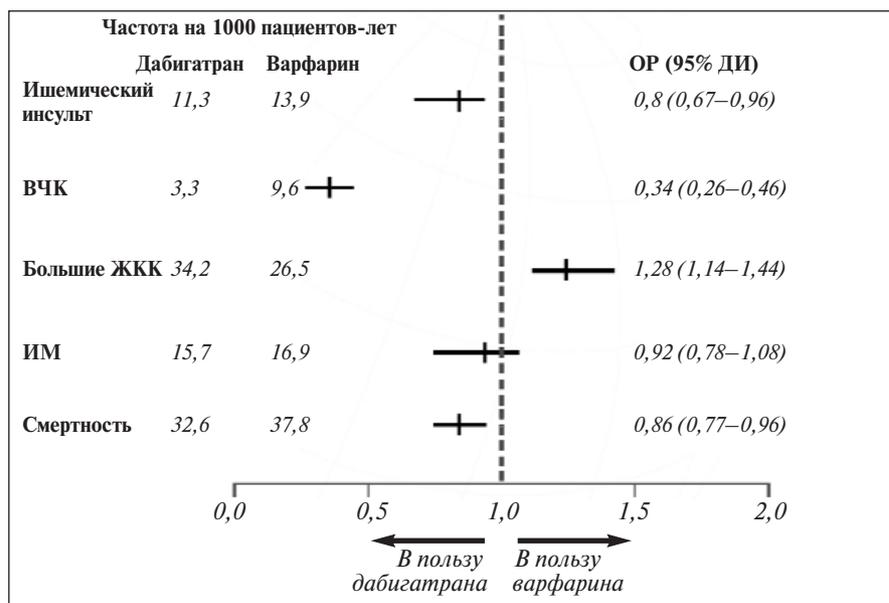


Рис. 5. Результаты наблюдательного исследования в системе Medicare. Адаптировано из [31]

Medicare был сделан вывод, что дабигатран на протяжении нескольких лет пострегистрационного применения продолжает демонстрировать благоприятное соотношение польза/риск и не требуется дополнительных изменений действующей инструкции и рекомендаций по его использованию.

Таким образом, профилактика инсульта и системных тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП за последние 5 лет вышла на новый качественный уровень. Сегодня НОАК занимают ведущие позиции в качестве средств первого выбора при неклапанной ФП. Фиксированный режим дозирования, предсказуемая антикоагуляция, отсутствие повторного контроля свертываемости крови и перманентного титрования дозы позволили этим препаратам занять лидирующие позиции 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 НОАК и получающих ее, будет способствовать накоплению глобального опыта и возможному расширению показаний к повседневному применению этих препаратов.

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. Суслина ЗА, Гераскина ЛА, Фоякин АВ. Артериальная гипертензия и инсульт: связь и перспективы профилактики. *Атмосфера. Кардиология*. 2001;(1):5–7. [Suslina ZA, Geraskina LA, Fonyakin AV. Hypertension and stroke: relationship and prospects for preven-

- tion. *Атмосфера. Кардиология*. 2001;(1):5–7. (In Russ.)].
3. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009 Dec 1;104(11):1534–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.07.022.
4. Суслина ЗА, Танашян ММ, Петрова ЕА и др. Патогенетические аспекты кардиогенных ишемических инсультов. *Клиническая медицина*. 2001;(5):15–9. [Suslina ZA, Tanashyan MM, Petrova EA i dr. Pathogenetic

- aspects of cardiogenic ischemic stroke. *Клиническая медицина*. 2001;(5):15–9. (In Russ.)].
5. Фоякин АВ, Гераскина ЛА, Суслина ЗА. Кардиальная патология при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта. *Клиническая медицина* 2002;(1):25–8. [Fonyakin AV, Geraskina LA, Suslina ZA. Cardiac pathology in various pathogenic subtypes of ischemic stroke. *Клиническая медицина*. 2002;(1):25–8. (In Russ.)].

6. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Москва; 2012. [Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdii. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh. Moskva; 2012. (In Russ.)].
7. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2246–80. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.021.
8. 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.
9. Bousser MG. Antithrombotic agents in the prevention of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27 Suppl 3:12–9. doi: 10.1159/000209261. Epub 2009 May 14.
10. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomized trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk. *Lancet*. 1998 Jan 24;351(9098):233–41.
11. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for the patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1996 Aug 22;335(8):540–6.
12. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med*. 2000 Apr 10;160(7):967–73.
13. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009 Apr;15(3):244–52.
14. 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.
15. 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(3):340.e1–347.e1.
16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. 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.
17. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Вторичная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий, применение апиксабана (исследования ARISTOTLE, AVERROES). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(специальный выпуск 2):7–14. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of stroke in atrial fibrillation, use of apixaban: ARISTOTLE, AVERROES studies. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(S2):7–14. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-7-14>
18. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic Therapy for atrial fibrillation. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e531S–75S. doi: 10.1378/chest.11-2304.
19. 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. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33(21):2719–47. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253. Epub 2012 Aug 24.
20. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, et al. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Science Advisory for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012 Dec;43(12):3442–53. doi: 10.1161/STR.0b013e318266722a. Epub 2012 Aug 2.
21. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160–236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1.
22. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: A modeling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012 Mar;107(3):584–9. doi: 10.1160/TH11-11-0784. Epub 2011 Dec 21.
23. Connolly SJ, Walentin L, Ezekowitz MD, et al. The long-term multicenter observation study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation*. 2013 Jul 16;128(3):237–43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139. Epub 2013 Jun 14.
24. Фоякин АВ. Дабигатрана этексилат при неклапанной фибрилляции предсердий в реальной практике и перспективы его применения для профилактики инсульта. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2014;6(2):44–50. [Fonyakin AV. Dabigatran etexilate for nonvalvular atrial fibrillation in real practice and promises for its use to prevent stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(2):44–50. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-44-50>
25. 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/NEJM1302834. Epub 2013 Mar 13.
26. 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.
27. Sorensen R, Gislason G, Torp-Pedersen C, et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a national study. *BMJ Open* 2013; 3: e 002758.
28. Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, et al. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2014 Jul;127(7):650–656.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.031. Epub 2014 Feb 13.
29. Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A, et al. Myocardial ischemic events in «real world» patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. *Am J Med*. 2014 Apr;127(4):329–336.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.005. Epub 2013 Dec 19.
30. Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A, et al. Dabigatran and warfarin for secondary prevention of stroke in atrial fibrillation patients: a nationwide cohort study. *Am J Med*. 2014 Dec;127(12):1172–8.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.023. Epub 2014 Sep 1.
31. 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.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.