

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: КАК СОЧЕТАТЬ АНТИАГРЕГАНТНУЮ И АНТИКОАГУЛЯНТНУЮ ТЕРАПИЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ?

Д.А. Напалков*, А.А. Соколова, А.В. Родионов

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8

В статье рассматриваются современные европейские подходы к ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), перенесших острый коронарный синдром и/или чрескожные интервенционные вмешательства на коронарных артериях. Обсуждаются особенности антитромботической терапии в ранний (стационарный) и в отсроченный период (до 1 года после ишемического события). Авторы также кратко представляют субанализ исследования ARISTOTLE, в котором сравниваются эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с варфарином у пациентов с ФП, имеющих в анамнезе ишемическую болезнь сердца.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, варфарин, прямые пероральные антикоагулянты, апиксабан.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):191–195

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-191-195>

Atrial fibrillation and ischemic heart disease: how to combine antiplatelet and anticoagulant therapy, depending on the clinical situation?

D.A. Napalkov*, A.A. Sokolova, A.V. Rodionov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8, Moscow, 119991 Russia

Up-to-date European approaches to the management of patients with atrial fibrillation (AF) after acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary interventions are considered. Features of antithrombotic therapy in the early (hospital) and the delayed periods (up to 1 year after acute ischemic events) are discussed. The authors briefly present sub-analysis of ARISTOTLE study, which compares the efficacy and safety of apixaban with these of warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of ischemic heart disease.

Keywords: atrial fibrillation, ischemic heart disease, acute coronary syndrome, warfarin, direct oral anticoagulant, apixaban.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):191–195

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-191-195>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dminap@mail.ru

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), как и фибрилляция предсердий (ФП) повышает риски тромбоэмболических событий у пациентов. Однако механизм тромбообразования в коронарных сосудах при ИБС существенно отличается от процесса формирования тромба в левых камерах сердца при ФП, в связи с чем для профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) требуется применение разных групп препаратов: в одном случае – антиагрегантов, в другом – антикоагулянтов [1]. Антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК) значительно снижает риск сердечно-сосудистых событий при стабильной ИБС и после острого коронарного синдрома (ОКС), с чем связано ее частое применение у лиц с данными нозологическими формами [2–4]. Клопидогрел в качестве монотерапии у пациентов ИБС практически не имеет приоритета над аспирином, однако комбинированная терапия АСК и клопидогрелом обладает достоверным преимуществом над монотерапией аспирином у пациентов, перенесших ост-

рый коронарный синдром (ОКС) и/или чрескожное васкулярное вмешательство (ЧКВ) [5,6]. Таким образом, в настоящее время всем пациентам после ЧКВ или ОКС должна быть назначена двойная антиагрегантная терапия различной продолжительности.

При сопутствующей ФП все существенно осложняется тем, что пациенты также должны в дополнении к двойной антиагрегантной терапии получать еще и антикоагулянт, что автоматически увеличивает риск кровотечения и может ухудшить прогноз у данной категории пациентов. Появление на фармацевтическом рынке представителей класса прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) – дабигатрана, ривароксабана и апиксабана открывает новые перспективы более безопасного ведения пациентов с ИБС и ФП. В то же время результаты исследований новых препаратов у пациентов после ЧКВ и/или ОКС пока не опубликованы, поэтому применение данной группы препаратов ранее чем через 1 год после указанных событий рекомендуется пока только европейскими экспертами. В российских рекомендациях 2012 г. для этой цели (комбинация с аспирином и клопидогрелом) может служить только варфарин.

Несколько лет назад были опубликованы результаты открытого исследования WOEST, в которое были включены 573 пациента, получавшие либо двойную (варфарин+клопидогрел), либо тройную (варфарин+клопидогрел+аспирин) антитромботическую терапию. Через 1 год в группе двойной антитромботической терапии геморрагические события были зафиксированы у 19,4%

Сведения об авторах:

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Соколова Анастасия Андреевна – н.с. научно-исследовательского отдела аритмологии научно-исследовательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Родионов Антон Владимирович – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

