

НОВЫЕ ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ И КОРОНАРНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ:

ЕСТЬ ЛИ ПРОБЛЕМА?

В аналитическом обзоре представлены сведения о частоте развития инфаркта миокарда при использовании прямых оральных антикоагулянтов в рандомизированных клинических исследованиях и двух наблюдательных когортных исследованиях FDA, опубликованных в 2012 и 2017 гг. Отмечена большая частота инфарктов при применении прямого ингибитора тромбина дабигатрана по сравнению с варфарином. Блокатор Ха-фактора ривароксабан имеет наиболее убедительные доказательства коронарной безопасности.

Ключевые слова: аликсабан, дабигатран, ривароксабан, инфаркт миокарда.

E.M. NIFONTOV, MD, Prof.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

NEW ORAL ANTICOAGULANTS AND CARDIAC SAFETY: DO WE HAVE A PROBLEM?

This analytic review provides the information about frequency of myocardial infarction in patients, treated with direct oral anticoagulants in randomized clinical trials and retrospective cohort studies. It is indicated that direct thrombin inhibitor dabigatran has higher incidence of myocardial infarctions than warfarin. Direct factor Xa inhibitor rivaroxaban has the most convincing arguments of coronary safety.

Keywords: apixaban, dabigatran, rivaroxaban, myocardial infarction.

Новые оральные антикоагулянты (НОАК), или, как их теперь принято называть, прямые оральные антикоагулянты, нашли широкое применение по различным показаниям в практике врачей терапевтического, неврологического и хирургического профилей. В России в настоящее время используются дабигатран, аликсабан (оба с двукратным суточным приемом) и ривароксабан, который принимается один раз в сутки. Их применяют для профилактики инсульта и системной эмболии при фибрилляции предсердий [1], для лечения и вторичной профилактики тромбоэмболии легочной артерии [2], при тромбозе глубоких вен нижних конечностей [3–5], для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений после больших ортопедических оперативных вмешательств на нижних конечностях [6–8], при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с фибрилляцией предсердий [9, 10]. Единственный препарат, который имеет показание при остром коронарном синдроме (ОКС) и синусовом ритме «профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после ОКС, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой (АСК) или АСК и тиаенопиридинами», – ривароксабан [11]. В ближайшее время предполагается разрешение к применению ривароксабана у больных со стабильной ИБС и периферическим атеросклерозом [12]. По мере завершения клинических исследований круг показаний к НОАК будет расширяться. При этом следует иметь в виду, что эти препараты часто назначаются больным, имеющим множественные факторы риска ишемической

болезни сердца, а нередко уже клинически очерченные проявления заболевания. Важно знать, в одинаковой ли мере применяемые НОАК полезны в отношении предупреждения осложнений ИБС и все ли они безопасны в отношении коронарных рисков. Последнее звучит парадоксально, ведь с учетом патогенеза острых коронарных событий применение антикоагулянтов теоретически не должно наносить вреда. Между тем, если какой-то препарат явно уступает по способности предотвращать острые коронарные события, его назначение пациентам с высоким риском коронарных осложнений может представлять опасность для больного, ведь в случае развития подобного осложнения возникает вопрос: а можно ли было избежать инфаркта, если бы использовался другой антикоагулянт? Существуют ситуации, когда происходит смена антикоагулянтов, например переход с варфарина на НОАК, и тогда индивидуальные особенности метаболизма антикоагулянтов могут выявить их слабые и сильные стороны. С этим же могут быть связаны и различия в частоте неблагоприятных коронарных событий при длительном применении НОАК. Здесь может иметь значение и различная приверженность лечению, зависящая, в частности, от кратности приема препарата, а также лекарственные взаимодействия.

В любом случае при оценке коронарной эффективности и безопасности следует опираться на систему добросовестных доказательств. К сожалению, нет возможности сравнить НОАК напрямую в рамках одного рандомизированного исследования, поэтому приходится полагаться на сопоставление различных РКИ и данные метаанализов, а также строго контролируемых исследований из области реальной клинической практики.

