

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА И СИСТЕМНЫХ ЭМБОЛИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Зырянов С. К., Переверзев А. П.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных видов аритмий и может быть ассоциирована с высоким риском развития тромбозомболических осложнений, в том числе инсульта. Для оценки риска возникновения тромботических осложнений применяются различные шкалы, в том числе CHA₂DS₂-VASc. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП 2016 года, пациентам мужского пола, имеющим более 2 баллов, и женщинам, имеющим более 3 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, с целью профилактики тромбозомболии необходимо назначение новых оральных антикоагулянтов (НОАК). НОАК являются эффективными и относительно безопасными в сравнении с антагонистами витамина К (АВК) средствами, которые отличает удобство применения (внутри), отсутствие необходимости индивидуального подбора дозы, быстрое достижение максимального эффекта (в течение нескольких часов) и предсказуемость эффекта в зависимости от дозы. Среди лекарственных препаратов данной группы возможно выделить препарат дабигатран, который в сравнительных исследованиях показал не только высокую эффективность, но и является одним из самых безопасных среди всех представителей данного класса, так как редко вызывает геморрагические осложнения и является единственным на сегодняшний день НОАК, для которого разработан и доступен на рынке специфический нейтрализующий агент — идаруцизумаб.

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 158–163
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-158-163>

Ключевые слова: инсульт, профилактика, НОАК, эффективность, безопасность.

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Зырянов С. К. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, Переверзев А. П.* — к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии.

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

АВК — антагонист витамина К, ЛС — лекарственное средство, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — новый оральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий, CADTH — (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) Канадское агентство по лекарственным средствам и технологиям здравоохранения, ESC — (European Society of Cardiology) Европейское общество кардиологов, US FDA — (United States Food and Drug Administration) Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США.

Рукопись получена 26.04.2017

Рецензия получена 02.05.2017

Принята к публикации 12.05.2017

EFFICACY AND SAFETY OF THE NOVEL ORAL ANTICOAGULANTS FOR PREVENTION OF STROKE AND SYSTEMIC EMBOLISM IN ATRIAL FIBRILLATION

Zyryanov S. K., Pereverzev A. P.

Atrial fibrillation (AF) is one of the most prevalent rhythm disorders and might be associated with the high risk of thromboembolic complications, including stroke. For risk estimation, of the thrombotic complications, a variety of scores has been implemented, including CHA₂DS₂-VASc Score. According to the European Society of Cardiology Guidelines on AF management (2016), males showing more than 2 points, and females with more than 3 points by CHA₂DS₂-VASc, for embolism prevention, it is recommended to prescribe novel oral anticoagulants (NOAC). NOAC are effective and relatively safe comparing to vitamin K antagonists (VKA), are convenient being taken *per os*, do not have necessity of individual dosing, have rapid onset of the maximum effect (in several hours) and predictable effect in relation to dose. Among drugs from this group, dabigatran can be highlighted, which

has in comparative studies shown not only high efficacy, but is the safest among all NOAC, as it does rarely lead to hemorrhagic complications and is the only NOAC for now, with the developed and available neutralizing agent — idarucizumab.

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 158–163

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-158-163>

Key words: stroke, prevention, NOAC, efficacy, safety.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных видов аритмий и может быть ассоциирована с высоким риском развития тромботических осложнений, таких как системные тромбозомболии и ишемический инсульт, риск развития которого составляет около 15% в год [1–4].

Для оценки риска возникновения инсульта и системных эмболий применяется шкала CHA₂DS₂-VASc (С — застойная сердечная недостаточность (congestive heart failure), Н — гипертензия (hypertension), А — возраст старше 75 лет (older than age 75 years), D —

сахарный диабет (diabetes mellitus), S — инсульт (stroke), V — заболевания сосудов (vascular disease), А — возраст 65–74, S — пол (sex) (женщины) [5]. Проведение подобного анализа позволяет выбрать оптимальную схему фармакотерапии, которая повышает эффективность профилактики и снижает вероятность развития нежелательных реакций. Так, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП 2016г (2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS) пациентам мужского пола, имеющим 2 балла и более, и женщи-

нам, имеющим 3 балла и более по шкале CHA₂DS₂-VASc, с целью профилактики тромбоэмболии необходимо назначение оральных антикоагулянтов [6].

