

В.Ю. БОГАЧЕВ¹, д.м.н., профессор, **Б.В. БОЛДИН¹**, д.м.н., профессор,
О.В. ДЖЕНИНА², к.м.н., **В.Н. ЛОБАНОВ²**

¹ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

² Первый флебологический центр, Москва

Вторичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений. В фокусе – дабигатран

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) — часто встречающаяся патология, сопровождающаяся высокой летальностью. После перенесенных ВТЭО сохраняется риск их рецидива, но не эквивалентный для всех пациентов. Доступная в настоящее время антикоагулянтная терапия эффективно препятствует рецидиву ВТЭО, повышая при этом вероятность кровотечений. То есть при планировании вторичной профилактики необходимо соблюсти оптимальный баланс между вероятностью рецидива ВТЭО и развитием геморрагических осложнений. Таким образом, отбор пациентов для вторичной профилактики должен сопровождаться всесторонним анализом многочисленных факторов, определяющих как вероятность рецидива ВТЭО, так и риск развития осложнений. Варфарин — наиболее часто используемый для длительной антикоагулянтной per os терапии препарат, требует частого мониторинга с периодической коррекцией дозы и строгих диетических ограничений. Новые оральные антикоагулянты (НОАК) применяют в фиксированной дозе без обязательного строгого гемостазиологического контроля, что делает их весьма привлекательными для продолженной вторичной профилактики ВТЭО.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, венозные тромбоэмболические осложнения, ТГВ, ТЭЛА, ВТЭО, НОАК, дабигатран, антикоагулянты

V.Y. BOGACHEV¹, MD, Prof., **B.V. BOLDIN¹**, MD, Prof., **O.V. DJENINA²**, PhD in medicine, **V.N. LOBANOV²**

¹ Pirogov Russian Medical University, Moscow

² First Phlebologic Center, Moscow

SECONDARY PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS. FOCUS ON DABIGATRANE

Venous thromboembolic complications (VTEC) are a frequent pathology accompanied by high lethality. After VTEC the risk of their recurrence not equivalent for all patients remains. The anticoagulant therapy available currently effectively prevents VTEC increasing a possibility of hemorrhages. This means that at planning the secondary prevention it's necessary to maintain the optimal balance between a possibility of recurrence of VTEC and development of hemorrhagic complications. Thus, selection of patients for secondary prevention must be accompanied by a comprehensive analysis of numerous factors as determining the possibility of VTEC recurrence as well as a risk of complications development. Warfarin is the most frequently used drug for long-term anticoagulant per os therapy, it requires frequent monitoring with periodic dose correction and strict dietary limitations. New oral anticoagulants (NOAC) are applied at a fixed dose without obligatory strict hemostasiologic control, which makes them rather attractive for continues secondary prevention of VTEC.

Keywords: deep vein thrombosis, pulmonary artery thromboembolism, venous thromboembolic complications, VTEC, NOAC, DVT, PATE, Dabigatran, anticoagulants

Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о чрезвычайно высокой распространенности венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), которые ежегодно дебютируют у 1–2 из 1 000 жителей индустриально развитых стран. В США, имеющих одну из наиболее развитых сис-

тем здравоохранения в мире, ежегодно регистрируют до 900 000 пациентов с подтвержденным ВТЭО, что в силу низкой специфичности клинических проявлений и симптомов, вероятно, значительно ниже их истинной частоты. ВТЭО сопровождаются высокой летальностью, достигающей в течение первого месяца 6% при тромбозе

глубоких вен (ТГВ) и 12% в случае тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). После первичного ВТЭО сохраняется высокий риск его рецидива, который наиболее вероятен в первые 6–12 месяцев после дебюта. Так, кумулятивная частота рецидива ВТЭО составляет около 10% в первые 6 месяцев, 12% в течении первого года, 25 и 30%

через 5 и 10 лет соответственно. Очевидно, что рецидив ВТЭО ухудшает исходное состояния больного и увеличивает летальность. Так, повторный ТГВ существенно повышает риск развития тяжелого посттромбофлебитического синдрома (ПТФС), а рецидив ТЭЛА приводит к летальному исходу в 4–9% случаев, а также способствует нарастанию хронической постэмболической легочной гипертензии (ХПЛГ) [1–4].

