

ПОЖИЛОЙ ПАЦИЕНТ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ:

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДАБИГАТРАНА

В статье рассматривается возможность назначения антикоагулянтной терапии пожилым пациентам с фибрилляцией предсердий в различных клинических ситуациях. Представлены ключевые данные рандомизированных клинических исследований по возможностям безопасного и эффективного использования прямого ингибитора тромбина в группах пожилых пациентов, перенесших ЧКВ, ОНМК/ТИА, а также у пациентов с сопутствующей хронической болезнью почек и сахарным диабетом.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, прямые пероральные антикоагулянты, пожилой пациент, тромбоемболические осложнения, геморрагические осложнения.

D.A. NAPALKOV, MD, Prof., A.A. SOKOLOVA, PhD in medicine

Sechenov First Moscow State Medical University I.M. of the Ministry of Health of Russia

ELDERLY PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION AND COMORBID PATHOLOGY: THERAPEUTIC POTENTIAL OF DABIGATRANE ADMINISTRATION

The article considers the possibility of prescribing anticoagulant therapy to elderly patients with atrial fibrillation in various clinical situations. It presents key data from randomized clinical trials for the safe and effective use of direct thrombin inhibitors in elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention, acute cerebrovascular event/ transient ischaemic attack, and patients with concomitant chronic kidney disease and diabetes mellitus.

Keywords: atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, elderly patient, thromboembolic complications, hemorrhagic complications.

Актуальность вопросов, связанных с антикоагулянтной терапией (АКТ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), в настоящее время уже не требует особого предисловия. Во всех известных мировых и национальных рекомендациях обсуждается необходимость назначения антикоагулянтов мужчинам и женщинам, имеющим хотя бы 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, а при наличии 2 баллов (помимо 1 – за женский пол) неназначение антикоагулянтов рассматривается как ненадлежащая клиническая практика, значительно повышающая риск пациента с ФП получить кардиоэмболический инсульт.

Одним из ключевых факторов риска является возраст пациента: начиная с 65 лет риск кардиоэмболического инсульта увеличивается и возрастает в несколько раз после 75 лет. Именно поэтому в Канадских национальных рекомендациях 2016 г. появилась «упрощенная» трактовка шкалы CHA₂DS₂-VASc: если на приеме пожилой (65 лет и старше по определению ВОЗ) пациент с ФП, то без лишних сомнений нужно назначить антикоагулянт вне зависимости от других факторов риска инсульта [1]. А что же в европейской популяции? Какой он, типичный пациент с ФП? На эти вопросы отвечает регистр EOUR-AF, стартовавший еще в 2012 г. в 9 европейских странах [2].

Оказалось, что 63,5% пациентов с ФП имели возраст 65 лет и старше; 60,6% из них были мужчинами. У 81,2%

из числа включенных в регистр риск развития инсульта был высоким, а риск геморрагических событий – низким или умеренным (0–2 балла по шкале HASBLED).

В ходе проведения регрессионного анализа были изучены факторы риска, которые повышали вероятность смерти пациентов с ФП в течение ближайшего года. Помимо собственно возраста и наличия ФП, эти сопутствующие состояния представлены в *таблице 1*.

Одним из ключевых факторов риска является возраст пациента: начиная с 65 лет риск кардиоэмболического инсульта увеличивается и возрастает в несколько раз после 75 лет

В рамках годичного наблюдения за 3049 пациентами 5,7% пациентов скончались, но при этом довольно значительная доля пациентов из их числа (29,6%) – не по сердечно-сосудистым причинам. Из числа же сердечно-сосудистых причин смерти наиболее частой оказалась декомпенсация сердечной недостаточности (77,3% от общего числа всех кардиоваскулярных летальных исходов). За это время у 8 из 3049 пациентов произошел геморрагический инсульт и всего лишь у 3 – ишемический. Такой низкий показатель ишемических инсультов можно объяснить высокой частотой приема оральных антикоагулян-

Таблица 1. Факторы, повышающие риск смерти по любой причине у пациентов с фибрилляцией предсердий в регистре EOUR-AF

