

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-231-11-178-183>

Персонализированный подход к выбору антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий в особых клинических случаях

Рафф С.А.^{1,2}, Пальшкова А.Д.², Бахчоян М.Р.¹, Тохова Е.В.¹

¹ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очеповского, (ул. 1 Мая, д. 167, Краснодар, 350086, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, (ул. им. Митрофана Седина, 4, г. Краснодар, 350063, Россия)

Для цитирования: Рафф С.А., Пальшкова А.Д., Бахчоян М.Р., Тохова Е.В. Персонализированный подход к выбору антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий в особых клинических случаях. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(11): 178–183 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-231-11-178-183

✉ Для переписки:

Рафф Станислав
staraff@mail.ru

Рафф Станислав Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры терапии № 1, заведующий кардиологическим отделением № 1
Пальшкова Арина Дмитриевна, клинический ординатор кафедры кардиохирургии
Бахчоян Мариам Рубеновна, врач кардиолог кардиологического отделения № 1
Тохова Елена Викторовна, врач кардиолог кардиологического отделения № 1

Резюме

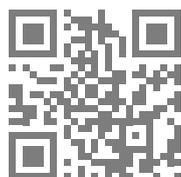
Фибрилляция предсердий (ФП) является патологией, которая приводит к значительному повышению риска инсульта и других тромбоэмболических осложнений (ТЭО), варьирующихся по частоте встречаемости. Это обуславливает необходимость назначения антикоагулянтной терапии (АКТ) для пациентов с данной патологией. Особенности назначения АКТ с учётом рисков геморрагических и тромбоэмболических осложнений в настоящее время всё ещё является актуальным вопросом. Значительной проблемой для пациентов, получающих пероральную антикоагулянтную терапию, является желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК).

В этой статье мы рассматриваем современные данные о связи между геморрагическими осложнениями и пероральными антикоагулянтами, уделяя особое внимание рандомизированным контролируемым исследованиям, метаанализам и постмаркетинговым наблюдательным исследованиям. Мы представили краткий обзор современных знаний о факторах риска геморрагических осложнений при приёме отдельных антикоагулянтов, стратегиях профилактики, снижающих их риск.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, геморрагические осложнения, тромбоэмболические осложнения, новые пероральные антикоагулянты

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: EHCCFQ





A personalized approach to the choice of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in special clinical cases

S.A. Raff^{1,2}, A.D. Palshkova², M.R. Bakhchoian¹, E.V. Tokhova¹

¹ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, (167, 1-th Maya St., Krasnodar, 350086, Russia)

² Kuban State Medical University, (4, Mitrofana Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia)

For citation: Raff S.A., Palshkova A.D., Bakhchoian M.R., Tokhova E.V. A personalized approach to the choice of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in special clinical cases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(11): 178–183. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-231-11-178-183

✉ **Corresponding author:**

Stanislav A. Raff
staraff@mail.ru

Stanislav A. Raff, Candidate of Medical Science, Associate Professor, Chief of Cardiology Department No1;

ORCID 0000-0002-5791-4677

Arina D. Palshkova, graduate student of the Department of Cardiosurgery

Mariam R. Bahchoyan, doctor of the department of cardiology No1

Elena V. Tokhova, doctor of the department of cardiology No1

Summary

Atrial fibrillation (AF) is a pathology that leads to a significant increase in the risk of stroke and other thromboembolic complications (TEC), varying in frequency. This necessitates the appointment of anticoagulant therapy (ACT) for patients with this pathology. The specifics of the appointment of an ACT, taking into account the risks of hemorrhagic and thromboembolic complications, is currently still an urgent issue. Gastrointestinal bleeding is a significant problem for patients receiving oral anticoagulant therapy. In this article, we review current evidence on the association between hemorrhagic complications and oral anticoagulants, focusing on randomized controlled trials, meta-analyses, and postmarketing observational studies. We have presented a brief overview of current knowledge about the risk factors for hemorrhagic complications when taking certain anticoagulants, prevention strategies that reduce their risk.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulant therapy, hemorrhagic complications, thromboembolic complications, new oral anticoagulants