Учитывая низкий уровень доказательности и несопоставимость сведений, получаемых из регистров и баз данных, в данной статье решено ограничиться только двумя исследованиями реальной клинической практики, которые выполнены под эгидой FDA. Естественно, невозможно избежать определенных ограничений в трактовке результатов, однако выявляемые к настоящему моменту различия между препаратами в частоте развития острых коронарных осложнений не могут быть проигнорированы и требуют аналитической оценки.

ЧАСТОТА ОСТРЫХ КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ В ОСНОВНЫХ РКИ

Первые сведения о различиях в частоте развития инфаркта миокарда (ИМ) при использовании НОАК и варфарина появились после публикации результатов крупных рандомизированных исследований у пациентов с фибрилляцией предсердий: с прямым ингибитором тромбина дабигатраном RE-LY (включено 18113 пациентов) [13], с селективными прямыми ингибиторами фактора Ха ривароксабаном ROCKET-AF (включено 14264 пациента) [14] и апиксабаном ARISTOTLE (включен 18201 пациент) [15]. Все три препарата доказали свое преимущество перед варфарином по показателям геморрагической безопасности. Между тем обнаружилось, что в исследовании RE-LY число ИМ у принимавших дабигатран оказалось выше, чем у лечившихся варфарином. Инфаркт миокарда развился у 0,53% пациентов в группе варфарина, у 0,72% – в группе получавших дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки (ОР 1,35; 95% ДИ 0,98–1,87, $p = 0,07$) и у 0,74% в дозе 150 мг 2 р/сут (ОР 1,38; 95% ДИ 1,0–1,91, $p = 0,048$). В дальнейшем результаты исследования RE-LY были пересмотрены, и при повторном анализе было выявлено 28 «немых» инфарктов на варфарине, в связи с чем различие между группой дабигатрана и варфарина в отношении риска инфаркта миокарда оказалось недосягаемым [16].

В исследовании ARISTOTLE различие в частоте развития ИМ между получавшими апиксабан и варфарин было минимальным: 0,53 и 0,61% соответственно (ОР 0,88; 95% ДИ 0,66–1,17, $p = 0,37$) [15].

В исследовании ROCKET-AF меньшее число ИМ в группе ривароксабана по сравнению с варфарином было более заметным: 0,91 и 1,12% соответственно (ОР 0,81; 95% ДИ 0,63–1,06, $p = 0,121$). И это при том, что в исследование ROCKET-AF было включено наибольшее количество больных с факторами риска сердечно-сосудистых событий [17]. Несомненно, речь идет только о тенденциях с учетом небольшого числа индексных событий.

Авторы статьи, представляющей результаты исследования RE-LY, объясняют большую эффективность варфарина по сравнению с дабигатраном в предотвращении ИМ тем, что, блокируя образование VII фактора, варфарин препятствует образованию первичного клеточного активатора свертывания крови – комплекса ТФ-VIIa в месте повреждения атеросклеротических бляшек, где

экспрессируется большое количество тканевого фактора (ТФ). Дабигатран указанным эффектом не обладает [13]. Следует отметить, что среди включенных в исследование количество пациентов, ранее перенесших ИМ, в сравниваемых группах составляло 16,1–16,9%. Естественно предположить, что при увеличении числа больных с высокими коронарными рисками различия между дабигатраном и варфарином в числе инфарктов за период наблюдения могли бы быть более существенными.

О ЧЕМ СВИДЕТЕЛЬСТВУЮТ МЕТААНАЛИЗЫ РКИ?

Проведенные в последующем метаанализы укрепили подозрение относительно того, что НОАК могут различаться по профилю коронарной безопасности. Метаанализ Мак К-Н, включивший 28 РКИ с участием 138 948 пациентов, выявил увеличение на 30% риска коронарных событий при применении дабигатрана по сравнению с препаратами сравнения (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,04–1,63, $p = 0,021$) (рис. 1) [18].

Метаанализ исследований с применением апиксабана не выявил значимых различий препарата в частоте развития коронарных событий по сравнению с контролем (ОШ 0,94; 95% ДИ 0,82–1,07, $p = 0,333$) (рис. 2).

