

Возможности антикоагулянтной терапии у наиболее уязвимых групп пациентов

Золотовская И. А., Сабанова В. Д., Давыдкин И. Л.

Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) зачастую имеют сопутствующие заболевания или характеристики (старческий возраст, хроническая болезнь почек, высокий риск коронарных событий, когнитивные нарушения), которые могут оказывать влияние на прогноз пациента и которые необходимо учитывать при назначении терапии с целью профилактики инсульта. Однако существуют группы пациентов с высоким риском кровотечений, которые вызывают опасения у врача о возможных геморрагических событиях. Прямой оральные антикоагулянты (ПОАК) Ксарелто® (ривароксабан) по сравнению с другими ПОАК продемонстрировал благоприятный профиль безопасности в наиболее широкой популяции пациентов: от детей до пациентов старческого возраста. Более того, высокие показатели безопасности при лечении ривароксабаном были получены у уязвимых, с точки зрения геморрагических рисков, пациентов с ФП с различными факторами риска: имеющих высокий риск кровотечений согласно баллам по шкале HAS-BLED, пациентов старческого возраста, пациентов с хронической болезнью почек, в т.ч. продвинутых стадий, а также с анемией. Важно помнить, что кровотечения — не единственный нежелательный исход для пожилого пациента с ФП. Для обеспечения наиболее благоприятного прогноза его жизни и здоровья необходимо нивелировать максимально возможное количество рисков. Применение ривароксабана может позволить подойти к терапии пожилого пациента с ФП комплексно: предотвратить инсульт при доказанном профиле безопасности, одновременно снижая риски коронарных событий и почечных осложнений, а также способствуя формированию высокой приверженности — необходимому условию для получения ожидаемых результатов терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, ривароксабан.

Отношения и деятельность. Публикация статьи поддержана АО «БАЙЕР» 01.2022 (PP-XAR-RU-0887-1).

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Золотовская И. А.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-0555-4016, Сабанова В. Д. — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0003-0296-4236, Давыдкин И. Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, главный внештатный гематолог Минздрава Самарской области, ORCID: 0000-0003-0645-7645.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zolotovskay@list.ru

ABK — антагонисты витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 01.12.2021

Рецензия получена 16.12.2021

Принята к публикации 16.12.2021



Для цитирования: Золотовская И. А., Сабанова В. Д., Давыдкин И. Л. Возможности антикоагулянтной терапии у наиболее уязвимых групп пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S4):4786. doi:10.15829/1560-4071-2021-4786

Potential for anticoagulant therapy in the most vulnerable groups of patients

Zolotovskaya I. A., Sabanova V. D., Davydkin I. L.

Patients with atrial fibrillation (AF) often have comorbidities or characteristics (senile age, chronic kidney disease, high risk of coronary events, cognitive impairment) that can affect the patient's prognosis and that must be taken into account when prescribing therapy for stroke prevention. However, there are groups of patients with a high risk of bleeding, which cause concern to the doctor about possible hemorrhagic events. Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Xarelto® (rivaroxaban) compared with other DOACs confirmed a favorable safety profile in the widest patient population: from children to senile patients. Moreover, high safety indicators in the treatment with rivaroxaban were obtained in vulnerable, from the point of view of hemorrhagic risks, patients with AF with various risk factors: those with a high risk of bleeding according to HAS-BLED scores, elderly patients, patients with chronic kidney disease, including advanced stages, as well as with anemia. It is important to remember that bleeding is not the only undesirable outcome for an elderly patient with AF. To ensure the most favorable prognosis of his life and health, it is necessary to level the maximum possible number of risks. The use of rivaroxaban may make it possible to approach the therapy of an elderly patient with AF in a comprehensive manner: to prevent stroke with a proven safety profile, while simultaneously reducing the risks of coronary events and renal complications, as well as contributing to the formation of high adherence — a necessary condition for obtaining the expected results of therapy.

Keywords: atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, rivaroxaban.

Relationships and Activities. This publication was supported by BAYER, JSC, 01.2022 (PP-XAR-RU-0887-1).

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Zolotovskaya I. A.* ORCID: 0000-0002-0555-4016, Sabanova V. D. ORCID: 0000-0003-0296-4236, Davydkin I. L. ORCID: 0000-0003-0645-7645.

*Corresponding author:
zolotovskay@list.ru

Received: 01.12.2021 **Revision Received:** 16.12.2021 **Accepted:** 16.12.2021

For citation: Zolotovskaya I. A., Sabanova V. D., Davydkin I. L. Potential for anticoagulant therapy in the most vulnerable groups of patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S4):4786. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4786

Фибрилляция предсердий (ФП) — это заболевание преимущественно пожилых и коморбидных пациентов. Имеющиеся сопутствующие заболевания и ФП взаимно утяжеляют течение друг друга и ухудшают прогноз. Особому вниманию часто подвергаются пациенты старческого возраста, со сниженной функцией почек, пациенты с высоким риском кровотечений, поскольку возможные геморрагические осложнения антикоагулянтной терапии вызывают опасения как у врача, так и у самого больного. Пациенты детского возраста, независимо от показания к назначению антикоагулянтной терапии, также входят в группу, для которой безопасность играет решающее значение. Именно поэтому подход к лечению пациента, которому необходимо назначение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) (например, больной ФП), должен быть многофакторным, учитывающим множество различных аспектов [1, 2]. Наличие ФП опасно не только с точки зрения развития инсульта, но и системных эмболий, которые могут проявляться в различных сосудистых бассейнах (коронарные, почечные, периферические артерии и т.д.) и могут иметь фатальные риски для пациента. Для обеспечения наиболее благоприятного прогноза нужно подходить к терапии комплексно, т.е. нивелировать целый ряд рисков, каждый из которых может привести к необратимым исходам: предотвратить инсульт, что возможно лишь при высокой приверженности к лечению; снижать риски неблагоприятных почечных исходов, защищать от сердечно-сосудистых катастроф [3–5]. Следует отметить, что наряду с эффективностью, безопасность является одним из важнейших направлений комплексной защиты пациента с ФП.

