Профилактика инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий: как сделать правильный выбор прямых пероральных антикоагулянтов?

Крюков Н. Н.¹, Саяутина Е. В.², Осадчук А. М.¹, Осадчук М. А.²

Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) имеют высокий риск развития инсульта и смерти, что требует постоянной антикоагулянтной поддержки. В связи с этим перед врачом стоит сложная задача выбора подходящего орального антикоагулянта для конкретного пациента с определенным клиническим профилем и индивидуальным набором факторов риска и сопутствующей патологией. В настоящее время в РФ зарегистрированы три пероральных не-витамин-К-зависимых, или прямых пероральных антикоагулянтов, которые в крупных рандомизированных клинических исследованиях сравнивались с варфарином в профилактике инсульта и системной эмболии. В настоящей статье проанализированы данные рандомизированных контролируемых исследований, постмаркетинговых исследований с оральными антикоагулянтами и представлены группы пациентов, для которых тот или иной препарат носит предпочтительный характер. Обсуждается выбор оральных антикоагулянтов для профилактики инсульта в следующих подгруппах пациентов с ФП: пациенты с одним фактором риска инсульта (CHA₂DS₂VASc 1 у мужчин или 2 у женщин), пациенты различных возрастных групп, пациенты с сопутствующей ишемической болезнью сердца/острым коронарным синдромом, пациенты с инсультом в анамнезе, пациенты с хронической болезнью почек, в том числе, на диализе, пациенты с высоким потенциалом геморрагических осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, а также коморбидные больные с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Анализируются данные об эффективности и безопасности пероральных не витамин К-зависимых или прямых пероральных антикоагулянтов перед антагонистами витамина К у больных с неклапанной ФП.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):94–102
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-94-102>

Ключевые слова: неклапанная фибрилляция предсердий, антикоагуляция, профилактика инсульта, пероральные не витамин К-зависимые антикоагулянты.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Крюков Н. Н.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-3246-7444, Саяутина Е. В. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID:0000-0001-9611-5096, Осадчук А. М. — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-8488-9235, Осадчук М. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-0485-6802.

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

ABK — антагонисты витамина К, АГ — артериальная гипертензия, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, ЖКК — желудочно-кишечные кровотечения, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ОР — относительный риск, ОАК — оральные антикоагулянты, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СЭ — системные эмболии, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ППОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

Рукопись получена 26.06.2018
 Рецензия получена 10.08.2018
 Принята к публикации 30.08.2018

Stroke prevention for non-valvular atrial fibrillation: how to make the right choice of directly acting oral anticoagulants?

Kryukov N. N.¹, Sayutina E. V.², Osadchuk A. M.¹, Osadchuk M. A.²

Patients with atrial fibrillation have a high risk of developing stroke and death, which requires constant anticoagulant support. In this regard, the physician faces the difficult task of selecting the appropriate oral anticoagulant for patient with individual risk factors and comorbidities. Currently, three non-vitamin K antagonist oral anticoagulants or directly acting oral anticoagulants have been registered in the Russia, which in large randomized clinical trials (RCTs) were compared with warfarin in the prevention of stroke and systemic embolism. The present article analyzes the data of RCTs, postmarketing studies of oral anticoagulants, and presents groups of patients for whom these drugs are preferred. The choice of oral anticoagulants for the prevention of stroke in the following subgroups of patients with atrial fibrillation is discussed: patients with one stroke risk factor (CHA₂DS₂VASc1 in men or 2 in women), patients of different age groups, patients with concomitant coronary artery disease/acute coronary syndrome, a history of stroke, patients with chronic kidney disease, patients with a high risk of gastrointestinal bleeding, and a group of patients with concomitant arterial hypertension and chronic heart failure. We compared the efficacy and safety of oral non-vitamin K antagonist oral anticoagulants or directly acting oral anticoagulants with vitamin K antagonists in patients with non-valvular atrial fibrillation.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(1):94–102
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-94-102>

Key words: non-valvular atrial fibrillation, anticoagulation, stroke prevention, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Samara State Medical University, Samara; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Kryukov N. N. ORCID: 0000-0002-3246-7444, Sayutina E. V. ORCID: 0000-0001-9611-5096, Osadchuk A. M. ORCID: 0000-0002-8488-9235, Osadchuk M. A. ORCID: 0000-0003-0485-6802.

Received: 26.06.2018 **Revision Received:** 10.08.2018 **Accepted:** 30.08.2018

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенная аритмия, при которой многократно возрастает частота инсульта и системных эмболий (СЭ) [1]. Риск данных осложнений может быть значительно снижен при использовании пероральных антикоагулянтов [2]. До недавнего времени препаратами выбора были антагонисты витамина К (АВК), наиболее изученным представителем которых является варфарин. Однако известные особенности препарата всегда ограничивали его рутинное использование, тем самым способствуя возникновению и внедрению в клинику новых оральных антикоагулянтов. Новые оральные антикоагулянты, или, согласно современной терминологии, пероральные не-витамин-К-зависимые, или прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК), зарегистрированные в нашей стране для профилактики инсульта и СЭ при неклапанной ФП (дабигатран этексилат, ривароксабан, апиксабан), учитывая их выраженную специфичность, быстрое начало и окончание действия, а также предсказуемость фармакокинетики, являются привлекательной альтернативой применения АВК [3]. Все ППОАК в крупных рандомизированных исследованиях III фазы сравнивались с варфарином в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы: дабигатран этексилат в дозах 150 мг и 110 мг в исследовании RE-LY [4], ривароксабан в дозе 20 мг в исследовании ROCKET-AF [5] и апиксабан в дозе 5 мг в исследовании ARISTOTLE [6], при этом, дабигатран и апиксабан назначались по 2 раза/сут., а ривароксабан — однократно. В исследовании AVERROES у пациентов, у которых были противопоказания к лечению варфарином, эффективность апиксабана оценивалась в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (АСК) [7]. Поскольку прямых корреляций между различными представителями ППОАК не проводилось [8], практическому врачу достаточно не просто сделать правильный выбор

