

Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий в практике врача терапевта

Е.В.Сердечная, С.В.Юрьева, И.Н.Рябая
Северный государственный медицинский университет, Архангельск

Одной из самых распространенных аритмий в наше время считается фибрилляция предсердий (ФП). Риск инсульта у пациентов с ФП увеличивается в 5 раз, основным методом профилактики является назначение оральных антикоагулянтов. Цель исследования – проанализировать распространенность факторов риска развития инсульта у пациентов с ФП и оценить качество проводимой профилактики инсульта в практике врача.

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

Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation in the Practice of a Therapist

E.V.Serdechnaya, S.V.Yurieva, I.N.Ryabaya
Northern State Medical University, Arkhangelsk

Atrial fibrillation (AF) is considered to be one of the most common arrhythmias nowadays. The risk of stroke in patients with AF is increased by a factor of 5; the main preventive measure is the prescription of oral anticoagulants. The purpose of research is to analyze the prevalence of risk factors for stroke in patients with AF and evaluate the quality of the stroke prevention in medical practice.

Keywords: atrial fibrillation, stroke, thromboembolism, oral anticoagulation, warfarin, dabigatran, rivaroxaban.

Введение

Одной из самых распространенных аритмий в наше время считается фибрилляция предсердий (ФП) [1]. В США к 2050 г. ожидается свыше 5 млн пациентов с ФП – это позволяет некоторым авторам назвать ФП «эпидемией» 21 века [2], связано это с тенденцией старения населения, увеличением общей продолжительности жизни, что в свою очередь приводит к увеличению числа пациентов с ФП.

Наиболее грозным и частым осложнением у пациентов с ФП является развитие инсульта. Частота тромбоэмболических инсультов у пациентов с ревматической ФП составляет около 5% в год, это в 5 раз выше, чем у пациентов без ФП [3], а у пациентов с ревматическими пороками сердца риск развития

тромбоэмболического инсульта увеличивается в 17 раз. Частота инсульта так же возрастает с увеличением возраста пациентов, с 50–59 лет до 80–89 лет возрастает с 1,5 до 23,5% соответственно, что было показано во Фрамингемском исследовании. По данным исследования Manitoba Follow-up Study, наличие ФП у пациентов увеличивало риск инсульта в два раза независимо от других факторов риска [4].

Назначение оральных антикоагулянтных препаратов уменьшает риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. Самым доступным по ценовой политике является варфарин (АВК), но назначение варфарина – это всегда баланс между увеличивающимся риском кровотечения от 1 до 12% в год [5] и снижением риска тромбоэмболических осложнений. Одним из наиболее опасных побочных действий варфарина является внутрисерепное кровоизлияние, которое наблюдается у 4 из 1000 пациентов в год [6], и примерно в 50% случаев приводит к летальному исходу [7]. Новые оральные антикоагулянты (НОАК): дабигатран (Pradaxa, Boehringer Ingelheim), ривароксабан (Xarelto, Bayer), апиксабан (Eliquis, Pfizer/Bristol-Mayers Squibb), эндоксабан (Savaysa, Daiichi Sankyo) оценивались в крупных исследованиях и были признаны безопасными и эффективными [8–11]. Европейская ассоциация ритма сердца (European Heart Rhythm Association – EHRA) опубликовали практическое руководство по применению НОАК в конкретных клинических ситуациях [12]. Однако частота назначения НОАК в Российской Федерации остается недостаточной.

Цель настоящего исследования – проанализировать распространенность факторов риска развития инсульта у пациентов с ФП и оценить качество проводимой профилактики инсульта в практике врача.

Материалы и методы

Исследование было проведено в два этапа. Первый этап: проведен анализ 634 амбулаторных карт пациентов наблюдаемых в амбулаторно-поликлинических учреждениях г. Архангельска (534 пациента) и г. Северодвинска (100 пациентов) за период с октября 2012 г. по октябрь 2013 г. Второй этап: проведен анализ 163 амбулаторных карт пациентов наблюдаемых в амбулаторно-поликлинических учреждениях г. Архангельска, за период с октября 2014 г. по май 2015 г. Критерии включения: документированное наличие ФП. Критерии исключения: случаи ФП не зафиксированные на ЭКГ, ревматические пороки сердца, послеоперационная ФП, клинический тиреотоксикоз, синдром WPW. Были разработаны индивидуальные анкеты, в которых исследовали демографические данные пациента, риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП по шкалам CHADS2 и CHA2DS2-VASc, риск развития кровотечения по шкале HAS-BLED и анализировали назначение оральных антикоагулянтов.

Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Для количественных признаков рассчитаны среднестатистическое значение и стандартное отклонение (M±SD). Результаты анализа качественных признаков представлены в абсолютных (n – объем анализируемой подгруппы) и относительных (частота признака в %) величинах.

Результаты исследования и обсуждения

Первый этап исследования: включено 257 (40,5%) мужчин и 377 (59,5%) женщины, в возрасте до 64 лет было 168 (26,5%) пациентов, от 65 до 74 лет –

221 (34,9%) пациент, 75 лет и старше – 245 (38,6%) пациентов. Пароксизмальная форма ФП диагностировалась у 253 (40,1%) пациентов, персистирующая форма ФП – у 61 (9,6%) пациента, постоянная форма ФП – у 320 (50,3%) пациентов. Второй этап: включены 91 (56%) женщина (56%) и 72 (44%) мужчины (44%). Пароксизмальная форма диагностировалась у 107 (66%) пациентов, персистирующая форма ФП – у 56 (34%) пациентов.

Факторы риска тромбэмболических осложнений (ТЭО): гипертоническая болезнь (ГБ) диагностировалась у 609 (96,1%) пациентов, сосудистые заболевания (инфаркт миокарда и/или атеросклеротические бляшки аорты и/или заболевания периферических артерий) были диагностированы у 419 (66,1%) пациентов, сердечная недостаточность (СН) – у 356 (56,1%) пациентов, сахарный диабет – у 126 (19,9%) пациентов, перенесенный инсульт, транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или системную тромбоэмболию в анамнезе имели 112 (17,7%) человек.

Для определения риска инсульта у пациентов с ФП разработано множество схем стратификации риска [13, 14], наиболее используемая в настоящее время шкала CHA₂DS₂-VASc, которая основана на балльной оценке, 2 балла отдаются пациентам 75 лет и старше и если больной перенес инсульт или ТИА в анамнезе, а также по 1 баллу на каждый из признаков: наличие СН, ГБ в анамнезе, сахарного диабета, заболеваний сосудов (инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферических артерий, атеросклеротическая бляшка в аорте), возраст 65–74 года и женский пол [15]. Если насчитывается 0 баллов, риск расценивается как низкий, 1 балл – промежуточный, 2 и более баллов – высокий. Данная схема применима для больных, имеющих ФП и не имеющих поражений клапанного аппарата сердца.

В руководстве ESC 2012 г. по лечению пациентов с ФП и согласно Российской рекомендации от 2012 г. [16] рекомендовано использовать только шкалу CHA₂DS₂-VASc для стратификации риска ТЭО [6], если сумма баллов составляет 1 и более необходимо назначение оральные антикоагулянты, аспирин не рекомендован.

В нашем исследовании по шкале CHA₂DS₂-VASc высокий риск инсульта диагностирован у 628 (99%) пациентов, один балл по шкале CHA₂DS₂-VASc имели 5 (0,8%) пациентов, а низкий риск инсульта (0 баллов) имел всего один (0,1%) пациент.

Только каждый третий пациент, с высоким риском развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc получал антикоагулянтную терапию варфарином – в 190 (30,3%) случаях, остальным пациентам высокого риска назначали аспирин – в 245 (39%) случаях, а 193 (30,7%) пациента не получали никакой антитромботической терапии (АТТ). Высокий риск развития инсульта чаще диагностировали у женщин – в 376 (60%) случаев.

Пациенты с постоянной формой ФП так же были в группе высокого риска развития инсульта – 318 (51%) случаев; при пароксизмальной форме имели высокий риск 250 (39,4%) пациентов, а при персистирующей форме ФП – 60 (9,5%) пациентов, хотя варфарин чаще назначали пациентам с персистирующей формой ФП – в 44% случаев.

По данным разных исследований и публикаций, частота назначения варфарина пациентам среднего и высокого риска колеблется от 17 до 57% [17–23], а в Рязанском регистре РЕКВАЗА [24] частота назначения антикоагулянтов была еще ниже и составила 4,2%. Основными причинами, по которым не назначаются оральные антикоагулянты, являются: пожи-

лой возраст, высокий риск травматизма, деменция, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе [19, 20, 25].

