

НАДЕЖНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДАБИГАТРАНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Сердечная Е. В.¹, Юрьева С. В.¹, Татарский Б. А.²

В статье представлены сведения об эффективности и безопасности длительного применения и возможностях использования дабигатрана для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Рассматриваются критерии выбора оптимальной дозы дабигатрана. Представлены данные последних зарубежных и отечественных рекомендаций по использованию дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 56-60

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, инсульт, кровотечения, оральные антикоагулянты, дабигатран.

¹ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, Архангельск;
²Федеральное государственное учреждение "Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова", Санкт-Петербург, Россия.

Сердечная Е. В. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и сестринского дела, Юрьева С. В. – к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, Татарский Б. А. – д.м.н., профессор, руководитель НКО "Нарушение ритма сердца".

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Silviya5@yandex.ru

ABK – антагонисты витамина К, АГ – артериальная гипертензия, АСК – ацетилсалициловая кислота, ДИ – доверительный интервал, ИБС – ишемическая болезнь сердца, МНО – международное нормализованное отношение, ОР – относительный риск, Исследование RE-LY – Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant Therapy – Рандомизированная оценка длительной антикоагулянтной терапии, СН – сердечная недостаточность, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ФВ – фракция выброса, ФП – фибрилляция предсердий, AF – atrial fibrillation, FDA – Food and Drug Administration, HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений, CHADS2 – первоначальная шкала оценки риска мозгового инсульта и тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП, CHA2 DS2 – VASc – детальная шкала оценки риска мозгового инсульта и тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП.

Рукопись получена 15.01.2013
Принята к публикации 13.03.2013

Фибрилляцией предсердий (ФП) страдает 2 миллиона человек в Америке и около 4 миллионов в Европе [1, 2]. ФП чаще встречается у пожилых пациентов [2] и, учитывая рост стареющего населения, можно предположить, что данная проблема еще более обострится. Пациенты с ФП имеют риск возникновения инсульта в 5 раз больший по сравнению с другими идентифицированными факторами риска последнего (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца) [3]. Частота инсульта у пациентов с ФП широко варьирует – от 1% до 20% ежегодно (в среднем, 4,5% в год) в зависимости от сопутствующей патологии и предшествующих цереброваскулярных событий [4].

