

TỔNG QUAN VỀ CÁC THUỐC CHỐNG ĐÔNG ĐIỀU TRỊ HUYẾT KHỐI THỂ HỆ MỚI

NGUYỄN ĐỨC LONG¹, NGUYỄN SƠN TÙNG¹, LƯƠNG VĂN CHƯƠNG¹,
NGUYỄN BÁ THẮNG¹, NGUYỄN HỒNG TUYÊN¹

¹ Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn, Số 12 Chu Văn An, Ba Đình, Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: **Nguyễn Đức Long**

Email: duclongtimmach@gmail.com

Ngày nhận bài báo: 12/04/2024

Ngày nhận phản biện khoa học: 17/05/2024

Ngày duyệt đăng: 24/05/2024

Tóm tắt: Trong việc điều trị bệnh nhân có nguy cơ hình thành cục máu đông, thuốc chống đông đường uống đóng vai trò quan trọng. Tuy nhiên, lựa chọn giữa hai nhóm chính - thuốc đối kháng vitamin K (VKA) và thuốc chống đông đường uống thế hệ mới (NOAC) - mang đến nhiều vấn đề liên quan đến nguy cơ chảy máu và các biến chứng. Nhóm thuốc NOAC có nguy cơ chảy máu tổng thể thấp hơn VKA, song nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa lại cao hơn, đặc biệt là xuất huyết tiêu hóa. Biến chứng chảy máu tiêu hóa có thể ở mức 2-3% hàng năm ở người sử dụng NOAC, do vậy cần phải có nhiều hiểu biết, minh chứng khoa học để có biện pháp quản lý và dự phòng. Nghiên cứu tổng quan về NOAC rất quan trọng, nhằm đảm bảo an toàn và hiệu quả trong điều trị các bệnh lý liên quan đến hình thành cục máu đông.

Từ khóa: đông cầm máu, huyết khối, thuốc chống đông

OVERVIEW OF NOVEL ORAL ANTICOAGULANTS IN THROMBOEMBOLISM TREATMENT

Summary: Oral anticoagulants play a crucial role in the treatment of patients at risk of thromboembolism. However, choosing between the two main classes—vitamin K antagonists (VKAs) and novel oral anticoagulants (NOACs)—raises concerns related to bleeding risks and complications. NOACs are generally associated with a lower overall bleeding risk compared to VKAs, but they present a higher risk of gastrointestinal bleeding, particularly in the form of gastrointestinal hemorrhage. The incidence of gastrointestinal bleeding can range from 2-3% annually among NOAC users, highlighting the need for a deep understanding and scientific evidence to guide management and prevention strategies. Comprehensive research on NOACs is essential to ensure safety and efficacy in the treatment of thromboembolic disorders.

Keywords: hemostasis, thrombosis, anticoagulants.

1. THUỐC CHỐNG ĐÔNG ĐƯỜNG UỐNG THỂ HỆ MÔI

Thuốc chống đông mới (NOAC-New oral anti-coagulant), hay còn gọi là thuốc chống đông đường uống trực tiếp (DOAC-Direct oral anti-coagulant) là một nhóm thuốc mới được FDA (Food and Drug Administration-Cơ quan quản lý thực phẩm và thuốc Hoa Kỳ) cấp phép và lưu hành trên thị trường Mỹ bao gồm Dabigatran (2010), Rivaroxaban (2011), Apixaban (2012) và Edoxaban (2015).

1.1. Cơ chế tác dụng

Ức chế trực tiếp thrombin: là cơ chế của hoạt chất Dabigatran (cùng các dẫn chất acyl glucuronide). Dabigatran ức chế trực tiếp, theo cơ chế cạnh tranh và có thể đảo nghịch, tại thụ thể trên phân tử thrombin, dẫn tới ức chế sự chuyển hoá fibrinogen thành fibrin (do thrombin

xúc tác), làm ngăn sự hình thành huyết khối. Dabigatran làm kéo dài chỉ số thời gian thromboplastin một phần hoạt hoá (aPTT - activated partial thromboplastin time) tuy giá trị này sẽ chạm ngưỡng nhất định khi nồng độ thuốc trong máu tăng. Ảnh hưởng của thuốc tới giá trị mức độ hình thành của cục máu đông (INR - International normalized ratio) là không ổn định.

