ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТА ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ИНСУЛЬТА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Е.Д. Космачева[1], С.Г. Канорский[1]*, А.А. Кастанаян[2], Н.В. Хайло[2], Д.Б. Гольтяпин[3], Е.А. Липницкая[4], М.Е.Стаценко[5]

[1] Кубанский государственный медицинский университет. 500063, Краснодар, ул. Седина, 4

[2] Ростовский государственный медицинский университет. 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

[3] Клиника «Департамент Сердца». 355035, Ставрополь, проспект Октябрьской революции, 32

[4] Астраханская государственная медицинская академия. 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121

[5] Волгоградский государственный медицинский университет. 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

Рассматриваются недостатки антагониста витамина К варфарина и преимущества новых антикоагулянтов, в частности дабигатрана этексилата, при проведении профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. Обсуждаются факторы, влияющие на выбор дозы дабигатрана у отдельных пациентов. Рассматриваются вопросы лечения дабигатраном при развитии инсульта, при необходимости электрической или фармакологической кардиоверсии, инвазивных процедур или хирургических вмешательств, вопросы ведения больных с кровотечением на фоне приема дабигатрана. Представлена возможная система организации профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, профилактика инсульта, новые пероральные антикоагулянты, дабигатрана этексилат.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(5):551–556

Practical application of dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation

E.D. Kosmacheva[1], S.G. Kanorskiy[1]*, A.A. Kastanayan[2], N.V. Haylo[2], D.B. Goltyapin[3], E.A. Lipnitskaya[4], M.E.Statsenko[5]

[1]Kuban State Medical University. Sedina ul. 4, Krasnodar, 500063 Russia

[2]Rostov State Medical University. Nakhichevanskiy per 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia

[3]"Heart Department" Clinic. Octjabrskoi Revolutsii prospect 32, Stavropol, 355035 Russia

[4]Astrakhan State Medical Academy. Bakinskaya ul. 121, Astrakhan, 414000 Russia

[5]Volgograd State Medical University. Pavshih Bortsov pl. 1, Volgograd, 400131 Russia

Disadvantages of vitamin K antagonist warfarin and the benefits of new anticoagulants, including dabigatran etexilate, in the stroke prevention in patients with atrial fibrillation are considered. Factors that influence the choice of dabigatran dose in different individuals are discussed. Dabigatran treatment in special conditions is considered: during stroke development; in electrical or pharmacological cardioversion; in invasive or surgical procedures; during bleeding. Possible organizational system of thromboembolic events prevention in patients with atrial fibrillation is presented.

Key words: atrial fibrillation, stroke prevention, new oral anticoagulants, dabigatran etexilate.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(5):551–556

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kanorskysg@mail.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – аритмия сердца, наиболее часто встречающаяся в клинической практике. Она выявляется примерно у 1-2% людей в общей популяции [1], а по мере увеличения возраста обследованных – значительно чаще [2]. ФП связана с повышенным риском тромбоэмболии, в том числе кардиоэмболического инсульта. Около 15% всех инсультов и до одной трети инсультов у людей старше 80 лет развивается у больных с ФП [3].

Недостатки варфарина заставляют выбирать дабигатран при фибрилляции предсердий

Антагонисты витамина К (АВК) являлись стандартом терапии для предотвращения инсульта у пациентов с ФП в течение двух последних десятилетий, поскольку снижают риск кардиоэмболического инсульта на 64% по сравнению с плацебо [4]. Среди их недостатков – клинически значимое взаимодействие со многими лекарственными препаратами и пищей, медленное начало и окончание действия, геморрагические осложнения, необходимость мониторинга достигающейся антикоагуляции путем определения Международного нормализованного отношения (МНО) [5]. Данные ограничения обусловливают недостаточное использование АВК в клинической практике [6]. Даже при регулярном приеме варфарина уровень антикоагуляции часто находится за пределами целевого диапазона МНО – от 2,0 до 3,0 [7].

