Горбунова Е. В., Дуванова С. П., Филимонов К. М., Мамчур С. Е., Макаров С. А.
ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДУЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМ ВЫБОРЕ АНТИКОАГУЛЯНТА

Цель	Оценить эффективность модуля принятия решений в выборе перорального антикоагулянта у пациентов с фибрилляцией предсердий.
Материал и методы	Обследованы 638 больных с фибрилляцией предсердий в возрасте $68,2 \pm 4,5$ года. Использовались шкалы CHA ₂ DS ₂ -VASc, HAS-BLED, 2MACE, калькулятор клиренса креатинина и опросник Мориски–Грина.
Результаты	У 311 (48,75%) пациентов регистрировалась пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, персистирующая – у 138 (21,6%), длительно персистирующая – у 44 (6,9%), постоянная – у 145 (22,7%) больных. Средняя оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc составила 4,82 балла, по шкале HAS-BLED – 2,9 балла и 2MACE – 2,28 балла, приверженность к лечению – 3,52 балла. Ривароксабан принимали 172 (26,9%) пациента, апиксабан – 166 (26%), дабигатран – 84 (13,2%), варфарин – 210 (32,9%), ацетилсалициловую кислоту – 6 (1%).
Заключение	Разработанный модуль принятия решений основан на научном обосновании персонализированного выбора перорального антикоагулянта, способствует актуализации знаний по основным вопросам назначения.
Ключевые слова	Персонализированный выбор антикоагулянта; фибрилляция предсердий; алгоритм
Для цитирования	Gorbunova E.V., Duvanova S.P., Filimonov K.M., Mamchur S.E., Makarov S.A. Efficiency of the Decision-Making Module in the Personalized Choice of an Anticoagulant. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(3):18–22. [Russian: Горбунова Е.В., Дуванова С.П., Филимонов К.М., Мамчур С.Е., Макаров С.А. Эффективность модуля принятия решений в персонализированном выборе антикоагулянта. <i>Кардиология</i> . 2021;61(3):18–22].
Автор для переписки	Горбунова Елена Владимировна. E-mail: e.v.gorbunova@yandex.ru

Введение

В настоящее время при лечении больных с фибрилляцией предсердий (ФП) в арсенале врача имеется несколько пероральных антикоагулянтов. Правильный выбор антикоагулянта позволяет избежать нежелательных явлений и улучшить прогноз. Антикоагулянты могут вызвать геморрагические осложнения, а при недостаточной дозировке имеется высокий риск развития тромботических осложнений. Если для антагониста витамина К – АВК (варфарина) требуются контроль международного нормализованного отношения (МНО) и строгий учет особенностей пищевого и лекарственного взаимодействия [1], то для прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) не обязателен контроль показателей свертываемости крови. Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) и опыт клинической практики диктуют приоритетность назначения ПОАК [2].

В рамках реализации гранта Российского кардиологического общества кардиологами Кузбасского научного общества разработан модуль принятия решений «Персонализированный выбор антикоагулянта при фибрилляции предсердий», который представляет собой программу ЭВМ, основанную на алгоритме выбора ПОАК при ФП с учетом клинических рекомендаций, стандартов и ин-

струкций по применению антикоагулянта (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Персонализированный выбор антикоагулянта при фибрилляции предсердий» № 2019662306 от 20.09.2019). Внесенная в электронную амбулаторную карту врачом информация учитывается в выборе антикоагулянта при формировании регистра больных с ФП (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Электронный регистр пациентов с фибрилляцией предсердий» № 2019662305 от 20.09.2019).

Цель исследования

Оценить эффективность модуля «Персонализированный выбор антикоагулянта при фибрилляции предсердий» при анализе соответствия рекомендуемого и самостоятельно назначенного кардиологом антикоагулянта.

Материал и методы

С июля 2019 г. по март 2020 г. в исследовании приняли участие 638 человек, включенных в регистр больных с ФП. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, соответствовало Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием

человека». Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Алгоритм выбора антикоагулянта основан на рекомендациях Европейского общества кардиологов и инструкции по применению антикоагулянтов. В новых рекомендациях по ведению пациентов с ФП Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов приводится принцип – сначала надо подтвердить аритмию, охарактеризовать ФП, затем назначить антикоагулянтную терапию, проводить контроль симптомов и лечение сопутствующей патологии [3].