в отношении определенного антикоагулянта и его рациональной дозы в зависимости от возникшей клинической ситуации. Чаще всего это касается коморбидных пациентов, имеющих в анамнезе ишемическую болезнь сердца (ИБС), перенесенный инфаркт миокарда, интервенционные коронарные вмешательства, сахарный диабет, хроническую патологию почек, а также сопутствующую хроническую сердечную недостаточность и артериальную гипертензию (АГ). Определенную сложность в выборе оральных антикоагулянтов (ОАК) представляют геморрагические риски пациента, включая наличие в анамнезе желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК). Опираясь на данные вышеприведенных исследований, в условиях реальной клинической практики, а также современных рекомендаций, предпринята попытка обосновать выбор приоритетного ОАК для конкретного пациента.

Эффективность ППОАК при неклапанной ФП. Согласно данным ряда исследований, апиксабан в дозе 5 мг и дабигатран в дозе 150 мг превосходили, в отношении снижения риска ишемического инсульта (ИИ) и СЭ, по степени эффективности варфарин [4, 6]. Назначение ривароксабана в дозе 20 мг и дабигатрана в дозе 110 мг было сравнимо по эффективности с варфарином [4, 5]. Снижение риска развития ИИ (или инсульта неуточненной этиологии) по сравнению с варфарином достигалось только приемом дабигатрана в дозе 150 мг (ОР 0,75; 95% ДИ 0,58-0,97; $p=0,03$) [4].

Ривароксабан не отличался от варфарина в отношении профилактики ИИ и СЭ при анализе больных в период активного лечения (ОР 0,88; 95% ДИ 0,75-1,03; $p=0,12$) (табл. 1). Достоверное снижение показателей общей летальности отмечалось только на фоне приема апиксабана (ОР 3,52; 95% ДИ 0,80-0,99; $p=0,047$) [6]. Однако, тенденция к снижению данного показателя прослеживается и у больных, принимав-

Таблица 1

Прямые пероральные антикоагулянты: эффективность и безопасность

	Дабигатран 150	Дабигатран 110	Ривароксабан	Апиксабан
Всего больных, n	6076	6015	7111	9088
CHADS ₂ (mean)	2,2±1,2	2,1±1,1	3,48±0,94	2,1±1,1
0-1 (%)	32,2	32,6	0	34
2 (%)	35,2	34,7	13	35,8
3-6 (%)	32,6	32,7	87	30,2
ИИ, СЭ (ОР)	< на 34% 0,65 (0,52-0,81)	=	=	< на 21% 0,65 (0,52-0,81)
ИИ/неуточненный инсульт (ОР)	< на 24% 0,79 (0,66-0,95)	=	=	=
Большие кровотечения (ОР)	=	< на 20% 0,80 (0,70-0,93)	=	< на 31% 0,69 (0,6-0,8)
Большие ЖКТ-кровотечения (% в год)	> на 50% 1,50 (1,19-1,89)	1,12 1,10 (0,86-1,41)	> в 3 раза -	0,76 0,89 (0,70-1,15)

ших дабигатран (ОР 3,64; 95% ДИ 0,77-1,00; $p=0,051$) и ривароксабан (ОР 1,9; 95% ДИ 0,70-1,02; $p=0,07$) [4, 5]. Следует отметить, что дабигатран (150 мг 2 раза/сут.) оказался единственным ППОАК, снижающим смертность от сердечно-сосудистых событий на 15% [4].

Безопасность ППОАК при неклапанной ФП. Что касается частоты внутричерепных кровотечений в исследованиях с тремя ППОАК, зарегистрированными в РФ, то обе дозы дабигатрана, ривароксабана и апиксабана оказались безопаснее варфарина в отношении риска развития данных осложнений [4-6]. Если оценивать частоту всех тяжелых кровотечений, то их частота достоверно меньше. По сравнению с группой пациентов, принимающих варфарин, суммарная частота тяжелых кровотечений достоверно меньше у лиц, осуществляющих лечение дабигатраном в дозе 110 мг (ОР 2,71; 95% ДИ 0,69-0,93; $p=0,003$) и апиксабаном (ОР 2,13; 95% ДИ 0,60-0,80; $p<0,001$) [4, 6]. Следует подчеркнуть наличие преимущества по эффективности и безопасности дабигатрана в сравнении с варфарином как у пациентов с сахарным диабетом, так и без него [4]. Превосходство эффективности апиксабана над варфарином в снижении риска больших кровотечений ограничивалось популяцией пациентов без сахарного диабета [6].