Сведения об авторах:

Космачева Елена Дмитриевна *– д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии №1 факультета повышения квалификации и последипломной переподготовки специалистов КубГМУ, главный кардиолог ЮФО и Краснодарского края*

Канорский Сергей Григорьевич *– д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии №2 факультета повышения квалификации и последипломной переподготовки специалистов КубГМУ*

Кастанаян Александр Алексианосович *– д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2 РостГМУ*

Хайло Наталья Васильевна *– к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1 РостГМУ*

Гольтяпин Денис Борисович *- к. м. н., научный руководитель клиники «Департамент сердца», Ставрополь*

Липницкая Елена Анатольевна *– ассистент кафедры госпитальной терапии Астраханской ГМА*

Стаценко Михаил Евгеньевич *– д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ВолгГМУ*

Несколько новых пероральных антикоагулянтов разработаны с целью замены АВК по показанию «предупреждение инсульта при ФП» [8,9]. Они воздействуют на тромбин (например, дабигатрана этексилат) или фактор Ха (например, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан, YM150). Эти препараты имеют предсказуемую фармакокинетику, что позволяет применять их в фиксированной дозе без проведения регулярного лабораторного мониторинга. Дабигатрана этексилат в настоящее время разрешен к применению для предотвращения инсульта при ФП во многих странах, включая США, Канаду, Японию, Европейский Союз, Россию.

Для оценки преимуществ и рисков использования новых антикоагулянтов необходимо проведение постмаркетинговых исследований в более многочисленных и более разнообразных группах населения, отличающихся от участников рандомизированных контролируемых исследований, а также в реальной клинической практике. Недавно начавшийся регистр длительной антикоагулянтной терапии пациентов с ФП (GLORIA-AF) направлен на сбор данных о безопасности и эффективности антитромботического лечения, включая АВК и дабигатрана этексилат, у более 50000 пациентов с недавно диагностированной неклапанной ФП и значительным риском инсульта.

При содействии ведущих специалистов в области кардиологии Южного Федерального округа была созвана экспертная комиссия для обсуждения практических, клинически значимых вопросов длительного применения дабигатрана для предотвращения инсульта при неклапанной ФП.

Что представляет собой «строго контролируемая» терапия антагонистами витамина К? Каковы преимущества приема дабигатрана у пациентов, получающих лечение антагонистами витамина К?

У пациентов, получающих «строго контролируемую» терапию АВК, отмечаются лишь незначительные колебания значений МНО, которое находится в целевом диапазоне более 70% времени [10].

В систематическом обзоре 67 исследований с участием более 50000 пациентов, получавших терапию АВК по разным показаниям, C.van Walraven и соавт. отмечали среднее время нахождения в терапевтическом диапазоне 66,4% при проведении рандомизированных контролируемых исследований и 56,7% – в общей медицинской практике [11]. Другой мета-анализ, в США, в который включались пациенты, принимавшие варфарин при ФП, показал среднее значение периода в терапевтическом диапазоне 63% для антикоагуляционных клиник против 51% в общей практике [12]. Эти данные указывают на проблематичность эффективного и безопасного лечения АВК.

У пациентов, получающих терапию АВК, стабильность антикоагулянтного эффекта часто не достигается в течение нескольких недель после начала лечения. Поэтому риск инсульта или кровотечения наиболее высок при инициации терапии [13].

Одно из преимуществ дабигатрана заключается в отсутствии необходимости планового мониторинга коагуляции. Основными целевыми группами для назначения дабигатрана являются пациенты с впервые выявленной ФП, больные с непереносимостью АВК, пациенты с недостаточным периодом нахождения в целевом диапазоне МНО при терапии АВК, больные, отказывающиеся от проведения терапии АВК, а также пациенты, перенесшие инсульт или тромбоэмболию на фоне приема АВК.

Какие факторы следует учитывать при выборе дозы дабигатрана для отдельного пациента?