Эффективность и безопасность применения НОАК для профилактики тромботических осложнений: НОАК vs. варфарин

Варфарин — один из первых, появившихся на рынке и в настоящее время широко используемых для профилактики тромботических осложнений антикоагулянтов принимаемых внутрь. Механизм действия данного лекарственного препарата обусловлен ингибированием синтеза в печени витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X), а также протеинов С и S за счет дозозависимого ингибирования С1-субъединицы витамин К-эпоксидазы, что в конечном итоге приводит к снижению образования ключевого фермента свертывания — тромбина. Будучи эффективным средством профилактики тромботических осложнений, варфарин, тем не менее, имеет ряд серьезных ограничений, к которым можно отнести:

- Медленное начало действия (спустя несколько дней от начала приема);
- Достаточно узкое терапевтическое окно (необходимость поддержания международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне 2,0-3,0; использование слишком низких доз может привести к развитию тромбозов, а слишком высоких — кровотечений);
- Множественные межлекарственные и пищевые взаимодействия;
- Развитие резистентности к препарату.

Пациентам, принимающим антагонисты витамина К (АВК), рекомендуется регулярно проводить мониторинг протромбинового времени, оцениваемого по величине МНО. Оптимальным диапазоном значений МНО для пациентов, получающих антикоагулянты, является 2-3, однако достичь данного уровня и длительно его поддерживать удается лишь у 50-66% пациентов [7].

Одной из попыток преодолеть данные недостатки стало создание ЛП — новых оральных антикоагулянтов (НОАК), которые в отличие от неселективных АВК ингибируют только активированную форму одного из факторов свертывания крови (фактор Ха или тромбин). К лекарственным средствам (ЛС) — прямым ингибиторам тромбина относятся дабигатран и др.; к селективным ингибиторам фактора свертывания крови Ха — апиксабан, ривароксабан, эдоксабан.

Преимуществами данных ЛП является удобство применения (внутри), применение в фиксированной дозе, быстрое достижение максимального эффекта (в течение нескольких часов), предсказуемость эффекта в зависимости от дозы.

Дабигатран — ингибитор тромбина (одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США, US FDA в 2010г), зарегистрирован как средство для профилактики инсульта у пациентов с ФП, стал эффективной альтернативой АВК. После достижения Сmax плазменные концентрации дабигатрана снижаются биэкспоненциально, конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) в среднем составляет около 11 ч (у людей пожилого возраста). Конечный $T_{1/2}$ после многократного применения препарата составлял около 12-14 ч. $T_{1/2}$ не зависит от дозы. Однако в случае нарушений функции почек $T_{1/2}$ удлиняется. При использовании дабигатрана не требуется регулярный лабораторный мониторинг свертывающей системы крови [8].

Эффективность профилактики инсульта и системной эмболии дабигатраном у пациентов с ФП оценивалась в рандомизированном исследовании RE-LY (“Рандомизированная оценка длительной антикоагулянтной терапии”), в которое вошли 18113 пациентов, принимавших определенную “заслепленную” дозу дабигатрана 150 мг 2 раза в день или 110 мг дважды в день или “расслепленную” индивидуально подобранную дозу варфарина. Средний период наблюдения составлял 2 года. Первичной конечной точкой эффективности считали инсульт или системную эмболию [9]. У больных с ФП при применении 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, в частности, статистически значимое на 69% снижение риска развития внутричерепных кровоизлияний. Применение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день по сравнению с варфарином сопровождалось меньшей на 34% частотой развития инсульта и системных эмболий, а также сопоставимой частотой любых кровотечений. Риск развития ишемического инсульта был статистически значимо меньше (на 24%) в группе дабигатрана 150 мг 2 раза в день. При этом риск развития геморрагического инсульта у больных, получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день, был ниже на 60% по сравнению с варфарином [9, 10].

Среди трех зарегистрированных в Российской Федерации НОАК (дабигатрана этексилат, апиксабан и ривароксабан), только дабигатрана этексилат, в дозе 150 мг 2 раза в день, превзошел варфарин в снижении риска развития ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смертности.

Ривароксабан получил одобрение US FDA в 2011г. Период полувыведения составляет 5-9 часов, 2/3 от полученной дозы метаболизируется и выводится половина почками, вторая половина — через кишечник; треть препарата выводится с мочой в неизменном виде [11].