ПОАК: новые возможности и новые риски

Появление ПОАК значительно расширило арсенал врачей, у которых появилась возможность выбора препаратов для профилактики и лечения тромбозов и эмболий у различных категорий больных. ПОАК предлагают возможность более удобного контроля лечения без необходимости постоянного мониторинга показателей свертываемости крови [1]. Однако, с другой стороны, оценка риска геморрагических осложнений у пациентов с ФП, принимающих ПОАК, требует изучения в условиях рандомизированных клинических исследований (РКИ) и реальной клинической практики [6, 7]. На сегодняшний день медицинское сообщество делает акцент на безопасность антикоагулянтной терапии при безусловной важности эффективности оральных антикоагулянтов в отношении профилактики инсульта как цели их назначения, а также надежности фармакокинетики ПОАК при использовании их в комбинации с другими лекарственными препаратами.

Известно, что взаимодействие некоторых ПОАК, таких как, к примеру, эдоксабан (на январь 2022г не зарегистрирован в РФ согласно данным ГРЛС) и дабигатран, с рядом лекарственных средств, включая препараты для контроля сердечного ритма (например, дилтиазем и верапамил), повышает риск кровотечений. Несмотря на то, что подобный эффект при использовании ПОАК наблюдается реже по сравнению с варфарином, вопрос, насколько безопасно это взаимодействие, остается слабо изученным. В соответствии с клиническими рекомендациями, необходимо оценивать риск кровотечения у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, по шкале HAS-BLED, однако риски, обусловленные взаимодействием лекарственных препаратов с ПОАК, пока в нее не включены [1]. В исследовании Feng X, et al. оценивалась связь между переходом пациентов на ПОАК, потенциальными межлекарственными взаимодействиями и серьезными кровотечениями [8]. У пациентов, перешедших с варфарина на ПОАК, негативные эффекты межлекарственного взаимодействия наблюдались значительно реже, чем у тех, кто остался на варфарине. Эти результаты позволяют сделать вывод о том, что потенциальные межлекарственные взаимодействия являются важным фактором, который необходимо учитывать при управлении рисками кровотечений у пациентов с ФП.

Последствия кровотечений являются причиной значительных затрат в сфере здравоохранения, которые увеличиваются из-за повышенного риска тромбоэмболических осложнений и смертности после серьезных геморрагических событий, особенно у пациентов с внутричерепными кровотечениями. Учитывая быстрое внедрение ПОАК и прогнозируемое расширение использования у большего числа пациентов, вопросы о корректном назначении согласно инструкции и контроле за пациентами с повышенным геморрагическим риском являются крайне актуальными [9].

Кроме того, вызывает опасения ситуация, связанная с оперативными вмешательствами (в т.ч. большими хирургическими операциями и эндоскопическими исследованиями) у пациентов, принимающих антикоагулянты. В исследовании Ono S, et al. [10] изучались возможности применения различных вариантов антикоагулянтной терапии, включая переходную терапию (так называемая “мост-терапия”, заключающаяся в отмене перорального антикоагулянта с последующим назначением низкомолекулярных или нефракционированных гепаринов), терапию варфарином и ПОАК. Согласно исследованию, перед вмешательством прием варфарина продолжался в терапевтическом диапазоне международного нормализованного отношения, а ПОАК отменяли в день операции. По результатам

исследования, не отмечено существенных различий в риске развития кровотечения между использованием “мост-терапии”, назначением непрерывного варфарина или однодневным пропуском ПОАК, при этом не было зафиксировано тромбоэмболических событий в течение месяца после вмешательств, а значит, лечение пациентов пероральными антикоагулянтами, основанное на кратчайшем прекращении их приема без сопутствующей “мост-терапии”, было бы клинически приемлемым.

При выборе ПОАК следует ориентироваться на надежные данные РКИ. С этой точки зрения ривароксабан является препаратом выбора для пациентов с высоким риском кровотечений, т.к. является наиболее изученным в популяции уязвимых групп пациентов [11-14]. В качестве аргументов будет рассмотрен ряд убедительных данных по проведенным и опубликованным исследованиям, доказавших высокие показатели безопасности при применении ривароксабана у пациентов с высоким риском кровотечений согласно баллам по шкале HAS-BLED; у пациентов старческого возраста; у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), в т.ч. тяжелой; а также у педиатрических пациентов.

