

СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТИ И ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Н.А. НОВИКОВА¹, профессор, А.Н. ВОЛОВЧЕНКО^{1,2}

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым кардиальным источником системной эмболии и кардиоэмболического инсульта. «Новые» пероральные антикоагулянты рекомендованы для предотвращения инсульта у больных с неклапанной ФП и снижения сердечно-сосудистой смертности. Их эффективность подтверждена как в рандомизированных исследованиях, так и в реальной клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, сердечно-сосудистая смертность, дабигатран, ривароксабан, апиксабан

Пациенты с ФП, одной из наиболее частых аритмий в клинической практике, имеют высокий риск развития инсульта и неблагоприятного исхода. У больных, страдающих ФП, риск ишемического инсульта увеличивается в 5 раз, а риск смерти — в 2 раза.

С внедрением в терапию пероральных антикоагулянтов ситуация значительно улучшилась. Назначение антагонистов витамина К на $\frac{2}{3}$ уменьшает риск развития ишемического инсульта и системных эмболий по сравнению с плацебо [1]. По данным метаанализа Hart et al., антагонисты витамина К на 64% снижают относительный риск развития инсульта и системных эмболий по сравнению с плацебо, на 26% снижают смертность от всех причин [2]. Варфарин оказался также значительно эффективнее ацетилсалициловой кислоты (АСК). В сравнении с АСК варфарин снижает относи-

тельный риск инсультов на 39%, а в сравнении с комбинацией аспирина + клопидогрел — на 40% [2]. Таким образом, польза от назначения пероральных антикоагулянтов у больных с ФП была убедительно доказана [3].

Однако применение антагонистов витамина К имеет ряд значимых ограничений. Среди них межлекарственные и пищевые взаимодействия, узкое терапевтическое окно, необходимость в частом мониторинговании МНО, частое изменение дозы препарата, непредсказуемый ответ, медленное начало и прекращение действия, наличие пациентов с резистентностью, увеличение риска кровотечений, особенно внутричерепных кровоизлияний в первый месяц от начала терапии [4, 5].

В настоящее время в качестве альтернативы варфарину доступны «новые» пероральные антикоагулянты (НОАК). Как показывают данные рандомизированных клинических исследований (РКИ), применение НОАК может положительно сказываться не только на уменьшении

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

² УКБ №1

частоты ишемических инсультов и тромбоэмболических осложнений, но и на снижении сердечно-сосудистой смертности в целом. Согласно последним европейским и российским рекомендациям по диагностике и лечению ФП, дабигатран этексилат, ривароксабан и апиксабан являются препаратами выбора для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП [6–9].

В рандомизированное исследование Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate (RE-LY) [10] были включены 18 113 пациентов с неклапанной ФП, у которых имелся по крайней мере один дополнительный фактор риска инсульта (инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА) или системная эмболия в анамнезе, фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$ или застойная сердечная недостаточность II–IV функционального класса по NYHA в течение последних 6 мес., артериальная гипертензия (АГ), возраст ≥ 75 лет или возраст 65–74 года в сочетании с сахарным диабетом (СД) или ишемической болезнью сердца). Пациенты двух основных групп получали дабигатран в дозах 110 или 150 мг 2 р/сут, а пациенты контрольной группы — варфарин, дозу которого подбирали на основании МНО (целевой диапазон 2,0–3,0). В течение 2 лет (медиана длительности наблюдения) частота инсульта (ишемического или геморрагического) и системных тромбоэмболий при лечении дабигатраном в дозе 150 мг 2 р/сут по сравнению с варфарином была меньше на 35% ($p < 0,001$; относительный риск [ОР] 0,66; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,52–0,81). В дозе 110 мг 2 р/сут дабигатран не уступал варфарину по эффективности в профилактике инсульта и системных тромбоэмболий (ОР 0,90; 95% ДИ 0,74–1,10). Применение дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут привело также к значимому снижению частоты как геморрагического ($p <$

0,001), так и ишемического ($p = 0,03$) инсульта (рис. 2), в то время как при назначении препарата в меньшей дозе было отмечено статистически значимое снижение риска больших кровотечений ($p < 0,001$). Кроме того, лечение дабигатраном в дозе 150 мг 2 р/сут ассоциировалось со значимым снижением сердечно-сосудистой смертности и тенденцией к снижению общей смертности на 12% ($p = 0,051$). Таким образом, дабигатран в дозе 110 мг 2 р/сут не уступал АВК по эффективности в предотвращении инсульта и системных эмболий при более низкой частоте кровотечений, а дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут показал более низкий уровень инсульта и системной эмболии по сравнению с АВК при сравнимой частоте больших кровотечений. В международном многоцентровом исследовании RELY-ABLE проводилось наблюдение за 5 851 пациентом, получавшим дабигатран в течение последующих 28 мес. после завершения данного исследования. Частота инсульта и системных эмболий при длительном лечении дабигатраном оставалась низкой и сопоставимой с таковой в первичном исследовании [11].