пациентов, в то время как в группе тройной антитромботической терапии – у 44,4% пациентов [отношение шансов (ОШ) 0,36; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,26-0,50; $p < 0,0001$]. В группе двойной антитромботической терапии пациентам существенно реже проводились гемотрансфузии (3,9% против 9,5%; $p < 0,0001$). К тому же, и комбинированная конечная точка эффективности (смерть, инфаркт миокарда, инсульт, системная эмболия, реваскуляризация, тромбоз стента) реже возникала в группе двойной терапии (11,1% против 17,6% в группе тройной терапии; $p = 0,025$) [7]. Однако изменения в рекомендации до сих пор не внесены: эксперты считают, что исследование WOEST включало слишком мало больных, и не у всех пациентов была фибрилляция предсердий (только у 70%), а сопутствующая терапия ингибиторами протонной помпы проводилась редко (не более чем у 30% пациентов). Эти и ряд других ограничений исследования не позволили результатам WOEST (клопидогрел+варфарин) стать приоритетными рекомендациями по ведению пациентов с ФП после ОКС [8].

В то же время имеющие место тенденции в самое ближайшее время однозначно выведут новый класс антикоагулянтов на передний план тройной и двойной антитромботической терапии. В настоящее время проводятся 3 крупных клинических исследования, в которых у пациентов с ФП после ЧКВ и/или ОКС сравниваются различные комбинации антиагрегантов с антагонистами витамина К (АВК) или ППОАК. В исследовании PIONEER AF PCI оценивается безопасность сочетания различных доз ривароксана с аспирин и/или клопидогрелом/тикагрелором/празугрелом в течение 1 года после индексного события. В исследовании RE-DUAL PCI сравниваются 1-3-месячная терапия тремя различными дозами дабигатрана в сочетании с клопидогрелом/тикагрелором. И, наконец, в исследовании AUGUSTUS у пациентов с ФП, перенесших ОКС, и получающих в течение 6 мес в рамках двойного перекрестного дизайна в добавлении к клопидогрелу апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут против АВК и аспирин против плацебо.

Однако в отсутствии результатов вышеуказанных исследований представляется целесообразным рассказать о решении возникающих клинических задач с позиций последнего европейского консенсуса Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA) 2015 г. [9]. В них сделан фокус на пациентах, у которых на фоне предшествующего приема ППОАК развивается ОКС.

Общие положения

- ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, развившийся на фоне ФП, сопровождается повышенным риском фатального исхода в сочетании с высокими рисками ишемических и геморрагических событий.
- Для снижения риска геморрагических событий у пациентов с ФП и ОКС рекомендуется использовать низ-

кие дозы АСК (75-100 мг/сут), особенно в комбинации с клопидогрелом; применение стентов с лекарственным покрытием нового поколения или голометаллических стентов для сокращения длительности тройной антитромботической терапии; лучевой доступ для проведения интервенционных вмешательств для снижения риска перипроцедурных кровотечений.

- В сравнении с монотерапией аспирином комбинация «варфарин+аспирин» достоверно в большей степени снижает число повторных ишемических событий после ОКС.

- Продолжительность тройной антитромботической терапии после ОКС целесообразно сокращать насколько возможно, так как она сопровождается повышенным риском геморрагических событий вне зависимости от того, является ли антикоагулянтом в данной схеме варфарин или ППОАК.

- При стабильно протекающей ИБС, по-видимому, нецелесообразно добавлять к антикоагулянту еще и антиагрегант. Результаты Датского регистра ($n = 8700$) показали, что добавление аспирина к АВК через 12 мес и больше после состоявшегося ОКС не приводило к снижению числа повторных атеротромботических и тромбозмемических событий, но значительно повышало риски кровотечений [10].

Клинический сценарий № 1: в рамках реваскуляризационной стратегии у пациентов с ФП, ранее получавших ППОАК

При данном клиническом сценарии необходимо рассматривать антиагрегантную и антикоагулянтную терапию на различных этапах ведения пациентов с ОКС.

I. Стационарное лечение

Плановое ЧКВ на фоне стабильно протекающей ИБС

Для сокращения сроков тройной антитромботической терапии рекомендуется использовать стенты с лекарственным покрытием нового поколения или голометаллические стенты. Точно так же проведение баллонной ангиопластики без стентирования и аортокоронарного шунтирования (АКШ) уменьшает продолжительность двойной и тройной антитромботической терапии. Нерационально переводить пациентов, получающих ППОАК, на АВК перед и сразу после ЧКВ: возвращение прежней дозы ППОАК после процедуры сопровождается меньшим риском кровотечений, чем назначение АВК с вынужденным последующим подбором дозы. Перед проведением ЧКВ прием ППОАК должен быть прекращен (как правило за 24 ч и более до вмешательства). Перипроцедурная антикоагуляция должна проводиться с помощью нефракционированного гепарина или бивалирудина, менее предпочтительно – эноксапарина. Категорически не рекомендуется применять ингибиторы IIa/IIIb гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов.

Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

При поступлении в стационар пациента с ОКС и ФП необходимо сразу же отменить прием ППОАК и назначить нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты (150-300 мг) в сочетании с ингибиторами P2Y₁₂, а при высоком риске кровотечений – только нагрузочной дозой АСК. Поскольку клопидогрел и тикагрелор медленно достигают своего максимального терапевтического эффекта, их применение без АСК нецелесообразно. При развитии инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST первичное ЧКВ из лучевого доступа считается более приоритетным по сравнению с тромболизисом. Вне зависимости от времени приема последней дозы приема ППОАК перипроцедурно допускается введение гепарина, низкомолекулярных гепаринов или бивалирудина, но только не фондапаринукса. Ингибиторы IIa/IIIb гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов не рекомендуется применять до полного прекращения антикоагулянтного действия ППОАК.

Если единственной возможностью реваскуляризационной терапии в данной клинической ситуации остается тромболизис, вначале необходимо оценить остаточный эффект ППОАК (показатель АЧТВ для дабигатрана, протромбиновое время – для ривароксабана и апиксабана). Дополнительная антикоагулянтная терапия нефракционированным или низкомолекулярным гепарином допускается только через 12 ч и более с момента приема последней дозы ППОАК.

Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST

После прекращения приема ППОАК и через 12 ч и более после последнего приема рекомендуется назначение фондапаринукса (предпочтительно) или эноксапарина. Назначение ингибиторов IIa/IIIb гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов у данной группы пациентов категорически не рекомендуется. При планировании интервенционного вмешательства в ближайшие часы целесообразно использовать нефракционированный гепарин или бивалирудин. Для снижения риска перипроцедурных кровотечений предпочтительным считается лучевой доступ.

Постпроцедурная антикоагулянтная терапия

Стабильных пациентов (при отсутствии рецидивирующего болевого синдрома и потребности в повторной реваскуляризации) можно переводить с парентеральной антикоагулянтной терапии на пероральную. Целесообразно вернуть пациента на тот из ППОАК, который он принимал до развития ОКС. Переход на АВК не рекомендован, так как это может быть сопряжено повышением риска как ТЭО, так и геморрагических событий, особенно если пациент прежде не принимал варфарин, и его доза не была подобрана ранее. Если выбор делается в пользу варфарина (т.е. его сочетания с аспирином и/или клопидогрелом),

необходимо помнить о том, что целевой уровень МНО в такой комбинации должен составлять не 2,0-3,0, а 2,0-2,5 для снижения риска геморрагических осложнений. При выборе в пользу прямых пероральных антикоагулянтов рекомендуется назначать сниженные дозы: дабигатран 110 мг 2 р/сут (эта доза была изучена на общей популяции пациентов), ривароксабан 15 мг 1 р/сут или апиксабан 2,5 мг 2 р/сут (сниженная доза ингибиторов Ха фактора изучалась преимущественно на популяции пациентов с нарушением функции почек). Пациент должен выписываться из стационара с четкой схемой постепенного уменьшения компонентов антитромботической терапии (рис. 1). Всем пациентам с одновременным приемом антиагрегантов и антикоагулянтов к терапии целесообразно добавлять ингибиторы протонной помпы.