Ức chế yếu tố Xa, dẫn tới ức chế kết tập tiểu cầu thông qua giảm sự tạo thành thrombin, ngăn chặn sự hình thành huyết khối. Đây là cơ chế của Rivaroxaban, Apixaban và Edoxaban. Các thuốc này ảnh hưởng tới thông số thời gian prothrombin (PT) nhiều hơn aPTT, nhưng chỉ có ảnh hưởng mức độ nhất định. PT không đánh giá được hoạt tính chống đông của các thuốc kể trên.

Nhóm NOAC cho thấy sự vượt trội, hoặc không thua kém, so với các thuốc có từ trước như nhóm kháng vitamin K (wafarin) hoặc heparin phân tử lượng thấp, trong giảm nguy cơ biến chứng huyết khối, trong khi nguy cơ chảy máu là tương đồng hoặc giảm. Đồng thời, việc sử dụng nhóm NOAC không yêu cầu giám sát, theo dõi chặt chẽ, thường xuyên bằng nhóm thuốc chống đông kháng vitamin K, cũng như ít tương tác thuốc-thuốc và thuốc-thức ăn hơn. Các chỉ định chính của nhóm NOAC bao gồm: Dự phòng huyết khối ở bệnh nhân thay khớp hông hoặc thay khớp gối, dự phòng và điều trị đột quỵ, thuyên tắc mạch ở bệnh nhân người lớn rung nhĩ không liên quan tới van tim, dự phòng và điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và huyết khối tắc mạch phổi.

1.2. Dược động học

Bảng 1. Tóm tắt đặc điểm dược động học của các thuốc thuộc nhóm NOAC

Đặc điểm	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Hấp thu	F=6% Đạt đỉnh hoạt tính sau 2 giờ	F=80% Đạt đỉnh tác dụng sau 3 giờ Hấp thu chủ yếu tại dạ dày	F=50% Không bị thức ăn ảnh hưởng	F=62% Không bị thức ăn ảnh hưởng
Phân bố	Gắn với protein huyết tương 35%	Gắn với protein huyết tương 95%	Thời gian đạt nồng độ đỉnh T _{max} = 1-3 giờ Gắn với protein huyết tương 87%	Thời gian đạt nồng độ đỉnh T _{max} = 1-2 giờ Gắn với protein huyết tương 55%
Chuyển hoá	t _{1/2} =12-14 giờ	t _{1/2} =7-11 giờ Chuyển hoá bởi CYP3A4	t _{1/2} =12 giờ Chuyển hoá bởi CYP3A4	t _{1/2} =10-14 giờ Ít chuyển hoá tại gan

Đặc điểm	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Thải trừ	80% qua thận (không đổi)	1/3 thải qua thận (không đổi) Chất chuyển hoá thải qua nước tiểu và phân	27% thải trừ qua thận (không đổi) Chất chuyển hoá thải qua nước tiểu và phân	50% thải trừ qua thận (không đổi)
Hoạt tính tương đối (13)*	11.25	1	0.20	1.4
*Hoạt tính tương đối so với Rivaroxaban; dựa trên hằng số ức chế Ki, đại diện cho nồng độ mà tại đó chất ức chế gắn với 50% số thụ thể trong điều kiện không có chất ức chế cạnh tranh				

Các thuốc thuộc nhóm NOAC đều được sử dụng qua đường uống, đặc điểm dược động học của chúng có sự khác nhau nhất định. Dabigatran là thuốc có sinh khả dụng thấp nhất (F=6%), tỷ lệ gắn với protein huyết tương thấp (35%). Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban đều hấp thu tốt qua đường uống với sinh khả dụng cao, cùng với tỷ lệ gắn với protein cao hơn so với nhóm Dabigatran. Apixaban là thuốc có hoạt tính lớn hơn cả khi so sánh với Rivaroxaban và Edoxaban, thể hiện qua giá trị hằng số ức chế phân ly đối với yếu tố Xa (Ki) thấp nhất. Chế độ liều Apixaban 2 lần/ngày có khả năng chống đông tương wafarin, tương đương với trên 90% hoạt lực của chế độ Rivaroxaban 2 lần/ngày.

