

Przegląd randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych w grupie osób w wieku podeszłym

W niniejszym przeglądzie omawiane są wyniki badań klinicznych pierwotnie projektowanych w populacji po 65. roku życia lub sub-analzy i meta-analzy badań klinicznych wykonywanych w szerszych populacjach wiekowych, a dotyczących osób w wieku podeszłym.

Dabigatran w porównaniu z warfaryną u chorych z migotaniem przedsionków. Czy możemy na nim rzeczywiście polegać? Wnioski z badania RE-LY

Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Can we really rely on it? Conclusions from the RE-LY study

Marcin Barylski¹, Dariusz Kozłowski²

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Antagoniści witaminy K, jak np. warfaryna, zmniejszają ryzyko udaru mózgu i zgonu u chorych z migotaniem przedsionków, ale jednocześnie zwiększają ryzyko powikłań krwotocznych. Stosowanie tych leków bywa kłopotliwe, ze względu na ich liczne interakcje z pożywieniem i innymi lekami oraz potrzebę ciągłej kontroli efektu przeciwnie. W związku z tym istnieje potrzeba nowych antykoagulantów, które będą skuteczne i bardziej bezpieczniejsze niż dotychczas stosowane. Dabigatran jest bezpośrednim inhibitorem trombiny. Badanie RE-LY było dużą, randomizowaną próbą, porównującą skuteczność dabigatranu w dawkach 110 mg dwa razy dziennie i 150 mg dwa razy dziennie, z warfaryną, w zakresie redukcji zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz bezpieczeństwa terapii. *Geriatrics 2011; 5: 75-80.*

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, dabigatran, warfaryna, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Summary

Vitamin K antagonists, such as warfarin, reduce the risks of stroke and death in patients with atrial fibrillation but increase the risk of hemorrhage. They are cumbersome to use, because of their multiple interactions with food and drugs, and they require frequent laboratory monitoring. Thus, there is a need for new anticoagulant agents that are effective and safer to use. Dabigatran is a direct, competitive inhibitor of thrombin. RE-LY study was a large, randomized trial comparing the use of dabigatran, at doses of 110 mg twice daily and 150 mg twice daily, with warfarin, in reduction of thrombo-embolic events and safety of therapy. *Geriatrics 2011; 5: 75-80.*

Keywords: atrial fibrillation, dabigatran, warfarin, thrombo-embolic events

Wprowadzenie

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) jest najczęstszą arytmia przedsionkową oraz naj-

częstszą przyczyną hospitalizacji spośród wszystkich arytmii [1]. Częstość występowania AF rośnie wraz z wiekiem. W grupie osób powyżej 70. roku życia AF stwierdza się u 10%, a powyżej 80. roku życia nawet

u 17%. Z wiekiem wzrasta także częstość udarów mózgu. Według rejestru Framingham, w populacji osób w wieku powyżej 80 lat udary mózgu występują u 10% w skali roku [2]. Wykazano, że wraz z wiekiem wzrasta również odsetek udarów mózgu związanych z migotaniem przedsionków. W grupie badanych osób w wieku powyżej 80 lat u podłoża co czwartego udaru mózgu leży AF. Stwierdzono, że oprócz udarów z burzliwymi objawami neurologicznymi, u pacjentów z AF dochodzić może do subklinicznych czy wręcz niemych klinicznie mikrozatorów prowadzących do stopniowego, postępującego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, manifestującego się np. upośledzeniem funkcji poznawczych. Zakres inwalidztwa kojarzonego z powikłaniami AF uległ zatem dalszemu rozszerzeniu.

AF jest nie tylko częstą arytmia - nieleczone albo leczone niewłaściwie zwiększa śmiertelność. Jak wynika z obserwacji Framingham poczynionej jeszcze w dobie sprzed powszechnego stosowania leczenia przeciwkrzepliwego, śmiertelność zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn z AF była blisko dwukrotnie wyższa niż w populacji osób z rytmem zatokowym [3].