II. Амбулаторное лечение (до 1 года после ОКС и/или ЧКВ)

Комбинация АВК или ППОАК с антиагрегантами увеличивает риск кровотечений. В настоящее время не существует данных о наилучших схемах ведения пациентов в данный период. Следует отметить, что в исследование ATLAS ACS 2 TIMI 51, в котором у пациентов с ОКС в дополнение к аспирину и клопидогрелу добавлялся ривароксабан в дозах 2,5 и 5 мг 2 р/сут, пациенты с ФП не включались, поэтому результаты исследования нельзя экстраполировать на популяцию больных ФП. Таким образом, продолжительность многокомпонентной антитромботической терапии должна определяться индивидуально, исходя из риска атеротромбоза, ТЭО и кровотечений. Для принятия решения по данному вопросу рекомендуется проводить оценку пациентов по трем шкалам: CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED и GRACE. Общий подход заключается в следующем:

У пациентов с ФП после планового ЧКВ (на фоне стабильной ИБС) продолжительность тройной антитромботической терапии может составлять 1 мес, после чего рекомендуется переходить на двойную антитромботическую терапию (ППОАК+аспирин/клопидогрел), которая будет продолжаться еще 11 мес. Факторы, которые будут влиять на сокращение периода тройной антитромботической терапии, включают в себя высокий риск кровотечений (немодифицируемый) или низкий риск атеротромботических событий. Эти же факторы могут привести к тому, что период двойной антитромботической терапии может уменьшиться до 3-6 мес.

У пациентов с ФП после ОКС целесообразно выдерживать не менее 6 мес тройной антитромботической терапии перед тем, как переходить на двойную. У лиц с высоким риском геморрагических осложнений продолжительность тройной антитромботической терапии целесообразно уменьшать до 1 мес, либо сразу назначать комбинацию одного антиагреганта с ППОАК. Увеличение продолжительности тройной ан-