Тем не менее, оценка кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (анализ которых будет приведен ниже), выявила, что у пациентов, принимавших дабигатран 150 мг и ривароксабан (согласно данным RE-LY и ROCKET-AF, соответственно) регистрировалось больше геморрагических осложнений по сравнению с больными, получавшими лечение варфарином. При этом, данные реальной клинической практики показывают, что риск больших кровотечений на фоне приема дабигатрана и апиксабана сопоставим и даже ниже, в сравнении с варфарином, в отличие от ривароксабана, на фоне приема которого риск значимых кровотечений был выше [9].

Пациенты с одним фактором риска инсульта (баллов по шкале CHA₂DS₂VASc 1 у мужчин или 2 у женщин). Несмотря на то, что риск ИИ и СЭ у больных с единственным фактором риска по шкале CHA₂DS₂VASc несколько ниже, чем у пациентов с несколькими факторами [10, 11], при которых ежегодный риск его развития составляет 0,5-3,0% [12, 13]. Считается, что в данном случае наиболее опасными являются такие "одиночные" факторы риска, как наличие АГ и возраст пациента (65-74 лет) в сочетании с сахарным диабетом [14, 15]. Согласно современным рекомендациям по ведению больных с ФП, женщины с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc не нуждаются в какой-либо антитромботической терапии. Антикоагулянтная терапия может быть рассмотрена у пациентов с ФП с наличием одного или нескольких факторов риска развития инсульта

(т.е. у мужчин по шкале CHA₂DS₂-VASc с количеством баллов ≥ 1 или у женщин с ≥ 2 баллами). В данном случае она имеет явные преимущества перед АСК или отсутствием антитромботической терапии [11, 15]. К выбору антикоагулянтного препарата в этой ситуации следует подойти крайне взвешенно, что обусловлено отсутствием крупных рандомизированных исследований с ППОАК у больных с единственным фактором риска развития ИИ или СЭ. Анализ выше указанных подгрупп больных показывает, что наиболее эффективным и безопасным является использование дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. или апиксабана, так как число таких пациентов в исследованиях RE-LY и ARISTOTLE было достаточно внушительным [16, 17], в отличие от исследования ROCKET-AF с ривароксабаном, где большинство больных имели два и более фактора риска инсульта (табл. 1).

ППОАК и пациенты различных возрастных групп.

Известно, что тромбоземболические и геморрагические риски увеличиваются с возрастом. При этом старческий возраст (старше 80 лет) нередко является основной причиной, по которой больным не назначают антикоагулянтную терапию [8, 18, 19]. Учитывая высокий риск ИИ у пожилых больных, антикоагулянтная терапия для них клинически наиболее выгодна, несмотря на высокий риск травматизма в данной возрастной группе [10]. Анализ данных основных исследований с ОАК у больных с ФП подтвердил повышенный риск клинически значимых кровотечений у лиц пожилого и старческого возраста в сравнении с более молодыми пациентами [4-6].

В исследовании RE-LY была выявлена тесная связь между возрастом пациента и риском кровотечения. Так, прием дабигатрана (обе дозы), по сравнению с варфарином, ассоциировался с достоверно более низким риском значимых кровотечений у пациентов моложе 75 лет. При этом у больных старше 75 лет доза дабигатрана (110 мг 2 раза/сут.) индуцировала сопоставимое количество кровотечений, а более высокая доза препарата (150 мг 2 раза/сут.) приводила к более частому развитию крупных геморрагических осложнений в сравнении с варфарином. При этом, обе дозы дабигатрана сохраняли свое превосходство перед варфарином в плане снижения частоты интракраниальных кровотечений независимо из возраста пациента [4].

В исследовании ARISTOTLE у пациентов в старшей возрастной группе (65-74, ≥ 75 лет), частота крупных кровотечений при приеме апиксабана 5 мг 2 раза/сут. была ниже, по сравнению с варфарином. Тем не менее, у больных с наличием двух и более показателей: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, и креатинин $\geq 1,5$ мг/дл (133 ммоль/л) дозу апиксабана авторы предлагают снижать до 2,5 мг 2 раза/сут. [6]. Отсутствие связи между возрастом и риском кровотечений

Таблица 2

**Прямые пероральные антикоагулянты:
эффективность и безопасность у пациентов различных возрастных групп**

		Дабигатран 150	Дабигатран 110	Ривароксабан	Апиксабан
Пациенты >75 лет	Риск инсультов и СЭ, ОР	< на 33% 0,67(0,49 -0,90)	=	=	< на 29% 0,71 (0,53-0,95)
	ОР крупных кровотечений	=	=	=	< на 36% 0,64 (0,52-0,79)
Пациенты <75 лет	ОР инсультов и СЭ	< на 37%	=	=	< на 28%
	ОР крупных кровотечений	< на 30%	< на 20%	=	< на 29%

на фоне антикоагулянтной терапии было продемонстрировано в исследовании ROCKET-AF. В каждой возрастной когорте (страте) было отмечено одинаковое количество кровотечений как в группе ривароксабана, так и в группе варфарина [5] (табл. 2).

Согласно действующим Европейским рекомендациям, опубликованным в 2016г, больным старше 75 лет с неклапанной ФП целесообразно использовать в качестве антикоагулянтной терапии апиксабан (обе дозы) и 2 раза/сут. дабигатран в дозе 110 мг [1].