Фактор	Отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ)	P
Хроническая болезнь почек	3,325 (2,293–4,822)	<0,0001
Инсульт или ТИА в анамнезе	2,371 (1,301–4,321)	0,0048
Любые кровотечения в анамнезе	2,248 (1,287–3,929)	0,0044
Злокачественные новообразования	1,816 (1,007–3,276)	0,0474
Застойная сердечная недостаточность (прием диуретиков)	1,712 (1,126–2,604)	0,0119
Хроническая обструктивная болезнь легких	1,647 (1,068–2,541)	0,0241

тов – антагонистов витамина К и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК): 66,6 и 11,1% от общего числа включенных пациентов соответственно.

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) являются фундаментом для определения эффективности и безопасности новых лекарственных средств, разработки рекомендаций и дальнейшего их внедрения в клиническую практику. В то же время в одной из публикаций [3] при сравнении популяций пациентов с ФП, включенных в РКИ с ПОАК, и популяции пациентов с ФП из еще одного регистра (GARFIELD) оказалось, что в них прослеживаются не всегда параллельные тенденции. Это связано с тем, что, например, в исследование ROCKET AF включались заведомо более тяжелые пациенты, имевшие на момент начала исследования 3 и более балла по шкале CHA₂DS₂. В результате при объединенном анализе исследований RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48 средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc оказался 4,0, в то время как у пациентов из реальной жизни, включенных в регистр, он составил 3,3. 31% от общего числа пациентов в вышеуказанных РКИ имели высокий риск кровотечений (3 и более балла по шкале HASBLED), в то время как в рутинной практике таких потенциально сложных больных было не более 13%. Точно так же гораздо чаще в РКИ встречались пациенты с сердечной недостаточностью (47% vs 21% в регистре GARFIELD), перенесенным инсультом (31% vs 13% в рутинной практике), сниженным клиренсом креатинина < 50 мл/мин (19% vs 10% в регистре).

В этой связи еще раз необходимо подчеркнуть, что при всей важности и первостепенности данных, полученных в РКИ, их необходимо экстраполировать на реальных пациентов. А они, как было продемонстрировано выше, существенно отличаются от тех, кого включали в РКИ. В этой связи информацию, полученную из различных баз данных, разумнее интерпретировать с осторожностью, но в то же время не следует пренебрегать формирующимися и повторяющимися тенденциями, поскольку они отражают реальную жизнь пациентов с ФП: с нарушениями

режима приема препаратов, использованием нежелательной сопутствующей терапии (НПВС и кортикостероидов) и пр.

В данной статье мы сфокусируемся на возможностях использования прямого ингибитора тромбина дабигатрана у пожилых пациентов с ФП, имеющих различную сопутствующую патологию: состоявшееся чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по поводу острого коронарного синдрома или на фоне стабильного течения ИБС, цереброваскулярную болезнь, хроническую болезнь почек (ХБП) и сахарный диабет 2-го типа.

ПОЖИЛОЙ ПАЦИЕНТ С ФП И ПЕРЕНЕСЕННОЕ ЧКВ

Реперфузионные стратегии, в первую очередь включающие чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) и последующее стентирование, в настоящее время заняли ключевые позиции в лечении пациентов как с острыми коронарными синдромами, так и с хроническими формами ИБС. В этой связи несколько лет назад стали появляться первые исследования и рекомендации по проведению двойной и тройной антитромботической терапии у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ. Число коронарных вмешательств нарастает у пациентов пожилого возраста, где длительность антитромботической терапии влияет как на эффективность, так и на безопасность лечения. Главное, что волнует клиницистов, – это сроки тройной и двойной антитромботической терапии, а также выбор антикоагулянтов, которые предпочтительно использовать в составе таких непростых и далеко не безопасных схем.

В последних обновленных европейских рекомендациях 2017 г. по двойной антиагрегантной терапии [4] была предложена схема антитромботической терапии, которая базировалась на разделении пациентов по группам: высокого риска ишемических коронарных событий и высокого риска геморрагических событий (табл. 2).