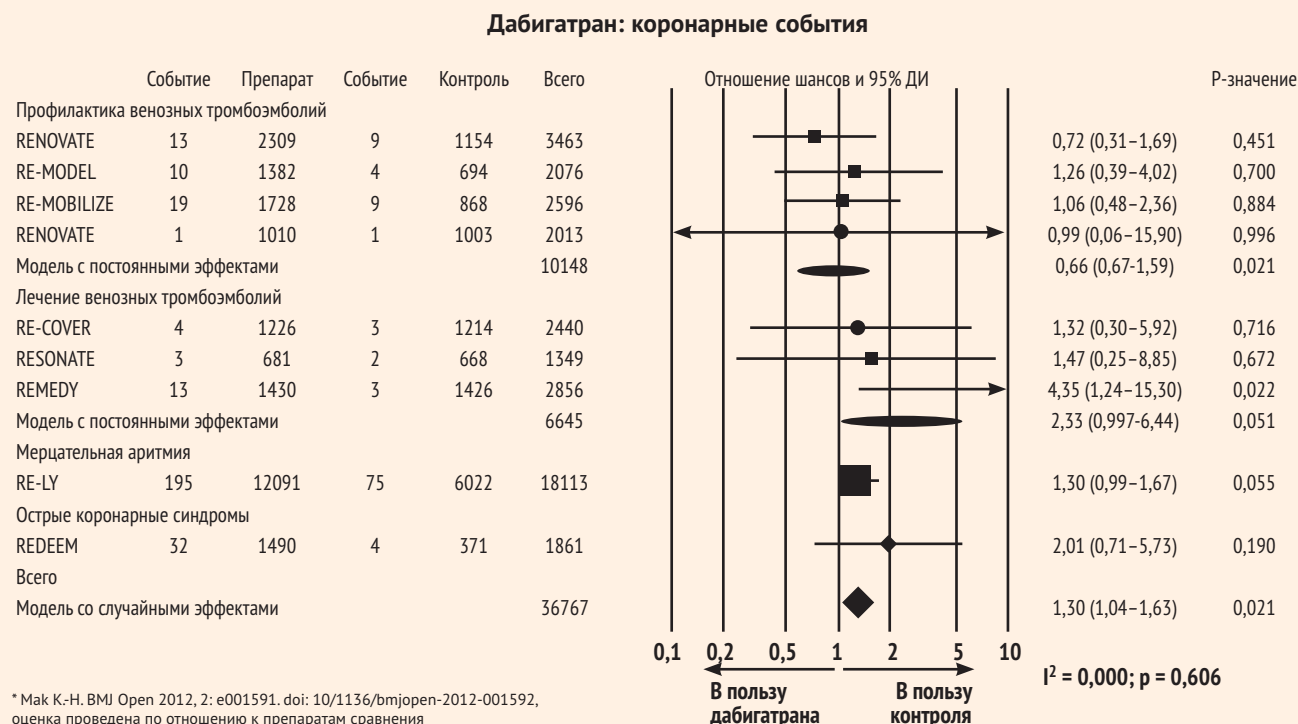
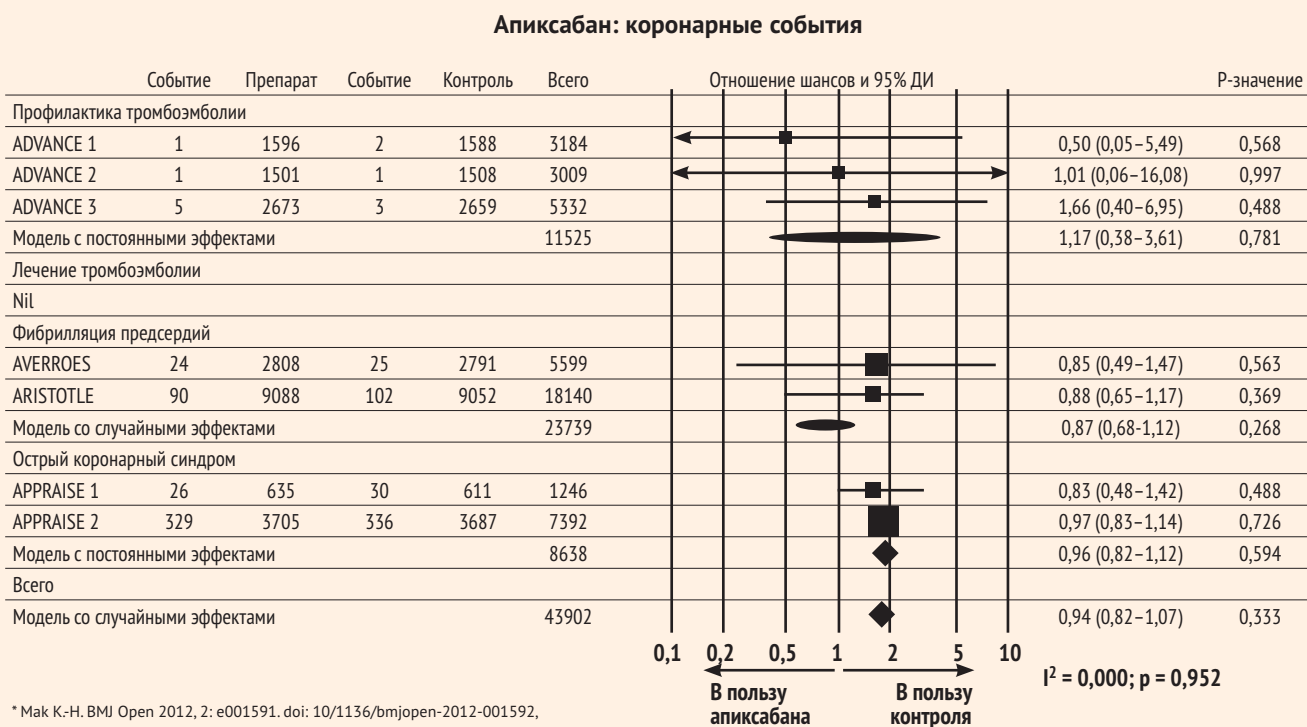
Ривароксабан в сопоставлении с препаратами сравнения продемонстрировал значительное преимущество в снижении риска коронарных осложнений, которое составило 22% (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,69–0,89, $p < 0,001$) (рис. 3).