1.3. Chỉ định và liều dùng

Bảng 2. Liều thông thường của các thuốc thuộc nhóm NOAC và chỉ định chính

Đặc điểm	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Dự phòng	- Dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau phẫu thuật thay khớp gối và khớp háng: 110mg trong ngày đầu; 220mg/ngày 1 lần trong các ngày tiếp theo - Dự phòng tái phát thuyên tắc tĩnh mạch sâu và huyết khối tắc mạch phổi: 150mg b.i.d. - Dự phòng nguy cơ biến cố huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không có bệnh lý van tim 150mg b.i.d.	- Dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau phẫu thuật thay khớp gối và khớp háng: 10mg o.d. - Dự phòng tái phát thuyên tắc tĩnh mạch sâu và huyết khối tắc mạch phổi: 10mg o.d. - Dự phòng nguy cơ biến cố huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không có bệnh lý van tim: 20mg o.d.	- Dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau phẫu thuật thay khớp gối và khớp háng: 2,5mg b.i.d. - Dự phòng tái phát thuyên tắc tĩnh mạch sâu và huyết khối tắc mạch phổi: 2,5mg b.i.d. - Dự phòng nguy cơ biến cố huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không có bệnh lý van tim: 5mg b.i.d.	- Dự phòng nguy cơ biến cố huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không có bệnh lý van tim: 60mg o.d.

Đặc điểm	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Điều trị	Điều trị tái phát thuyên tắc tĩnh mạch sâu và huyết khối tắc mạch phổi: 150mg b.i.d.	Điều trị tái phát thuyên tắc tĩnh mạch sâu và huyết khối tắc mạch phổi: 15mg b.i.d trong 21 ngày, sau đó 20mg o.d.	Điều trị tái phát thuyên tắc tĩnh mạch sâu và huyết khối tắc mạch phổi: 10mg b.i.d trong 7 ngày, sau đó 5mg b.i.d.	Điều trị tái phát thuyên tắc tĩnh mạch sâu và huyết khối tắc mạch phổi: 60mg o.d.
b.i.d = twice (two times) a day = 2 lần/ngày o.d = once (per day) = 1 lần/ngày				

Các thuốc thuộc nhóm NOAC đều có thời gian bán thải ($t_{1/2}$) trong khoảng 12 giờ. Như vậy, nếu thuốc NOAC được kê theo chế độ 2 lần/ngày (mỗi lần cách nhau 12 giờ), liều kế tiếp sẽ được đưa vào thời điểm trùng với thời gian bán thải. Thực tế, khi đưa liều kéo dài, nồng độ đáy sẽ tăng dần, tạo hoạt tính kháng đông liên tục tương tự wafarin. Tuy nhiên, nếu thuốc NOAC được kê 1 lần/ngày, khoảng cách giữa nồng độ đáy và nồng độ đỉnh của thuốc trong máu sẽ cao hơn, hoạt tính chống đông nội sinh yếu còn lại kể cả khi nồng độ thuốc giảm cho phép NOAC có thể được kê với chế độ 1 lần/ngày. Đối với Edoxaban, tỷ lệ chảy máu ở những bệnh nhân được kê chế độ liều 2 lần/ngày cao hơn so với chế độ liều 1 lần/ngày ở cùng mức liều mỗi ngày, do đó, Edoxaban được chấp thuận lưu hành với chế độ liều 1 lần/ngày. Kết quả tương tự cũng được quan sát ở Rivaroxaban. Đối với Apixaban, hiệu quả và độ an toàn của hai chế độ liều 1 lần/ngày và 2 lần/ngày là tương đương, do đó, Apixaban được kê 2 lần/ngày. Trong trường hợp Dabigatran là một thuốc ức chế trực tiếp thrombin, cần thiết phải kê đơn 2 lần/ngày do hiệu quả của chế độ liều 1 lần/ngày không đạt mức yêu cầu. Liều khuyến cáo theo chức năng gan thận được mô tả ở bảng dưới đây.