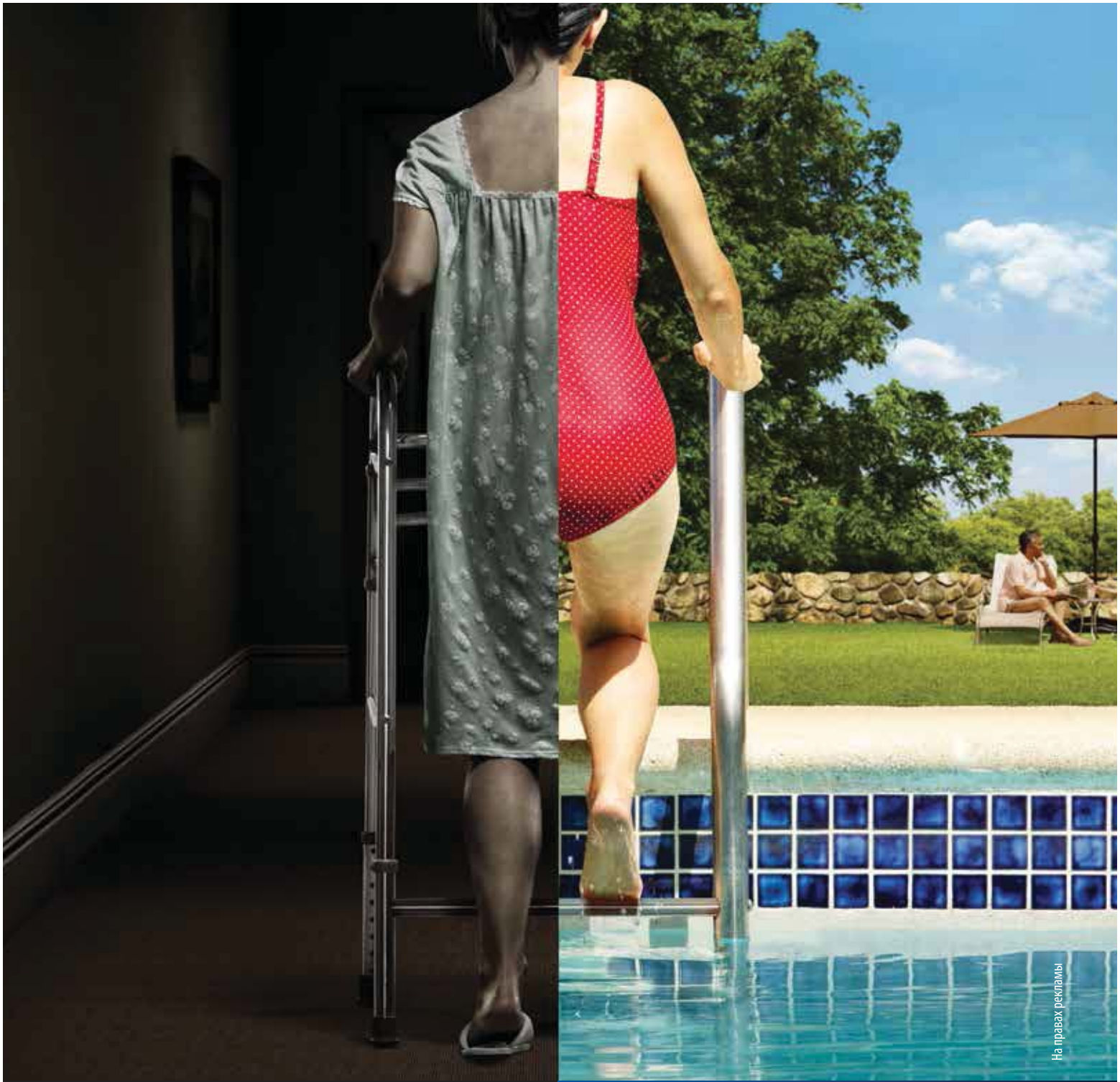
Эффективным средством предотвращения развития тромбоза ушка левого предсердия, а также связанных с этим тромбоэмболических осложнений (ТЭО) до недавнего времени служили лишь антагонисты витамина К (ABK), наиболее используемым из которых в нашей стране был варфарин. При назначении антагонистов витамина ABK, это всегда баланс между увеличивающимся риском кровотечения от 1% до 12% в год и снижением риска ишемических событий, в связи с чем препарат предназначается для лиц с высоким риском тромбоэмболических осложнений [4].

В настоящее время для стратификации названного риска существует шкала CHA2 DS2 – VASc. В этой шкале (табл. 1) выделено два типа факторов риска. Первый тип – определенных факторов риска, оцениваемых в два балла – инсульт, транзиторная

ишемическая атака или тромбоэмболии в анамнезе и возраст старше 75 лет. Второй тип – комбинируемые факторы риска, оцениваемые в один балл, к которым отнесены артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность, возраст 65–74 года, женский пол, сосудистые заболевания (инфаркт миокарда в анамнезе, облитерирующий атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты). Согласно рекомендациям ESC 2012 г. [5], уже при наличии 1 балла врач должен назначить варфарин или новые оральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан).

Согласно Российским рекомендациям 2011 года [6] по ведению пациентов с ФП, перед назначением антикоагулянтной терапии у всех пациентов необходимо оценить риск кровотечений по шкале HAS-BLED (табл. 2).