Более поздние метаанализы также подтвердили преимущества ривароксабана перед варфарином в отношении риска развития инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома. Исследование Loke Y.K., основанное на 27 РКИ с участием 132 445 пациентов, показало снижение риска коронарных событий в группе терапии ривароксабаном на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,72–0,93) [19]. Метаанализ Tornøys A., включающий 12 РКИ с 100 524 пациентами, продемонстрировал снижение риска неблагоприятных коронарных событий на 44% (ОР 0,56; 95% ДИ 0,38–0,82) [20].

Относительно повышения риска ИМ на дабигатране было получено подтверждение в метаанализе Ilke Sipahi, основанном на 5 РКИ [21]. Повышение риска инфаркта миокарда при применении дабигатрана по сравнению с контролем составило 48% (ОР 1,48; 95% ДИ 1,13–1,93).

ИССЛЕДОВАНИЕ FDA – ПОДОЗРЕНИЯ СНЯТЫ?

В 2014 г. были опубликованы результаты обсервационного когортного исследования FDA, включавшего более 134 000 пациентов, которые получали по поводу фибрилляции предсердий дабигатран в дозах 75 или 150 мг либо варфарин [22]. Согласно представленным данным, риск инфаркта миокарда на фоне приема дабигатрана не повышался: число случаев на 100 пациенто-лет составило 1,57 и 1,69 соответственно (ОР 0,92; 95% ДИ 0,78–1,08). Казалось бы, вопрос об опасениях относительно коронарной безопасности дабигатрана можно

Рисунок 1. Риск инфаркта миокарда в исследованиях с применением дабигатрана – метаанализ Мак К.-Н., 2012**Рисунок 2. Риск инфаркта миокарда в исследованиях с применением апиксабана – метаанализ Мак К.-Н., 2012**