Вот почему возникает необходимость в объективной оценке риска рецидива ВТЭО и выборе оптимальной продолжительности и способа его профилактики.

При оценке риска рецидива ВТЭО анализируют различные факторы, такие как непосредственная причина ТГВ и ТЭЛА, пол и возраст пациента, наличие тромбофилий, в том числе и генетически детерминированных. Существует множество предиктивных шкал, позволяющих с определенной долей вероятности предсказать возможный рецидив ВТЭО. Важными предикторами рецидива ВТЭО служат клиничко-лабораторные данные, в частности уровень D-димера и степень резидуальной окклюзии вены после ТГВ [5–7].

Плазменный уровень D-димера – основного продукта деградации

поперечно-сшитого фибрина – повышается у большинства пациентов, перенесших ВТЭО. Отклонение уровня D-димера от нормы после прекращения антикоагулянтной терапии указывает на высокую вероятность рецидива ВТЭО, особенно идиопатических. При нормальном значении D-димера ежегодно рецидивируют 3,5% ВТЭО, в то время как при колебаниях его уровня ежегодный риск рецидива ВТЭО составляет уже 8,9% [7].

Резидуальная (остаточная) посттромботическая окклюзия вены, оцениваемая через 3–6 месяцев с помощью ультразвукографии, считается потенциальным фактором рецидива ВТЭО с ожиданием риска 2,1 и отношением шансов 5,6 [8].

Данные по продолжительности антикоагулянтной терапии для вторичной профилактики ВТЭО носят противоречивый характер, что определяется необходимостью соблюдения баланса между двумя рисками рецидива ВТЭО и кровотечением (табл. 1).

Следует подчеркнуть, что при обсуждении продолжительности антикоагулянтной терапии острого ВТЭО необходимо строго учитывать наличие или отсутствие обратимых провоцирующих факто-

ров, а также наличие онкологического заболевания как наиболее важной причины рецидива после прекращения антикоагулянтной терапии. Большинству пациентов, у которых отсутствуют известные факторы риска или которые не попадают под рекомендованные для вторичной профилактики критерии, продолжительность лечения определяется клинической целесообразностью и опытом врача. Поскольку каждый пациент имеет многочисленные, трудно стандартизированные особенности, то способ и продолжительность антикоагулянтной терапии ВТЭО должны быть максимально индивидуализированы. Вместе с тем в процессе проведения лечения не следует забывать о необходимости периодической переоценки факторов риска и отношения риск/польза, а также контроле комплаентности, коморбидного фона и кровотечений, особенно у пациентов, получающих новые, мало изученные антикоагулянты. Все антикоагулянты создают предпосылки для развития кровотечений, риск которых наиболее высок в первые месяцы антикоагулянтной терапии. При этом вероятность кровотечения увеличивает уже имеющиеся заболевания (язвенная болезнь, геморрой, за-

ТАБЛИЦА 1. Продолжительность вторичной профилактики ВТЭО: рекомендации 9-го, основанного на критериях доказательной медицины, руководства АССР [9]

Продолжительность	Показания с уровнем рекомендаций
3 месяца	ВТЭО, обусловленная временными (обратимыми) факторами риска (1A) Дебют неспровоцированного дистального ТГВ (2B)
Не менее 3 месяцев	Неспровоцированный ВТЭО (1A) [следует оценить пользу/риск лечения более 3 месяцев (1C)]
Длительная	Дебют неспровоцированного проксимального ВТЭО при отсутствии риска кровотечения и хорошем контроле терапии (1A) Второй эпизод неспровоцированного ВТЭО (1A) ТГВ и рак: НМГ первые 3–6 месяцев (1A), затем АВК или НМГ до ликвидации рака (1C)

болевания сосудов головного мозга, онкология и т.д.) или повреждения (ранний послеоперационный или посттравматический период). После начальных месяцев антикоагулянтной терапии риск кровотечений постепенно уменьшается. Вероятность геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии увеличивается с возрастом пациента и достигает максимума после 70 лет [10]. Помощь в оценке риска кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии могут оказать специализированные шкалы и регистры, например RIETE, составленный после анализа почти двадцатиты-