Дабигатран является селективным конкурентным прямым ингибитором тромбина обратимого действия и назначается перорально в виде пролекарства – дабигатрана этексилата, которое после всасывания быстро превращается под действием эстераз плазмы в активный дабигатран. Дабигатран связывается с активным сайтом молекулы тромбина гидрофобными связями, благодаря чему становится невозможным превращение фибриногена в фибрин, т.е. блокируется заключительный этап каскада коагуляции и образования тромба. Антитромботический эффект дабигатрана носит линейный дозозависимый и обратимый характер, что позволяет использовать препарат в фиксированной дозе на всем протяжении лече-



Защита от инсульта – это важно

Факторы риска: инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная тромбоэмболия в анамнезе, фракция выброса левого желудочка < 40%, сердечная недостаточность 2 функционального класса NYHA, возраст ≥ 75 лет, возраст ≤ 65 лет на фоне одного из следующих заболеваний: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца или артериальная гипертензия.

Следует ознакомиться с полным текстом инструкции по
медицинскому применению препарата



Потому что ПРАДАКСА® защищает

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение
сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией
предсердий

150 мг 2 раза в день

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Высокоэффективная профилактика инсульта

ЛП-000872 от 18.10.2011

На правах рекламы

Кордарон®

амиодарон



Проверено временем

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ АРИТМИЙ

Более **35 лет** клинического опыта в России



Рег. уд. ПН014833/02-270109
Рег. уд. ПН 014833/01-270109

ВЫБОР ОПРАВДАН!

* регистрация Кордарона в РФ ** 1962 – синтезирование молекулы
реклама

RUAMD. 12.01.02

SANOFI

Представительство АО «Санофи-авентис груп (Франция)»:
Россия, 125009, г. Москва, ул. Тверская, д.22.
Тел.: (495) 721-14-00, Факс: (495) 721-14-11.

Таблица 1

Шкала CHA₂DS₂-VASc

	Фактор риска	Баллы
C	Хроническая сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка (ФВ менее 40%)	1
H	Артериальная гипертензия	1
A ₂	Возраст ≥75 лет	2
D	Сахарный диабет	1
S ₂	Инсульт, или транзиторная ишемическая атака, или тромбоэмболия в анамнезе	2
V	Сосудистые заболевания, то есть заболевания периферических артерий, инфаркт миокарда, атеросклероз аорты	1
A	Возраст 65–74 года	1
Sc	Женский пол	1

ния и исключает потребность в рутинном лабораторном контроле терапии, что выгодно отличает его от варфарина и других АВК [7, 8]. Дабигатран имеет биодоступность около 7% [9] и период полувыведения 12–17 часов [10], больше 80% дабигатрана экскретируется почками.

В исследование RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant Therapy – Рандомизированная оценка длительной антикоагулянтной терапии) [7, 11], запланированном с использованием гипотезы демонстрации отсутствия превосходства (non-inferiority) или равенности сравниваемых вмешательств, с декабря 2005 года были включены 18113 пациентов с ФП с высоким или умеренным риском инсульта. Эти пациенты были рандомизированы на 3 группы. В одной из них больным открыто (без “ослепления”) подбиралась и поддерживалась доза варфарина (международное нормализованное отношение (МНО) = 2–3). В двух других группах больным “вслепую” назначалась одна из двух, отобранных на основании ранних исследований, доз дабигатрана: 110 мг 2 раза в день или 150 мг 2 раза в день. Средний период наблюдения составил 2 года. Практически у 99,9% удалось отследить исходы. Первичной конечной точкой эффективности была суммарная частота развития инсульта и тромбоэмболических осложнений. Первичной конечной точкой безопасности были большие геморрагические осложнения.

Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день оказался эффективнее варфарина в отношении снижения частоты первичной конечной точки эффективности, которая была отмечена у 134 пациентов (1,11% в год) в группе дабигатрана 150 мг против 199 пациентов (1,69% в год) в группе варфарина (ОР=0,66; 95% ДИ 0,53–0,82). Между тем дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день оказался сопоставим по эффективности с варфарином (1,54 vs. 1,71% в год ОР=0,90; 95% ДИ 0,74–1,10).