Эффективность и безопасность ривароксабана по сравнению с варфарином были оценены в исследовании ROCKET-AF [12]. В него всего были включены 14 264 пациента с неклапанной ФП, имевших ≥ 2 баллов по шкале CHADS₂. Пациентам назначался ривароксабан в дозе 20 мг/сут однократно (15 мг/сут у лиц с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин) или варфарин под контролем МНО. Средний период наблюдения составил 707 дней. Первичной комбинированной конечной точкой была суммарная частота инсультов (ишемических и геморрагических) и системных эмболий. Безопасность оценивалась по суммарной частоте значимых кровотечений. При первичном анализе результатов исследования инсульт или системная эмболия развились у 188 пациентов

(1,7% в год) в группе пациентов, получавших ривароксабан, и у 241 пациента (2,2% в год) в группе пациентов, получавших варфарин. Отношение рисков развития инсульта и/или системных эмболий составило 0,79 (95% ДИ 0,66–0,96; $p < 0,001$). Смертность за весь период наблюдения достигла 4,5% в год в группе ривароксабана, 4,9% в год — среди получавших варфарин ($p = 0,15$), т. е. не различалась в обеих группах. Суммарная частота развития больших кровотечений и клинически значимых кровотечений, не относящихся к большим, также достоверно не отличалась между обеими группами ОР 1,03 (0,96–1,11) ($p = 0,44$). При этом частота развития критических, фатальных и, что особенно важно, внутримозговых кровотечений была достоверно ниже в группе пациентов, получавших ривароксабан.

В рандомизированном двойном слепом исследовании ARISTOTLE [13] с участием 18 201 пациента с неклапанной ФП оценивали эффективность и безопасность применения апиксабана у больных с неклапанной ФП. В исследование включали пациентов с неклапанной постоянной или пароксизмальной ФП и наличием одного или нескольких дополнительных факторов риска инсульта, таких как инсульт, системная эмболия или ТИА в анамнезе, возраст ≥ 75 лет, требующие терапии АГ, СД, сердечная недостаточность. Средний возраст пациентов составил 70 лет, средний балл по шкале оценки риска инсульта CHADS₂ — 2,1. Около 19% больных до включения в исследование перенесли инсульт, ТИА или эпизод системной эмболии. Пациенты методом рандомизации получали апиксабан по 5 мг 2 р/сут (или 2,5 мг 2 р/сут при наличии ≥ 2 следующих факторов: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг; уровень креатинина сыворотки крови ≥ 133 мкмоль/л) либо варфарин (с достижением целевого МНО 2,0–3,0). За время наблюдения у 212 пациентов, принимающих апиксабан

(1,27% в год), и у 265 пациентов, использующих варфарин (1,60% в год), развился инсульт, в т. ч. повторный, или системная эмболия (первичная конечная точка) (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,95), что указывало на достоверное ($p = 0,01$) преимущество апиксабана перед варфарином в профилактике инсультов и системных эмболий. Большое кровотечение развилось у 327 пациентов, использующих апиксабан (2,13% в год), и у 462 пациентов, принимающих варфарин (3,09% в год) (ОР 0,69 95% ДИ 0,60–0,80), что указывало на достоверно ($p < 0,001$) более высокую безопасность апиксабана по сравнению с варфарином. Частота развития геморрагического инсульта была на 49% ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина (ОР 0,42; 95% ДИ 0,30–0,58, $p < 0,001$). Смертность от всех причин (вторичная конечная точка) была достоверно ниже ($p = 0,047$) в группе пациентов, леченных апиксабаном (3,52% в год), чем в группе пациентов, принимающих варфарин (3,94% в год) (ОР 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99; $p = 0,047$). Однако сердечно-сосудистая смертность в обеих группах достоверно не различалась. В целом результаты исследования ARISTOTLE показали, что у пациентов с неклапанной ФП апиксабан эффективнее варфарина в снижении частоты инсульта и системной эмболии, больших кровотечений и общей смертности.