Пациенты с сопутствующей ИБС/острым коронарным синдромом. Около трети пациентов, принимавших участие в исследованиях с ППОАК, имели коронарный анамнез [20]. Хорошо известно, что АВК улучшают прогноз у больных со стабильной ИБС, тогда как ППОАК все еще недостаточно изучены в данном аспекте и требуется проведение дополнительных рандомизированных исследований, которые определяют оптимальный выбор ППОАК у пациентов со стабильной ИБС. Тем не менее, во всех исследованиях с ППОАК у пациентов с ФП и сопутствующей ИБС было зарегистрировано незначительное количество острых коронарных событий, вне зависимости от того, получал больной монотерапию варфарином или ППОАК [4-6]. У таких пациентов ни один из ППОАК не является приоритетным в плане выбора. В консенсусе шести научных сообществ (в том числе — Европейского общества кардиологов — ЕОК) по антитромботической терапии у пациентов с ФП и острым коронарным синдромом/чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) от 2014г заявлено: “Риск инфаркта миокарда — сомнительный критерий для выбора ППОАК у пациента с ФП. Все ППОАК могут в одинаковой степени применяться в составе двойной или тройной терапии у пациентов с ФП после ЧКВ, а также у лиц со стабильной ИБС [21].

Нередко определенная клиническая ситуация у больных с ФП и ИБС требует назначения комбинации антитромботических препаратов, что существенно повышает у них риск кровотечения. Особенно остро эта проблема стоит у пациентов с ФП и острым коронарным синдромом, так как при этом требуется добавление к терапии ОАК еще двух антиагрегантов.

О возможности использования ППОАК у больных с ФП в составе двойной и тройной терапии, по данным крупных рандомизированных контролируемых исследований, известно довольно мало. Наиболее полная информация представлена в исследовании RE-LY, в котором представлен субанализ 6952 пациентов с ФП [4]. В исследованиях ROCKET-AF и ARISTOTLE применение у пациентов двойной антиагрегантной терапии являлось критерием исключения [5, 6]. Таким образом, в RE-LY 5789 человек помимо ОАК получали АСК, 351 — клопидогрел и 812 больных с ФП принимали антикоагулянт и двойную антиагрегантную терапию, состоящую из АСК и клопидогрела. Согласно результатам данного субанализа добавление антитромбоцитарных препаратов увеличивало частоту крупных кровотечений как в подгруппах, получавших ППОАК, так и в группе варфарина [4]. Несмотря на это, в связи с широким использованием ППОАК вопрос об их эффективности и безопасности в составе двойной и тройной антитромботической терапии у пациентов с ФП и показанием к проведению ЧКВ имеет большое значение. Так возникла необходимость исследования эффективности и безопасности альтернативных антитромботических стратегий у данной категории больных. Позднее были проведены исследования по изучению терапии с использованием ППОАК в сочетании с одним или двумя антитромбоцитарными агентами у больных с ФП, подвергшихся ЧКВ, в сравнении со стандартным подходом в данной клинической ситуации (два антиагреганта + варфарин). В настоящее время клиническая практика располагает данными двух завершившихся исследований: PIONEER-AF-PCI с ривароксабаном [22] и REDUAL-PCI с дабигатраном [23]. Исследования AUGUSTUS с апиксабаном, в которое планируется включить максимальное, в сравнении с другими протоколами, число пациентов (4600 человек), и ENTRUST AF-PCI с эдоксабаном, в настоящий момент продолжаются.

В исследовании PIONEER-AF-PCI оценивалась безопасность сочетания различных доз ривароксабана с АСК и/или клопидогрелом/тикагрелором/прасутрелом в течение 1 года после перенесенного

ЧКВ. Результаты данного исследования продемонстрировали, что применение ривароксабана в сочетании с АСК и/или ингибитора P2Y₁₂ ведет к значимому снижению числа геморрагических осложнений по сравнению с “классической” тройной антитромботической терапией (комбинация варфарина и двойной антиагрегантной терапии) [22]. В обновленных рекомендациях ЕОК по двойной антитромботической терапии у больных ИБС (2017), подвергнутых ЧКВ, предусматривается возможность назначения ривароксабана в дозе 15 мг в составе двойной антитромботической терапии [24]. Тем не менее, эффективность применения ривароксабана 15 мг (однократно) и ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) в отношении снижения риска кардиоэмболического инсульта и артериальной тромбоэмболии, в тех дозах, которые оценивались в исследовании PIONEER-AF-PCI, требует дальнейшего изучения [25].

Другое подобное исследование, RE-DUAL PCI, позволило оценить безопасность и эффективность двух режимов двойной терапии с применением дабигатрана без АСК в сравнении с тройной антитромботической терапией с использованием варфарина [23]. Было убедительно показано, что стратегия антитромботического лечения, включающего дабигатран и блокатор P2Y₁₂-рецепторов, достоверно снижает риск кровотечений в сравнении со стандартной тройной антитромботической терапией с применением варфарина и обладает не меньшей эффективностью в отношении снижения риска развития тромботических событий. Специфика данного исследования состоит в том, что были оценены те дозы дабигатрана (150 мг и 110 мг 2 раза/сут.) в составе двойной антитромботической терапии, которые утверждены в нормативных документах для профилактики кардиоэмболического инсульта и СЭ [23].