Пациенты с высоким риском кровотечений

В существующей клинической практике препаратами первого выбора при ведении больных с неклапанной ФП являются ПОАК, обладающие доказанными преимуществами перед антагонистом витамина К (АВК) варфарином: стандартная фиксированная дозировка, удобство использования, отсутствие необходимости контроля международного нормализованного отношения, более высокая предсказуемость фармакологического эффекта, более низкий уровень взаимодействия с лекарственными препаратами и продуктами питания, короткий период полувыведения [15]. Но самое важное: ПОАК более безопасны и эффективны, чем варфарин, согласно результатам РКИ.

В России зарегистрированы следующие ПОАК: прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан) и прямой ингибитор тромбина (дабигатран). Данные о профилях эффективности и безопасности каждого из ПОАК были получены на основании результатов трех РКИ: ROCKET AF (с ривароксабаном) [11], RE-LY (с дабигатраном) [16] и ARISTOTLE (с апиксабаном) [17].

Особый интерес представляют результаты исследования ROCKET AF, в которое было включено 14264 пациента, средний возраст которых составил 73 года, медиана наблюдения — 707 дней. Стоит отметить, что для пациентов в исследовании ROCKET AF были характерны наиболее высокие риски кровотечений (62,5% пациентов имели по HAS-BLED >3 баллов) и инсульта (средний балл по шкале CHADS₂ — 3,5 балла) по сравнению с па-

циентами, участвовавшими в РКИ других ПОАК (в исследовании RE-LY на дабигатране доля пациентов с HAS-BLED >3 баллов составила 10%, средний балл по шкале CHADS₂ составил 2,1; в исследовании ARISTOTLE доля пациентов с HAS-BLED >3 баллов составила 23%, средний балл по CHADS₂ составил 2,1). Эти характеристики схожи с данными реальной клинической практики, полученными из регистров пациентов с ФП. Так, в российском регистре “РЕКВАЗА” [18] средний возраст пациентов составил 72 года, средние баллы по шкалам CHADS₂ и HAS-BLED — 3,2 и 3,0, соответственно. Таким образом, в повседневной практике российского врача чаще встречаются пациенты с высокими рисками тромбоэмболических и геморрагических событий, характеристики которых сходны с таковыми в популяции исследования ROCKET AF. Данный факт позволяет ожидать воспроизводимости результатов исследования в условиях реальной клинической практики. Так как в РКИ других ПОАК пациентов с высоким риском тромбоэмболических событий было всего около трети, а доля пациентов с высоким риском кровотечений составляла меньше четверти пациентов, нет возможности с высокой точностью прогнозировать результат использования препаратов в реальной клинической практике у больных, относящихся в группе высокого риска [11, 16, 19]. Несмотря на высокие риски тромбоэмболических событий у пациентов в исследовании ROCKET AF, ривароксабан снижал риск инсульта и системной эмболии на 21% в сравнении с варфарином (отношение рисков (ОР) 0,79 при 95% доверительном интервале (ДИ) 0,65-0,95; p=0,02 для гипотезы о большей эффективности ривароксабана). При этом лечение ривароксабаном сопровождалось высокими показателями безопасности в сравнении с варфарином: риск кровотечений из жизненно важных органов был ниже на 31% (ОР 0,69, 95% ДИ 0,53-0,91; p=0,007), внутричерепных кровотечений — на 33% ниже (ОР 0,67, 95% ДИ 0,47-0,93; p=0,02), смертельных кровотечений — на 50% (ОР 0,50 при 95% ДИ 0,31-0,79, p=0,003) [11].

Резюмируя, необходимо подчеркнуть: важно назначать антикоагулянт, применение которого изучено именно у пациентов, характеристики которых наиболее приближены к тем, кому его будут назначать. Для пациентов с ФП и высоким риском кровотечений целесообразно применение ривароксабана как наиболее широко изученного в такой популяции.

Пациенты старческого возраста

В реальной практике тактика назначения оральных антикоагулянтов пациентам старческого возраста (старше 75 лет) очень осторожная. Несмотря на то, что ПОАК доказали высокий профиль безопасности и эффективности в сравнении с вар-

фаринам, пациентам старческого возраста антикоагулянтная терапия может не назначаться или необоснованно снижаться доза из-за страха кровотечений. Важнейшим принципом доказательной медицины является использование препарата в той популяции, в которой он был изучен. Но в 3 РКИ (ROCKET AF, ARISTOTLE, RE-LY) всего 38% пациентов были старше 75 лет, а пациентов старше 80 лет было всего ~15% [20-22]. Кроме того, пожилые пациенты с ФП в ARISTOTLE и RE-LY были представлены в виде сравнительно здоровой группы с малоотягощенным соматическим статусом. Таким образом, эффективность и безопасность ПОАК у пациентов пожилого и старческого возраста с сопутствующими заболеваниями и характерными гериатрическими состояниями (деменция, падения, астения, недоедание, инвалидность и др. [23]) требуют дальнейшего изучения. Поэтому получение доказательств высоких показателей безопасности ПОАК у этой уязвимой группы пациентов чрезвычайно важно.