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

ФП является наиболее распространённым нарушением ритма сердца, которое увеличивает риск сердечно-сосудистых событий и способствует ухудшению как основной кардиологической, так и сопутствующей патологии [1, 2, 3]. Согласно исследованию Global Burden of Disease Study, в 2017 году во всем мире было зарегистрировано 37,57 миллиона [95% интервал неопределенности (UI) 32,55–42,59] распространенных случаев ФП и 3,05 миллиона (95% UI 2,61–3,51) эпизодических случаев ФП. Распространенность ФП почти удвоилась в период с 1990 по 2017 год, и ожидается, что показатели будут продолжать расти из-за старения населения [4].

Возникновение ФП всегда сопряжено с высоким риском ТЭО, избежать которых позволяет рационально подобранная АКТ [5, 6]. Антагонисты витамина К (АВК), представителем которых является варфарин, в прошлом были основным средством профилактики инсульта у пациентов с ФП. Однако они имели множество недостатков, основными из которых являлись огромная индивидуальная

вариативность клинической реакции, необходимость контроля МНО (международного нормализованного отношения) и практически неуправляемый спектр взаимодействий с пищей и лекарственными препаратами. По прошествии лет на смену им пришли пероральные антикоагулянтные препараты (ПОАК), оставив для АВК достаточно узкий спектр применения – механические протезы клапанов сердца, тяжёлый стеноз митрального клапана и тромбы в полостях желудочков [7, 8, 9]. В настоящее время, согласно международным рекомендациям, стандартом АКТ для пациентов с ФП являются именно ПОАК, к которым относятся дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Механизм их действия основан на прямом ингибировании активированных факторов свертывания крови. Дабигатран ингибирует тромбин (фактор IIa), в то время как ривароксабан и апиксабан ингибируют фактор Ха. Они лишены тех недостатков, которые имеют АВК, имеют улучшенное соотношение эффективности и безопасности, предсказуемый антикоагулянтный эффект

без необходимости рутинного мониторинга свертываемости крови, режимов фиксированных доз и меньшего количества пищевых и медикаментозных взаимодействий [10].

При назначении препаратов данной группы в течении многих лет ключевую роль играл расчёт шкал риска кровотечений и ишемических событий (*табл. 1*) [11]. Однако в последнее время в этом вопросе произошёл ряд существенных изменений, таких как отказ от шкал расчета риска кровотечений в пользу оценки и коррекции модифицируемых факторов риска развития геморрагических осложнений, согласно последним рекомендациям Европейского кардиологического общества. Вероятной причиной таких изменений является необоснованный отказ от антикоагулянтов только на основании расчётного показателя шкалы риска кровотечений, а, как известно, для больных высокого тромбоэмболического риска, имеющих высокий балл по шкале HAS-BLED, клиническая польза от назначения АКТ гораздо выше потенциальной опасности. Это приводит к выводу, что основным мероприятием, повышающим безопасность лечения, является не отказ от антитромботической терапии, а коррекция потенциальных факторов риска. Изменения претерпела

и широко применяемая шкала CHA2DS2-VASc, которая необходима для оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП. Недавние исследования продемонстрировали, что на связь между полом и возникающими ТЭО при ФП влияет возраст пациента. Как правило, у женщин ФП диагностируют позже, чем у мужчин. Помимо этого, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанные с возрастом, у лиц женского пола появляются быстрее. Поэтому в последних европейских рекомендациях 2024 г. при оценке риска ТЭО у пациентов с ФП принято не учитывать гендерное отличие пациентов – шкала CHA2DS2-VA [12].