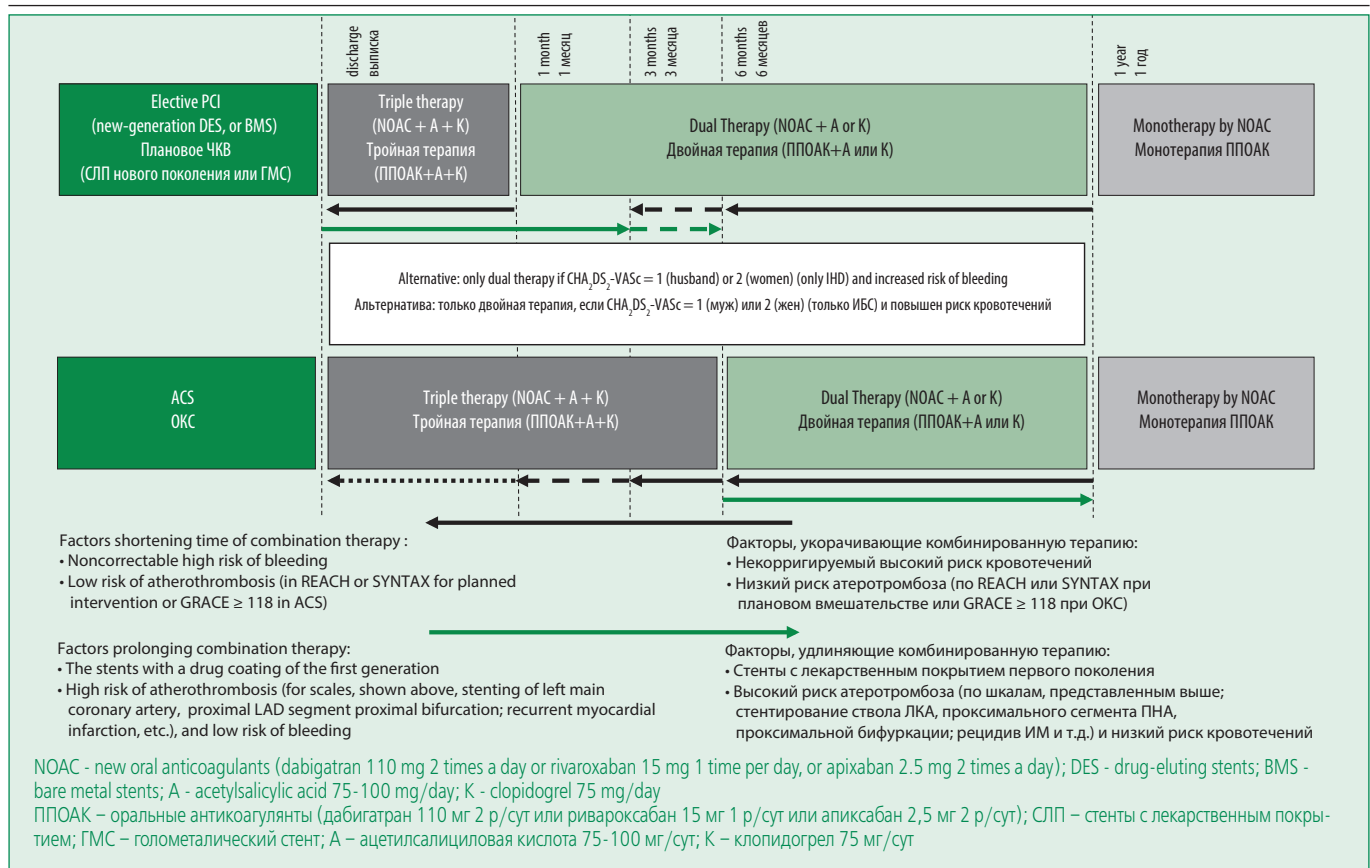


Figure 1. Strategy for antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation after elective PCI or ACS
Рисунок 1. Стратегия анти тромботической терапии у пациентов с ФП после планового ЧКВ или ОКС

титромботической терапии до 1 года возможно рассмотреть у лиц с высоким риском атеротромбоза, низким риском геморрагических осложнений и при установке стентов с лекарственным покрытием первого поколения.

Все пациенты с ФП после ОКС и/или ЧКВ через 1 год после события могут быть переведены на монотерапию любым оральным антикоагулянтом.

Клинический сценарий № 2: впервые выявленная ФП у пациента, менее 1 года назад перенесшего ОКС

При данном клиническом сценарии возникает вопрос о необходимости добавления к анти тромботической терапии антикоагулянтного препарата. Модификация проводимой терапии должна проводиться с учетом оценки времени, прошедшего с момента индексного события, рисков атеротромбоза, ТЭО и кровотечений (рис. 1).

Клинический сценарий № 3: впервые выявленная ФП у пациента, более 1 года назад перенесшего ОКС и имеющего стабильное течение ИБС

При данном клиническом сценарии считается, что достаточно назначения монотерапии любым пероральным антикоагулянтом: варфарином, дабигатраном, риварок-

сабаном или апиксабаном. При прочих равных условиях в этой ситуации, особенно сопровождаемой высоким риском геморрагических осложнений (возраст 65 лет и старше, нарушение функции почек, наличие геморрагических событий в анамнезе и др.), можно рассмотреть назначение в качестве антикоагулянтной терапии апиксабана.

В исследовании ARISTOTLE, в котором у пациентов с ФП неклапанной этиологии апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут сравнивался с варфарином, у 36,5% пациентов в качестве сопутствующего диагноза фигурировала ИБС [11]. Из числа пациентов с ИБС и ФП (n=6639) 2585 человек (38,9%) в прошлом перенесли инфаркт миокарда, 1651 (24,9%) – ЧКВ, а 1206 (18,2%) – аортокоронарное шунтирование. Пациенты, имеющие сочетание ИБС и ФП, в сравнении с лицами без коронарной патологии, чаще были мужчинами (70,2% против 61,6%; $p < 0,0001$), имели больший вес (84 кг против 81 кг; $p < 0,0001$), чаще страдали заболеваниями периферических артерий (8,4% против 2,9%; $p < 0,0001$) и чаще имели пароксизмальную форму ФП (18,0% против 13,7%; $p < 0,0001$). 42,2% пациентов с ИБС помимо апиксабана получали сопутствующую терапию ацетилсалициловой кислотой.

Как и ожидалось, общая смертность у пациентов с ИБС и ФП была выше, чем у лиц только с ФП (4,3% против 3,4% на 100 пациенто-лет; $p < 0,0001$). Частота инсультов и системных эмболий в двух данных подгруп-

Table 1. Comparative efficacy and safety of apixaban and warfarin in patients with IHD

Таблица 1. Сравнительная эффективность и безопасность апиксабана и варфарина у пациентов с ИБС