обходимость в длительной антикоагулянтной терапии. Так, известными недостатками варфарина служат отсутствие фиксированной дозы, узкое терапевтическое окно, медленное достижение антикоагуляционного эффекта, а также множественные диетические и межлекарственные взаимодействия. Все это диктует необходимость регулярного и достаточно частого мониторинга антикоагулянтного эффекта варфарина. В сравнении с варфарином НМГ обеспечивают быстрый, стабильный и дозопосредованный антикоагулянтный эффект, малозависимый от межлекарственного взаи-

Апиксабан и ривароксабан (далее ксабаны) обратимо ингибируют активность Ха-фактора (свободного и связанного) и протромбиназы. Оба препарата демонстрируют высокую биодоступность с достижением максимальной концентрации в плазме в течении 2–4 ч после приема и периодом полужизни от 8 до 15 ч. Ксабаны характеризуются предсказуемой дозозависимой фармакокинетикой и фармакодинамикой без очевидной аккумуляции после многократного приема, а также низкой вероятностью возникновения межлекарственных взаимодействий. Благодаря указанным свойствам прием ксабанов в подавляющем большинстве случаев не требует лабораторного мониторинга. Эффективность и безопасность ксабанов изучена в ходе больших популяционных сравнительных и рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. В настоящее время апиксабан и ривароксабан зарегистрированы и по схожим показаниям, в том числе для лечения и длительной профилактики ВТЭО, разрешены к применению в Российской Федерации. Недостатком ксабанов служит отсутствие специфического антидота. Препарат андексанет, планирующий на эту важную роль, пока не получил одобрения FDA. Единственным, доступным в клинической практике прямым селективным ингибитором тромбина является дабигатран этексилат (Прадакса). После приема per os дабигатран этексилат быстро и полностью конвертируется в активную форму. Максимальная концентрация в плазме определяется уже через 3 ч после приема, а период полужизни активного дабигатрана составляет 12–14 ч. Дабигатран демонстрирует предсказуемый и устойчивый антикоагулянтный эффект с крайне низкой потенциальной вероят-

ТАБЛИЦА 2. Регистр RIETE оценки риска кровотечений при проведении антикоагулянтной терапии ВТЭО

Фактор риска	Баллы
Недавнее большое кровотечение	2
Креатинин > 106 моль/л	1,5
Анемия. Уровень гемоглобина	
Мужчины < 130 г/л	
Женщины < 120 г/л	1,5
Рак	1
Клинически значимая ТЭЛА	1
Возраст > 75	1

сячной когорты пациентов с ВТЭО (табл. 2) [11]. В регистре RIETE 0, 1–4 и более 4 баллов ассоциированы с низким, средним и высоким риском больших кровотечений. У пациентов с 0, 1–4 и более чем с 4 баллами RIETE ожидаемая частота больших кровотечений составляет 0,3, 2,6 и 7,3% соответственно. Для вторичной профилактики рецидива ВТЭО в недавнем прошлом использовали низкомолекулярный гепарин (НМГ) и антагонисты витамина «К» (АВК). Между тем обе эти опции имеют ограничения в тех случаях, когда возникает не-

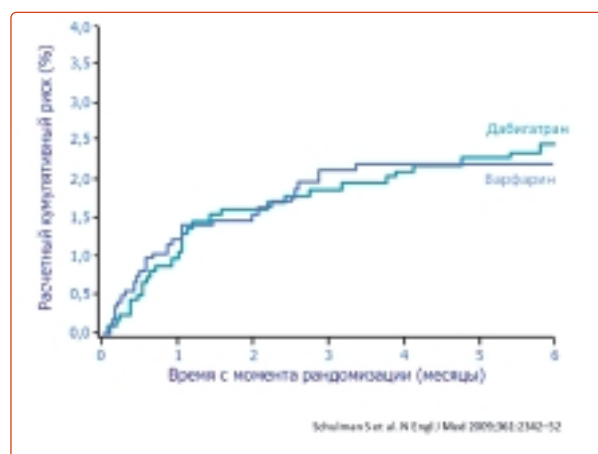
модействия и не требующий рутинного мониторинга системы гемостаза. Основным ограничением длительного применения НМГ является парентеральный путь введения, а также такие осложнения, как гепарин-индуцированная тромбоцитопения, остеопороз и кровоизлияния в местах инъекций [12]. Ограничения и недостатки при использовании НМГ и АВК определили необходимость поиска новых оральных антикоагулянтов (НОАК), селективно подавляющих активность ключевых факторов тромбообразования, таких как тромбин и Ха [13].