Несмотря на существующие общепринятые способы оценки стратификации риска развития осложнений АКТ, существуют группы пациентов, требующих индивидуального подхода при выборе препарата и его дозировки. К ним относятся пациенты с состоявшимся кровотечением в анамнезе, с онкологической патологией, пациенты старшей возрастной группы и другие. В данной статье приведены несколько клинических случаев пациентов с имеющейся фибрилляцией предсердий, которым потребовался более тщательный подбор антикоагулянтной терапии [13, 14, 15].

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ анамнестических, клинических, инструментальных и лабораторных данных у пациентов с установленным

диагнозом ФП, имеющих сопутствующую патологию, которым в стационарных условиях была инициирована антикоагулянтная терапия ПОАК.

Результаты

Пациент Ф., 74 года, обратился с жалобами на головокружения и предобморочные состояния. В анамнезе ишемическая болезнь сердца длительное время, гипертоническая болезнь около пятнадцати лет, медикаментозно контролируемая, и столько же лет сахарный диабет второго типа, по поводу которого принимает пероральные сахароснижающие препараты, язвенная болезнь желудка. Помимо этого, анамнез отягощён рядом перенесенных оперативных вмешательств, таких как аортокоронарное шунтирование в 2008 году, чрескожная транслюминальная коронарная пластика в 2017 году, каротидная эндартерэктомия в 2019 году. Десять лет назад был выставлен диагноз фибрилляции предсердий, постоянная форма, по поводу чего принимал варфарин, международное нормализованное отношение (МНО) не контролировал. При объективном осмотре состояние пациента относительно удовлетворительное. На электрокардиограмме (ЭКГ) регистрируется фибрилляция предсердий, брадисистолия (*рис. 1, 2*). Выполнен лабораторный контроль, МНО 1,4, что свидетельствует о неэффективном приёме варфарина. Пациенту произведена переоценка рисков геморрагических и ишемических осложнений по шкалам: CHAD2DS2-VASc 3 балла, HAS-BLED 2 балла, шкала SAMeTT2R2 3 балла. Для исключения обострения язвенной болезни на

фоне приёма АКТ выполнена эзофагогастродуоденоскопия, по данным которой подтверждена язвенная болезнь антрального отдела желудка и выявлено состоявшееся кровотечение Forrest III ст. Учитывая вышеизложенные данные, пациенту назначена гастропротективная терапия и произведена смена АКТ – назначен аписабан 5 мг 2 раза в сутки.

Пациент Ш., 86 лет, обратился с жалобами на перебои в работе сердца. В марте 2024 года перенёс острый инфаркт миокарда, выполнена чрескожная транслюминальная коронарная пластика с имплантацией 2-х стентов с лекарственным покрытием. Антиагрегантную терапию после оперативного вмешательства принимает регулярно. При объективном осмотре состояние пациента удовлетворительное. Для дифференциальной диагностики аритмии было выполнено суточное мониторирование ЭКГ, по данным которого зарегистрирована фибрилляция предсердий. Пациенту произведена переоценка рисков геморрагических и ишемических осложнений по шкалам: CHAD2DS2-VASc 4 балла, HAS-BLED 3 балла, шкала SAMeTT2R2 1 балл. Вышеизложенное потребовало коррекции медикаментозной терапии – назначен ривароксабан в дозировке 15 мг.

Пациент Г., 71 год, наблюдался с диагнозом: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий.

Таблица 1. Факторы риска кровотечения у больных фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянты.

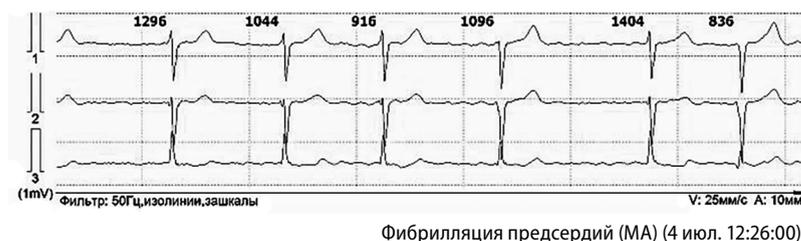
Примечание: * для расчета количества единиц алкоголя в конкретном напитке нужно умножить объем напитка в литрах на его крепость, а затем умножить полученный результат на удельный вес алкоголя, т.е. на 0,789 (соотношение между плотностью алкоголя и плотностью воды).