Исследование ROCKET AF (14264 пациента, медиана возраста 73) частично закрывает эту проблему: в нем участвовала наибольшая доля пациентов старческого возраста, т.е. в возрасте 75 лет и старше (44%), по сравнению с РКИ других ПОАК (RE-LY — 40%, ARISTOTLE — 31%). Высокая полиморбидность пациентов, включенных в исследование, также отличает ROCKET AF от других РКИ ПОАК и позволяет спрогнозировать результат применения ривароксабана в реальной клинической практике: 55% пациентов уже имели в анамнезе предшествующий инсульт, транзиторную ишемическую атаку или системную эмболию, более чем у 60% пациентов имелась хроническая сердечная недостаточность, у 40% — сахарный диабет и другие сопутствующие заболевания [11]. Оказалось, что в группе ривароксабана количество больших кровотечений с летальным исходом было достоверно меньше, чем в группе пациентов на терапии варфарином (ОР 0,50, 95% ДИ 0,31-0,79, $p=0,003$). Общая польза приема ривароксабана у пациентов 75 лет и старше была более выражена, чем у пациентов на варфарине и более молодых пациентов с клапанной ФП.

Схожие данные продемонстрировало исследование XANTUS POOLED (первое международное проспективное обсервационное исследование профиля безопасности и эффективности ингибитора фактора Ха ривароксабана в рутинной/повседневной клинической практике в широкой популяции пациентов с клапанной ФП), в котором из 11121 пациента с клапанной ФП более трети (34,8%) пациентов были старше 75 лет. В течение одного года наблюдения было выявлено, что большие кровотечения, связанные с применением ривароксаба-

на, были зарегистрированы у 172 пациентов (1,5%), летальные исходы — у 187 больных (1,7%). Также в исследованиях ROCKET AF и XANTUS POOLED соизмерима и частота кровотечений в критические органы (0,8 vs 0,6 случаев на 100 пациенто-лет), внутричерепных кровоизлияний (0,5 vs 0,4 случаев на 100 пациенто-лет) и смертельных кровотечений (0,2 vs 0,2 случаев на 100 пациенто-лет). Более того, большие желудочно-кишечные кровотечения возникали в XANTUS POOLED реже, чем в исследовании ROCKET AF (0,7 vs 2,0 случаев на 100 пациенто-лет) [24, 25]. Необходимо отметить, что помимо благоприятного профиля безопасности, к концу периода наблюдений XANTUS POOLED у 95,7-97,4% (в зависимости от региона) пациентов на фоне лечения ривароксабаном не было зарегистрировано ни одного большого кровотечения, инсульта или системной эмболии и смерти от всех причин. Через год прием препарата продолжали 77,4% от общего числа больных. Высокая приверженность пациентов к лечению ривароксабаном также способствует минимизации рисков развития нежелательных событий [24].

Говоря об особом положении среди пациентов с ФП больных старческого возраста и о беспокойстве у докторов из-за опасений по поводу повышенных геморрагических рисков, необходимо отметить, что часто безопасность антикоагулянтной терапии является главным фактором при принятии решения о выборе ПОАК.

Помимо высокого геморрагического риска, есть пробелы в изученности данной популяции и неуверенность в пользе той или иной терапии. Тем ценнее для практикующего врача становятся результаты уникального проспективного исследования SAFIR-AC, в которое включались пациенты старше 80 лет (23% — почти каждый четвертый (!), старше 90 лет) в гериатрических центрах Франции. Проспективный дизайн исследования позволил обеспечить большую полноту и лучшее качество данных по сравнению с ретроспективными исследованиями. Кроме того, в исследовании оценивалось также влияние различных гериатрических характеристик (деменция, падения, недоедание, оценка психического статуса по шкале MMSE, оценка активности повседневной жизни) на профиль эффективности и безопасности терапии. Популяция пациентов в SAFIR-AC была коморбидной и имела высокий риск инсульта: средний балл по CHA₂DS₂-VASc составил 4,6, по CCI (Charlson Comorbidity Index) — 6,7 (что говорит о высоком риске смерти в течение года). Полученные данные свидетельствуют, что в группе применения ривароксабана частота развития ишемических инсультов имела тенденцию к снижению в сравнении с варфарином. При приеме ривароксабана пациентами старческого возраста

значимо снижалась частота развития внутримозговых кровотечений — на 62%, фатальных кровотечений — на 58%, больших кровотечений — на 47% в сравнении с АВК. Выигрыш в безопасности при применении ривароксабана, отмеченный в исследовании, подчеркивает предпочтительность применения данного ПОАК перед другими препаратами, которые на сегодняшний день не имеют подобных результатов проспективных исследований у пациентов старческого возраста и/или с гериатрическими синдромами [12, 13].

В ряде исследований были изучены так называемые “хрупкие” (т.е. пациенты со сниженной физической и функциональной активностью систем организма [23]) пациенты с ФП, которым впервые в качестве терапии были назначены ПОАК. Несмотря на то, что такое состояние может вызывать опасения на счет повышения рисков геморрагических событий, по данным проспективного наблюдения Perera V, et al. [26], “хрупкие” пациенты статистически значимо в 3,5 раза сильнее были подвержены риску развития ишемического инсульта по сравнению с “нехрупкими”, в то время как вероятность большого кровотечения в группах пациентов статистически значимо не различалась. В ретроспективном исследовании Martinez BK, et al. [27] были проанализированы исходы у хрупких пациентов с ФП при применении различных ПОАК в сравнении с варфарином, чей средний возраст составил 85 лет. Были получены данные, свидетельствующие об отсутствии статистически значимой разницы показателей эффективности и безопасности апиксабана и дабигатрана по сравнению с варфарином, в отличие от ривароксабана, продемонстрировавшего статистически значимо меньшую частоту развития тромбоэмболических событий (ишемический инсульт и системные эмболии; ОР 0,68, 95% ДИ 0,49–0,95) при схожей частоте больших кровотечений (ОР 1,07, 95% ДИ 0,81–1,32). Таким образом, при назначении ривароксабана даже очень пожилым пациентам, в т.ч. с гериатрическими синдромами, можно быть уверенным в изученности безопасности такого назначения.