На втором этапе нашего исследования так же выявили, что подавляющему большинству пациентов среднего и высокого риска по-прежнему назначается антитромбоцитарная терапия (аспирином) – в 60% случаев или не назначается ничего. Увеличение доли больных принимающих оральные антикоагулянты с 30,3 до 31% за период с 2012 по 2015 гг. выявлено не было.

Согласно руководству ESC 2012 г. и Российским рекомендация от 2012 г. [16] по ведению пациентов с ФП, у всех пациентов перед назначением антикоагулянтной терапии необходимо оценить риск кровотечений по шкале HAS-BLED, так как профилактика ТЭО ассоциирована со значительным увеличением риска кровотечений. Факторы риска, включенные в шкалу HAS-BLED, являются: ГБ, нарушение функции печени и почек, перенесенный инсульт, кровотечение в анамнезе, лабильное международное нормализованное отношение (МНО), возраст ≥65 лет, сопутствующее применение лекарств или алкоголя, за каждый фактор – 1 балл. Три балла и более свидетельствуют о высоком риске кровотечения и требуют особой осторожности при назначении любого антикоагулянтного препарата.

В нашем исследовании высокий риск кровотечения по шкале HAS-BLED (3 и более баллов) был диагностирован у 365 (57,6%) пациентов. Самыми распространенными факторами риска кровотечений явились: повышение систолического артериального давления >160 мм рт. ст. – у 238 (37,5%) пациентов; возраст 65 лет и старше – у 466 (73,5%) пациентов, прием лекарственных препаратов, таких как нестероидные противовоспалительные препараты, гормональные, антибактериальные, противогрибковые препараты и др. – у 117 (18,5%) пациентов, нарушение функции почек – у 92 (14,5%) пациентов, нарушение функции печени – у 19 (3%) пациентов, лабильное значение МНО – у 22 (3,5%) пациентов, кровотечения в анамнезе – 17 (2,7%) пациентов.

На втором этапе отмечалось уменьшение доли больных с высоким риском кровотечений по шкале HAS-BLED – с 57,6 до 46%, что вероятно объяснимо лучшим контролем артериального давления у пациентов с ФП и контролем за самостоятельным приемом лекарственных препаратов самим пациентом.

Клинический эффект варфарина оценивается при помощи МНО, но он имеет очень узкий терапевтический диапазон в сочетании с большой вариабельностью дозы препарата, [26]. Адекватной антикоагулянтная терапия будет при наличии времени в терапевтическом диапазоне МНО не менее 65% [27]. В нашем исследовании доля времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составила 34,8%, доля времени ниже и выше целевого диапазона составила 56 и 9,2% соответственно. На втором этапе исследования доля времени МНО в терапевтическом диапазоне по-прежнему осталась очень низкой и составила 41,7%. В некоторых исследованиях так же наблюдались низкие показатели времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне – 51 и 56,7% [22, 28]. В Европейских странах среднее значение времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составляет около 63% [29].

В реальной практике врача не всегда можно ожидать те результаты, которые были получены в рандомизированных клинических исследованиях

(РКИ), так как препарат может назначаться более широкой категории пациентов, в частности больным, которые исключались из исследования или тем, у кого эффективность и безопасность препарата изучена недостаточно. Крайне важными остаются вопросы подтверждения безопасности НОАК не только в РКИ, но и в реальной клинической практике врача.

Наше исследование показало, что абсолютное большинство пациентов с ФП в реальной практике имеют высокий риск ТЭО, это определяется наличием большого числа сопутствующих заболеваний (ГБ, СН, сосудистые заболевания, сахарный диабет) и возрастом пациентов. Это подтверждается данными других регистров, так в Российском регистре РЕКВАЗА [24] среднее число сопутствующих диагнозов сердечно-сосудистой патологии у больных с ФП составило 3,9, а риск ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc – $4,62 \pm 1,57$. В недавнем израильском исследовании [30] средний балл по шкале CHADS2 у пациентов с ФП, принимающих антикоагулянты составил 3, в группе НОАК (ривароксабана) – 4.