Частота больших кровотечений была значительно ниже в группе дабигатрана 110 мг в сравнении с варфарином (2,87 и 3,75% в год; ОР=0,80; 95% ДИ 0,69–0,93) и оказалась сопоставимой в группе дабигатрана 150 мг и варфарина (соответственно 3,11 и 3,36%

в год; ОР=0,93; 95% ДИ 0,81–1,07). Большая частота желудочно-кишечных кровотечений была чаще в группе дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки в сравнении с варфарином (p<0,001).

Какие-либо диспептические нарушения также встречались чаще у пациентов, получающих дабигатран в сравнении с варфарином (p<0,001).

В целом, результаты исследования RE-LY показали, что дабигатран в дозе 150 мг дважды в сутки превосходит варфарин в профилактике инсультов системных эмболий у пациентов с ФП, при этом риск развития кровотечений при использовании обоих препаратов оказался идентичным. Дабигатран в дозе 110 мг дважды в сутки был сопоставим по эффективности с варфарином и вызывал меньшее число геморрагических осложнений, значительное снижение частоты всех кровотечений и жизнеугрожающих кровотечений [7].

Результаты исследования RE-LY стали основой, для одобрения Food and Drug Administration (FDA) дозы 150 мг дважды в день для профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП [12], но выступил против одобрения дозы 110 мг дважды в день [13]. В отличие от США, в Европе и Канаде получили одобрение обе дозы дабигатрана (110 мг и 150 мг – дважды в день) [14].

В субанализе исследования RE-LY оценили эффективность дабигатрана в сравнении с варфарином для вторичной профилактики инсульта у пациентов, перенесших инсульт или ТИА [15]. Согласно с основным исследованием, обе дозы дабигатрана были ассоциированы с меньшей частотой инсульта/ТЭО в сравнении с варфарином (ОР=0,84 для 110 мг дважды в день и ОР=0,75 для 150 мг дважды в день). И снова, в сравнении с варфарином, частота больших кровотечений была значительно меньше при использовании дозы 110 мг 2 раза в день (ОР=0,66; 95% ДИ 0,48–0,90) и сопоставимая с варфарином частота кровотечений при использовании большей дозы дабигатрана (ОР=1,01; 95% ДИ 0,77–1,34) [8].

В недавно проведенном мета-анализе Roskell NS et al. [16] оценивались способности дабигатрана

Таблица 2

Клинические характеристики составляющих шкалы оценки риска кровотечения HAS-BLED

	Клиническая характеристика	Баллы
H	Артериальная гипертензия	1
A	Нарушение функции печени или почек – по 1 баллу	1 или 2
S	Инсульт в анамнезе	1
B	Кровотечение в анамнезе или склонность к нему	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст >65 лет	1
D	Прием некоторых лекарств/алкоголя – по 1 баллу	1 или 2

Примечание: гипертензия определяется как систолическое артериальное давление выше 160 мм рт.ст. Нарушение функции почек определяется как наличие хронического диализа или почечной трансплантации или креатинина сыворотки более 200 мкмоль/л. Нарушение функции печени определяется как хронические заболевания печени (например, цирроз) или биохимические доказательства значительного расстройства функции печени (например, билирубин больше двух верхних границ нормы совместно с повышением АЛТ/АСТ/щелочной фосфатазы более трех верхних пределов нормы, и т.д.). Кровотечение – это кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям, например, геморрагический диатез, анемия и т.д. Лабильное МНО – это неустойчивое/высокое МНО или недостаточный процент времени соответствия МНО терапевтическому диапазону (например, менее 60% времени лечения). Лекарства/алкоголь – сопутствующее употребление лекарственных препаратов – таких, как антитромбоцитарные агенты, нестероидные противовоспалительные препараты, злоупотребление алкоголем.