Table 1. Risk factors for bleeding in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulants

Модифицируемые факторы риска	Не модифицируемые факторы риска
Артериальная гипертония (особенно, если САД >160 мм.рт.ст.)	Возраст (>65 лет), (≥75 лет)
Лабильное МНО или время пребывания МНО в целевом диапазоне менее 60% (для принимающих антагонисты витамина К (АВК))	Большое кровотечение в анамнезе
Сопутствующий прием препаратов, повышающих риск кровотечения (ингибиторы агрегации тромбоцитов или НПВС)	Почечная патология, требующая диализа, либо трансплантация почки
Злоупотребление алкоголем (≥8 порций в неделю)*	Цирроз печени
Частично модифицируемые факторы риска	Злокачественное новообразование
Анемия	Генетические факторы
Нарушенная функция почек	Биомаркеры – факторы риска кровотечений
Нарушенная функция печени	Высокочувствительный тропонин
Снижение числа тромбоцитов или нарушение их функции	Фактор роста и дифференцировки 15
	Уровень креатина сыворотки / расчетное значение клиренса креатинина

Рисунок 1. Фрагмент – 1 суточного мониторинга ЭКГ пациента Ф, 74 года

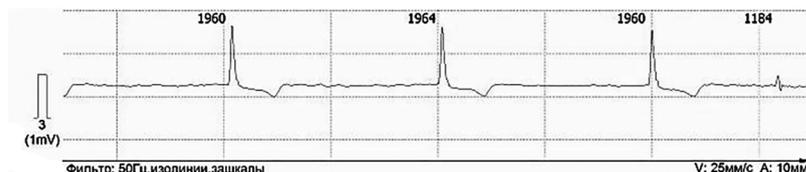
Figure 1. Fragment – 1 of daily ECG monitoring of patient F, 74 years old



Фибрилляция предсердий (МА) (4 июл. 12:26:00)

Рисунок 2. Фрагмент – 2 суточного мониторинга ЭКГ пациента Ф, 74 года

Figure 2. Fragment – 2 of daily ECG monitoring of patient F, 74 years old



Пример ЭКГ минимальной ЧСС за время наблюдения (32 уд/мин.) (5 июл. 02:41:05)

В анамнезе данных за инсульт, инфаркт миокарда и неконтролируемую артериальную гипертензию нет. Ранее было выявлено новообразование предстательной железы, по поводу которого был оперирован. При подборе терапии были проведены рас-

чёты по шкалам CHA2DS2-VASc 1 балл, HAS-BLED 1 балл, клиренс креатинина при этом – 68 мл/мин. Пациенту был назначен апиксабан в дозировке 5 мг 2 раза в сутки, учитывая его онкологический анамнез.

Обсуждение

Безопасность является первоочередным вопросом любой АКТ. Известно, что частота геморрагического инсульта или внутричерепного кровоизлияния на фоне приёма ПАОК значительно ниже, чем среди пациентов, получающих АВК, однако частота внечерепных кровотечений остаётся на уровне 2–6% в год независимо от типа используемого препарата. Взаимосвязь рисков развития ишемического инсульта и кровотечений различной локализации привело к отказу от принятия решения о начале или возобновлении АКТ только лишь на основании расчётного риска геморрагических осложнений в пользу индивидуального подхода, в основе которого лежит влияние на модифицируемые факторы риска кровотечений [16, 17, 18].