Таким образом, экспертное мнение едино: в отсутствие прямых сравнительных исследований между ППОАК ни одному из них не отдается предпочтения. Таким образом, согласно современным рекомендациям по ведению пациентов с ФП предусматривается возможность использования любого перорального антикоагулянта как у больных с сопутствующей стабильной ИБС, так и в составе двойной/тройной терапии при развитии острого коронарного синдрома, а также после стентирования коронарных артерий [8, 21, 23]. Соответственно нормативным документам, в составе двойной/тройной антитромботической терапии предусматривается коррекция дозы ППОАК: ривароксабан 15 мг 1 раз/сут., апиксабан 2,5 мг 2 раза/сут., дабигатран назначается в дозе 110 мг 2 раза/сут. [21, 23]. Тем не менее, благодаря исследованию RE-DUAL PCI в клинической практике появилась возможность назначения пациенту с ФП и высоким риском ИИ дозы дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. сразу после проведенного ЧКВ.

Пациенты с инсультом в анамнезе. Во всех вышеуказанных исследованиях с ППОАК выделяли подгруппы пациентов с предшествующим инсультом или с транзиторной ишемической атакой [1-25]. Результаты мета-анализа RE-LY, ARISTOTLE и ROCKET-AF, включающего 14527 пациентов с предшествующим инсультом или транзиторной ишемической атакой, продемонстрировали явное преимущество ППОАК в профилактике инсульта и СЭ, по сравнению с варфарином (ОР 0,85; 95% ДИ 0,74-0,99) [26]. Прием ППОАК также ассоциировался с меньшим риском крупных кровотечений в сравнении с варфарином (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75-0,99), главным образом, из-за уменьшения количества кровоизлияний в мозг (ОР 0,44; 95% ДИ 0,32-0,62) [26]. При этом нужно отметить, что в исследованиях с ППОАК время пребывания в терапевтическом диапазоне международного нормализованного отношения для лечившихся варфарином пациентов было в среднем меньше 70% [4-6]. Тем не менее, считается, что для пациентов, у которых ИИ или ТИА развились на фоне адекватно контролируемой терапии варфарином, замена на ППОАК является обоснованной [1]. Предпочтительной антитромботической стратегией в данном случае является использование дабигатрана (обе дозы) или апиксабана, так как только эти ППОАК снижают геморрагические осложнения со стороны центральной нервной системы у пациентов с ФП, имеющих в анамнезе цереброваскулярные события [4, 6].

Пациенты с хронической болезнью почек и находящиеся на диализе. Хроническая болезнь почек — важнейший фактор риска развития как инсульта, так и кровотечений у пациентов с ФП [27, 28]. Установлено, что в данном случае риск инсульта возрастает по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Этот факт предусматривает необходимость тщательного подбора антикоагулянтной терапии. Известно, что особенностью ППОАК, в отличие от варфарина, является наличие у них почечного пути выведения: для дабигатрана он составляет 80%, для ривароксабана и апиксабана — 33% и 27%, соответственно [1]. У больных с хронической болезнью почек это сопровождается существенным изменением концентрации ППОАК в зависимости от величины СКФ. Логично, что во всех исследованиях было предусмотрено снижение дозы ППОАК при их использовании у пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин. [8]. Оценка результатов основных исследований с ППОАК подтвердила положение, что данная группа антитромботических препаратов может быть безопаснее и эффективнее, по сравнению с варфарином, у больных с умеренно сниженной функцией почек [1] (табл. 3).

В соответствии с данными исследования RE-LY, у больных с СКФ 30-49 мл/мин дабигатран в дозе 150 мг/сут., по сравнению с варфарином, понижал

Таблица 3

ППОАК: эффективность и безопасность у пациентов со сниженной СКФ (50-30 мл/мин)

	Дабигатран 150	Дабигатран 110	Ривароксабан	Апиксабан
ОР инсультов и СЭ	< на 50% 0,50 (0,25-0,80)	=	=0,84 (0,57-1,23)	=0,79 (0,55-1,14)
ОР крупных кровотечений	=	=	=0,95 (0,72-1,26)	< на 50% 0,50 (0,38-0,66)

риск возникновения СЭ и инсульта при отсутствии увеличения частоты развития тяжелых кровотечений. Частота СЭ и ИИ, а также значимых кровотечений в группе пациентов получающих дабигатран в дозе 110 мг, не отличались от группы больных с варфарином. Кроме того, данные субанализа RE-LY демонстрируют высокую нефропротективную активность дабигатрана [29]. Было выявлено, что за весь период наблюдения в когорте пациентов с СКФ <50 мл/мин прогрессирующее ухудшение функции почек в меньшей степени достоверно отмечалось в обеих группах дабигатрана (для дозы 150 мг: снижение СКФ на $2,46 \pm 0,23$ мл/мин; $p=0,0002$; для дозы 110 мг: снижение СКФ на $2,57 \pm 0,24$ мл/мин; $p=0,0009$) в сравнении с группой больных, принимающих варфарин (снижение СКФ на $3,68 \pm 0,24$ мл/мин). Более того в подгруппе больных с сахарным диабетом, получающих лечение дабигатраном, снижение СКФ происходило значительно медленнее, чем в группе больных, получавших АВК.