Одним из важных пунктов в терапии пожилых и очень пожилых коморбидных пациентов является оценка сердечно-сосудистых рисков. Наличие ФП увеличивает риск развития инфаркта миокарда на 63% [28]. В связи с этим представляет большой интерес метаанализ Мак К-Н, в котором были проанализированы 28 исследований ПОАК. Только ривароксабан показал статистически значимое снижение риска инфаркта миокарда/острого коронарного синдрома на 22% по сравнению с контролем [29], что усиливает позиции данного ПОАК в возможности всестороннего снижения рисков у пациентов с ФП.

Нельзя не отметить важность связи ФП с когнитивными нарушениями. В исследовании Gaita F, et al. было продемонстрировано, что когнитивные функции у пациентов с персистирующей и пароксизмальной ФП были значительно хуже, чем у пациентов в контрольной группе (тестирование для оценки нейропсихологических показателей — $82,9 \pm 11,5$, $86,2 \pm 13,8$ и $92,4 \pm 15,4$ балла, соответственно, $p < 0,01$) [30].

Рассмотрим еще одну работу: метаанализ восьми проспективных наблюдательных исследований, включавший 77668 пожилых пациентов (средний возраст 61–84 года) с нормальными когнитивными функциями на исходном этапе, из которых 11700 (15%) имели ФП [31]. Было установлено, что ФП повышает риск развития деменции: у 6,5% пациентов после среднего периода наблюдения $7,7 \pm 9,1$ года (диапазон от 1,8 до 30 лет) были диагностированы когнитивные нарушения (ОР 1,42, 95% ДИ 1,17–1,72, $p < 0,001$). Когнитивные нарушения, в свою очередь, могут приводить к нарушению кратности приема, пропускам доз. Такие ошибки в применении антикоагулянтов могут повышать риски инсультов/транзиторных ишемических атак в 4,5 раза [32]. Поэтому крайне важно, чтобы назначаемая терапия способствовала улучшению приверженности. В этой связи однократный режим дозирования ривароксабана представляется более рациональным решением, дающим возможность достичь лучшей комплаентности у пациентов с неклапанными ФП по сравнению с терапией препаратами, имеющими двукратный режим дозирования [5].

Пациенты с ХБП

ХБП является заболеванием, которое достаточно часто встречается у пациентов с неклапанной ФП. В ряде популяционных исследований, например, исследование REGARDIS, показано, что частота ФП повышается пропорционально ухудшению функции почек: среди 26917 участников (популяционная когорта афроамериканцев и белых жителей США 45 лет и старше) распространенность ФП составила 1% у лиц без ХБП, 2,8% — у пациентов с ХБП 1–2 стадии, 2,7% — при ХБП 3 стадии, 4,2% — при ХБП 4–5 стадии [33].

Известно еще одно положение: ФП связана с повышением на 77% риска развития дисфункции почек и более чем двукратным повышением риска протеинурии [3]. Сочетанное течение ФП и ХБП сопровождается повышением риска тромбоэмболических, геморрагических событий и смерти от всех причин в сравнении с пациентами с ФП без ХБП [34]. В этой связи антикоагулянтная терапия, которая наряду с профилактикой тромбоэмболических нарушений может замедлять прогрессирование ухудшения фильтрационной способности почек, помогает обеспечить всестороннюю защиту пациента с ФП.

Комплексный взгляд на риски данной группы больных диктует обратить внимание на результаты РКИ Chashkina M, et al. [35]. В него включались пожилые и очень пожилые (средний возраст составил 77 лет) пациенты с ФП и ХБП 4 стадии или выявленным впервые при госпитализации транзиторным снижением скорости клубочковой фильтрации до 15-29 мл/мин/1,73 м², сохраняющемся в течение всего стационарного периода. Помимо таких факторов риска (ФР) кровотечений, как пожилой возраст и сниженная функция почек, почти половина (46% в группе ривароксабана) пациентов имела дополнительный ФР — анемию. В данной уязвимой выборке пациентов было продемонстрировано значимое улучшение динамики уровня креатинина, скорости клубочковой фильтрации (по СКД-ЕР1 и Кокрофту-Голту) в группе ривароксабана по сравнению с группой варфарина. Следует отметить, что в ходе исследования зарегистрирован переход из 4-й стадии ХБП в 3-ю стадию у 32 (43%) пациентов в группе ривароксабана и у 11 (34%) — в группе варфарина (p=0,26).

В исследованиях реальной практики антикоагулянтная терапия часто не назначается пациентам с ФП и почечной дисфункцией [36, 37], что может основываться на опасении, что кровотечение может перевесить потенциальную пользу. Ключевой вопрос заключается в том, может ли быть достигнута надежная антикоагуляция без чрезмерного риска кровотечения у пациентов со сниженной функцией почек.