В частности, для пациента, представленного в первом клиническом случае, к модифицируемым факторам будут относиться лечение сопутствующей патологии (язвенной болезни желудка) и её динамическое наблюдение в последующем, коррекция питания и образа жизни. Что касается возврата к АКТ после недавнего кровотечения, то осуществляться он должен уже в ранние сроки. Для выбора препарата в качестве АКТ в данном случае стоит обратиться к исследованию ARISTOTLE, которое продемонстрировало, что частота серьёзных кровотечений при приёме апиксабана в дозировке 10 мг составила 2,13% в год по сравнению с 3,09% в год в группе, принимавшей варфарин [19, 20, 21]. Соответствующие показатели смертности

по любой причине составили 3,5 и 3,9. У пациентов, принимавших апиксабан вместо варфарина, риск незначительных кровотечений, включая желудочно-кишечные, был ниже. Из этого следует вывод, что для пациентов с состоявшимся кровотечением для возобновления АКТ препаратом выбора является апиксабан 5 мг 2 раза в сутки с возможной коррекцией дозы.

Помимо сопутствующей патологии, ещё одним немаловажным аспектом при назначении АКТ является возраст пациента, ведь у лиц старше 80 лет риск ТЭО значительно возрастает. Результаты исследования SAFIR-AC демонстрируют, что применение ривароксабана в качестве профилактики ТЭО у пациентов в возрасте 80 лет и старше (средний возраст 86 лет; включая 23% пациентов в возрасте 90 лет и старше) сопровождалось гораздо меньшим риском развития кровотечений по сравнению с применением антагонистов витамина К (АВК) [22, 23]. Опираясь на данные результаты, для пациента из второго клинического случая оптимальным будет назначение уменьшенной дозы ривароксабана совместно с антиагрегантом, получаемым после стентирования.

Особое место среди сопутствующих заболеваний занимают злокачественные новообразования, ведь в структуре смертности населения они уступают только сердечно-сосудистой патологии. Пациенты, имеющие онкологический анамнез, имеют ряд особенностей, которые должны учитываться при подборе терапии, одним из которых является повышенный гиперкоагуляционный статус. Его причины до сих пор точно не определены, однако существуют данные, свидетельствующие

о том, что при имеющемся новообразовании и ФП повышается уровень циркулирующих прокоагулянтных факторов, что приводит к высокому риску ТЭО. Помимо этого, используемая в онкологии химиотерапия является признанным независимым фактором риска, повышающим риск эмболических событий в шесть раз. Оценка риска тромбоза эмболических осложнений и кровотечений вызывает затруднения, поскольку злокачественные новообразования не учитываются в качестве predisposing факторов риска в общих шкалах стратификации риска, таких как CHA₂DS₂-VASc и HASBLED, которые в настоящее время применяются в онкологической практике. Для более точной оценки риска тромбоза и кровотечений необходим индивидуальный инструмент стратификации, а для клинической валидации требуются дальнейшие исследования. Выбор антикоагулянтной терапии сопряжен с дополнительными трудностями из-за отсутствия специальной литературы. В рандомизированном исследовании Caravaggio проводилось сравнение апиксабана и дальтепарина в лечении пациентов с венозной тромбозом на фоне онкологического заболевания [24, 25]. Всего в исследование вошло 1170 пациентов. Повторный эпизод ТЭО развился у 5,6% пациентов группы апиксабана и 7,9% пациентов группы дальтепарина. Большое кровотечение развилось у 3,8% пациентов группы апиксабана и 4,0% пациентов группы. Частота желудочно-кишечных кровотечений между группами также не различалась. Исследование подтвердило, что апиксабан не хуже дальтепарина в качестве АКТ у пациентов с ТЭО на фоне онкологического заболевания.

Заключение

Продолжительность АКТ, препарат и его доза зависят от возраста пациента, клинико-лабораторных данных и сопутствующих заболеваний. Существует ряд состояний, когда для назначения АКТ

недостаточно оценки по шкалам геморрагических и ишемических осложнений. В таком случае, на первое место выходит модификация факторов риска, позволяющая персонализировать подбор АКТ.