Одним из основных и единственным большим международным проспективным наблюдательным исследованием НОАК для профилактики ТЭО в реальной клинической практике у пациентов с неклапанной ФП является исследование XANTUS [31]. В этом исследовании наблюдалось 6784 пациента, принимающих ривароксабан, средняя продолжительность лечения составила 329 дней. Частота массивных кровотечений составила 2,1% в год, частота инсультов и системных эмболий – 0,8% в год. У 96% пациентов, принимавших ривароксабан, не было зарегистрировано ни одного из следующих событий: инсульт/системная эмболия, большие кровотечения, смерть от любой причины. Похожие данные были получены в Дрезденском регистре [32].

В то же время в Датском регистре [33] назначение дабигатрана было связано с увеличением риска ТЭО у пациентов с предшествующим лечением АВК как для дабигатрана 110 мг, так и для дабигатрана 150 мг ОР – 3,25 (1,40–8,84) и 5,79 (1,81–18,56). У пациентов с ФП и инсультом, транзиторной ишемической атакой в анамнезе, которые принимали АВК и затем перешли на дабигатран 110 мг или 150 мг, регистрируется большая частота повторных инсультов в сравнении с пациентами, которые продолжали принимать АВК: ОР – 1,99 (95% ДИ – 1,42–2,78) и ОР – 2,34 (95% ДИ – 1,60–3,41) соответственно [34]. Имеются данные о безопасности дабигатрана, изложенные в статье I.Hernandez [35], где показано, что применение дабигатрана ассоциируется с повышением риска больших кровотечений относительно варфарина, более высоким риском желудочно-кишечных кровотечений, при этом более низким риском интракраниальных кровотечений. Данные исследования означают, что дабигатран должен назначаться с осторожностью, особенно у пациентов высокого риска. Таким образом, данные полученные в реальной клинической практике для некоторых НОАК расходятся с данными клинических исследований III фазы.

В нашем исследовании показано, что 60–70% пациентов высокого риска не получают адекватной антикоагулянтной терапии. Низкий процент назначения варфарина связан с тем, что данный препарат имеет ряд ограничений в использовании; непредсказуемый ответ, узкое терапевтическое окно (диапазон МНО – 2,0–3,0), медленное развитие и окончание эффекта, взаимодействие со многими лекарственными препаратами и пищевыми про-

дуктами, необходимость постоянного контроля антикоагулянтного эффекта с последующей коррекции дозы.

В настоящее время в практике врача имеются оральные антикоагулянты с предсказуемой фармакокинетикой, не требующие рутинного мониторинга, с минимумом взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными препаратами, с определенной фиксированной дозой и режимом использования, с быстрым началом действия и обратимостью. Препараты выбираются с учетом сопутствующей патологии, риска осложнений, функционального состояния почек. Полученные данные в реальной клинической практике об эффективности, безопасности и приверженности НОАК помогут правильно выбрать препарат и позволят существенно улучшить результаты лечения.

Литература

1. Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J. Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and Implications on the Projections for Future Prevalence. *Circulation*. 2006; 114: 119–125.
2. Go A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulations and Risk factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study *JAMA*. 2001; 285: 2370–2375.
3. Levy S. et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *The College of French Cardiologists. Circulation*. 1999; 99: 3028–3035.
4. Krahn A.D. et al. The Natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am. J. Med*. 1995; 98: 476–484.
5. 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: 1449–1457.
6. Go A.S., Hylek E.M., Chang Y. et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*. 2003 Nov 26; 290 (20): 2685–92.
7. Dowlatshahi D., Butcher K.S., Asdaghi N. et al. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke*. 2012 Jul; 43 (7): 1812.
8. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 2009; 361: 1139–1151.
9. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365 (10): 883–891.
10. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. for ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365 (11): 981–992.
11. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. Endoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28; 369 (22): 2093–104.
12. 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 May; 15 (5): 625–51.
13. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S., Crijns H.J., Curtis A.B., Ellenbogen K.A. 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.
14. Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E., Fang M.C., Go A.S., Halperin J.L. et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 546S–92S.

15. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008; 39: 1901–10.
16. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревишвили А.Ш., Шубик Ю.В. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий Рекомендации ВНОК и ВНОА. / Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Panchenko E.P., Popov S.V., Revishvili A.Sh., Shubik Ju.V. Diagnostika i lechenie fibrilljacji predserdij Rekomendacii VNOK i VNOA. [in Russian]
17. Darkow T., Vanderplas A.M., Lew K.H. et al. Treatment patterns and real-world effectiveness of warfarin in nonvalvular atrial fibrillation within a managed care system. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21: 1583.
18. Lackner T.E., Battis G.N. Use of warfarin for nonvalvular atrial fibrillation in nursing home patients. *Arch Fam Med*. 1995; 4: 1017–26.
19. Abdel-Latif A.K., Peng X., Messinger-Rapport B.J. Predictors of anticoagulation prescription in nursing home residents with atrial fibrillation. *J Am Med Dir Assoc* 2005; 6: 128–31.
20. Gurwitz J.H., Monette J., Rochon P.A. et al. Atrial fibrillation and stroke prevention with warfarin in the long-term care setting. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 978–84.
21. Lau E., Bungard T.J., Tsuyuki R.T. Stroke prophylaxis in institutionalized elderly patients with atrial fibrillation. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52: 428–33.
22. McCormick D., Gurwitz J.H., Goldberg R.J. et al. Prevalence and quality of warfarin use for patients with atrial fibrillation in the long-term care setting. *Ach Intern Med*. 2001; 161: 2458–63.
23. Марусенко И.М., Кутюва Ю.А., Везикова Н.Н. Проблема профилактики инсульта в реальной клинической практике. *Кардиосоматика*. 2012; 3: 41–4. / Marusenko I.M., Kutovaja Ju.A., Vezikova N.N. Problema profilaktiki insul'ta v real'noj klinicheskoj praktike. *Kardiosomatika*. 2012; 3: 41–4. [in Russian]
24. Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным Регистра КардиоВАСкулярных Заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014; 10 (4): 366–377. Luk'janov M.M., Bojcov S.A., Jakushin S.S. Diagnostika, lechenie, sochetannaja serdechno-sosudistaja patologija i soputstvujushhie zabolevanija u bol'nyh s diagnozom «fibrilljacija predserdij» v uslovijah real'noj ambulatorno-poliklinicheskoj praktiki (po dannym Registra KardioVAskuljarnyh Zabolevanij REKVAZA). *Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii*. 2014; 10 (4): 366–377. [in Russian]
25. Quilliam B.J., Lapane K.L. Clinical correlates and drug treatment of residents with stroke in long-term care. *Stroke*. 2001; 32: 1385–93.
26. Ansell J., Hirsh J., Hylek E., Jacobson A., Crowther M., Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 160–98.
27. Camm J., Lip G.Y., Raffaele De Caterina, Savelieva I., Dan A., Hohnloser S.H. 2012 focused update of the ECS 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 European Heart Rhythm Association. *ECS Guidelines 2012*; 1–29.
28. Han S.Y., Palmery S.T., Broderick S.H. et al. Quality of anticoagulation with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the community setting. *J Electrocardiol* 2012; Article in Press.
29. Gallagher A.M., Setakis E., Plumb J.M. et al. Risk of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Tromb Haemost*. 2011; 106: 968–77.
30. Martin H., Neumann T., Ginsberg J. et al. 343 Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Non Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Population-Based Study 56 ASH Annual Meeting and Exposition San Francisco, CA Dec 6-9, 2014/available at: http://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper_71568.html.
31. Camm A.J., Amarengo P., Haas S. et al. XANTUS: a real world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466.
32. Beyer-Westendorf J., Forster K., Ebertz F. et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients – results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry Europe. 2014. doi:10.1093/europace/euu319.
33. Sorensen R., Gislason G., Christian Torp-Pedersen et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study *BMJ. Open* 2013; 3e002758 doi: 10.1136/bmjopen-2013-002758.
34. Torben B.L., Rasmussen L.H., Gorst-Rasmussen A. et al. Dabigatran and Warfarin for Secondary Prevention of Stroke in Atrial Fibrillation Patients: A nationwide Cohort Study. *The American Journal of Medicine*. 2014; 127: 1172–1178.
35. Hernandez I., Balk S.H., Pinera A. et al. Risk of Bleeding with Dabigatran in Atrial Fibrillation *JAMA Intern Med*. 2015; 175 (1):18–24. doi:10.1001/jamaintermmed.2014. 5398

Сведения об авторах:

Сердечная Елена Валерьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и сестринского дела, ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, Архангельск

Юрьева Светлана Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, Архангельск

Рябая Ирина Николаевна – ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, Архангельск