и двойной антиагрегантной терапии (АСК + клопидогрель) в профилактике инсульта у больных с ФП. Дабигатран в дозе 150 мг дважды в день на 61% эффективнее снижает частоту всех инсультов в сравнении с двойной антиагрегантной терапией (95% ДИ 0,21–0,72). Доза 110 мг дважды в день также эффективна в снижении всех типов инсульта (ОР=0,55; 95% ДИ 0,30–1,00) и со значительным снижением частоты ишемического инсульта на 46% (95% ДИ 0,33–0,87) в сравнении с двойной антиагрегантной терапией. Также в этом мета-анализе оценивали способность дабигатрана в сравнении с монотерапией аспирином: 150 мг дабигатрана дважды в день значительно снижает риск всех инсультов на 63% (ОР=0,37; 95% ДИ 0,20–0,69) и ишемического инсульта – на 52% (ОР=0,48; 95% ДИ 0,27–0,84); дабигатран 110мг дважды в день снижает риск всех инсультов на 48% (ОР=0,52; 95% ДИ 0,28–0,96). По сравнению с плацебо 150 мг дабигатрана дважды в день значительно снижает риск всех инсультов на 75% (ОР=0,25; 95% ДИ 0,12–0,51), ишемического инсульта – на 77% (ОР=0,23; 95% ДИ 0,14–0,38), системной эмболии – на 83% (ОР=0,17; 95% ДИ 0,05–0,50) и смертности – на 36% (ОР=0,64; 95% ДИ от 0,45 до 0,91). Не отмечалось различий в развитии экстракраниальных кровотечений и инфаркта миокарда. По сравнению с плацебо, 110 мг дабигатрана дважды в сутки значительно снижает риск всех инсультов на 65% (ОР=0,35; 95% ДИ 0,17–0,71), ишемического инсульта – на 67% (ОР=0,33; 95% ДИ 0,21–0,54), системной эмболии – на 81% (ОР=0,19; 95% ДИ 0,06–0,57) и смертности – на 34% (ОР=0,66; 95% ДИ 0,47–0,93).

В 2012 году появилось несколько публикаций [17, 18] о повышении риска кровотечений при применении дабигатрана, но следует отметить, что осложне-

ния возникали только у больных пожилого возраста и совместном приеме с дронедароном.

В ноябре 2012 года были представлены результаты [19] дополнительного многолетнего наблюдения (в течение 4,3 лет) пациентов с ФП, которые принимали участие в клиническом исследовании RE-LY. Частота инсульта и системных эмболий (первичной конечной точки в исследовании RE-LY) при продолжении лечения оставалась низкой и составила 1,46 и 1,60% в год при применении дабигатрана в дозах 150 и 110 мг два раза в сутки, соответственно. Частота больших кровотечений была выше в группе дабигатрана в дозе 150 мг два раза в сутки по сравнению с дабигатраном в дозе 110 мг два раза в сутки (3,74 и 2,99% соответственно), однако частота внутричерепных кровотечений была низкой в обеих группах и достоверно не отличалась между ними (0,33% при приеме дабигатрана в дозе 150 мг в сутки и 0,25% – дабигатран в дозе 110 мг в сутки). Кроме того, обе дозы дабигатрана характеризовались сходным суммарным клиническим преимуществом и показателями смертности. Сопоставив частоту ишемического и геморрагического инсультов, а также частоту внутричерепных кровоизлияний показывают, что дабигатран обеспечивает постоянную защиту головного мозга и обе дозы дабигатрана характеризовались сходным суммарным клиническим преимуществом и показателями смертности. Профиль безопасности дабигатрана согласуется с результатами исследования RE-LY и определенно подтверждает долгосрочный профиль безопасности и эффективности дабигатрана для профилактики инсульта при ФП.