ностью межлекарственных взаимодействий и отсутствием известных диетических ограничений. Дабигатран не требует мониторинга системы гемостаза ни в начале, ни по окончании терапии. Дабигатран этексилат в качестве средства профилактики первичных ВТЭО в ортопедической хирургии был изучен в четырех больших, соответствующих III фазе, исследованиях: RE-NOVATE, RE-NOVATE II, RE-MOBILIZE и RE-MODEL, в ходе которых эффективность дабигатрана, принимаемого в дозе 150 и 220 мг один раз в сутки, сравнивали с подкожным введением 40 мг эноксапарина один раз в сутки (RE-MODEL, RE-NOVATE и RE-NOVATE II) или 30 мг два раза в сутки (RE-MOBILIZE). Во всех четырех исследованиях комбинированной конечной точкой были ВТЭО или смерть пациента. Дабигатран продемонстрировал нехудшую в сравнении с эноксапарином результативность по профилактике ВТЭО в исследованиях RE-NOVATE, RE-NOVATE II и RE-MODEL, в отличие от RE-MOBILIZE, где эноксапарин выглядел несколько предпочтительнее. В исследовании RE-NOVATE II частота тяжелых ТЭЛА и обусловленная ею летальность была статистически значимо ниже при применении дабигатрана по сравнению с эноксапарином. По частоте геморрагических осложнений дабигатран не отличался от эноксапарина. Эффективность и безопасность дабигатрана при лечении острой ТЭЛА была изучена в двух параллельных исследованиях третьей фазы RE-COVER и RE-COVER II. Дабигатран (150 мг х 2 раза в сутки) и препарат сравнения варфарин (МНО 2,0–3,0) назначались после инициальной кратковременной парентеральной антикоагулянтной терапии. Первичной комбинированной конечной точкой был рецидив ВТЭО через 6

месяцев терапии или смерть пациента (рис. 1). В обоих исследованиях Дабигатран продемонстрировал схожий с хорошо контролируемым приемом варфарина эффект по профилактике рецидивирующих ВТЭО и летальной ТЭЛА. Выраженность геморрагического синдрома на фоне приема дабигатрана оказалась ниже, зарегистрировано достоверное снижение риска тяжелых и клинически значимых кровотечений, а также любых кровотечений на фоне даби-

посвящены лечению и вторичной профилактике ВТЭО. RE-MEDY – единственное в своем роде по длительности (36 месяцев) и количеству пациентов (n = 2866) исследование НОАК vs варфарин, которое ставило своей задачей оценить эффективность и безопасность дабигатрана в сравнении с АВК для длительной вторичной профилактики ВТЭО. В исследовании были включены пациенты с актуальным коморбидным фоном (ИБС, АГ, сахарный диабет, онкология), которые уже

РИСУНОК 1. RE-COVER: Кумулятивный риск рецидива ВТЭО или смерти пациента



гатрана. В объединенном анализе исследований RE-COVER/RE-COVER II дабигатран показал достоверно низкий риск кровотечений при сравнимой с варфарином эффективности [14]. В объединенном анализе в группе дабигатрана частота больших или клинически значимых кровотечений составила соответственно 5,3% против 8,5% на варфарине (ОР 0,62; 95%ДИ:0,50-0,76), а частота любых геморрагий на дабигатране 16,1% против 22,2% на варфарине соответственно (ОР 0,70; 95%ДИ:0,61-0,79). Два исследования третьей фазы (RE-MEDY и RE-SONATE) [15] были