Таблица 2. Европейские рекомендации 2017 г. по антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших чрескожное вмешательство (адаптировано из [4])

Сроки	Риск ишемических событий > риска кровотечений	Риск кровотечений > риска ишемических событий	
		АСК + клопидогрел + антикоагулянт (IIaB)	Клопидогрел + антикоагулянт или АСК + антикоагулянт (IIaA)
1-й месяц	АСК + клопидогрел + антикоагулянт (IIaB)	АСК + клопидогрел + антикоагулянт (IIaB)	Клопидогрел + антикоагулянт (IIaA)
2–6-й месяцы		Клопидогрел + антикоагулянт или АСК + антикоагулянт (IIaA)	
7–12-й месяцы	Клопидогрел + антикоагулянт или АСК + антикоагулянт (IIaA)	Клопидогрел + антикоагулянт или АСК + антикоагулянт (IIaA)	Клопидогрел + антикоагулянт (IIaA)
Через 1 год	Монотерапия антикоагулянтом (IIaB)		

В данной схеме предлагается использовать минимальные дозы АСК (75–100 мг/сут), клопидогрела (75 мг/сут) и уменьшенные дозы антикоагулянтов: варфарин с целевым МНО 2,0–2,5 либо уменьшенные дозы дабигатрана (110 мг x 2 р/сут), ривароксабана (15 мг x 1 р/сут) или апиксабана (2,5 мг x 2 р/сут).

В большом консенсусном документе 2017 г., подписанном такими авторитетными специалистами в области антикоагулянтной терапии, как Джон Эйкельбум (Канада), Ханс-Кристоф Динер (Германия), Грегори Лип (Великобритания), было отмечено, что ни один из прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) не имеет преимуществ над другими, поскольку прямых сравнительных исследований не проводилось [5]. А затем последовательно были опубликованы результаты исследования PIONEER AF-PCI с ривароксабаном [6] и RE-DUAL PCI с дабигатраном [7].

В исследование PIONEER AF-PCI было включено 2124 пациента с неклапанной ФП, которым имплантировались стенты в ходе проведенного ЧКВ. В дальнейшем все пациенты в соотношении 1:1:1 были разделены на 3 группы, которым назначались: 1) ривароксабан в сниженной дозе 15 мг 1 р/сут в комбинации с клопидогрелом или тикагрелором в течение 12 месяцев; 2) ривароксабан в очень низкой дозе 2,5 мг 2 р/сут в дополнение к стандартной двойной антитромбоцитарной терапии (АСК + клопидогрел/тикагрелор на 1, 6 или 12 месяцев в зависимости от клинической ситуации); 3) стандартная тройная антитромботическая терапия: АСК + клопидогрел/тикагрелор + варфарин с целевым МНО 2,0–3,0.

У пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе максимальная доза дабигатрана (150 мг 2 р/сут) превосходит варфарин по эффективности профилактики повторного инсульта, а сниженная доза дабигатрана (110 мг 2 р/сут) оказалась лучше варфарина по профилю безопасности

Как и предполагалось, достоверно меньшее число геморрагических событий оказалось в группах двойной антитромботической терапии. В первой группе число значимых кровотечений было на 41% меньше, чем в 3-й группе с варфарином (ОШ 0,59; ДИ 0,47–0,76; $p < 0,001$); во второй группе – на 37% меньше, чем в 3-й группе с варфарином (ОШ 0,63; ДИ 0,50–0,80; $p < 0,001$).

Однако главным недостатком проведенного исследования оказалось то, что небольшое число сердечно-сосудистых событий (инфаркты, инсульты, сердечно-сосудистая смерть) не позволили исследователям говорить о сопоставимой эффективности «редуцированных схем терапии» без ацетилсалициловой кислоты. Но, как известно, смысл антитромботической терапии все-таки заключается не в том, чтобы у пациентов не было кровотечений, а в том, чтобы у пациентов не было сердечно-сосудистых катастроф (инфарктов и инсультов).