Применение дабигатрана в различных клинических ситуациях

Применение дабигатрана у пожилых

Возраст сам по себе лишь один из факторов риска кровотечений и при выборе оптимальной дозы сле-

Таблица 3

Применение дабигатрана перед плановым хирургическим вмешательством

Скорость клубочковой фильтрации, мл /мин	Е ½, часы	Сроки отмены дабигатрана до операции	
		Обычный риск кровотечений	Высокий риск кровотечений
>80	13 (11–22)	24 часа	за 2 дня
50–80	15 (12–34)	24–48 часов	за 2–3 дня
30–49	18 (13–23)	Более 48 часов	за 4 дня

дует учитывать и другие позиции. Так, у пациентов пожилого возраста (более 75 лет) с низким риском кровотечений (менее 3 баллов по шкале HAS-BLED) и с высоким риском развития инсульта следует отдать предпочтение дозировке 150 мг 2 раза в сутки (но таких пациентов не так много). При высоком риске кровотечений разумно использовать более низкую дозу дабигатрана (110 мг 2 раза в сутки) и в эту подгруппу попадает достаточно большое число пациентов старше 75 лет.

Применение дабигатрана при патологии почек

Дабигатран должен с осторожностью применяться у пациентов со сниженной функцией почек, поэтому оценка почечной функции и расчет клиренса креатинина по формуле Cockcroft-Gault является обязательным мероприятием перед началом терапии дабигатраном и в процессе его использования. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин использование дабигатрана противопоказано [6, 20]. У лиц с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин при наличии факторов риска развития кровотечений по шкале HAS-BLED по усмотрению врача можно использовать дабигатран в более низкой дозировке (220 мг/сут).

Плановое хирургическое вмешательство

Дабигатран в основном выводится почками, поэтому необходимо учитывать скорость клубочковой фильтрации (табл. 3) у пациентов перед хирургическим вмешательством. Кроме того, необходимо учитывать предполагаемый объем операции — при высоком риске периперационного кровотечения отменить дабигатран следует раньше.

Важная информация о реальной частоте развития кровотечений на фоне приема дабигатрана может быть получена с помощью данных, учитываемых в недавно организованном регистре GLORIA AF registry, в который предполагается включить 56 000 больных с впервые развившейся ФП, которые проживают в 50 странах мира и будут наблюдаться до 2020 г.

Применение дабигатрана при кардиоверсии

В рамках исследования RE-LY было произведено 1 983 кардиоверсии у 1 270 пациентов. Чреспищевод-

ная ЭхоКГ перед проведением кардиоверсии была выполнена у 25,5% больных в группе, получающей дабигатран в дозе 300 мг в сутки, у 24,1% в группе дабигатрана в дозе 220 мг в сутки и у 13,3% больных, получавших варфарин. Частота обнаружения тромбов в полостях сердца, успешность проведения кардиоверсии, а также частота развития ишемического инсульта в течение 30 дней после кардиоверсии достоверно не различались во всех трех группах пациентов. Эти данные свидетельствуют о сопоставимой эффективности дабигатрана с варфарином как антикоагулянта при проведении кардиоверсии [21]. Существенным преимуществом дабигатрана перед варфарином при проведении кардиоверсии является быстрое начало действия препарата, стабильность гипокоагуляционного эффекта, что особенно важно в течение первой недели после восстановления синусового ритма, когда риск ТЭО особенно высок.

В новой версии Европейских рекомендаций 2012г [5]

Дабигатран рекомендован пациентам с неклапанной ФП при риске ТЭО по шкале CHA2-DS2-VASc ≥ 2 баллов (класс рекомендаций I, уровень доказанности A).

Дабигатран рекомендован пациентам с неклапанной ФП при риске ТЭО по шкале CHA2-DS2-VASc 1 балл (класс рекомендаций II а, уровень доказанности A).

Дабигатран в дозе 300 мг в сутки должен быть рекомендован большинству пациентов, дабигатран в дозе 220 мг в сутки рекомендуется таким пациентам:

- пожилым (возраст ≥ 80 лет),
- при одновременном применении с взаимодействующими препаратами (например, верапамилом),
- при риске кровотечений по шкале HAS-BLED ≥ 3 ,
- при почечной недостаточности (клиренс креатинина 30–49 мл/мин), (класс рекомендаций II а, уровень доказанности B).