Литература | References

- Lippi G., Sanchis-Gomar F., Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16(2):217–221. doi: 10.1177/1747493019897870.
- Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837–847. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
- Kornej J., Börschel C.S., Benjamin E.J., Schnabel R.B. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res*. 2020;127(1):4–20. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316340.
- Haijiang Dai, Quanyu Zhang, Arsalan Abu Much et al. Global, regional, and national prevalence, incidence, mortality, and risk factors for atrial fibrillation, 1990–2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021 Oct 28;7(6):574–582. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa061.
- Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042–1046. doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
- Van Walraven C., Hart R.G., Connolly S. et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009;40(4):1410–1416. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.526988.
- Hernandez I. Zhang Y., Saba, S Comparison of the effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2017; 120:1813–1819.
- Sitticharoenchai P., Takkavatakarn K., Boonyaratavej S. et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Provide Less Adverse Renal Outcomes Than Warfarin In Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and MetaAnalysis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(7):e019609. doi: 10.1161/JAHA.120.019609.
- Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoag-

- ulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330–1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
10. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69(6):546–554. doi: 10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d.
 11. Vanbeselaere V., Truyers C., Elli S., Buntinx F. et al. Association between atrial fibrillation, anticoagulation, risk of cerebrovascular events and multimorbidity in general practice: a registry-based study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:61. doi: 10.1186/s12872-016-0235-1.
 12. Isabelle C. Van Gelder, Michiel Rienstra, Karina V. Bunting, Ruben Casado-Arroyo et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 2024; 00, 1–101. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176.
 13. Graham, David J. et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation *The American Journal of Medicine*, Volume 132, Issue 5, 596–604.e11 doi: 10.1016/j.amjmed.2018.12.023.
 14. Van den Bussche H., Koller D., Kolonko T. et al. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health*. 2011;11:101. doi: 10.1186/1471-2458-11-101.
 15. Wetmore J.B., Mahnken J.D., Rigler S.K. et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int*. 2012;81(5):469–476. doi: 10.1038/ki.2011.416.
 16. Vanbeselaere V., Truyers C., Elli S. et al. Association between atrial fibrillation, anticoagulation, risk of cerebrovascular events and multimorbidity in general practice: a registry-based study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:61. doi: 10.1186/s12872-016-0235-1.
 17. Westenbrink B.D., Alings M., Granger C.B. et al. Anemia is associated with bleeding and mortality, but not stroke, in patients with atrial fibrillation: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J*. 2017;185:140–149. doi: 10.1016/j.ahj.2016.12.008.
 18. Michniewicz E., Mlodawska E., Lopatowska P. et al. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease—Double trouble. *Adv Med Sci*. 2018;63(1):30–35. doi: 10.1016/j.advms.2017.06.005.
 19. Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L. et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2821–2830. doi: 10.1093/eurheartj/ehs274.
 20. Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L. et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2821–2830. doi: 10.1093/eurheartj/ehs274.
 21. Lopes R.D., Alexander J.H., Al-Khatib S.M. et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J*. 2010;159(3):331–339. doi: 10.1016/j.ahj.2009.07.035.
 22. Lindner S.M., Fordyce C.B., Hellkamp A.S. et al. Treatment Consistency Across Levels of Baseline Renal Function With Rivaroxaban or Warfarin: A 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) Analysis. *Circulation*. 2017;135(10):1001–1003. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024666.
 23. Hanon O., Vidal J.S., 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 Sep;107(17):1376–1382. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317923. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33262185.
 24. Agnelli G., Becattini C., Meyer G. et al., on behalf of the Caravaggio Investigators. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2020; Mar 29:[Epub ahead of print].
 25. Gibson C.M., Mehran R., Bode C. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423–2434. doi: 10.1056/NEJMoa1611594.