Дозировка дабигатрана может быть выбрана на основании характеристик пациентов с учетом высокой эффективности дозы в 150 мг 2 р/сут и высокой безопасности дозы 110 мг 2 р/сут. Практикующие врачи обычно беспокоятся о безопасности лекарства и могут, по этой причине, выбирать меньшую дозировку препарата. Однако, принимая во внимание превосходящую варфарин эффективность дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут (снижение риска инсульта и системной эмболии на 35%, геморрагического инсульта на 74%, ишемического инсульта на 25%, сердечно-сосудистой смертности на 15% и общей смертности на 9% в сравнении с варфарином [14]), она настоятельно рекомендуется при отсутствии установленных факторов риска кровотечения.

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) лечение дабигатраном противопоказано. Всегда следует оценивать функцию почек перед назначением лечения дабигатраном. Первоначально достаточно определить уровень креатинина, а в случае обнаружения патологии – клиренс креатинина. В ходе длительного лечения необходимо контролировать функцию почек при возможности ее ухудшения. У пациентов с почечной недостаточностью средней тяжести и у больных в возрасте старше 75 лет оценка функции почек проводится не менее 1 раза в год.

В исследовании RE-LY участвовали 7258 пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше, а также 3505 пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (одним из критериев исключения была тяжелая почечная недостаточность) [15]. Преимущество дабигатрана в эффективности предотвращения инсульта или

системной эмболии не зависело от возраста и функции почек. У пациентов в возрасте до 75 лет обе дозы дабигатрана (150 и 110 мг 2 р/сут) достоверно снижали риск большого кровотечения по сравнению с варфарином. У больных в возрасте 75 лет и старше наблюдалась сходная частота больших кровотечений при применении дабигатрана в дозе 110 мг 2 р/сут или варфарина, отмечалась тенденция к повышенному риску кровотечения при применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут[16]. В целом превосходство дабигатрана в сравнении с варфарином в предотвращении инсульта не зависело от возраста и функции почек больных с ФП.

Доза дабигатрана 110 мг 2 р/сут должна применяться для лечения пациентов в возрасте 80 лет и старше и больных, одновременно принимающих дабигатран и верапамил. Для пациентов с почечной недостаточностью средней тяжести (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) предпочтительна доза дабигатрана 150 мг 2 р/сут. Тем не менее, следует рассматривать возможность назначения дозы 110 мг 2 р/сут пациентам с высоким риском кровотечения [9,17]. В Рекомендациях РКО, ВНОА, АССХ (2012) также отмечается, что у большинства больных доза дабигатрана 150 мг 2 р/сут предпочтительнее дозы 110 мг 2 р/сут [18].

Лечение дабигатраном пациентов с инсультом

Подавляющее большинство инсультов, возникающих у пациентов с ФП – ишемические (до 92%), которые при современной терапии в 60% случаев приводят к стойкой нетрудоспособности, в 20% – к смертельному исходу [19]. Поэтому крайне важна эффективная профилактика именно ишемического инсульта. В этой связи вызывает интерес применение у пациентов с ФП для профилактики тромбоэмболий дабигатрана по 150 мг 2 р/сут, что по данным исследования RE-LY приводит к достоверному снижению риска развития ишемического инсульта по сравнению с лечением варфарином. Другие новые пероральные антикоагулянты, ривароксабан и апиксабан, в исследованиях ROCKET-AF [20] и ARISTOTLE [21] соответственно, не обеспечивали статистически значимого уменьшения частоты ишемического инсульта по сравнению с АВК. В рекомендациях РКО, ВНОА и АССХ (2012) учтено это различие. В них указывается, что при развитии ишемического инсульта на фоне приема ривароксабана или апиксабана врач может рассмотреть возможность перевода пациента на лечение дабигатраном в дозе 150 мг 2 р/сут [18].