Таким образом, хотя в целом не вызывают сомнения клинические преимущества широкого приема дабигатрана у больных с ФП, в любом случае больные, принимающие антикоагулянты, требуют более тщательного наблюдения в условиях реальной клинической практики в связи с повышенным риском развития кровотечений.

Литература

1. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ECS 2006 guidelines for management of patients with atrial fibrillation— full text. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8:651–745.
2. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285:2370–5.
3. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983–8.
4. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994; 154:1449–57.
5. A. John Camm, Gregory Y.H. Lip, Raffaele De Caterina et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2012; 33:2719–47.
6. Diagnostic and treatment of arterial fibrillation. Guidelines VNOK and VNOA. Rational pharmacotherapy in Cardiology 2011, 4, suppl., 84p (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий Рекомендации ВНОК и ВНОА 2011, Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011; 4: приложение, 84 с).
7. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361:1139–51.
8. Gulseth M.P., Wittkowsky A.K., Fanikos J. et al. Dabigatran Etxilate in Clinical Practice: Confronting Challenges to Improve Safety and Effectiveness. *Pharmacotherapy*. 2011; 31:1232–49.
9. Blech S., Ebner T., Ludwig-Schwelliner E. et al. The Metabolism and disposition of oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36:386–99.
10. Stagier J., Rathgen K., Stahle H. et al. The Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:292–303.
11. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Newly identified events in the RE-LY trial *N Eng J Med* 2010;1010; 363:1875–6.
12. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals I. Press release: FDA approves pradaxa, making a major milestone to reduce the risk of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation 2010. (January 2012, date last accessed).
13. Medpage Today. Dabigatran: The Case of the Missing 110-mg dose. 2010. <http://www.Medpagetoday.com/Cardiology/Arrhythmias/22906> (January 2012, date last accessed).
14. Medical News Today. PRADAX TM (dabigatran etexilate) gains approval in Canada for stroke prevention in atrial fibrillation 2010. <http://www.maedicalnewstoday.com/releases/205933.php> (January 2012, date last accessed).
15. Diener H.C., Connolly S.J., Ezekowitz M.D. et al. 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; 9:1157–63.
16. Roskell N.S., Lip G.Y., Noack H. et al. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Tromb Haemost* 2010; 104:1106–15.
17. QuarterWatch [Institute of Safe Medication Practices. ISMP Medication Safety Alert, January 12, 2012. Available at: <http://www.ismp.org/Newsletters/>
18. Wurster M.W. Dabigatran use in the real world: Preliminary results of a prospective trial comparing outcomes with dabigatran and warfarin therapy. Proceedings of the Thrombosis and Hemostasis summit of North America: Research abstracts. *Am J Hematol* 2012; 87: S146–S200.
19. Connolly S.J. Randomized Comparison of the Effects of Two Doses of Dabigatran Etxilate on Clinical Outcomes Over 4.3 Years: Results of the RELY-ABLE Double-blind Randomized Trial. CS.04. Clinical Science: Special Reports: Valvular Heart Disease, PAD, Atrial Fibrillation: International Perspectives. Presented on 7 November 2012 at the American Heart Association Scientific Sessions 2012.
20. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ECS). *Europace* 2010; 12:1360–420.
21. Wann L.S., Curtis A.B., Ellenbogen K.A. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 123 (10):1144–50.

Reliability and safety of long-term dabigatran use in patients with atrial fibrillation

Serdechnaya E. V.¹, Yurieva S. V.¹, Tatarskiy B. A.²

The paper presents the data on effectiveness and safety of long-term dabigatran use for the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation (AF). The criteria for selecting an optimal dose of dabigatran are discussed. The authors summarise the results of the current international and Russian clinical guidelines on dabigatran use in AF patients.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolic complications, stroke, haemorrhage, oral anticoagulants, dabigatran.

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk; ²V.A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology, St. Petersburg, Russia.

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 56-60