В исследованиях AVERROES и ARISTOTLE было продемонстрировано преимущество апиксабана перед препаратами сравнения (АСК и варфарин, соответственно) как в отношении частоты ИИ и СЭ, так и значимых кровотечений не только в основной когорте пациентов, но и у больных с СКФ 30-49 мл/мин [30]. В исследовании ROCKET-AF показано, что ривароксабан 15 мг, применяемый у больных с СКФ 30-49 мл/мин для профилактики ИИ/транзиторной ишемической атаки, по риску развития крупных кровотечений не отличается от варфарина [31]. Однако в том же исследовании было отмечено, что низкая доза ривароксабана (15 мг/сут.) теряла преимущество перед варфарином по частоте развития внутричерепных кровотечений. В последующем, данные мета-анализа Lega, 2014, полученные на 12270 больных со СКФ <50 мл/мин, продемонстрировали преимущество апиксабана и ривароксабана по сравнению с варфарином в отношении риска крупных кровотечений. При этом геморрагические осложнения на фоне приема дабигатрана были сопоставимы с АВК [32]. В другом мета-анализе, включающем около 73 тыс. больных, были отмечены незначительные преимущества ППОАК перед АВК у больных с ФП и хронической болезнью почек, как по тромбоэмболическим, так и по геморрагическим событиям [33].

В настоящее время не изучена эффективность и безопасность перорального антикоагулянта

ни у одного больного с СКФ <29 мл/мин, а также находящихся на гемодиализе [1]. Таким образом, пока не будут получены данные об их эффективности, варфарин для таких пациентов остается препаратом выбора. Вместе с тем, FDA (Food and Drug Administration) недавно одобрила назначение апиксабана для пациентов, находящихся на гемодиализе, не предоставив при этом сведений об эффективности и безопасности препарата у данной категории больных [8]. Согласно рекомендациям экспертов, для пациентов с ФП и хронической болезнью почек III ст (СКФ — 30-49 мл/мин) может быть назначен апиксабан 5 мг 2 раза/сут. или по 2,5 мг 2 раза/сут. — при наличии у больного хотя бы одного дополнительного критерия: масса тела ≤ 60 кг, возраст ≥ 80 лет, уровень креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (133 ммоль/л существующий), дабигатран 110 мг 2 раза/сут., ривароксабан 15 мг ежедневно [1]. Всем пациентам, получающим ППОАК, рекомендуется 1 раз в год осуществлять контроль функции почек, а при снижении СКФ <60 мл/мин — каждые 6 мес. [1].

Пациенты с высоким риском ЖКК. Известно, что некоторые ППОАК чаще вызывают кровотечения из ЖКТ, чем варфарин, в том числе, у больных с ФП [1, 4, 5]. Так, в исследовании RE-LY прием дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. ассоциировался с более высокой частотой крупных ЖКК в сравнении с варфарином (ОР 1,50). С другой стороны, в группе пациентов, получающих дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут., отмечалось такое же количество осложнений, как и в группе варфарина (ОР 1,10) [1]. При этом повышенный риск значимых гастроинтестинальных кровотечений был выявлен только в группе больных старше 75 лет и, в основном, эти кровотечения были из нижних отделов ЖКТ [34]. Большинство исследований, проведенных в реальной клинической практике, подтверждают данные RE-LY [35], за исключением двух датских исследований, не отметивших повышенный риск развития крупных ЖКК на фоне приема дабигатрана в сравнении с варфарином [36, 37]. Кроме того, данные клиники демонстрируют, что ЖКК, возникающие на фоне приема дабигатрана, в той же степени влияют на прогноз, как и аналогичные кровотечения на фоне приема варфарина [38]. Последнее исследование, проведенное в Гонконге и включающее 5041 пациентов, продемонстрировало, что у тех из них, которым впервые был назначен дабигатран на фоне приема гастро-

протекторов, было зарегистрировано достоверное снижение риска ЖКК [39].

В исследовании ROCKET-AF пациенты, получающие ривароксабан 20 мг 1 раз/сут., имели значительно более высокий риск крупных ЖКК, чем больные в группе варфарина (3,2% по сравнению с 2,2%; $P<0,001$), но демонстрировали сопоставимые значения по уровню жизнеугрожающих и фатальных кровотечений из ЖКТ [5, 40]. В ROCKET-AF, больший риск ЖКК на фоне приема ривароксабана был отмечен у пациентов, находящихся возрасте 75 лет и старше, по сравнению с группой пациентов, получающих варфарин [41]. Кровотечения при приеме ривароксабана чаще регистрировались из верхних отделов ЖКТ [32]. Вместе с тем, исследование ARISTOTLE продемонстрировало сопоставимое количество ЖКК в группах больных с апиксабаном по 5 мг 2 раза и варфарином (ОР 0,89) [6]. Определенный интерес представляет ретроспективное когортное исследование, в котором изучалась частота повторных госпитализаций пациентов с ФП и ЖКК на фоне приема различных ППОАК. Были проанализированы базы данных клиники Premier Hospital (США) ($n=74730$) и Cerner Health Facts Hospital ($n=14201$). По результатам исследования оказалось, что частота повторных госпитализаций в связи с кровотечением у больных, принимающих апиксабан, была достоверно ниже, чем у получающих ривароксабан ($p<0,05$) и несущественно отличалась в группе пациентов, принимающих дабигатран ($p=0,16$) [42].