Алгоритм профилактики инсульта и тромбозов включает несколько шагов. Пациентам с механическими протезами и умеренным и тяжелым митральным стенозом назначается варфарин. В других случаях сначала выявляются пациенты с низким риском развития инсульта, им не назначается антикоагулянтная и антитромботическая терапия. Затем оценивается возможность профилактики инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, по числу баллов определяется класс показаний к назначению ПОАК или АВК при соблюдении времени терапевтического диапазона выше 70%.

Непременным условием является коррекция модифицируемых факторов риска кровотечений по шкале HAS-BLED, которую в модуле принятия решений учитывали при формировании заключения кардиолога. В алгоритме использован калькулятор расчета клиренса креатинина, в прогнозировании риска развития коронарных осложнений применяли шкалу 2MACE. Приверженность к терапии оценивали с помощью опросника Мориски–Грина.

При качественном анализе соотношения антикоагулянтов, рекомендуемых программой ЭВМ и реально назначенных врачами на амбулаторном приеме, строили таблицы сопряженности с последующим применением критерия хи-квадрат Пирсона. Критическим уровнем статистической значимости принимали 0,05. Применяли стандартный пакет программ Statistica v. 8.0.

Результаты

В исследовании на базе поликлиники кардиологического диспансера с июля 2019 г. по март 2020 г. приняли участие 638 человек (из них 56,7% женщин), внесенных в регистр больных с ФП, в возрасте 68,2±4,5 года. У 311 (48,75%) пациентов регистрировалась пароксизмальная форма ФП, персистирующая – у 138 (21,6%), постоянная – у 145 (22,7%) больных. Средняя оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 4,82 балла, HAS-BLED – 2,9 балла, 2MACE – 2,28 балла, приверженность к лечению – 3,52 балла.

Признаки хронической сердечной недостаточности регистрировали по классификации NYHA: функциональный класс (ФК) I у 56 (8,8%) пациентов,

ФК II – у 451 (70,7%), ФК III – у 120 (18,8%) и ФК IV – у 11 (1,72%). Гипертоническая болезнь отмечалась у 588 (92,2%) больных, из них стадия II – у 147 (23,04%), стадия III – у 434 (68%). Данные о перенесенном ишемическом инсульте имелись у 64 (10%) пациентов, заболевании периферических артерий – у 44 (6,9%), сахарном диабете (СД) – у 103 (16,14%). Злокачественные новообразования диагностировались в 23 (3,6%) случаях. Основной причиной ФП была ишемическая болезнь сердца (48,1%), при этом инфаркт миокарда в анамнезе отмечался у 22,47% больных. Среди обследуемых у 27 (8,8%) выполнено коронарное шунтирование, у 64 (20,8%) – чрескожное коронарное вмешательство со стентированием.

В настоящем исследовании был проведен анализ фактически назначенной антикоагулянтной терапии и рассчитанной терапии при использовании персонализированного подхода. Ривароксабан принимали 172 (26,9%) пациента, апиксабан – 166 (26%), дабигатран – 84 (13,2%), варфарин – 210 (32,9%) больных, 6 (1%) пациентов использовали в лечении ацетилсалициловую кислоту.

На основании разработанного нами алгоритма следовало рекомендовать прием ривароксабана в 2 раза чаще ($p=0,0002$), реже на 10% назначать апиксабан ($p=0,0771$), уменьшить на 15% ($p=0,0150$) прием варфарина (рекомендовать его больным с протезированными клапанами сердца и митральным стенозом средней и тяжелой степени) и не назначать при ФП ацетилсалициловую кислоту.

Обсуждение

Подводя итог изложенному, следует отметить, что назначение ривароксабана среди ПОАК является приоритетным по ряду причин. Прежде всего это связано с тем, что распространенность ФП увеличивается с возрастом [4]. Следует признать, что возраст является одним из важных факторов развития острых сосудистых катастроф: чем старше возраст больного, тем больше риск. В возрасте 80–90 лет каждый четвертый пациент может перенести инсульт, если не получает лечение [5]. Кроме того, возраст старше 65 лет, являясь одновременно фактором риска развития ишемических и геморрагических осложнений, в большей степени повышает риск развития кардиоэмболических осложнений, что нашло подтверждение в общепринятых шкалах оценки риска у пациентов с ФП [3].