Таким образом, на основании данных РКИ в плане профилактики инсульта и системных эмболий все НОАК обладают эффектом не хуже, чем у варфарина. Однако только дабигатран в дозе 150 мг и апиксабан значимо снижают частоту ишемических инсультов и системных эмболий по сравнению с варфарином. Для дабигатрана 150 мг ОР развития ишемического инсульта и системных эмболий составил 0,66 при 95% ДИ [0,52–0,81] ($p < 0,001$), а для апиксабана — 0,79 при 95% ДИ [0,66–0,95] ($p = 0,01$). На фоне приема дабигатрана 110 мг и

ривароксабана достоверных различий в частоте ишемических инсультов и системных эмболий выявлено не было. Общая смертность снижается на 12% на фоне приема дабигатрана 150 мг ($p = 0,051$) и на 15% на фоне приема апиксабана. В случае ривароксабана и дабигатрана 110 мг общая смертность сравнима с таковой при применении варфарина. А вот значимое снижение сердечно-сосудистой смертности показал лишь дабигатран в дозе 150 мг, который, по данным исследования RELY, снижал ее на 15%. Стоит также отметить, что на снижение общей смертности влияло не только уменьшение числа ишемических событий, но и снижение частоты значимых кровотечений, особенно внутримозговых кровоизлияний. Так, ривароксабан снижает частоту внутримозговых кровоизлияний на 40%, апиксабан — на 49%, дабигатран 110 мг — на 69%, а дабигатран 150 мг — на 74%.

Приведенные выше данные получены в результате хорошо спланированных и организованных клинических исследований. Но какова ситуация в реальной клинической практике?

В 2013 г. опубликованы результаты Датского национального регистра [14], в который было включено 8 936 пациентов, получавших варфарин, и 4 978 пациентов, получавших дабигатран. Медиана наблюдения составляла 10,5 мес. За этот период частота смертей, инфарктов миокарда и внутримозговых кровоизлияний была достоверно меньше в группе дабигатрана. Результаты в сравнении с варфарином представлены в *таблице 1*.

В 2014 г. опубликован анализ данных 134 414 новых пациентов без опыта приема пероральных антикоагулянтов системы Medicare в США [15]. Для участия в исследовании было отобрано по 67 207 человек из каждой группы. Необходимо отметить, что 16% пациентов получали дабигатран в дозе 75 мг 2 р/сут (доза зарегистрирована в США). По сравнению с варфарином терапия дабигатраном ассоциировалась со снижением риска развития ишемического инсульта на 20%, внутримозгового кровоизлияния — на 66%, смерти — на 14%, но сопровождалась увеличением риска больших желудочно-кишечных кровотечений на 28%. Различий по риску развития инфаркта мио-

ТАБЛИЦА 1. Эффективность и безопасность дабигатрана и варфарина в реальной клинической практике (относительный риск 95% ДИ) [14]

n = 13 914	Дабигатран 150 мг vs. Варфарин	Дабигатран 110 мг vs. Варфарин	Значение p
Инсульты	1,18 (0,85—1,64)	0,73 (0,53—1,00)	0,092
Системные эмболии	1,00 (0,26—3,35)	0,60 (0,19—1,60)	0,63
Внутричерепные кровоизлияния	0,08 (0,01—0,40)	0,24 (0,08—0,56)	0,0006
Большие кровотечения	0,77 (0,51—1,13)	0,82 (0,59—1,12)	0,21
Желудочно-кишечные кровотечения	1,12 (0,67—1,83)	0,60 (0,37—0,93)	0,075
Инфаркт миокарда	0,40 (0,21—0,70)	0,30 (0,18—0,49)	<0,0001
Смерть	0,57 (0,40—0,80)	0,79 (0,65—0,95)	0,0003

ТАБЛИЦА 2. Эффективность и безопасность дабигатрана и варфарина на основании данных системы Medicare [15]

n = 134 414	Дабигатран vs. Варфарин	Значение p
Ишемический инсульт	0,80 (0,67—0,96)	0,02
Большие кровотечения	0,97 (0,88—1,07)	0,50
Внутричерепные кровоизлияния	0,34 (0,26—0,46)	< 0,001
Желудочно-кишечные кровотечения	1,28 (1,14—1,44)	< 0,001
Инфаркт миокарда	0,92 (0,78—1,08)	0,29
Смертность	0,86 (0,77—0,96)	0,006

карда и всех кровотечений между группами дабигатрана и варфарина обнаружено не было. Основные результаты представлены в *таблице 2*.