Od lat najskuteczniejszym sposobem zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u osób z AF jest stosowanie przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego lekami z grupy antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*). Potwierdzają to także najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*), w których stosowanie VKA jest standardem postępowania dla większości chorych z AF [4]. Stosując w sposób kontrolowany takie leczenie, zmniejszamy o ponad 60% ryzyko wystąpienia powikłań zatorowych, gdy tymczasem podawanie kwasu acetylosalicylowego zmniejsza to ryzyko zaledwie o 22% [5]. Uznane jako standard stosowanie VKA u chorych z AF wiąże się jednak ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych. Jest to przede wszystkim wynikiem wąskiego okna terapeutycznego tych leków, znacznych indywidualnych różnic w efektach ich działania oraz interakcji z lekami i składnikami pożywienia. Wykazano, że przy zbyt niskich dawkach (INR < 2,0), zabezpieczenie przeciwzatorowe jest niewystarczające, a przy zbyt wysokich (zwłaszcza INR > 4,0) narasta gwałtownie ryzyko powikłań krwotocznych [6].

Właśnie groźba powikłań krwotocznych jest główną przyczyną niedostatecznego stosowania VKA u chorych z AF [7]. Od kilkunastu lat trwają poszukiwania nowych grup leków, które byłyby przynajmniej

tak samo efektywne jak VKA, a przy tym bezpieczne w stosowaniu. W roku 2009 opublikowano wyniki pierwszego, w grupie chorych z AF, badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo nowego doustnego leku przeciwkrzepliwego, odwracalnego inhibitora aktywnej postaci trombiny - dabigatranu [8].

Cel badania i rodzaj protokołu

Celem prospektywnego, randomizowanego, z podwójnie ślepą próbą oraz wielośrodkowego badania RE-LY była ocena skuteczności dabigatranu stosowanego w dawce 110 i 150 mg dwa razy dziennie w porównaniu z warfaryną w redukcji zdarzeń zakrzepowych u chorych z migotaniem przedsionków [8].

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił udar mózgu lub zator obwodowy, zaś w ocenie bezpieczeństwa: duże krwawienie. Drugorzędowy punkt końcowy stanowiły: 1) udar mózgu, 2) udar niedokrwienny lub o niejasnej etiologii, 3) udar zakończony zgonem lub powodujący niesprawność, 4) udar krwotoczny, 5) zgon z jakiegokolwiek przyczyny, 6) zgon z przyczyn naczyniowych, 7) zawał serca, 8) zator tętnicy płucnej, 9) hospitalizacja, 10) poważne krwawienie, 11) mniejsze krwawienie, 12) krwawienie zagrażające życiu, 13) krwawienie wewnętrzne, 14) krwawienie do przewodu pokarmowego, 15) łącznie udar mózgu, zator obwodowy, zator tętnicy płucnej, zawał serca, zgon lub poważne krwawienie, 16) działania niepożądane [8].

Badana populacja i rodzaj zastosowanej interwencji

Do badania włączono 18 113 chorych z 951 ośrodków w 44 krajach w Europie (w tym w Polsce), Azji, Ameryce Północnej i Południowej, Australii i Afryce, z udokumentowanym migotaniem przedsionków w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub w okresie randomizacji do badania oraz jednym z następujących czynników ryzyka: przebyty udar lub przejściowy atak niedokrwienny (TIA, *transient ischemic attack*), frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricle ejection fraction*) < 40%, niewydolność serca w \geq II klasie wg NYHA w ciągu ostatnich 6 miesięcy, wiek \geq 75 lat lub 65-74 lat z rozpoznaną cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym lub chorobą wieńcową [8].