Bảng 3. Liều khuyến cáo theo chức năng gan thận của các thuốc thuộc nhóm NOAC

Đặc điểm		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Độ thanh thải creatinin (CrCl) (ml/phút)	< 15	Chống chỉ định	Không khuyến cáo sử dụng		
	≤ 29	Chống chỉ định	2,5mg b.i.d	30mg o.d cho tất cả chỉ định	15mg o.d
	30-50	75mg b.i.d	Yêu cầu hiệu chỉnh liều (2,5mg b.i.d) cho một số chỉ định		
	51-80	Không cần hiệu chỉnh liều		Không cần hiệu chỉnh liều	
	>80	Không cần hiệu chỉnh liều		Không cần hiệu chỉnh liều Giảm liều ở bệnh nhân rung nhĩ không có bệnh lý van có CrCl>95ml/phút	Không cần hiệu chỉnh liều

Đặc điểm		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Điểm Child-Pugh	A	Không cần hiệu chỉnh liều	Không phải giảm liều cho bệnh nhân xơ gan nhẹ		
	B		Không cần hiệu chỉnh liều	Không khuyến cáo cho bệnh nhân xơ gan vừa tới nặng	Không khuyến cáo cho bệnh nhân xơ gan vừa tới nặng hoặc bệnh nhân có bệnh lý gan gắn liền với rối loạn đông máu
	C		Không khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân xơ gan nặng		

Các thuốc thuộc nhóm NOAC đều được hướng dẫn điều chỉnh liều theo chức năng thận của bệnh nhân trong tờ thông tin hướng dẫn sử dụng. Dabigatran là thuốc được thải nhiều qua thận nhất trong nhóm NOAC với tỷ lệ thải 80% (dưới dạng không đổi), trong khi ba thuốc ức chế yếu tố Xa có độ thanh thải dao động trong khoảng 20-50%. Tất cả các thuốc trong nhóm NOAC đều có chống chỉ định, hoặc không khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) dưới 15ml/phút. Dabigatran là thuốc duy nhất trong nhóm có chống chỉ định cho bệnh nhân có CrCl dưới 30ml/phút. Với những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm (30ml/phút < CrCl < 50ml/phút), liều của các thuốc trong nhóm NOAC đều được khuyến cáo giảm một nửa so với liều thông thường. Edoxaban là thuốc duy nhất trong nhóm NOAC không được khuyến cáo sử dụng trên bệnh nhân rung nhĩ không có bệnh lý van tim có CrCl trên 95ml/phút, do kết quả thử nghiệm lâm sàng ENGAGE AF-TIMI 48 cho thấy đối tượng bệnh nhân này có tỷ lệ mắc biến

cổ đột quy thiếu máu tăng cao hơn so với những bệnh nhân tương tự được điều trị bằng warfarin. Trong trường hợp này, nên đổi sang loại thuốc chống đông khác cho bệnh nhân.

Dabigantran ít thải qua gan, không có khuyến cáo hiệu chỉnh liều Dabigatran cho bệnh nhân xơ gan do các nghiên cứu không cho thấy biến đổi đáng kể về dược động học ở bệnh nhân xơ gan. Các thuốc ức chế yếu tố Xa đều có sự thải trừ nhất định qua gan mật. Tất cả thuốc này đều được khuyến cáo không sử dụng cho bệnh nhân xơ gan từ mức vừa trở lên (Child Pugh B và C) do nguy cơ có những bất thường về đông máu ở những bệnh nhân này, cũng như nguy cơ tăng nồng độ thuốc.