было закрыто. Настораживало, однако, то обстоятельство, что в исследование включались только пациенты, ранее не получавшие варфарин, то есть не было перевода с варфарина на дабигатран, а ведь именно эта стратегия ассоциируется с максимальным риском коронарных осложнений. Кроме того, возможное повышение рисков на дабигатране могло быть не замеченным, так как сравнение проводилось с варфарином, который в начале терапии может повышать риск сосудистых осложнений. Анализ базы данных Великобритании CPRD (когорты из 70 766 пациентов с ФП, наблюдавшихся между 1993 и 2008 гг.) показал, что в первые 30 дней лечения варфарином в сравнении с теми, кто не получает антикоагулянтов, риск инсульта повышается на 71% (RR 1,71; 95% ДИ 1,39–2,12). Риск был наиболее высок в первую неделю терапии варфарином с максимумом на 3-й день после начала лечения (RR: 2,33, 95% ДИ: 1,50–3,61) (RR – rate ratio, скорректированное отношение частот) [23]. Наиболее убедительным объяснением этого феномена может быть развитие транзиторной гиперкоагуляции в период, когда еще не достигнут должный уровень подавления прокоагулянтных факторов, а наблюдается снижение активности витамин-К-зависимых естественных антикоагулянтов – протеинов С и S, имеющих значительно более короткий период полувыведения, чем факторы свертывания, на которые действует варфарин [24]. Данное осложнение может быть предотвращено назначением парентеральных антикоагулянтов до достижения целевого уровня МНО, однако на практике, особенно в амбулаторных условиях, они, как правило, не применяются.

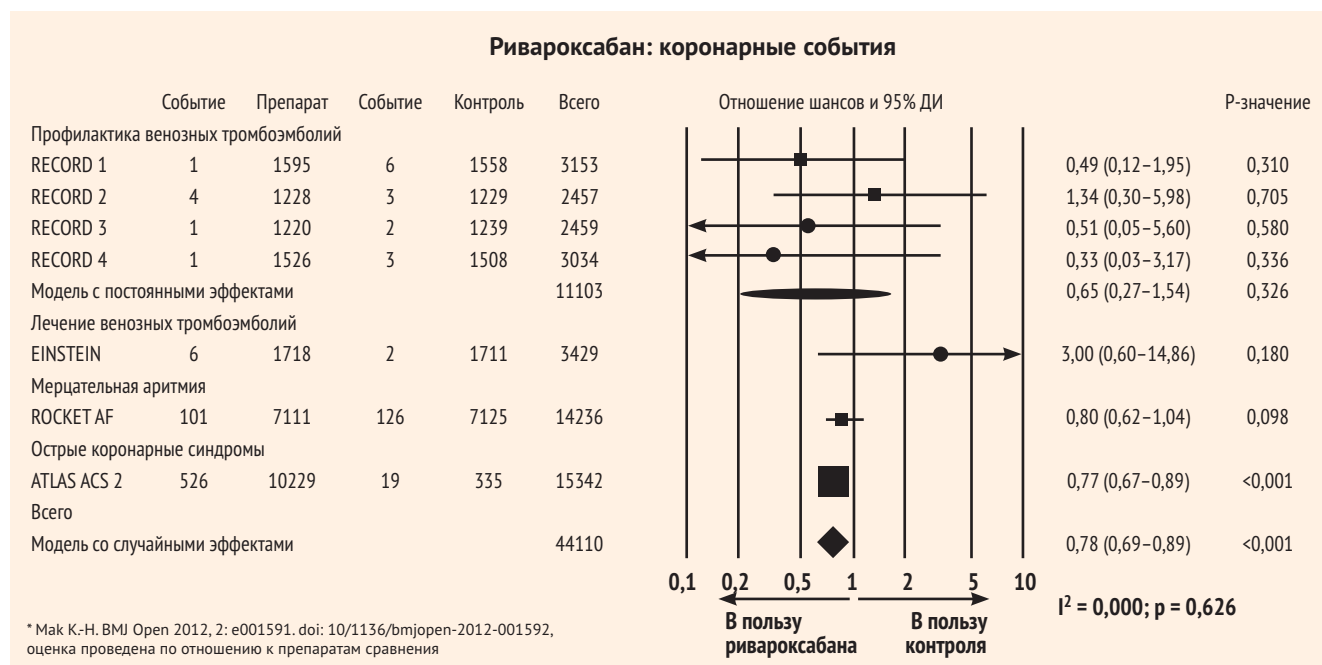
Приходится признать, что выводы исследования FDA, по-видимому, в силу авторитетности источника, по сути,

заставили закрыть глаза на факты, полученные ранее в нескольких рандомизированных клинических исследованиях.