Kryteria wykluczające stanowiły m.in.: ciężka zastawkowa wada serca, przebyty udar mózgu w ciągu ostatnich 14 dni lub ciężki udar mózgu w ciągu ostat-

nich 6 miesięcy, stany zwiększające ryzyko krwawienia, klirens kreatyniny < 30 ml/min/1,73 m², aktywna choroba wątroby, aktywne infekcyjne zapalenie wsierdza. Wyjściowo badane grupy nie różniły się znacząco pod względem cech demograficznych i klinicznych. Wyjściową charakterystykę populacji w badaniu RE-LY przedstawiono w tabeli 1 [8].

Tabela 1. Badanie RE-LY - wyjściowa charakterystyka populacji [8]

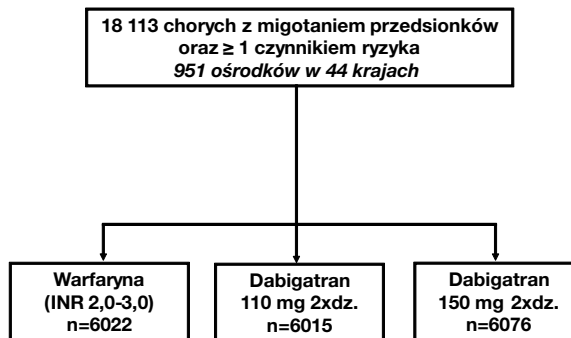
Wiek	71,5 roku
Mężczyźni	64%
Masa ciała	83 kg
Ciśnienie tętnicze	131/77 mmHg
Wynik w skali CHADS ₂ ^b (średni)	2,1 pkt
Migotanie przedsionków	
Utrwalone	35%
Napadowe	33%
Przetrwale	32%
Niewydolność serca	32%
Cukrzyca	23%
Nadciśnienie tętnicze	79%
Przebyty udar mózgu lub TIA	20%
Przebyty zawał serca	17%
Przyjmowane leki	
Kwas acetylosalicylowy (ASA)	40%
Inhibitory ACE lub blokery receptora angiotensynowego	66%
β-blokery	63%
Amiodaron	11%
Statyny	44%
Inhibitory pompy protonowej	14%
Antagoniści receptora H ₂	4%
Antagoniści witaminy K (przyjmowane ≥ 61 dni)	50%

^a wybrane cechy, przybliżone wartości średnie dla obu grup

^b Skala CHADS₂ służy do oceny ryzyka udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków i uwzględnia: zastoinową niewydolność serca (1 pkt), nadciśnienie tętnicze (1 pkt), wiek ≥ 75 lat (1 pkt), cukrzycę (1 pkt), przebyty udar mózgu lub TIA (2 pkt); wynik łączny 0-6

Chorych zrandomizowano do 3 grup, w których otrzymywali odpowiednio: dabigatran w dawce 110 mg dwa razy dziennie (n = 6015 chorych), dabigatran w dawce 150 mg dwa razy dziennie (n = 6076 chorych) lub warfarynę w dawce 1 mg, 3 mg lub 5 mg jeden raz dziennie (n = 6022 chorych) w zależności od wartości wskaźnika INR (docelowo 2,0-3,0). Stosowanie ASA (< 100 mg/dobę) lub innych leków przeciwkrwotocznych

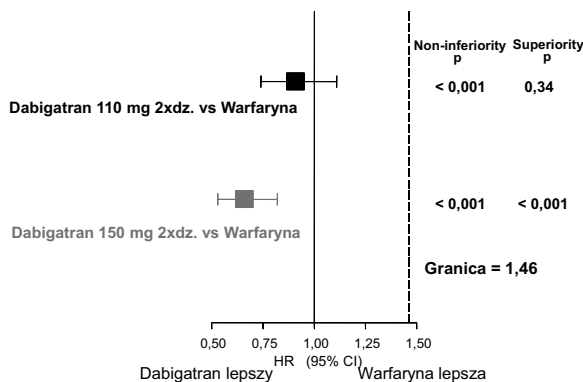
było dozwolone. Kontrolne badanie wykonywano po 14 dniach, po 1 i 3 miesiącach, a następnie co 3 miesiące przez pierwszy rok badania i co 4 miesiące do zakończenia badania. Schemat badania przedstawiono na rycinie 1 [8].