У пациента, получающего дабигатрана этексилат, может развиться ишемический инсульт. Клинический опыт применения тромболитической терапии у пациентов, принимающих дабигатран, очень ограничен: опубликованы лишь описания отдельных случаев [22-24]. Пока не будет получено большее количество информации по данному вопросу, считается, что лечение дабигатраном следует продолжать непосредственно после транзиторной ишемической атаки/микроинсульта, через 3-5 дней после инсульта легкой или средней степени тяжести и через 2 (или даже 3) нед после тяжелого инсульта [8,25].

Рекомендации по возобновлению приема новых антикоагулянтов после геморрагического инсульта не основаны на результатах рандомизированных исследований, а являются согласованным мнением экспертов. По аналогии с использованием АВК лечение новыми антикоагулянтами может быть возобновлено через 10-14 дней после внутримозгового кровоизлияния, если кардиоэмболической риск высок, а риск нового внутримозгового кровоизлияния оценивается как низкий [8].

Использование дабигатрана у пациентов, подвергающихся электрической или фармакологической кардиоверсии

Кардиоверсия (как электрическая, так и фармакологическая) у пациентов с ФП связана с повышенным риском тромбоэмболических осложнений. В исследовании RE-LY допускалась кардиоверсия в процессе антикоагулянтной терапии. В протоколе исследования рекомендовалось продолжение приема исследуемых препаратов при кардиоверсии. В качестве меры безопасности проводилась чреспищеводная эхокардиография. Все пациенты, подвергавшиеся кардиоверсии во время участия в исследовании RE-LY, были включены в отдельную подгруппу для проведения субанализа [26]. В ходе исследования выполнялось 1983 кардиоверсии у 1270 пациентов. Чреспищеводная эхокардиография применялась в части случаев (165 из 647 в группе приема дабигатрана в дозе 110 мг 2 р/сут, 162 из 672 – в дозе 150 мг 2 р/сут и 88 из 664 – в группе лечения варфарином). Частота инсультов и больших кровотечений в течение 30 дней при применении двух доз дабигатрана была низкой и сопоставимой с результатами применения варфарина, не зависела от проведения чреспищеводной эхокардиографии. На основании полученных данных считается безопасным продолжать лечение дабигатраном пациентов, подвергающихся кардиоверсии. При возможности может выполняться чреспищеводная эхокардиография для выявления тромбообразования в левом предсердии.

В настоящее время дабигатран – единственный из новых пероральных антикоагулянтов, рекомендованный РКО, ВНОА и АССХ в 2012 г. для проведения кардиоверсии. Указывается, что пациентам с ФП продолжительностью 48 ч и более или неизвестной давности рекомендуются пероральные антикоагулянты (например, варфарин с поддержанием МНО от 2,0 до 3,0 или

дабигатран) в течение 3 нед и более перед и 4 нед и более после кардиоверсии вне зависимости от способа кардиоверсии (электрическая, фармакологическая) [18]. Возможность использования ривароксабана или апиксабана в такой ситуации требует дальнейшего изучения.

Лечение пациентов, получающих дабигатран, при необходимости применения инвазивных или хирургических вмешательств

Если пациенту требуется плановое хирургическое вмешательство, следует приостановить прием дабигатрана. Продолжительность перерыва в лечении будет зависеть от сложности хирургического вмешательства, риска кровотечения и функции почек пациента (табл. 1). При нормальной функции почек уровень дабигатрана в плазме снизится примерно до 25% в течение 24 ч с момента прекращения приема препарата, до 12-15% - через 36 ч и до 5-10% - через 48 ч. Больным с почечной недостаточностью средней степени тяжести потребуется более длительный период выведения антикоагулянта перед проведением хирургического вмешательства. У таких пациентов необходимо подтвердить прекращение антикоагулянтного эффекта перед проведением операции, учитывая, что дабигатран удлиняет активированное частичное тромбопластиновое время.