Терапия дабигатраном в дозе 150 мг 2 р/сут оказалась эффективнее дозировки 75 мг 2 р/сут и в большей степени снижала риск ишемического инсульта, внутричерепного кровоизлияния и смерти, но ассоциировалась с увеличением риска больших желудочно-кишечных кровотечений.

В 2016 г. опубликованы данные когортного проспективного исследования, основанного на очередном Датском регистре, в котором проводилось сравнение ривароксабана с варфарином и дабигатраном [16]. 2 405 пациентов принимали ривароксабан (10,8%), 8 908 пациентов — дабигатран (39,8%), 11 045 — варфарин (49,4). Медиана наблюдения составила 1,08 года. При анализе групп по основным характеристикам стоит отметить, что в группе ривароксабана 15 мг пациенты были старше, чем в других группах (средний возраст — 82,8 года) и имели более высокий риск тромбоэмболических осложнений и кровотечений (4,2 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc, 2,8 балла по шкале HAS-BLED). В группе ривароксабана 20

мг пациенты были моложе (средний возраст — 72,8 года), риск тромбоэмболических осложнений и кровотечений был сходен с таковым в группе варфарина (3,0 vs. 3,1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc, 2,3 vs. 2,4 балла по шкале HAS-BLED), но выше, чем в группе дабигатрана 150 мг (2,1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc, 1,9 балла по шкале HAS-BLED). Хроническую болезнь почек имели 10,1% пациентов группы ривароксабана 15 мг, но она не встречалась в группах ривароксабана 20 мг и дабигатрана 150 мг. Также в группе ривароксабана 15 мг чаще пациенты находились на терапии АСК (55,8% против 36,1% в группе дабигатрана 150 мг и 44,0% в группе ривароксабана 20 мг). Полученные данные приведены в *таблице 3*.

Таким образом, показано, что частота инсультов и системных эмболий сходна в группе ривароксабана 20 мг и дабигатрана 150 мг. Ривароксабан в дозе 15 мг ассоциирован с меньшим риском инсульта и системных эмболий, чем варфарин, но с достоверным увеличением риска смерти по сравнению и с варфарином (на 47%), и с дабигатраном 110 мг (на 43%). Кровотечения у пациентов, принимавших ривароксабан, встречались со сходной частотой, что и в группе варфарина.

ТАБЛИЦА 3. Сравнительная эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с варфарином и дабигатраном в рутинной практике [16]

	Инсульт / системные эмболии	Все крово-течения	Смерть от всех причин
Ривароксабан-20 vs. варфарин	0,72 (0,51—1,01)	1,18 (0,90—1,55)	0,93 (0,75—1,16)
Ривароксабан-15 vs. варфарин	0,46 (0,26—0,82)	0,90 (0,59—1,35)	1,47 (1,19—1,82)
Ривароксабан-20 vs. дабигатран-150	0,97 (0,66—1,42)	1,81 (1,25—2,62)	1,52 (1,06—2,19)
Ривароксабан-15 vs. дабигатран-110	0,76 (0,47—1,23)	1,28 (0,82—2,01)	1,43 (1,13—1,81)

Смертность на фоне приема ривароксабана 20 мг также была сходна с таковой в группе варфарина. Однако ривароксабан 20 мг ассоциирован с достоверным увеличением риска кровотечений (на 81%) и риска смерти (на 52%) по сравнению с дабигатраном 150 мг. Смертность от всех причин на фоне терапии ривароксабаном в дозе 15 мг была выше по сравнению с таковой при приеме как варфарина, так и дабигатрана.

Исследование REVISIT US [17] представляет собой ретроспективный анализ страховых заявок, выполненный с использованием базы данных US MarketScan и посвященный оценке частоты ишемического инсульта и внутричерепных кровотечений у пациентов с ФП неклапанного генеза, получающих ривароксабан, аписабан или варфарин в повседневной практике. В общей сложности 11 411 пациентов, принимающих варфарин, сравнивали с 11 411 больными, принимающими ривароксабан, и 4 083 больных, находящихся на терапии варфарином, сравнивали с 4 083 пациентами, получающими аписабан. Пациенты, включенные в исследование REVISIT US, имели оценку по шкале CHA2DS2-VASc 2 или более балла, длительность непрерывного наблюдения составила не менее 180 дней. Ре-