В двойном слепом рандомизированном исследовании ROCKET AF (“Исследование применения орального прямого ингибитора фактора свертывания Ха ривароксабана один раз в сутки в сравнении с АВК, назначаемых с целью профилактики инсульта и эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий”), в которое вошли 14264 пациента с неклапанной ФП, было показано, что ривароксабан по эффективности профилактики инсульта и системных тромбоэмболий не уступал варфарину при сопоставимой частоте возникновения геморрагических осложнений и других нежелательных явлений. Риск развития геморрагического инсульта в группе ривароксабана был ниже на 40% по сравнению с группой варфарина [11].

Апиксабан был одобрен US FDA позже предыдущих ЛП, рассматриваемых в данном обзоре — в 2012г. Период полувыведения апиксабана составляет 12 часов, при этом почками выводится только 27% препарата, остальная часть — путем желчной и прямой кишечной экскреции с калом. Эффективность применения данного препарата с целью профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП была показана в рандомизированном двойном слепом исследовании ARISTOTLE (“Апиксабан для снижения риска развития инсульта и других тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий”), в которое вошли 18201 пациент. По данным ARISTOTLE апиксабан характеризовался более высокой эффективностью в отношении риска развития инсульта и системных тромбоэмболических осложнений, и лучшей безопасностью по сравнению с варфарином [12].

Представленные исследования наглядно демонстрируют эффективность и преимущество НОАК перед варфарином, однако их дизайн не предусматривал сравнение эффективности и безопасности прямых ингибиторов тромбина и ингибиторов фактора свертывания Ха между собой. Литературный поиск, проведенный в базе данных PubMed, позволил выявить ряд сравнительных исследований эффективности и безопасности данных препаратов, материалы которых представлены ниже.

В работе “Косвенное сравнительное исследование эффективности и безопасности использования новых оральных антикоагулянтов для предотвращения инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий” (Lip GY, et. al, 2012) использование дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки было ассоциировано со значительно более низким (на 26%) риском развития инсульта и системной эмболии в сравнении с ривароксабаном, равно как геморрагического инсульта и инсульта, не повлекшего за собой потери трудоспособности. При сравнении апиксабана и дабигатрана (в обеих дозировках) или ривароксабана; или ривароксабана и дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки

не было отмечено значительной разницы в эффективности предотвращения инсульта и системной эмболии. Все сравниваемые НОАК одинаково эффективно способствовали предотвращению ишемического инсульта. Большие кровотечения по данным Lip GY, et. al, 2012 наблюдались значительно реже при применении апиксабана в сравнении с дабигатраном 150 мг 2 раза в сутки (на 26%) и ривароксабаном (на 34%), но риск развития данного осложнения незначительно отличался при сравнении с дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в сутки. Большие кровотечения и внутричерепные кровоизлияния наблюдались реже на 23% и 54%, соответственно, у пациентов, принимающих дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки в сравнении с ривароксабаном. Показатели безопасности в целом между апиксабаном и дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в сутки значительно не различались. Риск развития инфаркта миокарда между апиксабаном и дабигатраном в обеих дозах значительно не различался [13].

Клинико-экономическая эффективность НОАК

Терапевтический обзор “Безопасность, эффективность и анализ экономической эффективности НОАК в сравнении с варфарином для предотвращения инсульта и других сердечно-сосудистых событий у пациентов с фибрилляцией предсердий”, подготовленный сотрудниками Канадского сообщества по безопасности лекарств, эффективности и сетевому мета-анализу (Canadian Collaborative for Drug Safety, Effectiveness and Network Meta — Analysis) в сотрудничестве с Канадским агентством по лекарственным средствам и медицинским технологиям (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)) позволяет сопоставить и оценить не только терапевтическую эффективность дабигатрана, апиксабана и ривароксабана, но также экономическую целесообразность их использования [14]. Авторы данной работы пришли к выводу, что в сравнении с варфарином в стандартной индивидуально подобранной дозе дабигатран 150 мг и апиксабан статистически значимо снижали риск развития инсульта и системной эмболии. Все препараты в сравнении с варфарином в индивидуально подобранной дозе значительно снижали риск внутричерепных кровоизлияний, но ни один из них не снижал риск развития инфаркта миокарда. Также было отмечено, что эффективность применения препаратов НОАК у некоторых групп пациентов может различаться. У пациентов старше 75 лет НОАК эффективнее, чем варфарин, предотвращают тромбоэмболические осложнения, однако, их прием ассоциирован с риском развития больших кровотечений. Для пациентов с низким и умеренным риском тромбоэмболических осложнений применение НОАК с целью профилактики инсульта и системной эмболии, было менее