Опубликованное в 2017 г. исследование RE-DUAL PCI проводилось по похожей схеме, но в него было включено большее число участников – 2725. Это была та же самая популяция пациентов, что и в исследовании PIONEER AF-PCI, и участники были вновь разделены на 3 группы, в которых им назначались: 1) АСК (на 3 месяца) + клопидогрел/тикагрелор + варфарин с целевым МНО 2,0–3,0 (группа «тройной терапии»); 2) дабигатран 110 мг 2 р/сут + клопидогрел/тикагрелор; 3) дабигатран 150 мг 2 р/сут + клопидогрел/тикагрелор. Средняя продолжительность наблюдения составила 14 месяцев.

В группах двойной терапии число геморрагических событий оказалось достоверно меньше, чем в группах тройной терапии: в группе дабигатрана 110 мг – на 48% (ОШ 0,52; ДИ 0,42–0,63; $p < 0,001$), в группе дабигатрана 150 мг – на 28% (ОШ 0,72; ДИ 0,58–0,88; $p < 0,001$). Но принципиальным отличием стало то, что мощности исследования хватило для того, чтобы подтвердить не меньшую эффективность двойной антитромботической терапии в сравнении с тройной (ОШ 1,04; ДИ 0,84–1,29; $p = 0,005$ для не меньшей эффективности).

Таким образом, дабигатран является единственным из ПОАК, имеющих в настоящее время доказательства своей не меньшей эффективности и большей безопасности (в любой из доз – 150 или 110 мг) в составе двойной антитромботической терапии у пациентов, перенесших ЧКВ. Пока данная схема ведения пациентов (без АСК) не вошла в официальные рекомендации: по-видимому, это произойдет в ближайшем будущем. Кроме того, большие перспективы использования дабигатрана в составе антитромботической терапии у данных больных связаны еще и с ожидаемой в нынешнем году официальной регистрацией в РФ специфического антидота к дабигатрану – идаруцизумаба, который позволит в случае серьезных кровотечений в кратчайшие сроки полностью нейтрализовать антикоагулянтное действие препарата [8].

ПОЖИЛОЙ ПАЦИЕНТ С ФП И ИНСУЛЬТОМ/ТИА

В ходе шведского когортного исследования [9] было показано, что не только возраст пациента (65 и старше) в 3–5 раз увеличивает риск кардиоэмболического инсульта при наличии ФП, но и такой фактор, как уже перенесенный в анамнезе инсульт, сам по себе в 3 раза повышает шансы на повторный инсульт. Кроме того, в исследовании RE-LY ретроспективно было показано, что пациент, перенесший ишемический инсульт, имеет повышенный риск развития геморрагического [10]. Сложив эти два фактора вместе (возраст и перенесенный инсульт), можно сразу же определить особую группу риска, в которой профилактика цереброваскулярных катастроф является первоочередной задачей.

В этой связи необходимо напомнить, что среди всех ПОАК только дабигатран в максимальной дозе 150 мг 2 р/сут в исследовании RE-LY достоверно лучше, чем варфарин (на 24%; $p = 0,03$), предотвращал именно ишемические инсульты; сниженная доза дабигатрана (110 мг 2 р/сут),

ривароксабан и апиксабан продемонстрировали эффект не хуже, но и не лучше, чем варфарин [11–13].

Представленные выше результаты были получены для всей популяции пациентов, включенных в РКИ. Но если обратить внимание на группу участников исследования RE-LY с цереброваскулярным событием в анамнезе (инсульт или ТИА), то профиль дабигатрана в сравнении с варфарином был крайне позитивным для обеих доз препарата. Максимальная доза дабигатрана 150 мг 2 р/сут была более эффективна и даже более безопасна, чем варфарин, а сниженная – 110 мг 2 р/сут – преимущественно более безопасна, чем варфарин, у данной уязвимой группы пациентов (табл. 3) [10].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что у пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе максимальная доза дабигатрана (150 мг 2 р/сут) превосходит варфарин по эффективности профилактики повторного инсульта, а сниженная доза дабигатрана (110 мг 2 р/сут) оказалась лучше варфарина по профилю безопасности. При этом следует напомнить, что в РКИ число пациентов в группе варфарина, достигавших целевых диапазонов МНО, было существенно выше, чем в рутинной практике (65% vs 20–40%).