При выборе ПОАК у конкретного пациента следует ориентироваться на надежные данные (данные РКИ), которые получены в популяции, максимально соответствующей по своим характеристикам реальной клинической практике в России: так, в субанализе РКИ ROCKET AF пожилые пациенты с ФП и ХБП (средний возраст — 79 лет, средний балл по CHADS₂ — 3,7) имели наиболее высокий риск инсульта среди исследований других ПОАК [37-39], причем именно в данном РКИ, в отличие от RE-LY и ARISTOTLE, исследование применения сниженной дозы ривароксабана (15 мг/сут.) было заранее запланировано у пациентов с ХБП и основывалось на единственном объективном показателе — величине клиренса креатинина. Анализ этой когорты пациентов показал статистически значимое снижение частоты развития осложнений (смертельных кровотечений, ОР 0,39, 95% ДИ 0,15-0,99) у данной категории больных по сравнению с пациентами, у которых применялась терапия варфарином, что демонстрирует благоприятный профиль безопасности ривароксабана [38].

И даже у пациентов с выраженным снижением почечной функции — с ФП и ХБП 4 стадии в уже упомянутом выше РКИ Chashkina M, et al. (сред-

ний балл по шкале HAS-BLED составил 3,0 в группе ривароксабана и 3,1 в группе варфарина, так же у 46% и 50% пациентов, соответственно, была анемия) терапия ривароксабаном сопровождалась значимо меньшим числом геморрагических осложнений в сравнении с варфарином: как больших и клинически значимых небольших кровотечений по ISTH (10,9% в группе ривароксабана и 27,7% в группе варфарина, p=0,03), так и малых кровотечений по ISTH (36,9% и 61,1%, соответственно, p=0,01). Важно отметить, что почти половина пациентов в этом исследовании имели анемию (ФР кровотечений), и ривароксабан продемонстрировал высокий профиль безопасности и у этой группы пациентов [35].

Таким образом, в рутинной клинической практике у пациентов с ФП и ухудшением фильтрационной функции почек наиболее целесообразным представляется применение ривароксабана, который, с одной стороны, доказал благоприятный профиль безопасности при применении в данной подгруппе больных, а с другой стороны, был связан с благоприятным влиянием непосредственно на почечную функцию, что может позволить замедлять прогрессирование ХБП и снижать риски неблагоприятных почечных исходов.

Применение антикоагулянтов у детей

Благоприятный профиль безопасности антикоагулянтной терапии важен для каждого пациента, кому необходимо применение оральных антикоагулянтов. Как было сказано выше, особое внимание необходимо уделять пациентам с высоким риском согласно баллам по шкале HAS-BLED, пациентам с ХБП поздних стадий, пациентам старческого возраста. Однако о профиле безопасности антикоагулянта может говорить его изученность не только у взрослого населения, но и у детей. В 2021г впервые в Российской Федерации было одобрено применение ПОАК, а именно ривароксабана, у детей на основе результатов исследования EINSTEIN-Junior (РКИ по применению ривароксабана для лечения острой венозной тромбоэмболии у детей в сравнении со стандартной терапией — гепарин/АВК/фондапаринукс) [14]. Данное РКИ подтвердило благоприятный профиль безопасности ривароксабана в педиатрической популяции: комбинированная частота больших и клинически значимых небольших кровотечений была сопоставимой с частотой таковых на стандартной терапии (первичная конечная точка безопасности), при этом частота больших кровотечений (вторичная конечная точка) на терапии ривароксабаном составила 0%, в то время как на терапии сравнения — 1%. Кроме того, чистая клиническая выгода при применении ривароксабана была больше на 70%, чем при применении стандартной терапии (ОР 0,3, 95% ДИ 0,08-0,93).

На сегодняшний день Ксарелто® — единственный ПОАК, продемонстрировавший благоприятный профиль безопасности в широкой популяции пациентов: от детей до пациентов старческого возраста [11, 12, 14].

Выбор ПОАК с учетом имеющейся доказательной базы

Риск кровотечений обусловлен не особенностями какого-либо ПОАК или его “повреждающим” действием, а характеристиками пациентов. Не было проведено прямых сравнений ПОАК, поэтому важно учитывать результаты исследования, которые были получены у популяции, максимально схожей по характеристикам с пациентами реальной клинической практики.

Модификация ФР кровотечений может позволить снизить риски развития геморрагических событий. В качестве примера можно привести данные исследования XANTUS [40]. Среди пациентов, у которых развились большие кровотечения, у 89% пациентов были ФР кровотечений. Это в очередной раз свидетельствует в пользу того, что кровотечения обусловлены скорее индивидуальным набором ФР у конкретного пациента, чем исключительной “виной” того или иного антикоагулянта. Применение антикоагулянтов или любой другой анти тромботической терапии будет выполнять роль “стресс-теста” для организма, который “вскрывает” имеющиеся у пациента проблемы, реализующиеся геморрагическими осложнениями. Ярким примером являются результаты исследования COMPASS, в котором было показано повышение вероятности выявления онкологии у пациентов после кровотечения при применении анти тромботической терапии, включая ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. или 5 мг 2 раза/сут. Например, частота выявления вновь диагностированного рака желудочно-кишечной локализации у пациентов после геморрагических осложнений составила 7,4%, а у пациентов без кровотечения всего 0,5% (ОР 20,6, 96% ДИ 15,2-27,8, $p < 0,0001$), при любом кровотечении в мочеполовых путях и вновь диагностированного рака мочеполовой локализации результаты составили 15,8% и 0,8%, соответственно (ОР 32,5, 95% ДИ 24,7-42,91, $p < 0,0001$) [39].