При необходимости проведения неотложного хирургического вмешательства следует незамедлительно прекратить прием дабигатрана. Если возможно, рекомендуется отложить проведение инвазивных процедур или хирургических методов лечения не менее чем на 12 ч после приема последней дозы препарата. В отличие от пациентов, получающих АВК, пациентам, принимающим дабигатран, не должен обязательно назначаться низкомолекулярный гепарин для поддержания необходимого уровня антикоагуляции, в связи с быстрым началом и завершением действия дабигатрана [9,18]. Возобновление приема дабигатрана возможно через 6-8 ч после процедур и вмешательств, завершившихся немедленным полным гемостазом. Однако при многих хирургических вмешательствах прием полных доз новых антикоагулянтов в течение первых 48-72 ч после процедуры ассоциируется с риском кровотечения, который может перевесить риск тромбоэмболии [8].

Ведение пациентов с кровотечением, получающих дабигатран

Лечение кровотечения, возникшего на фоне приема дабигатрана, предполагает прекращение терапии и применение поддерживающего лечения. В настоящее время отсутствует прямой антидот дабигатрана [27], но ведутся работы по его созданию. Следует выявить источник кровотечения, после чего подбирать лечение в зависимости от степени его тяжести и локализации. Важно поддерживать нормальный диурез, поскольку дабигатран выводится из организма через почки. Уровень дабигатрана в плазме достаточно быстро снижается у пациентов с нормальной функцией почек в связи с относительно коротким периодом полувыведения. Риск кровотечения через 12 ч после приема последней дозы препарата становится низким. В случае тяжелого кровотечения или при угрозе жизни возможно проведение гемодиализа, так как дабигатран поддается диализу в связи с низким связыванием с белками плазмы [27]. Возможно применение препаратов, оказывающих эффект, противоположный действию дабигатрана, таких как рекомбинантный активированный фактор VII или концентрат протромбинового комплекса [27,28].

Развитие и внедрение системы профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

Проводимые сегодня в практической медицине активные меры по лечению острых коронарных синдромов с целью снижения сердечно-сосудистой смертности крайне важны. Между тем, создание системы профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП является не менее актуальной задачей, поскольку популяция этих пациентов гораздо больше, а кардиоэмболические осложнения приводят к стой-

Таблица 1. Рекомендации по приостановке лечения дабигатраном перед применением инвазивных или хирургических методов

Клиренс креатинина, мл/мин	Период полувыведения дабигатрана	Длительность ожидания после приема последней дозы дабигатрана до плановой хирургической операции	
		Стандартный риск кровотечения	Высокий риск кровотечения
⩾80	Около 13 ч	24 ч	2 дня
⩾50, но <80	Около 15 ч	1-2 дня	2-3 дня
⩾30, но <50	Около 18 ч	2-3 дня (>48 ч)	4 дня

Таблица 2. Предполагаемая маршрутизация пациента с ФП

Этап оказания помощи	Перечень мероприятий
Врач первого контакта	Оказание неотложной помощи (при необходимости) Направление к участковому терапевту
Врач участковый терапевт	Диагностика, определение тактики ведения Направление в школу больных с ФП Направление в коагуляционный кабинет
Врач кардиолог	Диагностика и ведение больных в сложных случаях (кардиоверсия, чреспищеводная эхокардиография, пациент с тактикой контроля синусового ритма, подготовка к хирургическому вмешательству)
Дневной стационар	Школа для больных с ФП Подбор дозы антикоагулянта Подбор сопутствующей терапии
Стационар (терапевтическое отделение)	Неотложная госпитализация больных с ФП
Стационар (кардиологическое отделение)	Неотложная госпитализация больных с ФП и нарушением гемодинамики Проведение плановой кардиоверсии ФП При остром коронарном синдроме госпитализация в отделение для лечения больных с инфарктом миокарда

кой нетрудоспособности и летальным исходам. В этой связи необходим целый комплекс мер по решению данной проблемы (табл. 2).