1.4. Thời điểm sử dụng thuốc

Dabigantran có thể được sử dụng cùng hoặc không cùng với bữa ăn. Rivaroxaban có thể được sử dụng hoặc không cùng bữa ăn. Thông thường, Rivaroxaban được khuyến cáo nên uống cùng với bữa ăn để tăng hấp thu, do mức độ hấp thu của Rivaroxaban phụ thuộc vào địa điểm giải phóng thuốc, càng xa dạ dày

thì mức độ hấp thu càng giảm. Đặc điểm hấp thu của Apixaban và Edoxaban đều không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

1.5. Tương tác thuốc

Các thuốc thuộc nhóm NOAC là cơ chất của P-gp và đều gây cảm ứng CYP3A4. Do đó, các thuốc ức chế CYP3A4 và P-gp sẽ làm tăng nồng độ thuốc NOAC, dẫn tới tăng nguy cơ xuất huyết, trong khi các chất cảm ứng CYP3A4 và P-gp làm giảm nồng độ thuốc chống đông, gây tăng nguy cơ hình thành huyết khối và các biến cố tim mạch. Bên cạnh đó, việc sử dụng chung nhóm NOAC với các thuốc chống đông, chống kết tập tiểu cầu khác làm tăng nguy cơ xuất huyết. NOAC có thể có tương tác thuốc với nước ép bưởi. Các thành phần của bưởi và nước ép bưởi, chủ yếu là furanocoumarins, ức chế hoạt động của CYP3A4 và P-gp, có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của NOAC. Dưới đây là bảng tổng hợp một số tương tác thuốc và khuyến cáo.

1.6. Lưu ý

Trong một số trường hợp, NOAC được chỉ định có tác dụng

Bảng 4. Tổng hợp một số tương tác thuốc và khuyến cáo

Thuốc		Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Các chất ức chế mạnh CYP3A4 và P-gp	Ketoconazole, Itraconazole, Ritonavir	Nên sử dụng cách xa vài tiếng Tránh sử dụng chung nếu bệnh nhân có CrCl<50ml/phút, bệnh nhân suy thận nặng	Tránh sử dụng chung. Tránh sử dụng chung với Erythromycin ở bệnh nhân có 15 ≤ CrCl < 80ml/phút trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ	Nếu đang sử dụng liều 5 hoặc 10mg/ngày → Giảm liều 50%. Nếu đang sử dụng liều 2,5mg/ngày: Tránh sử dụng chung	Không cần thiết điều chỉnh liều khi dùng chung
	Clarithromycin		Không cần thiết điều chỉnh liều khi dùng chung		
Các chất cảm ứng mạnh CYP3A4 và P-gp (Rifampin, Carbamazepine)		Không khuyến cáo sử dụng chung			

kém hiệu quả hơn so với wafarin như ở bệnh nhân xuất huyết nội sọ sau chấn thương sọ não. Việc sử dụng NOAC thường có nguy cơ chảy máu cao và có thể gây bất lợi cho các chấn thương sọ não, tăng nguy cơ xuất huyết nội sọ, can thiệp phẫu thuật thần kinh và tử vong sau chấn thương sọ não mức độ nhẹ và trung bình.

2. KẾT LUẬN

Nghiên cứu về các vấn đề liên quan đến sự lựa chọn giữa thuốc chống đông máu đường uống rất quan trọng để cung cấp kiến thức cho các nhà lâm sàng. Các nghiên cứu cho thấy mặc dù thuốc chống đông điều trị huyết khối thể hệ mới có nguy cơ chảy máu tổng thể thấp hơn, nhưng

nguy cơ chảy máu đường tiêu hoá lại cao hơn, đặc biệt là xuất huyết tiêu hoá trên hoặc dưới. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc nghiên cứu, đánh giá và quản lý nguy cơ chảy máu khi sử dụng nhóm thuốc này, để đảm bảo an toàn và hiệu quả trong điều trị các bệnh lý liên quan đến hình thành cục máu đông.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. M. R. Patel, K. W. Mahaffey, J. Garg, G. Pan, D. E. Singer, W. Hacke, et al. (2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91.