Стоит в этой связи отметить, что всего три модифицируемых ФР кровотечений: злоупотребление алкоголем, применение нестероидных противовоспалительных препаратов/ацетилсалициловой кислоты, неконтролируемая артериальная гипертензия — “ответственны” за большее количество геморрагических осложнений: риск больших кровотечений удваивается при наличии у пациента хотя бы одного из указанных ФР. Другими важными ФР кровотечений, в частности, желудочно-кишечных кровотечений, являются наличие сердечной недостаточности, ХБП, желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе, инфицированность *H. pylori*.

Соответственно, чем более коморбиден пациент, тем выше риск кровотечений независимо от принимаемого антикоагулянта, а значит важно искать причину и модифицировать ее, вместо поиска “самого безопасного” антикоагулянта [40, 41].

В то же время риск кровотечений не может быть единственным фактором, определяющим выбор антикоагулянтной терапии. Необходимо помнить о том, что главная задача врача при ведении пациента с ФП — это эффективная защита от инсульта и системных эмболий. В европейских и российских рекомендациях говорится о том, что высокий балл по шкале HAS-BLED не должен влиять на тактику назначения антикоагулянтной терапии [1]. При приеме ПОАК по сравнению с варфарином больших и опасных для пациентов кровотечений как в РКИ, так в исследованиях реальной практики было немного. Кроме того, немаловажным является защита пациентов от коронарных рисков (основная причина смерти пациентов с ФП, уже защищенных от инсульта приемом оральных антикоагулянтов) и сохранение функции почек, т.к. предсказать, какое из событий произойдет раньше других, не представляется возможным. Ривароксабан на сегодняшний день имеет наиболее надежные и убедительные данные о защите пациента от этих событий у различных категорий пациентов [29, 42-48].

Заключение

Таким образом, пациент с ФП сталкивается с большим числом рисков, и сложно предугадать, какой из них проявит себя первым. При выборе ПОАК необходимо помнить о важности обеспечить именно комплексную защиту. Ривароксабан при высоком профиле безопасности, доказанной даже у наиболее уязвимых групп пациентов, позволяет обеспечить комплексную защиту пациентов с ФП, благодаря снижению рисков не только инсульта и кровотечений, а также коронарных событий и ухудшения функции почек, помогая обеспечить высокую приверженность, без которой невозможно достичь позитивных результатов лечения. Важно отметить, что ривароксабан — единственный ПОАК, продемонстрировавший высокие показатели безопасности в широком возрастном диапазоне: от детей до пациентов старческого возраста. При этом пациенты с высоким геморрагическим риском с различными ФР (пациенты старческого возраста; пациенты с ХБП, в т.ч. продвинутых стадий и с анемией; с высоким средним баллом по шкале HAS-BLED) выигрывали в отношении показателей безопасности при лечении ривароксабаном по сравнению с варфарином. Кроме того, календарная упаковка и однократный режим дозирования могут позволить снизить вероятность ошибок или пропуска приема лекарственного препарата у раз-

личных групп пациентов, что наглядно дополняет преимущества назначения ривароксабана для пациентов с ФП перед другими прямыми пероральными антикоагулянтами и варфаринном.