В представленной схеме важна слаженная работа всех звеньев, начинать которую нужно как можно раньше. Необходимо внедрение регистрации пациентов с ФП во время диспансеризации. Формулировка диагноза должна осуществляться врачом-специалистом с указанием рисков развития инсульта (по шкале CHA_2DS_2-VASc) и кровотечения (по шкале HAS-BLED) в баллах, что укажет на необходимость и облегчит подбор антикоагулянтной терапии [18]. В первичном звене медицинской помощи – поликлинике – целесообразно создание специализированных кабинетов по лечению и профилактике ФП.

Актуальны развитие системы обучения врачей на специализированных курсах факультета усовершенствования, образовательные мероприятия на базе сосудистых центров для кардиологических и неврологических отделений с привлечением врачей поликлиник. Циклы лекций для заместителей главных врачей больниц по медицинской части о снижении сердечно-сосудистой смертности обязательно должны содержать раздел, посвященный профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. Образовательные мероприятия должны охватывать целевые группы населения путем создания школ для пациентов с ФП аналогично имеющимся школам по артериальной гипертонии.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart 2001; 86: 516-21.
2. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J 2006; 27: 949-53.
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham study. Arch Intern Med 1987; 147: 1561-4.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857-67.
5. Lee A, Crowther M. Practical issues with vitamin K antagonists: elevated INRs, low time-in-therapeutic range, and warfarin failure. J Thromb Thrombolysis 2011; 31: 249-58.
6. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. Am J Med 2010; 123: 638-45.
7. Weitz JI. Meeting the unmet needs in anticoagulant therapy. Eur J Haematol 2010; 85 (Suppl. 72): 1-28.
8. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2013; 15: 625-51.
9. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 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; 33: 2719-47.
10. De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 1413-25.
11. van Walraven C, Jennings A, Oake N et al. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. Chest 2006; 129: 1155-66.
12. 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; 15: 244-52.
13. Garcia DA, Lopes RD, Hylek EM. New-onset atrial fibrillation and warfarin initiation: high risk periods and implications for new antithrombotic drugs. Thromb Haemost 2010; 104: 1099-105.
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med 2010; 363: 1875-6.

15. Healey JS, Eikelboom J, Wallentin L et al. Effect of age and renal function on the risks of stroke and major bleeding with dabigatran compared to warfarin: an analysis from the RE-LY study. J Am Coll Cardiol 2010; 55: A4. E37.
16. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation 2011; 123: 2363-72.
17. Huisman MV, Lip GY, Diener HC et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. Thromb Haemost 2012; 107: 838-47.
18. National guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Accessed 25.10.2013. Russian (Национальные рекомендации по Диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Проверено 25.10.2013)
19. Gladstone DJ, Bui E, Fang J et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. Stroke 2009; 40: 235-40.
20. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883-91.
21. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 364: 806-17.
22. Lee VH, Conners JJ, Prabhakaran S. Intravenous thrombolysis in a stroke patient taking dabigatran. J Stroke Cerebrovasc Dis 2012; 21: e11-2.
23. Sangha N, El Khoury R, Misra V, Lopez G. Acute ischemic stroke treated with intravenous tissue plasminogen activator in a patient taking dabigatran with radiographic evidence of recanalization. J Stroke Cerebrovasc Dis 2012; 21: e5-8.
24. Testai FD. Intravenous thrombolysis in a stroke patient taking dabigatran. J Stroke Cerebrovasc Dis 2013;22(6):894.
25. Weimar C, Hohnloser SH, Eikelboom JW, Diener HC. Preventing cardioembolic stroke in atrial fibrillation with dabigatran. Curr Neurol Neurosci Rep 2012; 12: 17-23.
26. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. Circulation 2011; 123: 131-6.
27. van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost 2010; 103: 1116-27.
28. Levi MM, Eerenberg E, Lowenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding in patients using new anticoagulants or antiplatelet agents: risk factors and management. Neth J Med 2010; 68: 68-76.

Поступила: 20.10.2013
Принята в печать: 28.10.2013