В исследовании ROCKET AF было показано, что применение ривароксабана по сравнению с варфарином в популяции пожилых пациентов с ФП (средний возраст 73 года) сопровождалось снижением риска развития кардиоэмболических осложнений с одновременным снижением риска наиболее тяжелых геморрагических осложнений, включая фатальные кровотечения [6]. Положительные эффекты, связанные с применением ривароксабана в популяциях пожилых пациентов из ис-

следования ROCKET AF, были подтверждены и в исследованиях реальной клинической практики, в которые включались пациенты еще более пожилого возраста. Так, в программе PREFER in AF, в которой приняли участие пациенты в среднем возрасте 80 лет, применение ривароксабана приводило к снижению общего числа осложнений (ишемических и геморрагических) на 42% [7]. По данным исследования SAFIR AC [8], в популяции пациентов гериатрических практик Франции (средний возраст 86 лет) было показано, что ривароксабан статистически значимо снижал риск тяжелых кровотечений в сравнении с варфарином, в том числе внутричерепных.

Известные факторы риска кровотечения во время лечения антикоагулянтами во многом аналогичны факторам, способствующим возникновению тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. По данным Шведского когортного исследования, в котором приняли участие более 150 тыс. пациентов с ФП, при терапии ПОАК основной конечной точкой была чистая польза, определяемая как количество предотвращенных ишемических инсультов с помощью антикоагулянтов за вычетом количества избыточных внутричерепных кровотечений [9].

Риск развития тромбоэмболических осложнений всегда выше, чем риск кровотечений, у пациентов с ФП, даже при высоких балльных оценках по шкале HAS-BLED. При этом высокий риск развития геморрагических осложнений не должен быть основанием для воздержания от назначения ПОАК, поскольку совокупная клиническая польза от их применения выше у пациентов именно с высоким риском развития геморрагических осложнений [3].

При высоком риске кровотечений с целью профилактики геморрагических осложнений проводится коррекция модифицируемых факторов риска и более частое последующее наблюдение. К модифицируемым факторам относятся артериальная гипертензия/повышение систолического артериального давления, прием сопутствующей антиагрегантной терапии и нестероидных противовоспалительных препаратов, злоупотребление алкоголем, «переходная» терапия гепарином, опасные хобби/виды деятельности, лабильное МНО [3].

Согласно последним рекомендациям от 2020 г., лечение пациентов с ФП – это не только профилактика инсульта, но также комплексная защита пациента, включающая, помимо назначения антикоагулянтов, управление факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений, коррекцию образа жизни, повышение приверженности пациентов к лечению. Большое внимание уделяется сопутствующим заболеваниям, а именно, СД – одному из самых частых сопутствующих заболеваний при ФП. Данные популяционных исследований демонстрируют, что СД является независимым фактором риска развития ФП [10]. У пациентов с СД и ФП значительно выше риск

развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин, чем у пациентов без СД. Именно у пациентов с СД и ФП хуже прогноз: на 61% выше риск смерти от любых причин, на 77% – смерти от сердечно-сосудистых причин, на 68% чаще прогрессирует хроническая сердечная недостаточность и развивается инсульт [11].

Сочетание высокого риска инсульта и хронической болезни почек способствует увеличению риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений и инсульта. Применение ривароксабана у пациентов при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин сопровождалось гораздо большей безопасностью в сравнении с варфарином при сопоставимой эффективности. Особенно значимым являлось снижение на 61% риска фатальных кровотечений при терапии ривароксабаном [12].

Высокий потенциал применения ривароксабана в дозировке 15 мг в день у пациентов с ФП подтвержден в нескольких исследованиях реальной клинической практики, в которых на фоне приема ПОАК отмечался более низкий риск развития острого повреждения почек и терминальной стадии почечной недостаточности [13, 14].

Определение клиренса креатинина по Кокрофту–Голту при назначении ПОАК является обязательным. В нашем алгоритме для удобства применяется калькулятор для расчета клиренса креатинина. При подборе дозы ривароксабана учитывается только клиренс креатинина, не требуется анализ таких факторов, как возраст пациента и масса тела.

В алгоритме выбора антикоагулянта для оценки риска развития тяжелых коронарных осложнений у больных с ФП применялась шкала 2MACE, разработанная в 2016 г. D. Pastori и соавт. [15], в которой при стратификации риска присваивалось 2 балла при метаболическом синдроме и возрасте ≥ 75 лет; по одному баллу – при инфаркте миокарда/реваскуляризации, застойной сердечной недостаточности (фракция выброса $\leq 40\%$), тромбоэмболии (инсульт/транзиторная ишемическая атака). При сумме баллов 3 и более риск развития тяжелого коронарного осложнения возрастал почти в 4 раза по сравнению с меньшим числом баллов.