2. S. J. Connolly, M. D. Ezekowitz, S. Yusuf, J. Eikelboom, J. Oldgren, A. Parekh, et al (2009). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51.

3. Phạm Thị Minh Đức (2011). Sinh lý học. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

4. Hồ Huỳnh Quang Trí (2016). Điều trị chống đông. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 2016;12(3).

5. A. Chen, E. Stecker, A. Warden B. (2020). Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. J Am Heart Assoc. 2020;9(13):e017559.

6. **A. Kapoor, A. Ellis, N. Shaffer, J. Gurwitz, A. Chandramohan, J. Saulino, et al. (2017).** Comparative effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis options for the patient undergoing total hip and knee replacement: a network meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):284-94.
7. **M. Ieko, S. Naitoh, M. Yoshida, N. Takahashi (2016).** Profiles of direct oral anticoagulants and clinical usage-dosage and dose regimen differences. *J Intensive Care.* 2016;4:19.
8. **P. M. Mannucci, M. Franchini (2011).** Old and new anticoagulant drugs: a minireview. *Ann Med.* 2011;43(2):116-23.
9. **L. Q. Guo, Y. Yamazoe (2004).** Inhibition of cytochrome P450 by furanocoumarins in grapefruit juice and herbal medicines. *Acta Pharmacol Sin.* 2004;25(2):129-36.
10. **G. Grześk, D. Rogowicz, Ł. Wołowicz, A. Ratajczak, W. Gilewski, M. Chudzińska, et al (2021).** The Clinical Significance of Drug-Food Interactions of Direct Oral Anticoagulants. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16).
11. **H. J. Oh, K. H. Ryu, B. J. Park, B. H. Yoon (2021).** The risk of gastrointestinal hemorrhage with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(11):e25216.
12. **Y. Numasawa, S. Kohsaka, I. Ueda, H. Miyata, M. Sawano, A. Kawamura, et al (2017).** Incidence and predictors of bleeding complications after percutaneous coronary intervention. *J Cardiol.* 2017;69(1):272-9
13. **Nguyễn Quốc Linh Nguyễn Anh Tuấn (2023).** Một số biến chứng khi sử dụng Heparin trên bệnh nhân thực hiện kỹ thuật tim phổi nhân tạo. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2023;524(3).
14. **O. Ben-Yehuda, B. Redfors (2016).** Validation of the Bleeding Academic Research Consortium Bleeding Definition: Towards a Standardized Bleeding Score. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(18):2145-7.
15. **Thái Doãn Kỳ Nguyễn Đức Ninh, Nguyễn Hải Ghi, Nguyễn Ngọc Quang (2021).** Đặc điểm lâm sàng và hình ảnh nội soi chảy máu tiêu hóa do loét dạ dày tá tràng ở bệnh nhân có dùng thuốc chống huyết khối. *Tạp chí Y dược lâm sàng* 108. 2021;16(5).
16. **A. R. Choe, C. M. Moon, C. H. Tae, J. Chun, K. B. Bang, Y. J. Lee, et al. (2021).** Characteristics, Location, and Clinical Outcomes of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking New Oral Anticoagulants Compared to Vitamin K Antagonists. *J Clin Med.* 2021;10(12).
17. **J. P. Bassand, S. Virdone, M. Badoz, F. W. A. Verheugt, A. J. Camm, F. Cools, et al. (2021).** Bleeding and related mortality with NOACs and VKAs in newly diagnosed atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF registry. *Blood Adv.* 2021;5(4):1081-91.
18. **S. Pannach, J. Goetze, S. Marten, T. Schreier, L. Tittl, J. Beyer-Westendorf (2017).** Management and outcome of gastrointestinal bleeding in patients taking oral anticoagulants or antiplatelet drugs. *J Gastroenterol.* 2017;52(12):1211-20.
19. **Karateev A. Moroz E., et al. (2017).** Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: Epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55.