ПРИМЕНЕНИЕ НОАК ПРИ СИНУСОВОМ РИТМЕ

Единственным представителем НОАК, доказавшим высокий уровень эффективности и коронарной безопасности у пациентов с острым коронарным синдромом при наличии синусового ритма, стал ривароксабан. В исследовании ATLAS ACS-2-TIMI 51 исследовался ривароксабан в дозах 2,5 мг 2 раза в день и 5 мг 2 раза в день в дополнение к двойной антитромбоцитарной терапии [25]. Исследование включало 15 526 больных с ОКС, в том числе 50,3% с подъемом сегмента ST и 49,7% без подъема ST со средним сроком наблюдения 13 месяцев. 5114 пациентов получали ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день. Несмотря на увеличение геморрагических осложнений на фоне лечения ривароксабаном, значительного повышения риска смертельных кровотечений не произошло. Исследование показало, что добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день к стандартной двойной антиагрегантной терапии привело не только к снижению сердечно-сосудистой смертности на 34%, но и общей смертности на 32%. При этом инфаркт миокарда за период наблюдения развился у 6,1% пациентов в группе ривароксабана против 6,6% в группе контроля, а тромбоз стента – у 2,2 и 2,9% пациентов соответственно. Таким образом, вопросов по коронарной безопасности в отношении ривароксабана в рекомендуемой дозе после острого коронарного синдрома у пациентов с синусовым ритмом не возникает.

Рисунок 3. Риск инфаркта миокарда в исследованиях с применением ривароксабана – метаанализ Мак К.-Н., 2012



ИССЛЕДОВАНИЕ НОАК У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Исследование COMPASS [26] включало 27 395 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца или атеросклеротическим заболеванием периферических артерий; в нем сравнивалось три режима антитромботической терапии: ацетилсалициловая кислота (АСК) 100 мг, или ривароксабан 5 мг 2 раза в день, или АСК 100 мг + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день. Оценивалась первичная конечная точка эффективности – суммарная частота развития ИМ, инсульта и смерти от ССЗ. По сравнению с группой, получавшей монотерапию АСК, достижение первичной конечной точки было наименьшим в группе пациентов, получавших сочетание АСК и ривароксабана, – 4,1% против 5,4% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,66–0,85, $p < 0,001$). Достоверных различий по частоте первичной конечной точки между группами монотерапии АСК и ривароксабаном не обнаружено (ОР 0,90; 95% ДИ 0,79–1,03, $p = 0,12$). Показатели сердечно-сосудистой смерти составили 1,7% при сочетании АСК и ривароксабана и 2,2% в группе АСК (ОР 0,78; ДИ 95% 0,64–0,96, $p = 0,02$). Показатель общей смертности также был наиболее низким при сочетании АСК и ривароксабана – 3,4% против 4,1% у принимавших только АСК (ОР 0,82; 75% ДИ 0,71–0,96, $p = 0,01$). Смерть от ИБС зарегистрирована у 0,9% принимавших АСК и ривароксабан и у 1,3% получавших АСК (ОР 0,73; 95% ДИ 0,55–0,96, $p = 0,03$). ИМ в этих сравниваемых группах развился у 1,9 и 2,25% больных соответственно (ОР 0,86; 95% ДИ 0,70–1,05, $p = 0,14$).

Несмотря на увеличение частоты несмертельных кровотечений, чистая клиническая выгода (СС-смерть, инсульт, ИМ, фатальные кровотечения или клинически выраженные кровотечения в жизненно важный орган) для пациентов, получавших АСК и ривароксабан, по сравнению с принимавшими только АСК была очевидной – 4,7% против 5,9% (ОР 0,80; ДИ 95% 0,70–0,9, $p < 0,001$).

Таким образом, результаты этого исследования показывают, что при лечении больных стабильной ИБС или периферическим атеросклерозом ривароксабаном в сочетании с АСК достигается высокий уровень эффективности и коронарной безопасности.

СОПОСТАВЛЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ С НОАК ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ

Два недавних исследования – PIONEER AF-PCI [27] с ривароксабаном (2124 пациента) и RE-DUAL [28] с дабигатраном (2725 пациентов) изучали возможность применения у стентированных пациентов с фибрилляцией предсердий в качестве альтернативы тройной антитромботической терапии различных комбинаций НОАК и антиагрегантов. Основной целью была оценка безопасности представленной терапии. При этом мощности исследований было явно недостаточно для оценки всех параметров эффективности, в том числе касающихся частоты развития инфаркта миокарда. В исследо-

вании PIONEER AF-PCI ИМ развился у 3,0% принимавших 15 мг ривароксабана в сочетании с антиагрегантом (клопидогрел 75 мг/сут) и у 3,5% принимавших варфарин в сочетании с двумя антиагрегантами (RR 0,86; 95% ДИ 0,46–1,59), $p = 0,62$. В группе принимавших 2,5 мг ривароксабана в сочетании с двойной антиагрегантной терапией (АСК 75–100 мг и клопидогрел 75 мг/сут.) инфаркт миокарда развился у 2,7% пациентов по сравнению с группой варфарина ОР 0,75 (0,40–1,42), $p = 0,37$. В исследовании RE-DUAL инфаркт миокарда развился у 3,4% получавших 150 мг дабигатрана 2 раза в день в комбинации с антиагрегантом и у 2,9% получавших варфарин в составе тройной антитромботической терапии (ОР 1,16; 95% ДИ 0,66–2,04), $p = 0,61$. У принимавших дабигатран в дозе 110 мг дважды в сочетании с антиагрегантом ИМ развился в 4,5% случаев по сравнению с группой принимавших тройную антитромботическую терапию, включающую варфарин (ОР 1,51; 95% ДИ 0,94–2,41), $p = 0,09$. Возникает вопрос: каковы будут показатели достоверности различий при включении большего количества пациентов? Несомненно, этот вопрос должен быть решен в рамках РКИ с достаточным количеством включенных в исследование.

НОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ FDA: И ВНОВЬ ДАБИГАТРАН?

В 2017 г. обсуждаемая тема получила новое развитие. Были опубликованы результаты когортного исследования, инициированного FDA [29]. Оно включало 25 289 пациентов, принимавших дабигатран, и 25 289 пациентов – варфарин по поводу фибрилляции предсердий. В первичном анализе частота ИМ у пациентов, получавших дабигатран, составляла 0,77 случая на 100 человеко-лет по сравнению с 0,43 случая на 100 человеко-лет у пациентов, получавших варфарин (ОР 1,88; ДИ 1,2–2,90). Однако при анализе чувствительности с использованием различных подходов связь дабигатрана с инфарктом миокарда была меньше и статистически незначима по сравнению с использованием варфарина. В дополнительных анализах чувствительности с использованием различных методов классификации лекарственного воздействия связь между использованием дабигатрана и инфарктом миокарда ослабевала (ОР = 1,43; ДИ 0,99–2,08). При использовании расширенного алгоритма воздействия варфарина получена пограничная статистическая значимость (ОР = 1,38; ДИ 1,00–1,92). При анализе подгрупп получено значительное повышение риска у мужчин (ОР = 2,09; ДИ 1,17–3,64), но не у женщин. Наблюдалось значительное увеличение риска у пациентов в возрасте от 75 до 84 лет (ОР = 4,09; ДИ 1,39–12,03) и в возрасте 85 лет и старше (ОР = 5,25; ДИ 1,17–23,60), но доверительные интервалы были очень широкими. Авторы сделали вывод, что возможная связь между дабигатраном и ИМ требует дальнейшего изучения. Таким образом, было провозглашено, что вопрос о влиянии дабигатрана на риск ИМ остается открытым.