Конечные точки	Апиксабан	Варфарин	Снижение риска: апиксабан против варфарина
Инсульт и системные эмболии, n (%)	91 (1,47)	94 (1,55)	Апиксабан=варфарин
Инсульт, n (%)	87 (1,40)	91 (1,50)	Апиксабан=варфарин
Общая смертность, n (%)	267 (4,21)	274 (4,40)	Апиксабан=варфарин
Инфаркт миокарда, n (%)	59 (0,95)	81 (1,00)	Апиксабан=варфарин
Реваскуляризация, n (%)	104 (1,89)	114 (1,89)	Апиксабан=варфарин
Большие кровотечения, n (%)	133 (2,39)	165 (3,05)	Апиксабан на 22% лучше варфарина
Внутричерепные кровотечения, n (%)	15 (0,27)	40 (0,73)	Апиксабан на 64% лучше варфарина

пах пациентов была сопоставимой (1,51% против 1,39% на 100 пациенто-лет; $p=0,37$), в то время как частота инфарктов была значимо выше у пациентов с ФП и ИБС (0,97% против 0,34% на 100 пациенто-лет; $p<0,0001$). Частота больших кровотечений была сопоставимой у лиц с ФП и ИБС и пациентов с ФП без ИБС, однако число геморрагических инсультов было в 3 раза выше у пациентов с сочетанием ФП и ИБС (0,97% против 0,34% на 100 пациенто-лет; $p<0,0001$).

Сравнение эффективности и безопасности апиксабана и варфарина у пациентов с ФП и ИБС представлено в табл. 1. При сравнении эффективности различных прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с ИБС/ИМ в анамнезе в ключевых исследованиях RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE все представители класса аналогичны по эффективности варфарину: дабигатран 150 мг (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,51-1,10), дабигатран 110 мг (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,58-1,13), ривароксабан (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,63-1,34) и апиксабан (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,71-1,27). На терапии апиксабаном у пациентов с ФП и ИБС число больших кровотечений в исследовании ARISTOTLE было достоверно на 22% меньше, чем на варфарине (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,62-0,99). Обе дозы дабигатрана продемонстрировали аналогичную безопасность у данной когорты пациентов в сравнении с варфарином: дабигатран 150 мг 2 р/сут (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,75-1,20) и 110 мг 2 р/сут (ОШ

0,78; 95% ДИ 0,75-1,10). На ривароксабане в исследовании ROCKET-AF у пациентов с ФП и перенесенным инфарктом в анамнезе большие кровотечения возникали достоверно на 21% чаще, чем на варфарине (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,02-1,43) [12].

Закключение

Таким образом, апиксабан у пациентов с ФП неклапанной этиологии и ИБС является аналогичным по эффективности в сравнении с варфарином, а по безопасности существенно превосходит его, реже провоцируя большие кровотечения и внутричерепные кровоизлияния. В связи с этим апиксабан, наряду с другими оральными антикоагулянтами, может назначаться для длительной терапии у пациентов с ФП и ИБС, особенно у пациентов с высоким риском кровотечений.

Конфликт интересов. Напалков Д.А.: чтение лекций для компаний Boehringer Ingelheim, Prizer, Takeda, Roche. Соколова А.А.: чтение лекций для компаний Takeda и Roche. Родионов А.В.: чтение лекций для компаний Boehringer Ingelheim и Pfizer.

Disclosures. Napalkov D.A. is a lecturer for Boehringer Ingelheim, Prizer, Takeda, Roche. Sokolova A.A. is a lecturer for Takeda and Roche. Rodionov A.V. is a lecturer for Boehringer Ingelheim and Pfizer.

References / Литература

- Thompson PL, Verheugt WAV. Managing antithrombotic therapy in patients with both atrial fibrillation and coronary heart disease. Clin Ther 2014; 36: 1176-81.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86.
- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC Guidelines on the management of the stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34: 2949-3003.
- Steg PG, James SK, Atar D et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33: 2569-619.
- Steinhuyl SR, Berger PB, Mann JT et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention; a randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 2411-20.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607-21.
- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2013; 381: 1107-15.
- Fox KA. Dual or single antiplatelet therapy with anticoagulation? Lancet 2013; 381: 1080-81.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2015; doi: 10.1093/europace/euv309.
- Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. Circulation 2014; 129: 1577-1585.
- Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: Insights from the ARISTOTLE trial. Int J Cardiol 2013; 170: 215-220.
- Rao MP, Pokorney SD, Granger CB. Atrial fibrillation: a review of recent studies with the focus on those from the Duke clinical research institute. Scientifica (Cairo) 2014; 2014:901586.

Поступила: 12.04.2016
 Принята в печать: 15.04.2016