Rycina 1. Schemat badania RE-LY [8]

Wyniki badania

Okres obserwacji wyniósł 2 lata (mediana). Badanie w pierwszym roku trwania przerwało 14,5%, 15,5% i 10,2% chorych w grupie leczonej odpowiednio: dabigatranem w dawce 220 mg/dobę, dabigatranem w dawce 300 mg/dobę i warfaryną. Po 2 latach badanie przerwało odpowiednio w grupach 20,7%, 21,2% i 16,6% chorych. Docelowe wartości INR stwierdzono u 64% chorych w grupie leczonej warfaryną. ASA stosowano w sposób ciągły odpowiednio u 21,1%, 19,6% i 20,8% chorych.

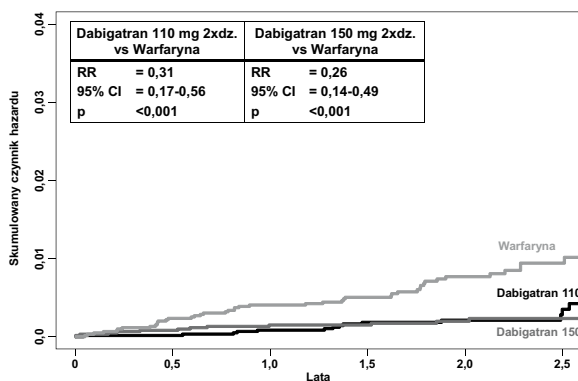


Rycina 2. Badanie RE-LY - pierwszorzędowy punkt końcowy (udar mózgu lub zator obwodowy). Skuteczność dabigatranu w dawce 110 mg dwa razy dziennie i 150 mg dwa razy dziennie w porównaniu z warfaryną [8]

Tabela 2. Badanie RE-LY - pierwszorzędowy punkt końcowy (udar mózgu lub zator obwodowy). Skuteczność dabigatranu w dawce 110 mg dwa razy dziennie i 150 mg dwa razy dziennie w porównaniu z warfaryną [8]

	Dabigatran 110 mg 2xdz.	Dabigatran 150 mg 2xdz.	Warfaryna	Dabigatran 110 mg 2xdz. vs Warfaryna		Dabigatran 150 mg 2xdz. vs Warfaryna	
	Liczba zdarzeń/rok	Liczba zdarzeń/rok	Liczba zdarzeń/rok	RR 95% CI	p	RR 95% CI	p
Udar mózgu lub zator obwodowy	1,5%	1,1%	1,7%	0,91 0,74-1,11	0,34	0,66 0,53-0,82	<0,001
Udar mózgu	1,4%	1,0%	1,6%	0,92 0,74-1,13	0,41	0,64 0,51-0,81	<0,001

Pierwszorzędowy punkt końcowy: udar mózgu lub zator obwodowy stwierdzono u 182 chorych (1,53% zdarzeń/rok) w grupie leczonej dabigatranem w dawce 220 mg/dobę (RR: 0,91; 95% CI: 0,74-1,11), u 134 chorych (1,11% zdarzeń/rok) w grupie leczonej 300 mg/dobę leku (RR: 0,66; 95% CI: 0,53-0,82) i u 199 chorych (1,68% zdarzeń/rok) w grupie leczonej warfaryną. Dabigatran w dawce 110 i 150 mg stosowany dwa razy dziennie był porównywany w skuteczności z warfaryną ($p < 0,001$ dla *non-inferiority*), a w dawce 150 mg był skuteczniejszy od warfaryny ($p < 0,001$ dla *superiority*) (Tabela 2, Rycina 2) [8].