Мета-анализ 28 РКИ показал, что риск развития инфаркта миокарда на фоне терапии ривароксабаном снижается на 22% и увеличивается на 30% при приеме дабигатрана [16]. Следовательно, с уверенностью можно утверждать, что наличие данных о снижении риска сосудистых катастроф является критерием выбора ПОАК [17, 18].

Не менее важная задача для практикующего врача – повышение приверженности к лечению и профилактика когнитивного дефицита у пациентов с ФП [3]. В ряде исследований было показано, что ФП вследствие нарушения гемодинамики на 40–60% способствует повышению риска развития когнитивных нарушений [19–22].

Среди механизмов развития когнитивного дефицита на фоне ФП самыми главными являются микроэмболия

и гипоперфузия головного мозга [23]. Данные исследований показывают, что применение ПОАК может сопровождаться снижением риска развития когнитивного дефицита у пациентов с ФП даже в случаях низкого риска инсульта, не требующего антикоагулянтной терапии. В то же время у пациентов, принимающих АВК, низкое время в целевом диапазоне МНО либо супратерапевтические показатели МНО связаны с повышенным риском развития деменции. Терапия ПОАК имеет преимущество перед АВК в плане профилактики когнитивного дефицита, который, в свою очередь, снижает приверженность к лечению [24].

Результаты общенационального исследования, проведенного в Нидерландах, свидетельствовали, что в течение 4 лет наблюдения чуть более 25% пациентов прекратили прием ПОАК, и преждевременная отмена антикоагулянтной терапии сопровождалась повышением риска развития инсульта почти на 50% и смерти более чем в 2 раза [3]. В то же время однократный прием ривароксана сопровождался меньшей вероятностью преждевременной отмены препарата в сравнении с прямыми антикоагулянтами с двукратным режимом дозирования [25].

Данный факт подтверждает известное исследование повседневной клинической практики XANTUS Pooled, в котором к окончанию года терапии 77% пациентов продолжали принимать препарат, и примерно такое же число пациентов были удовлетворены результатами лечения [2, 26].

Ривароксан имеет удобную календарную упаковку, однократный режим дозирования, непосредственно перед приемом пищи таблетка может быть измельчена и смешана с водой или жидкой пищей [27].

В исследовании рассматривалось взаимодействие ПОАК с лекарственными препаратами. У ривароксана отсутствует взаимодействие с амиодароном, верапамилом и хинидином, что в значительной степени обуславливает его преимущество по сравнению с другими ПОАК [28].

Заключение

Разработанный персонализированный подход к подбору антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий основан на алгоритме комплексного принятия решений с учетом клинических рекомендаций, оценки риска развития тромботических и геморрагических осложнений, коронарных событий, подсчета клиренса креатинина, особенностей лекарственного взаимодействия и оценки приверженности к лечению.

Модуль принятия решений «Персонализированный выбор антикоагулянта при фибрилляции предсердий» направлен на оптимизацию работы врача, позволяет осуществлять анализ качества оказания специализированной медицинской помощи, как по каждому отдельно пациенту, так и у всех внесенных в регистр больных. Анализ регистра позволяет получить информацию о количестве пациентов с тахикардией, принимающих тот или иной антикоагулянт, оценить реальность и предложить пути к улучшению прогноза жизни. Обосновывает рекомендации по первичной и вторичной профилактике острых тромботических событий при минимизации числа геморрагических осложнений.