ПОЖИЛОЙ ПАЦИЕНТ С ФП, ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Хорошо известно, что начиная с возраста 55 лет у всех пациентов вне зависимости от имеющихся заболеваний необходимо рассчитывать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) для выявления ранних стадий хронической болезни почек (ХБП). ХБП может прогрессировать и раньше при наличии таких факторов риска, как артериальная гипертензия (АГ), ожирение и сахарный диабет 2-го типа (СД2).

В целом ряде исследований было показано, что по мере прогрессирования ухудшения функции почек происходит возрастание риска ишемического инсульта, большого кровотечения и общей смертности [1, 14]. В исследовании RE-LY у пациентов с ФП и клиренсом креатинина 30–49 мл/мин (соответствует 3-й стадии ХБП) прослеживались те же результаты, что и для популяции в целом: терапия дабигатраном в дозе 150 мг 2 р/сут сохраняла преимущество в эффективности над варфарином, а даби-

гатран в дозе 110 мг 2 р/сут оказался не менее эффективным. С позиции безопасности обе дозы дабигатрана при 3-й стадии ХБП были сопоставимы с варфарином по частоте больших кровотечений.

В целом ряде исследований было показано, что по мере прогрессирования ухудшения функции почек происходит возрастание риска ишемического инсульта, большого кровотечения и общей смертности

Кроме того, исследование RE-LY до сих пор остается единственным из РКИ с ПОАК, где был проведен и опубликован субанализ, оценивавший динамику (а не исходный уровень) прогрессирования нарушений функции почек в группах лечения варфарином и дабигатраном [15]. Среднее снижение СКФ через 1,5 года наблюдения было достоверно меньшим в группах дабигатрана 150 мг 2 раза (-2,46 мл/мин/1,73 м²; p = 0,0002 vs варфарин), дабигатрана 110 мг 2 раза (-2,57 мл/мин/1,73 м²; p = 0,0008 vs варфарин), чем в группе варфарина (-3,68 мл/мин/1,73 м²). Эти различия были еще более выраженными у пациентов, имеющих ХБП на фоне сахарного диабета.

В ходе проведения субанализа исследования RE-LY у пациентов с СД2 было показано, что снижение абсолютного риска инсульта и системных эмболий в группе дабигатрана было более выраженным, чем в группе варфарина: для дабигатрана в дозе 110 мг 2 р/сут – на 0,59% в год vs 0,05% на варфарине, для дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут – на 0,89% в год vs 0,51% на варфарине [16].

Таким образом, дабигатран в сравнении с варфарином продемонстрировал больший нефропротективный эффект у пациентов с ФП, ХБП и сахарным диабетом 2-го типа.

РЕЗЮМЕ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ДАБИГАТРАНА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ФП

По имеющимся на сегодня данным, отсутствует возможность назвать какой-либо из ПОАК предпочтительным в лечении пожилых пациентов с ФП. Вместе с тем нельзя игнорировать тот факт, что в исследовании RE-LY (дабигатран vs варфарин) около 40% пациентов

Таблица 3. Показатели эффективности и безопасности терапии дабигатраном в сравнении с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и цереброваскулярным событием в анамнезе (инсульт или ТИА)

Показатели	Эффективность			Безопасность		
	Инсульты/ системные эмболии	Ишемический инсульт	Сердечно-сосудистая смертность	Все кровотечения	Большие кровотечения	Внутричерепные кровоизлияния
Дабигатран 150 × 2	- 35%	-24%	-15%	-9%	=	-60%
Дабигатран 110 × 2	=	=	-37%	-22%	-20%	-69%

Примечание. Различия с группой варфарина недостоверны.

(более 7000 человек) были в возрасте 75 лет и старше. Возраст пациента позволяет правильно выбрать наиболее подходящую дозу дабигатрана, обеспечивающую наилучший баланс эффективности и безопасности.