Таким образом, согласно данным рандомизированных контролируемых исследований, все ППОАК не обладают преимуществом перед варфарином в плане снижения геморрагических рисков со стороны ЖКТ, что можно отнести к класс-эффекту этой группы лекарственных препаратов. Согласно рекомендациям ЕОК (2016), у больных с высоким риском развития ЖКК, испытывающих потребность в антикоагулянтной терапии, рациональным является отказаться от назначения дабигатрана или ривароксабана [1].

Пациенты с АГ, хронической сердечной недостаточностью. АГ — мощный фактор риска инсульта у больных с ФП и без нее, а также фактор риска кровотечений у больных, получающих антикоагулянтную терапию [1]. Все ППОАК были достаточно изучены у пациентов с ФП для профилактики инсульта, которым можно назначать лечение пероральными антикоагулянтами (ОАС), вне зависимости от наличия или отсутствия у них АГ и хронической сердечной недостаточностью [4, 5]. В настоящее время отсутствуют убедительные данные и приоритете того или иного ППОАК у данной когорты пациентов, как по критериям эффективности, так и безопасности.

Приверженность к терапии. Отсутствие приверженности к длительной антикоагулянтной терапии увеличивает как тромбоэмболические, так и геморрагиче-

ские риски [43]. В настоящее время отсутствуют данные относительно влияния приверженности к терапии ППОАК на прогноз, кроме тех случаев, когда полностью прекращался прием данных препаратов [44]. На данный счет есть ограниченные сведения, полученные при оценке применения ППОАК в реальной клинической практике, включающие 5 исследований на фоне приема дабигатрана [45], и 2 — на фоне приема ривароксабана [46, 47]. В исследованиях с дабигатраном считалось, что если препарат использовался в 80% от длительности периода, в течение которого проводилось лечение, это трактовалось как высокий порог приверженности [45, 46]. В одном из таких исследований сообщалось ($N=99$) о 88%-й приверженности к приему дабигатрана за различные по длительности периоды терапии [48], в то время как большинство работ сообщают о средних показателях приверженности, которые составили 67-77% от общего периода приема препарата [45, 46]. Проспективный регистр ($N=1204$) сообщил о 81,5% приверженности к терапии ривароксабаном [47]. В сравнении с варфарином лучшая приверженность к терапии ППОАК отмечалась на дабигатране (65 vs 39%) и ривароксабане (81,5 vs 68,3%) в течение 6 мес. [46].

Упрощение режима лечения и кратности приема не всегда улучшают приверженность к терапии, несмотря на то, что однократный прием препарата в сутки, несомненно, является более привлекательным для пациента, чем двукратный. Несмотря на это, нет никаких существенных различий в приверженности ППОАК в зависимости от режима дозирования препарата [49].

Европейские эксперты обращают внимание на тот факт, что ОАК не должны использоваться у больных с заведомо известным низким уровнем приверженности к приему препарата (т.е. пациент заведомо не собирается принимать препарат), а выбор ППОАК не должен строиться на кратности приема препарата (однократный или двукратный режим дозирования). Однако этот фактор может быть определяющим для некоторых пациентов, если принять во внимание его предпочтения и риск полипрагмазии [44]. Однозначно, вовлечение пациента в процесс лечения, просветительская работа в данной области кардиологии и специфическая информация по препарату крайне важны для улучшения приверженности к лечению [43, 50].

Заключение

Итак, на сегодняшний день в арсенале врача, согласно последним рекомендациям ЕОК 2016, имеются три не-витамин-К-зависимых оральных антикоагулянта, призванных обеспечивать профилактику ИИ и СЭ у больных с неклапанной ФП. Доказано, что этот новый класс антикоагулянтов безопасно и эффективно снижает риск инсульта и СЭ у пациен-

тов с ФП, а главное, не требует такого лабораторного контроля, как прием АВК. Тем не менее, лечение с помощью ППОАК тоже нуждается в мониторинге с регулярной оценкой общего анализа крови и СКФ пациента. Помимо этого, практическому врачу, а нередко и мультидисциплинарной комиссии с привлеченными специалистами смежных специальностей следует всестороннее оценивать каждую конкретную клиническую ситуацию и определиться не только с выбором конкретного ОАК, но и конкретной дозой препарата (схема, адаптирована