Rycina 3. Badanie RE-LY - zmniejszenie liczby udarów krwotocznych w grupach chorych leczonych dabigatranem w dawce 110 mg dwa razy dziennie i 150 mg dwa razy dziennie w porównaniu z grupą leczoną warfaryną [8]

Liczba udarów była porównywalna w grupach i stwierdzono je u 171 chorych w grupie leczonej dabigatranem w dawce 220 mg/dobę (RR: 0,92; 95% CI: 0,74-1,13), u 122 chorych w grupie leczonej 300 mg/dobę leku (RR: 0,64; 95% CI: 0,51-0,81;

$p < 0,001$) i u 185 chorych w grupie leczonej warfaryną (Rycina 2). Natomiast liczba udarów krwotocznych była istotnie statystycznie mniejsza w grupach leczonych dabigatranem. Udar krwotoczny stwierdzono odpowiednio w grupach u 14 (RR: 0,31; 95% CI: 0,17-0,56; $p < 0,001$), u 12 (RR: 0,26; 95% CI: 0,14-0,49; $p < 0,001$) i u 45 chorych (Rycina 3) [8].

Duże krwawienia stwierdzono u 322 chorych (2,71% zdarzeń/rok) w grupie leczonej dabigatranem w dawce 220 mg/dobę (RR: 0,80; 95% CI: 0,69-0,91; $p = 0,003$), u 375 chorych (3,11% zdarzeń/rok) w grupie leczonej 300 mg/dobę leku (RR: 0,93; 95% CI: 0,81-1,07; $p = 0,31$) i u 397 chorych (3,36% zdarzeń/rok) w grupie leczonej warfaryną. Zmarło w przebiegu dużych krwawień odpowiednio w grupach: 145 (RR: 0,68; 95% CI: 0,55-0,83; $p < 0,001$), 175 (RR: 0,81; 95% CI: 0,66-0,99, $p = 0,037$) i 212 chorych [8].

Tabela 3. Badanie RE-LY - różnice pomiędzy dabigatranem w dawce 110 mg dwa razy dziennie i 150 mg dwa razy dziennie w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, udaru krwotoczego, dużego krwawienia oraz korzyści klinicznej [8]

	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Dabigatran 150 mg vs Dabigatran 110 mg	
	Liczba zdarzeń/rok	Liczba zdarzeń/rok	Ryzyko względne 95% CI	p
Udar mózgu lub zator obwodowy	1,5%	1,1%	0,73 0,58-0,91	0,005
Udar krwotoczny	0,1%	0,1%	0,85 0,39-1,83	0,67
Duże krwawienie	2,7%	3,1%	1,16 1,00-1,34	0,05
Korzyść kliniczna	7,1%	6,9%	0,98 0,89-1,08	0,66

Korzyść kliniczną (udar lub zator obwodowy i duże krwawienia) stwierdzono u 844 chorych (7,09% zdarzeń/rok) w grupie leczonej dabigatranem w dawce 220 mg/dobę (RR: 0,92; 95% CI: 0,84-1,02; $p = 0,10$), u 832 chorych (6,91% zdarzeń/rok) w grupie leczonej 300 mg/dobę leku (RR: 0,91; 95% CI: 0,82-1,00; $p = 0,04$) i u 901 chorych (7,64% zdarzeń/rok) w grupie leczonej warfaryną. W Tabeli 3 przedstawiono różnice pomiędzy dabigatranem w dawce 110 mg dwa razy dziennie i 150 mg dwa razy dziennie w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, udaru krwotocznego, dużego krwawienia oraz korzyści klinicznej [8].