Возраст пациента позволяет правильно выбрать наиболее подходящую дозу дабигатрана, обеспечивающую наилучший баланс эффективности и безопасности

Всем пациентам старше 80 лет показана сниженная доза дабигатрана 110 мг 2 р/сут. У пациентов в возрасте 75–79 лет сниженная доза также может быть назначена по решению врача при снижении клиренса креатинина до 30–50 мл/мин, сопутствующем приеме ингибиторов гликопротеина Р или антиагрегантов, а также при наличии желудочно-кишечного кровотечения в

анамнезе. У пациентов моложе 75 лет (при отсутствии вышеуказанных клинических ситуаций, которые также могут привести к снижению дозы) основной дозой с максимально доказанной эффективностью с целью первичной и вторичной профилактики инсульта на фоне ФП неклапанной этиологии следует рассматривать дозу 150 мг 2 р/сут.

Полученные в рамках РКИ результаты подтверждают многочисленными данными реальной клинической практики, которые свидетельствуют об очевидных преимуществах дабигатрана как в эффективности, так и в безопасности по сравнению с традиционным лечением варфарином у пожилых пациентов с ФП [17–18].

Конфликт интересов: Д.А.Напалков читает лекции для компаний Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Takeda. А.А.Соколова читает лекции для компании Boehringer Ingelheim и Takeda

ЛИТЕРАТУРА

- Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL, Healey JS, Bell A, Pilote L, Andrade JG, Mitchell LB, Atzema C, Gladstone D, Sharma M, Verma S, Connolly S, Dorian P, Parkash R, Talajic M, Nattel S and Verma A for the CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. doi: 10.1016/j.cjca.2016.07.591
- Lip GYH, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, Darabantiu D, Crijns HJGM, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP and Boriani G. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: One Year Follow-up of the EUROobservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot Registry). *Eur Heart J*, 2014, 35: 3365-3376. doi:10.1093/eurheartj/ehu374.
- Gomez-Outes A, Suarez-Gea ML, Garcia-Pinilla JM. Causes of death in atrial fibrillation: Challenges and opportunities. *Trends Cardiovasc Med*, 2017, 27(7): 494-503. doi:10.1016/j.tcm.2017.05.002.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN, ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2018, 39(3): 213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
- Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Granger CB, Halperin JL, Hohnloser SH, Hylek EM, Kirchhof P, Lane DA, Verheugt FWA, Veltkamp R, Lip GYH. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J*, 2017 Mar 21, 38(12):852-859. doi: 10.1093/eurheartj/ehv643.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, lanus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*, 2016, 375(25): 2423-2434. doi: 10.1056/NEJMoa1611594.
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH, RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2017, 377(16): 1513-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
- Hutcherson TC, Cieri-Hutcherson NE, Bhatt R. Evidence for Idarucizumab (Praxbind) in the Reversal Of the Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran: Review Following the RE-VERSE AD Full Cohort Analysis. *P T*, 2017, 42(11): 692-698.
- Åsberg S1, Eriksson M, Henriksson KM, Terént A. Reduced risk of death with warfarin – results of an observational nationwide study of 20 442 patients with atrial fibrillation and ischaemic stroke. *Int J Stroke*, 2013, 8(8): 689-95. doi: 10.1111/j.1747-9499.2012.00855.
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, Xavier D, Di Pasquale G, Yusuf S, RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*, 2010, 9(12): 1157-1163. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70274-X.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365(10): 883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
- Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Reilly PA, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*, 2014, 129(9): 961-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.
- Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, Schumacher H, Brueckmann M, Schirmer SH, Kratz MT, Yusuf S, Diener HC, Hijazi Z, Wallentin L. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(23): 2481-93. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.577.
- Brambatti M, Darius H, Oldgren J, Clemens A, Noack HH, Brueckmann M, Yusuf S, Wallentin L, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Healey JS. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *Int J Cardiol*, 2015, 196: 127-31. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.141.
- Graham DJ, Reichman ME, Werneck M, Hsueh YH, Izem R, Southworth MR, Wei Y, Liao J, Goulding MR, Mott K, Chillarige Y, McCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*, 2016 Nov 1, 176(11):1662-1671. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5954.
- 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*, 2017, 17(1): 37-47. doi: 10.1007/s40256-016-0189-9.