зультаты исследования показали, что терапия ривароксабаном (n = 11 411) ассоциировалась с недостоверным снижением относительного риска ишемического инсульта на 29% (p > 0,05) при снижении относительного риска внутричерепных кровоизлияний на 47% (p < 0,05) по сравнению с варфарином (n = 11 411). На фоне терапии ривароксабаном частота ишемического инсульта составила 0,54% в год по сравнению с 0,83% в год в группе варфарина (ОР = 0,71; 95% ДИ 0,47—1,07). Частота внутричерепных кровоизлияний в группе ривароксабана составила 0,49% в год по сравнению с 0,96% в год в группе варфарина (ОР = 0,53; 95% ДИ 0,35—0,79). При анализе комбинированной конечной точки (ишемический инсульт и внутричерепные кровоизлияния) было получено статистически значимое снижение относительного риска этих осложнений на фоне приема ривароксабана по сравнению с варфарином на 39% (p < 0,05). В этом же исследовании отмечались статистически недостоверная тенденция к увеличению частоты ишемического инсульта на фоне терапии аписабаном (0,56% против 0,51% в год, ОР 1,13; 95% ДИ 0,49—2,63), а также недостоверное уменьшение числа внутричерепных кровоизлияний

(0,89% против 1,44% в год, ОР 0,63; 95% ДИ 0,35–1,12). Однако стоит отметить, что в данном исследовании 15,5% пациентов получали апиксабан в сниженной дозировке, что может объяснять тенденцию к большей частоте ишемических инсультов и меньшей частоте внутримозговых кровоизлияний. Данные касательно смертности в данном исследовании не опубликованы.

По результатам опубликованных на данный момент работ можно сделать вывод о том, что данные, полученные в реальной клинической практике, сходны с результатами клинических испытаний. НОАК доказали свою эффективность и безопасность для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП. В плане профилактики инсультов и системных эмболий все НОАК оказались как минимум не хуже варфарина. Что касается общей и сердечно-сосудистой смертности, то определенное преимущество может иметь дабигатран в дозе 150 мг.

Стоит отметить, что рандомизированные исследования имеют ряд ограничений — чаще всего это строгие критерии включения и исключения. Более «тяжелые» пациенты, как правило, не включаются в исследование (пациенты старших возрастных групп, со значимой сопутствующей патологией, резко сниженной почечной функцией и т. д.). В когортные исследования, наоборот, включают пациентов из реальной клинической практики. Однако результаты и когортных исследований, и регистров ограничены потенциальными систематическими ошибками, т. к. включенные пациенты не были рандомизированы, и группы могут значительно отличаться. Необходимо дальнейшее проведение хорошо спланированных проспективных исследований для получения данных о снижении риска сердечно-сосудистой смертности и инсульта у пациентов с неклапанной ФП на фоне терапии НОАК в реальной клинической практике.



ИСТОЧНИКИ

1. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study, Final results. *Circulation*, 1991, 84: 527-539.
2. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.*, 2007, 146: 857-867.
3. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.*, 2012, 33: 2719-2747.
4. Shantsila E, Wolff A, Lip GY, Lane DA. Optimising stroke prevention in patients with atrial fibrillation: application of the GRASP-AF audit tool in a UK general practice cohort. *Br. J. Gen. Pract.*, 2015, 65: 16-23.
5. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008 Jun, 133(6 Suppl): 160-198.
6. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*, 2012, 33: 2719-2747.
7. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA et al. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Focused 2012 update of the Canadian

- Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*, 2012 Mar-Apr, 28(2): 125-136.
8. January CT, Wann ST, Alpert JS et al. 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 Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society: Executive summary. *JACC*, 2014; doi:10.1016/j.jacc.2014.03.021.
 9. Сулимов В.А. и коллектив авторов. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий, 2012.
 10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139-1151.
 11. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation*, 2013, 128: 237-243.
 12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G et al, and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigator. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883-891.
 13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR et al, for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 981-992.
 14. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, CallrOus T, Rosenzweig M, Lip GY. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in «real-world» patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 2013 Jun 4, 61(22): 2264-2273.
 15. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation*, published online October 30, 2014, doi: 10.1161/CirculationAHA.114.012061.
 16. Gorst-Rasmussen A et al. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2016 May 27.
 17. Coleman CI, Antz M, Simard E et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. Oral Presentation at ECAS, 2016, 17 April 2016.