в течение 3–6 месяцев получали стандартную антикоагулянтную терапию по поводу подтвержденной клинически значимой ТЭЛА. Первичной комбинированной конечной точкой оценки эффективности было сочетание рецидивов симптоматических, подтвержденных инструментально ВТЭО и связанных с ними летальных исходов в течение запланированного периода лечения. В группе больных, получавших варфарин, среднее время нахождение МНО в терапевтическом диапазоне (МНО 2,0–3,0) составило 65,3%. При сходной эффективности для вторичной профилактики осложне-

ний после эпизода ТЭЛА в сравнении с хорошо контролируемым варфарином в группе дабигатрана достоверно реже регистрировались геморрагические осложнения. При оценке результатов оказалось, что рецидив ВТЭО возник у 26 (1,8%) из 1 430 пациентов, получавших дабигатран, и у 18 (1,3%) из 1 426 больных, получавших варфарином. Отношение рисков для дабигатрана составило 1,44 (95%ДИ: 0,78—2,64), что свидетельствует о схожей с варфарином эффективности ($p = 0,01$). Большие кровотечения при приеме дабигатрана отмечены в 13 (0,9%) случаях, а в группе варфарина у 25 пациентов (1,8%) (ОР 0,52; 95%ДИ: 0,27—1,02). То есть прием дабигатрана сопровождался значимо меньшей частотой больших и клинически значимых кровотечений (ОР 0,54; 95%ДИ: 0,41—0,71). Общая частота геморрагических осложнений при приеме дабигатрана составила 19,4% ($n = 277$), а у пациентов, получавших варфарин, 26,2% ($n = 373$) (ОР 0,71; 95%ДИ: 0,61—0,83) $p < 0,001$. RE-SONATE должно было выявить преимущества дабигатрана в сравнении с плацебо при длительной профилактике ВТЭО (ТГВ или ТЭЛА) у пациентов, которые уже прошли 6–18-месячное лечение АВК. В исследовании RE-SONATE рецидив ВТЭО возник у 3 из 681 (0,4%) пациентов, получавших дабигатран, и у 37 из 662 больных (5,6%) из группы плацебо (ОР 0,08; 95%ДИ: 0,02–0,25) при $p = 0,001$. Большие кровотечения были отмечены у 2 (0,3%) пациентов в основной группе и 0 в плацебо. Большие и клинически значимые кровотечения в основной и плацебо-группах составили 36 (5,3%) и 12 (1,8%) соответственно (ОР 2,92; 95%ДИ: 1,52—5,6). По результатам исследований RE-MEDY и RE-SONATE был сделан обоснованный вывод

о том, что дабигатран этексилат эффективен и безопасен при длительной вторичной профилактике ВТЭО, демонстрируя значимо меньший риск геморрагических осложнений в сравнении с варфарином и несколько более высокий – в сравнении с плацебо.

Группа специалистов из Федерального управления США по контролю качества пищевых продуктов, косметических средств и медикаментов (FDA) провела ретроспективное сравнение рисков инсульта, кровотечения и смерти у 118 891 пациента с наиболее частой патологией нарушения ритма сердца – фибрилляцией предсердий, получавших дабигатран (150 мг x 2 раза в сутки) или ривароксабан (20 мг/сутки). Оказалось, что применение дабигатрана сопровождалось значимо более низкой частотой геморрагических осложнений по сравнению с ривароксабаном. В отношении всех других конечных точек исследования (первичных и вторичных) результаты оценки безопасности и эффективности двух препаратов были сопоставимыми или лучшими у пациентов, получавших дабигатран [16]. Вот почему при проведении антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий следует отдавать предпочтение дабигатрану. Безопасность дабигатрана подтверждают и многочисленные данные, полученные в результате других исследований, проведенных в условиях реальной клинической практики [17].

В настоящее время дабигатран разрешен к применению в США, Канаде, Европейском союзе и ряде стран Азии и Латинской Америки с целью профилактики и лечения ВТЭО у различных категорий пациентов.