Литература/References

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Larina VN, Oynotkinova OSh, Majorova AP, et al. An integrated approach to the management of a multimorbid patient with atrial fibrillation from the standpoint of modern guidelines: rivaroxaban is in focus. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(3):484-91 (In Russ.) Ларина В.Н., Ойноткинова О.Ш., Майорова А.П. Комплексный подход к ведению мультиморбидного пациента с фибрилляцией предсердий с позиций современных рекомендаций: в фокусе внимания ривароксабан. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(3):484-91. doi:10.20996/1819-6446-2021-06-05.
- Watanabe H, Watanabe T, Sasaki Sh, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J*. 2009;158(4):629-36. doi:10.1016/j.ahj.2009.06.031.
- Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández A-I, et al. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2508-21. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.944.
- Turov AN, Panfilov SV, Tschiglinzeva OV. The Efficacy, Safety and Adherence to Treatment when New Anticoagulants Taking in Over 75 Years Old Patients with Atrial Fibrillation. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2020;16(1):10-8. (In Russ.) Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В. Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(1):10-8. doi:10.20996/1819-6446-2020-20-07.
- Bracey A, Shatila W, Wilson J. Bleeding in patients receiving non-vitamin K oral anticoagulants: clinical trial evidence. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2018;12(12):361-80. doi:10.1177/1753944718801554.
- Beyer-Westendorf J, Marten S, Naue Ch, et al. Rates, management and outcome of bleeding complications during edoxaban therapy in daily care — results from the DRESDEN NOAC REGISTRY. *Thromb Res*. 2020;190:91-8. doi:10.1016/j.thromres.2020.03.021.
- Feng X, Sambamoorthi U, Innes K, et al. Predictors of Major Bleeding Among Working-Age Adults with Atrial Fibrillation: Evaluating the Effects of Potential Drug-drug Interactions and Switching from Warfarin to Non-vitamin K Oral Anticoagulants. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32(6):591-600. doi:10.1007/s10557-018-6825-7.
- Milling TJ Jr, Frontera J. Exploring indications for the Use of direct oral anticoagulants and the associated risks of major bleeding. *Am J Manag Care*. 2017;23(4 Suppl):S67-S80.
- Ono S, Ishikawa M, Matsuda K, et al. Clinical impact of the perioperative management of oral anticoagulants in bleeding after colonic endoscopic mucosal resection. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):206. doi:10.1186/s12876-019-1124-8.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
- Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107(17):1376-82. doi:10.1136/heartjnl-2020-3179237.
- Kropacheva ES. Practical Aspects of Therapy with New Oral Anticoagulants in Patients With Impaired Renal Function. *Kardiologiya*. 2014;2:78-83. (In Russ.) Крочачева Е.С. Практические аспекты терапии новыми пероральными антикоагулянтами у больных с нарушением функции почек. *Кардиология*. 2014;2:78-83. doi:10.18565/cardio.2014.4.78-83.
- Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, et al. Rivaroxaban Compared With Standard Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Children: A Randomised, Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(1):e18-e27. doi:10.1016/S2352-3026(19)30219-4.
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-76. doi:10.1093/europace/euab065.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al., the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
- Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J*. 2010;159:331-9. doi:10.1016/j.ahj.2009.07.035.
- Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(4):366-77. (In Russ.) Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. 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):366-77. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
- Halperin J, Hankey G, Wojdyla D, et al. 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(2):138-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
- Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal*. 2014;35(28):1864-72. doi:10.1093/eurheartj/ehu046.
- Barco S, Cheung W, Eikelboom J, et al. New oral anticoagulants in elderly patients. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26:215-24. doi:10.1016/j.beha.2013.07.011.
- Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рункина Н.К., et al. CLINICAL GUIDELINES FRAILTY. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020;1:11-46. (In Russ.) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рункина Н.К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;1:11-46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
- Kirchhof P, Radaideh G, Kim YH, et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(2):141-53. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.058.
- Nessel C, Mahaffey K, Piccini J, et al. Incidence and outcomes of gastrointestinal hemorrhage in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin: results from the ROCKETAF trial. *Chest*. 2012;142(1):84-92. doi:10.1378/chest.1388403.
- Perera V, Bajorek BV, Matthews S, et al. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age Ageing*. 2009;38(2):156-62. doi:10.1093/ageing/afn293.
- Martinez BK, Sood N, Bunz T, et al. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8):e008643. doi:10.1161/JAHA.118.008643.
- Soliman E, Lopez F, O'Neal W, et al. Atrial Fibrillation and Risk of ST-Segment-Elevation Versus Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Circulation. 2015;131(21):1843-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014145.
- Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2:e001592. doi:10.1136/bmjopen-2012-001592.
- Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(21):1990-7. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.074.
- Santangeli P, Di Biase L, Bai R, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: A meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2012;9(11):1761-8. doi:10.1016/j.hrthm.2012.07.026.
- Ozaki A, Choi A, Le Q, et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(3):e005969. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969.
- Baber U, Howard VJ, Halperin JL, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:26-32. doi:10.1161/CIRCEP.110.957100.
- Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625-35. doi:10.1056/NEJMoa1105594.
- Chashkina M, Andreev DA, Kozlovskaya N, et al. Safety and efficacy of rivaroxaban compared to warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced stages of chronic kidney disease. *European Heart Journal*. 2020;41,Suppl. 2:eaa946.332341. doi:10.1093/ehjci/ehaa946.3323.

36. Johnston JA, Cluxton RJr, Heaton PC, et al. Predictors of warfarin use among Ohio medicaid patients with new-onset nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2003;163(14):1705-10. doi:10.1001/archinte.163.14.1705.
37. Piccini JP, Hernandez AF, Zhao X, et al. Quality of care for atrial fibrillation among patients hospitalized for heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(14):1280-9. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.091.
38. 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(19):2387-94. doi:10.1093/eurheartj/ehr342.
39. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Bleeding and New Cancer Diagnosis in Patients With Atherosclerosis. 2019;140(18):1451-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041949.
40. Kirchhof P, Haas S, Amarenco P, et al. Impact of Modifiable Bleeding Risk Factors on Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Rivaroxaban. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5):e009530. doi:10.1161/JAHA.118.009530.
41. Mihalkanin L, Stancak B. The Impact of Novel Anticoagulants on the Upper Gastrointestinal Tract Mucosa. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(7):363. doi:10.3390/medicina56070363.
42. Miao B, Hernandez AV, Roman YM, et al. Four-year incidence of major adverse cardiovascular events in patients with atherosclerosis and atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2020;43(5):524-31. doi:10.1002/clc.23344.
43. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, et al. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(4):707-17. doi:10.1111/bcp.12376.
44. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, et al. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coron Artery Dis.* 2013;24(8):628-35. doi:10.1097/MCA.0000000000000031.
45. Coleman CI, Baker WL, Meinecke AK, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary or peripheral artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(3):159-66. doi:10.1093/ehjcvp/pvz047.
46. Miao B, Chalupadi B, Clark B, et al. Proportion of US Hospitalized Medically Ill Patients Who May Qualify for Extended Thromboprophylaxis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619850897. DOI:10.1177/1076029619850897.
47. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(21):2621-32. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
48. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons [published correction appears in *Circulation.* 2019;140(6):e285]. *Circulation.* 2019;140(2):e125-e151. doi:10.1161/CIR.0000000000000665.