Tabela 4. Badanie RE-LY - najczęstsze działania niepożądane występujące w trakcie badania [8]

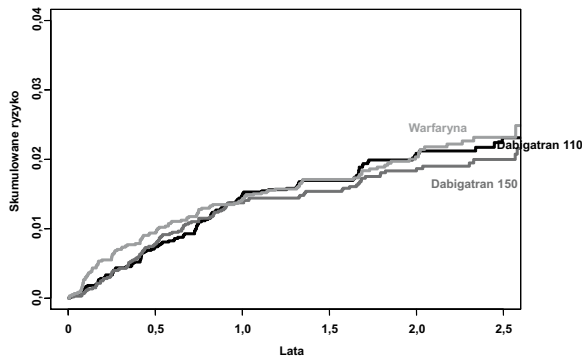
Objawy niepożądane występujące u >5% chorych w każdej z grup	Dabigatran 110 mg %	Dabigatran 150 mg %	Warfaryna %
Dyspepsja *	11,8	11,3	5,8
Duszność	9,3	9,5	9,7
Zawroty głowy	8,1	8,3	9,4
Obrzęk obwodowy	7,9	7,9	7,8
Zmęczenie	6,6	6,6	6,2
Kaszel	5,7	5,7	6,0
Ból w klatce piersiowej	5,2	6,2	5,9
Bóle stawowe	4,5	5,5	5,7
Ból pleców	5,3	5,2	5,6
Zapalenie nosogardzieli	5,6	5,4	5,6
Biegunka	6,3	6,5	5,7
Migotanie przedsionków	5,5	5,9	5,8
Infekcja układu moczowego	4,5	4,8	5,6
Infekcja górnych dróg oddechowych	4,8	4,7	5,2

* istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami dabigatranu i warfaryny ($p < 0,001$)

W zakresie drugorzędowego punktu końcowego zmarła podobna liczba chorych w grupach. Z przyczyn sercowo-naczyniowych zmarło 289 chorych w grupie leczonej dabigatranem w dawce 220 mg/dobę ($p < 0,21$), 228 chorych w grupie leczonej dabigatranem w dawce 300 mg/dobę (RR: 0,85; 95% CI: 0,72-0,99; $p = 0,04$) i 317 chorych w grupie leczonej warfaryną. Natomiast zawał częściej obserwowano w grupach leczonych dabi-

gatanem, który stwierdzono u 86 ($p = 0,07$), 89 (RR: 1,38; 95% CI: 1,00-1,91; $p = 0,048$) i 63 chorych odpowiednio w grupach. Liczba chorych ze stwierdzoną zatorowością płucną była podobna w grupach [8].

Małe krwawienia stwierdzono u 1566 chorych w grupie leczonej dabigatranem w dawce 220 mg/dobę (RR: 0,79; 95% CI: 0,74-0,84; $p < 0,001$), u 1787 chorych w grupie leczonej 300 mg/dobę leku (RR: 0,91; 95% CI: 0,85-0,97; $p = 0,005$) i u 1931 chorych w grupie leczonej warfaryną. W grupie leczonej dabigatranem liczba krwawień wewnątrzczaszkowych była istotnie statystycznie mniejsza. Krwawienia te stwierdzono u 27 (RR: 0,31; 95% CI: 0,20-0,47; $p < 0,001$), u 36 (RR: 0,40; 95% CI: 0,27-0,60; $p < 0,001$) i u 87 chorych odpowiednio w grupach [8].



Rycina 4. Badanie RE-LY - porównanie hepatotoksyczności dabigatranu i warfaryny (wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej > 3x powyżej górnej granicy normy) [8]

Objawem niepożądanym najczęściej obserwowanym w grupach leczonych dabigatranem była dyspepsja, którą obserwowano u 11,8% i 11,3% chorych leczonych dabigatranem w dawce 220 i 300 mg/dobę i u 5,8% chorych w grupie leczonej warfaryną ($p < 0,001$), co prawdopodobnie przyczyniło się do częstszego przerywania przyjmowania dabigatranu w drugim roku leczenia (Tabela 4). Nie stwierdzono natomiast większej częstości podwyższonej aktywności aminotransferaz asparaginianowej i alaninowej w grupach leczonych dabigatranem (Rycina 4) [8]. Monitorowanie potencjalnej hepatotoksyczności dabigatranu było podyktowane negatywnym doświadczeniem z poprzednikiem dabigatranu - ksymelagatranem, który został z tego powodu wycofany z dalszych badań.