предпочтительным, чем прием варфарина, но способствовало снижению абсолютного риска развития больших кровотечений [14]. Следует отметить, что на момент подготовки вышеописанного обзора (2012г) специфические нейтрализующие агенты для некоторых НОАК (например, дабигатрана) еще не были доступны на рынке, а значит этот факт, значительно влияющий на соотношение “риск/польза”, авторами не учитывался. Как показывают результаты других исследований [9, 11-13], НОАК не менее, а в ряде случаев даже более эффективны, чем варфарин, при этом потенциальные риски, обусловленные кровотечением, могут быть нивелированы введением специфического нейтрализующего агента. В данном аспекте основным конкурентным преимуществом АВК является их низкая стоимость. Анализ экономической эффективности использования НОАК позволил сделать вывод о том, что использование дабигатрана 150 мг или апиксабана является наиболее экономически оправданным выбором. При этом, назначение дабигатрана 150 мг является наиболее выгодным у пациентов младше 80 лет и пациентов, принимающих варфарин, которые имеют целевые показатели МНО менее 66% времени (период в терапевтическом диапазоне <66%). Авторами было особо отмечено, что результаты анализа экономической эффективности в значительной степени зависят от исследуемой популяции, а значит, необходимо проводить индивидуальную адаптацию терапии для каждого пациента в соответствии с факторами, влияющими на исход лечения (включая контроль периода в терапевтическом диапазоне для варфарина, возраст, риск развития инсульта, тромбоэмболические осложнения в анамнезе и т.д.) [14].

В клинико-экономическом анализе применения дабигатрана и ривароксабана для профилактики ишемического инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с клапанной ФП в условиях российской системы здравоохранения (Белоусов Д. Ю., Афанасьев Е. В., 2017) было показано, что дабигатран обладает рядом преимуществ по сравнению с ривароксабаном [15]. Так, общее количество нежелательных реакций (таких как системная тромбоэмболия, ишемический инсульт, внутричерепные и внечерепные кровоизлияния), за 10 лет в когорте из 10000 пациентов, принимавших дабигатран составило 8895 событий в сравнении с 10216 событиями на терапии ривароксабаном. Применение дабигатрана по сравнению с ривароксабаном позволило дополнительно избежать 501 случая первичного и повторного ишемического инсульта, а также обеспечивало большую продолжительность жизни пациентов с учетом качества (за 10 лет показатель QALY составил на дабигатране — 4,976 и 4,708 — на ривароксабана).

Применение дабигатрана характеризуется меньшими общими затратами в системе здравоохранения

за счет меньших затрат на терапию нежелательных явлений: на отрезке времени в 10 лет общие медицинские затраты при использовании дабигатрана составят 264112 руб., а при использовании ривароксабана — 267114 руб. на одного пациента. Дабигатран обладает лучшим соотношением “затраты-полезность” (меньшие затраты при большей полезности), чем ривароксабан, и является более предпочтительной альтернативой. Коэффициент “затраты-полезность” на отрезке времени в 10 лет на терапии дабигатраном составил 53072 руб., на терапии ривароксабаном — 56739 за 1 QALY.

Кровотечения при применении НОАК: "есть ли к ним специфические нейтрализующие агенты?"

Одним из наиболее серьезных и потенциально летальных осложнений терапии НОАК является кровотечение. Частота развития кровотечений при применении НОАК в сравнении с АВК ниже, однако, имеет место. В случае угрозы массивной потери крови возникает необходимость введения специфического нейтрализующего агента, который на сегодняшний день существует только для дабигатрана. Это ЛС идаруцизумаб, представляющее собой Fab-фрагмент гуманизированного моноклонального антитела. С января 2016г идаруцизумаб одобрен к применению в Европе и США, регистрация специфического нейтрализующего агента ожидается также и в России. Механизм действия идаруцизумаба обусловлен его способностью связывать молекулы дабигатрана, нейтрализуя таким образом активность антикоагулянта. Эффективность идаруцизумаба была продемонстрирована в исследовании RE-VERSE AD, в котором внутривенное введение антитела в дозе 5 г уже в течение первых минут приводило к полному прекращению действия дабигатрана [16]. Наличие специфического нейтрализующего агента значительно повышает безопасность и выгодно отличает дабигатран от других НОАК, для которых специфический нейтрализующий агент на рынке отсутствует.