В заключение следует отметить, что очевидным преимуществом

НОАК в сравнении с АВК служит их фиксированная дозировка (1 или 2 раза в сутки) и предсказуемый, не требующий регулярного мониторинга, антикоагулянтный эффект, мало зависящий как от межлекарственных взаимодействий, так и особенностей диеты. Благодаря короткому периоду максимальной абсорбции в желудочно-кишечном тракте НОАК могут быть использованы без предварительного парентерального введения антикоагулянтов. В тех случаях, когда на фоне длительной антикоагулянтной терапии возникает необходимость в хирургическом, стоматологическом или другом инвазивном вмешательстве прием НОАК может быть приостановлен или возобновлен без обязательной «bridge»-терапии НФГ или НМГ. НОАК снижают врачебную нагрузку и стоимость контроля за проведением антикоагулянтной терапии, а также обеспечивают более высокую приверженность пациентов к проводимому лечению. Поскольку почечный путь выведения в разной степени выраженности присутствует у всех НОАК, использование последних у пациентов с клинически значимой почечной недостаточностью может иметь ограничения. Кроме того, из-за возможного увеличения риска кровотечений в случае приема других антитромботических или антиагрегантных препаратов их использование в сочетании с НОАК противопоказано. Таким образом, высокая частота рецидивирующих ВТЭО, а также обусловленные ими осложнения и летальные исходы определяет необходимость адекватной антикоагулянтной терапии, от безопасности и комфортности которой зависит приверженность пациента. В современных условиях для вторичной, особенно длительной, профилактики ВТЭО традиционное использование АВК, в силу

их известных фармакологических особенностей и высокого риска геморрагических осложнений, не является оптимальным. В этой связи огромный клинический интерес представляют НОАК, и прежде всего блокаторы конечного

этапа коагуляционного каскада – образования тромба, единственным представителем которых на сегодняшний день является прямой ингибитор тромбина – дабигатран этексилат, который в фиксированной дозе (150 мг x 2 раза

в сутки), удобной для пациента, обеспечивает специфический и предсказуемый терапевтический эффект, не требующий рутинного лабораторного мониторинга.



ИСТОЧНИКИ

1. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*, 2007, 147: 766-774.
2. Agnelli G, Becattini C. Treatment of DVT: How long is enough and how do you predict recurrence. *J Thromb Thrombolysis*, 2008, 25: 37-44.
3. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29: 298-310.
4. Schulman S. Extension of anticoagulation after venous thromboembolism. Risk factors influencing the decision. *Hamostaseologie*, 2008, 28: 110-119.
5. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med*, 2008, 149: 481-490.
6. Eichinger S., Heinze G., Jandeck L.M., Kyrle P.A. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation*, 2010, 121 (14): 1630—1636.
7. Tosetto A., Iorio A., Marcucci M., Baglin T., Cushman M., Eichinger S., Palareti G., Poli D., Tait R.C., Douketis J. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thrombol Haemost*, 2012, 10 (6): 1019—1025.
8. Siragusa S., Malato A., Anastasio R., et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood*, 2008, 112: 511-515.
9. Kearon C., Akl E., Ornelas J. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report Chest. 2016, 149 (2): 315-352.
10. Wittkowsky AK. New oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Thrombolysis*, 2010, 29: 182-191.
11. RuTz-GimTnez N, Su3rez C, Gonz3lez R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*, 2008, 100: 26-31.
12. Laux V, Perzborn E, Heitmeier S, et al. Direct inhibitors of coagulation proteins — the end of the heparin and low-molecular-weight heparin era for anticoagulant therapy? *Thromb Haemost*, 2009, 102: 892-899.
13. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood*. 2010;115:15-20.
14. Schulman S., Kakkar A., Goldhaber S. et al. for the RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of Acute Venous Thromboembolism With Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation*, 2014, 129: 764-772.
15. Schulman S., Kearon C., Kakkar A., et al. for the RE-MEDY and the RE-SONATE Trials Investigators. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, 21: 709-718.
16. Graham DJ. et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med. Published online 3 October 2016*. doi:10.1001/jamainternmed.2016.5954.
17. Parks A.L and Redberg R.F. Editor's Note: Comparing Non-Vitamin K Oral Anticoagulants: Where We Are Now. *JAMA Intern Med. Published online 3 October 2016*. doi:10.1001/jamainternmed.2016.6429.