ПО ПОВОДУ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ

Значительное число пациентов, применяющих НОАК по различным показаниям, имеют ИБС стабильного течения или перенесли ОКС, многие по этому поводу подверглись коронарному стентированию. Пациенты со стабильной ИБС в сочетании с фибрилляцией предсердий не получают антиагрегантов и должны применять только оральные антикоагулянты. Нарушение приверженности лечению, наиболее часто наблюдающееся при двукратном приеме лекарств по сравнению с однократным, неизбежно создает колебания параметров коагуляции, что ассоциируется с повышением активности тромбоцитов, особенно при развитии любого, даже минимального, повреждения эндотелия коронарного сосуда. Еще большее значение приверженность приему НОАК имеет для пациентов, перенесших острый коронарный синдром и стентирование. Согласно рекомендациям, больной должен получать тройную антитромботическую терапию, включающую НОАК в наименьшей дозе, изученной при фибрилляции предсердий [30]. Почти неизбежная полипрагмазия у коморбидных пациентов (а их большинство) предполагает очевидные преимущества в случае однократного дозирования

орального антикоагулянта [31]. Пропуски сниженных доз, наряду с увеличением риска тромбозомболических событий, могут сопровождаться и повышением риска коронарных событий по причине резкого транзиторного возрастания параметров коагуляции, ведь, в отличие от варфарина, НОАК в случае отмены быстрее перестают оказывать антитромботический эффект.

Как известно, у больных с острым коронарным синдромом признаки активации плазменного звена гемостаза в виде повышенной генерации тромбина выявляются длительное время после развития дестабилизации в течении ИБС, что требует тщательного соблюдения режимов антитромботической терапии [32].

Новые оральные антикоагулянты различаются по способности предотвращать острые коронарные события. У пациентов с высоким риском коронарных осложнений, по-видимому, следует отдавать предпочтение прямым ингибиторам фактора Ха, и прежде всего ривароксabanу, продемонстрировавшему наиболее высокий уровень коронарной безопасности среди НОАК.



Конфликт интересов: автор читает лекции для компаний Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bayer.

ЛИТЕРАТУРА

- Kirchhof P, Benussi Si, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, doi: 10.1093/eurheartj/eh.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.*, 2014, 35: 3033–3080.
- The EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, et al. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2499–510.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361(24): 2342–2352.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369(9): 799–808.
- Turpie AGG, Lassen MR, Eriksson BI, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost*, 2011, 105: 444–453.
- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*, 2014, 129(7): 764–772.
- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*, 2010, 375: 807–815.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*, 2016, 375: 2423–34.
- Cannon CP et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012, 366(1): 9–19.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1319–30.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139–51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883–91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365(11): 981–92.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139–51.
- 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): 883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
- Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*, 2012, 2: e001592.
- Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol*, 2014 Oct, 78(4): 707–17.
- Tornøys A, Kehl D, D'Ascenzo F, Komócsi A et al. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Long-Term Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Treatment. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016 Mar-Apr, 58(5): 483–94.
- Sipahi I., Celik S., Akyol A. Dabigatran's 'real-world' data about risk of myocardial infarction and gastrointestinal bleeding contradicts with randomized trials. *JACC*, 2013 September 3, Vol. 62, No. 10, 2013: 945–6.
- FDA Drug Safety Communication: FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm396470.htm>.
- Azulay L et al. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: early effects on ischaemic strokes. *Eur Heart J*, 2014 July, 35(Issue 28): 1881–1887. doi.org/10.1093/eurheartj/eh499.
- Nazarian RM et al. Warfarin-induced skin necrosis. *Am Acad Dermatol*, 2009, 61: 325–332.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*, 2012, 366(1): 9–19.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2017, Aug 27. doi: 10.1056 / NEJMoa1709118.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*, 2016, 375:2423–2434.
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2017, 377:1513–1524.
- Alan S. Go AS et al. Outcomes of Dabigatran and Warfarin for Atrial Fibrillation in Contemporary Practice. *Ann Intern Med*, 2017, 167: 845–854. doi: 10.7326/M16-1157.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei Bet al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016 Nov, 50(5): e1–e88.
- Calabrese F et al. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther*, 2012, 29(8): 675–690.
- Skeppholm M, Kallner A, Malmqvist K, Blomback M, Wallen H. Is fibrin formation and thrombin generation increased during and after an acute coronary syndrome? *Thromb Res*, 2011, 128(5): 483–489.