Разработанный модуль принятия решений может быть использован врачами других специальностей, принимающими участие в назначении антикоагулянтов. Анализ регистра больных с фибрилляцией предсердий позволяет оценить эффективность оказания медицинской помощи как в одном медицинском учреждении, так и во всем регионе, помогает разработать мероприятия по профилактике осложнений антикоагулянтной терапии, улучшает качество и прогноз жизни пациентов с фибрилляцией предсердий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 29.12.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gorbunova E.V., Odarenko Yu.N., Mamchur S.E., Kudryavtseva N.G., Salahov R.R. Improving efficiency and safety of anticoagulation therapy in patients with prosthetic heart valves. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;4:26–33. [Russian: Горбунова Е.В., Одаренко Ю.Н., Мамчур С.Е., Кудрявцева Н.Г., Салахов Р.Р. Повышение эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с протезами клапанов сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;4:26–33]
- Camm A, Coleman C, Larsen T, Nielsen P, Tamayo C. Understanding the Value of Real-World Evidence: Focus on Stroke Prevention in Atrial Fibrillation with Rivaroxaban. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018;118(S 01):S45–60. DOI: 10.1055/s-0038-1635084
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation: Relationships Among Clinical Features, Epidemiology, and Mechanisms. *Circulation Research*. 2014;114(9):1453–68. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–8. DOI: 10.1161/01.STR.22.8.983
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
- Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey J-Y, Schilling RJ et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *EP Europace*. 2014;16(1):6–14. DOI: 10.1093/europace/eut263
- Hanon O, Jeandel C, Jouanny P, Paccalin M, Puisieux F, Krolak-Salmont P et al. Anticoagulant treatment in elderly patients with atrial fibrillation: position paper. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*. 2019;17(4):341–55. DOI: 10.1684/pnv.2019.0834

9. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Net Clinical Benefit of Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: A Report From the Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study. *Circulation*. 2012;125(19):2298–307. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079
10. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840–4. DOI: 10.1001/jama.1994.03510350050036
11. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *European Heart Journal*. 2009;30(9):1128–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp055
12. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European Heart Journal*. 2011;32(19):2387–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp342
13. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke A-K et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(9):1078–83. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.04.013
14. Bonnemeyer H, Huelsebeck M, Kloss S. Comparative effectiveness of rivaroxaban versus a vitamin K antagonist in patients with renal impairment treated for non-valvular atrial fibrillation in Germany – A retrospective cohort study. *IJC Heart & Vasculture*. 2019;23:100367. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.100367
15. Pastori D, Farcomeni A, Poli D, Antonucci E, Angelico F, Del Ben M et al. Cardiovascular risk stratification in patients with non-valvular atrial fibrillation: the 2MACE score. *Internal and Emergency Medicine*. 2016;11(2):199–204. DOI: 10.1007/s11739-015-1326-1
16. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592
17. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;78(4):707–17. DOI: 10.1111/bcp.12376
18. Tornay A, Kehl D, D'Ascenzo F, Komócsi A. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Long-Term Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2016;58(5):483–94. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.12.001
19. Sabatini T, Frisoni GB, Barbisoni P, Bellelli G, Rozzini R, Trabucchi M. Atrial Fibrillation and Cognitive Disorders in Older People. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(4):387–90. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb04695.x
20. Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;76(10):914–22. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820f2e38
21. Kokkinidis DG, Zareifopoulos N, Theochari CA, Arfaras-Melainis A, Papanastasiou CA, Uppal D et al. Association Between Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment in Individuals With Prior Stroke: A Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis. *Stroke*. 2020;51(6):1662–6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027815
22. Rivard L, Khairy P. Mechanisms, Clinical Significance, and Prevention of Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(12):1556–64. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.09.024
23. Hui DS, Morley JE, Mikolajczak PC, Lee R. Atrial fibrillation: A major risk factor for cognitive decline. *American Heart Journal*. 2015;169(4):448–56. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.12.015
24. Mongkhon P, Naser AY, Fanning L, Tse G, Lau WCY, Wong ICK et al. Oral anticoagulants and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019;96:1–9. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.10.025
25. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention for Newly Diagnosed and Treatment-Naive Atrial Fibrillation Patients: An Update Using 2013–2014 Data. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2017;23(9):958–67. DOI: 10.18553/jmcp.2017.23.9.958
26. Kirchhof P, Radaideh G, Kim Y-H, Lanis F, Haas S, Amarencu P et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(2):141–53. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.058
27. Zedler BK, Kakad P, Colilla S, Murrelle L, Shah NR. Does Packaging with a Calendar Feature Improve Adherence to Self-Administered Medication for Long-Term Use? A Systematic Review. *Clinical Therapeutics*. 2011;33(1):62–73. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.02.003
28. Lau WCY, Douglas IJ, Wong ICK, Smeeth L, Lip GYH, Leung WK et al. Thromboembolic, bleeding, and mortality risks among patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with dual antiplatelet therapy versus oral anticoagulants: A population-based study. *Heart Rhythm*. 2020;17(1):33–40. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.07.034