из газеты “Современная Кардиология” № 1 (03) 2017). Целесообразно продолжать сбор данных по использованию ОАК в рутинной клинической практике, что, несомненно, позволит после тщательного анализа расширить наши представления о потенциальных пользе и рисках применения препарата у конкретного пациента.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw313.
- 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.
- Sulimov VA, Blagova OV, Galjovich AS, et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of the RKO, VNOA and the AAS. Moscow, 2012. p.92 (In Russ). Сулимов В.А., Благова О.В., Галевич А.С. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и ААС. Москва, 2012. p. 92.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. The ROCKET AF Steering Committee for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-17. doi:10.1056/NEJMoa1007432.
- Diener H-C, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *European Heart Journal*. 2017;38(12):852-59. doi:10.1093/eurheartj/ehv643.
- Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *British Medical Journal*. 2016;353:3-4. doi:10.1136/bmj.i3189.
- Chao TF, Liu CJ, Wang KL, et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA₂DS₂-VASC score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(7):635-42. doi:10.1016/j.jacc.2014.11.046.
- Lip GY, Skjøth F, Rasmussen LH, et al. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA₂DS₂-VASC score. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1385-94. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.044.
- Nielsen PB, Chao TF. The risks of risk scores for stroke risk assessment in atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2015;113:1170-3. doi:10.1160/TH15-03-0210.
- Olesen JB, Torp-Pedersen C. Stroke risk in atrial fibrillation: do we anticoagulate CHADS₂ or CHA₂DS₂-VASC>1, or higher? *Thromb Haemost.* 2015;113:1165-9. doi:10.1160/TH15-02-0154.
- Zhu WG, Xiong QM, Hong K. Meta-Analysis of CHADS₂ versus CHA₂DS₂-VASC for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Patients Independent of Anticoagulation. *Tex Heart Inst J.* 2015;42(1):6-15. doi:10.14503/THIJ-14-4353.
- Huang D, Anguo L, Yue WS, et al. Refinement of ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA₂DS₂-VASC score of 1. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37:1442-7. doi:10.1111/pace.12445.
- Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:1749-58. doi:10.1016/S0140-6736(12)60986-6.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123:2363-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
- Lip GY, Haguenoer K, Saint-Etienne C, et al. Relationship of the SAME-TT(2)R(2) score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest.* 2014;146:719-26. doi:10.1378/chest.13-2976.
- Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, et al. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest.* 2013;144:1555-63. doi:10.1378/chest.13-0054.
- Krlev S, Schneider K, Lang S, et al. Incidence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing First-Time Coronary Angiography. *PloSOne.* 2011;6(9):e24964. doi:10.1371/journal.pone.0024964.
- Lip G, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J.* 2014 Dec 1;35(45):3155-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu298.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J.* 2015;169(4):472-8. doi:10.1016/j.ahj.2014.12.006.
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation (RE-DUAL PCI). *N Engl J Med.* 2017;377:1513-24. doi:10.1056/NEJMoa1708454.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-60.
- Popma CJ, Sheng S, Korjian S, et al. Lack of concordance between local investigators, angiographic core laboratory, and clinical event committee in the assessment of stent thrombosis: results from the TRACER angiographic substudy. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(5):e003114. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003114.
- Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2012;43:3298-304. doi:10.1161/STROKEAHA.112.673558.
- Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2) CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (Anti-coagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation.* 2013;127:224-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128.
- Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: A RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation.* 2014;129:961-70. doi:10.2147/VHRM.S28271.
- Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65(23):2481-93. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.577.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21:429-35. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.05.007.
- Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* 2011;32:2387-94. doi:10.1093/eurheartj/ehr342.
- Piccini JP, Garg J, Patel MR, et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J.* 2014;35:1873-80. doi:10.1093/eurheartj/ehu083.
- Nielsen PB, Lane DA, Rasmussen LH, et al. Renal function and non-vitamin K oral anticoagulation in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systemic review and meta-regression analysis. *Clin Res Cardiol.* 2014;104(5):418-29. doi:10.1007/s00392-014-0797-9.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of

- the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123:2363-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
35. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131(2):157-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061.
36. Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, et al. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2014;127:650-6. e5. doi:10.1016/j.amjmed.2014.01.031.
37. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2264-73. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.020.
38. Manatsathit W, Al-Hamid H, Leelasinjaroen P, et al. Management of gastrointestinal bleeding in patients anticoagulated with dabigatran compared with warfarin: a retrospective, comparative case review. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;4:224-31. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2014.03.07.
39. Chan EW, Lau WC, Leung WK, et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology*. 2015;149:586-95.e3. doi:10.1053/j.gastro.2015.05.002.
40. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, et al. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:891-900. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.013.
41. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130:138-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
42. Deitelzweig S, Bruno A, Trocio J, et al. An early evaluation of bleeding-related hospital readmissions among hospitalized patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with direct oral anticoagulants. *Current Medical Research And Opinion*. 2016; 32(3):573-82. doi:10.1185/03007995.2015.1131676.
43. Potpara TS, Lane DA, Lip GY. Optimising stroke prevention in atrial fibrillation: better adherence and compliance from patients and physicians leads to better outcomes. *Europace*. 2015;17:507-8. doi:10.1093/europace/euv041.
44. Diener H-C, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2017;38(12):860-8. doi:10.1093/eurheartj/ehw069.
45. Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Larsen TB, et al. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2015;13:495-504. doi:10.1111/jth.12845.
46. Laliberte F, Cloutier M, Nelson WW, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1317-25. doi:10.1185/03007995.2014.907140.
47. Hecker J, Marten S, Keller Let al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*. 2016;115(5):939-49. doi:10.1160/TH15-10-0840.
48. Schulman S, Shortt B, Robinson M, et al. Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *J Thromb Haemost*. 2013;11:1295-9. doi:10.1111/jth.12241.
49. Laliberte F, Nelson WW, Lefebvre P, et al. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther*. 2012;29:675-90. doi:10.1007/s12325-012-0040-x.
50. Vrijens B, Heidebuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace*. 2015;17:514-23. doi:10.1093/europace/euu311.