Заключение

Новые оральные антикоагулянты являются ЛС с доказанной эффективностью для использования с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, таких как инсульты и системные эмболии, у пациентов с ФП, и в отличие от АВК не требуют постоянного мониторинга состояния свертывающей системы крови. Среди всех НОАК возможно выделить препарат дабигатран, который в сравнительных исследованиях показал не только высокую эффективность, но и является одним из самых безопасных среди всех представителей данного класса, так как редко вызывает геморрагические осложнения и является единственным на сегодняшний день НОАК, для

которого разработан и доступен на рынке специфический нейтрализующий агент — идаруцизумаб.

Назначение дабигатрана пациентам с неклапанной ФП, перенесшим ишемический инсульт, в том числе, на фоне приема ривароксабана, позволит получить лучшие клинические результаты, выраженные в увеличении продолжительности жизни с учетом качества при более низких в сравнении с рива-

роксабаном финансовых затратах: на промежутке в 10 лет общие медицинские затраты при использовании дабигатрана составят 264112 руб., а при использовании ривароксабана — 267114 руб. на одного пациента; коэффициент “затраты-полезность” за тот же промежуток времени для дабигатрана будет 53072 руб., на терапии ривароксабаном — 56739 руб. за 1 QALY [15].

Литература

1. Anumonwo JM, Kalifa J. Risk factors and genetics of atrial fibrillation. *Cardiol Clin.* 2014 Nov; 32 (4): 485-94. doi: 10.1016/j.ccl.2014.07.007. Epub 2014 Aug 29.
2. Kokubo Y, Matsumoto C. Traditional Cardiovascular Risk Factors for Incident Atrial Fibrillation. *Circ J.* 2016 Nov 25; 80 (12): 2415-22. Epub 2016 Oct 29.
3. Dulli DA, Stanko H, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology.* 2003 Mar; 22(2): 118-23.
4. Dolgova EL, Sokolov IM, Shvartz YuG. The problem of choosing an anticoagulant for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Medical Council,* 2014; 12: 58-64 (Долгова Е.Л., Соколов И.М., Шварц Ю.Г. Проблема выбора антикоагулянта для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. *Медицинский совет,* 2014; 12: 58-64).
5. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. ESC Committee for Practice Guidelines, European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010; 31: 1360-420.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J.* 2016 Aug 27. pii: ehw210. Available at: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2016/08/26/eurheartj.ewh210>.
7. Jones M, McEwan P, Morgan CL, et al. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart.* 2005 Apr; 91 (4): 472-7.
8. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 285-95.
9. 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.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2010 Nov 4; 363 (19): 1875-6. doi: 10.1056/NEJMc1007378.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al., ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8; 365 (10): 883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. 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.
13. Lip GY, Larsen TB, Skjøth F, et al. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Aug 21; 60 (8): 738-46. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.019. Epub 2012 May 9.
14. Wells G, Coyle D, Cameron Ch, et al. Safety, Effectiveness, and Cost-Effectiveness of New Oral Anticoagulants Compared with Warfarin in Preventing Stroke and Other Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation. *CADTH Therapeutic Review.* Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012 Apr 9.
15. Belyosov DYu, Afanasyeva EV. Clinical and economy analysis of dabigatran and rivaroxaban use in ischemic stroke and systemic embolism prevention in patients with non-valve atrial fibrillation. *Clinical pharmacology and therapy,* 2017; 26 (3): 69-76. Russian (Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Клинико-экономический анализ применения дабигатрана и ривароксабана для профилактики ишемического инсульта и системных тромбозов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Клиническая фармакология и терапия,* 2017, 26 (3): 69-76).
16. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015 Aug 6; 373 (6): 511-20. doi: 10.1056/NEJMoa1502000. Epub 2015 Jun 22.