Komentarz Autorów

Dotychczas najskuteczniejszym sposobem zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w migotaniu przedsionków było doustne leczenie przeciwkrzepliwe za pomocą antagonistów witaminy K. Jednak leki z tej grupy mają znane, poważne ograniczenia, do których należą: wąskie okno terapeutyczne, powolny początek działania, znaczne różnice osobnicze w efektach działania, interakcje z lekami i składnikami pożywienia, konieczność częstego oznaczania wskaźnika INR i modyfikacji dawki.

Dabigatran jest doustnym, odwracalnym inhibitorem aktywnej postaci trombiny (czynnik IIa), zarówno związanej z fibryną, jak i wolnej. Podaje się go w postaci proleku (eteksylanu dabigatranu), który ulega przemianie w postać czynną w przewodzie pokarmowym. Lek osiąga szczyt aktywności w ciągu 2 godzin, jego okres półtrwania wynosi 12-17 godzin, co wskazuje na konieczność podawania 2 razy na dobę. Lek w niezmienionej postaci jest wydalany w 80% przez nerki, nie jest metabolizowany w wątrobie. Nie wykazywano znaczących interakcji ze składnikami pożywienia ani z lekami wpływającymi na aktywność enzymów cytochromu P-450. Stwierdzano natomiast wzrost stężenia dabigatranu w surowicy przy jednoczesnym stosowaniu inhibitorów glikoproteiny P, takich jak amiodaron, werapamil i chinidyna. Dabigatran wywołuje względnie stabilny efekt przeciwkrzepliwy i nie wymaga jego monitorowania (poza tym służący do tego celu test z ekaryną jest drogi i mało dostępny).

Wyniki badania RE-LY, największego jak dotąd zakończonego badania dotyczącego migotania przed-

sionków, wskazują, że w porównaniu z warfaryną, dabigatran stosowany w dawce 150 mg dwa razy dziennie istotnie (o 34%) zmniejsza ryzyko udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z AF, przy porównywalnej częstości występowania poważnych krwawień. Dla dabigatranu podawanego w dawce 110 mg dwa razy dziennie wykazano podobne zmniejszenie ryzyka udaru mózgu i zatorowości systemowej przy niższej częstości występowania poważnych krwawień w porównaniu z warfaryną. Ponadto dla obu dawek stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka krwotocznego udaru mózgu oraz krwawień - ogółem, zagrażających życiu i wewnątrzczaszkowych - w porównaniu z warfaryną.

Pozytywny wynik badania RE-LY wykazujący wysoką skuteczność dabigatranu, z jednoczesnym dobrym profilem bezpieczeństwa, umiejscawia ten lek jako potencjalnego lidera wśród doustnych leków przeciwkrzepliwych stosowanych w migotaniu przedsionków. Dabigatran w większej dawce jest skuteczniejszy, a w mniejszej dawce - bezpieczniejszy niż warfaryna. Badanie RE-LY jest kontynuowane jako badanie RELIABLE, w którym gromadzone są obserwacje długoterminowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania dabigatranu. Planowana jest także ocena tego leku u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi i ze sztucznymi zastawkami.

Adres do korespondencji:

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji
Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Pl. Hallera 1; 90-647 Łódź

Tel.: (+48 42) 639-30-80; E-mail: mbarylski3@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Bialy D, Lehman MH, Schumacher DN i wsp. Hospitalization for arrhythmias in the United States: importance of AF. *J Am Coll Cardiol* 1992;19 (Suppl A):41A.
2. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ i wsp. Probability of stroke: A risk profile from the Framingham study. *Stroke* 1991;22:312-18.
3. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB i wsp. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
4. European Heart Rhythm Association; Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY i wsp. Guidelines for management of atrial fibrillation: the Task Force for Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
5. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
6. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. *N Eng J Med* 1995;333:5-10.
7. Singer DE, Albert GW, Dalen JE i wsp. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(Suppl):546S-92S.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2009;361:1139-51.