

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: СТАРЫЕ ПРОБЛЕМЫ И НОВЫЕ РЕШЕНИЯ

М.Ю. Гиляров*, В.А. Сулимов

Кафедра профилактической и неотложной кардиологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, 119992 Москва, Б. Пироговская ул., д.6

Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: старые проблемы и новые решения

М.Ю. Гиляров*, В.А. Сулимов

Кафедра профилактической и неотложной кардиологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, 119992 Москва, Б. Пироговская ул., д.6

Обсуждается проблема выбора антитромботической терапии при фибрилляции предсердий. Помимо давно зарекомендовавших себя антитромботических препаратов отдельное внимание уделяется современным альтернативным препаратам для профилактики тромботических осложнений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антитромботическая терапия.

РФК 2010;6(1):84-88

Antithrombotic therapy at an atrial fibrillation: old problems and new solutions.

M.Yu. Gilyarov*, V.A. Sulimov

Chair of preventive and emergency cardiology, Moscow Medical Academy named after M.I. Setchenov, Bolshaya Pirogovskaya ul 6, Moscow 119992, Russia

The problem of antiplatelet drug choice in patients with atrial fibrillation is discussed. Authors give special attention to new alternative drugs for prevention of thrombotic complications apart from old known antiplatelet drugs.

Key words: atrial fibrillation, antiplatelet drugs.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):84-88

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): gilarov@rambler.ru

Фибрилляция предсердий: риск тромбоэмболии

При фибрилляции предсердий (ФП) имеют место все три условия образования тромба: стаз крови, дисфункция эндотелия и гиперкоагуляция, — постулированные еще в XIX веке (так называемая «триада Вирхова»). Чаще всего тромбы формируются в ушке левого предсердия (УЛП), которое представляет собой узкую клиновидную структуру с множеством трабекул, в которой в отсутствие активной систолы предсердий возникает застой крови [1].

При ФП повышается уровень маркеров повреждения эндотелия: Р-селектина и фактора Виллебранда. Кроме того, повышается уровень маркеров тромбоза (фибриноген, D-димер) и активации тромбоцитов (тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор 4) как отражение системной гиперкоагуляции [2].

Помимо упомянутых механизмов на риск инсульта могут влиять другие сопутствующие факторы, такие как артериальная, систолическая дисфункция левого желудочка, пожилой возраст и сахарный диабет [3].

У пациентов с ФП большинство инсультов (до 75%) имеет кардиоэмболическое происхождение.

По данным многочисленных исследований, ФП существенно (в 2-7 раз) повышает риск инсульта. Важно отметить, что при этом не имеет значения, какая форма (пароксизмальная, постоянная или персистирующая) ФП имеется у пациента [4,5].

Между тем, среди врачей неоправданно считается, что риск инсульта при пароксизмальной форме ФП ниже, что находит свое отражение в недостаточно активном применении антикоагулянтов у данной категории больных. Так, по данным R. Nieuwlaat et al. [6], частота использования антагонистов витамина К (АВК) при пароксизмальной форме ФП была в 1,5 раза ниже, чем при персистирующей или постоянной форме ФП, независимо от степени риска инсульта. Данный подход представляется в корне неверным, особенно в свете того, что значительное число пароксизмов ФП может протекать бессимптомно.

Бессимптомными могут быть и эпизоды нарушения мозгового кровообращения, последствия которых являются лишь при проведении МРТ. Кроме того, простая логика подсказывает, что спонтанное восстановление синусового ритма приводит к восстановлению предсердной систолы и, как следствие, может вести к выталкиванию образовавшихся тромбов в левый желудочек и далее — в системный кровоток.

Антитромботическая терапия: проблема выбора

При назначении антитромботической терапии пациенту с ФП выбор препарата — антикоагулянта или ан-

Сведения об авторах:

Гиляров Михаил Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ ММА им. И.М.Сеченова

Сулимов Виталий Андреевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова

тиагреганта — диктуется имеющимся у пациента риском инсульта.

Риск развития инсульта может быть определен с помощью различных шкал.

Наиболее простой и наглядной на сегодняшний день представляется шкала CHADS₂, которая использует следующие факторы: инсульт или ТИА в анамнезе, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, а также возраст более 75 лет.

При отсутствии упомянутых факторов риска (0 баллов по шкале CHADS₂) частота инсульта составляет 1,9% в год, а при наличии 6 баллов — 18% в год. Исходя из этого и назначается антитромботическая терапия: пациентам с низким риском (0 баллов) рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты (АСК), при среднем риске (1-2 балла) уже целесообразно назначение АВК, хотя назначение АСК тоже возможно, а при высоком риске (3 и более баллов) значимого снижения риска развития тромбоэмболических осложнений можно добиться только путем назначения АВК [1].

Существуют и более сложные схемы, однако при сопоставлении их возможностей выясняется, что практически все они удовлетворительно идентифицируют пациентов с низким риском инсульта и гораздо хуже проводят границу между средним и высоким риском. Этот факт свидетельствует о том, что даже у пациентов со средним риском инсульта, согласно любой из шкал, реальная вероятность его развития может быть достаточно высокой, и, следовательно, АВК должны назначаться более широко [7].

При выборе антитромботической терапии можно опираться на данные разных шкал и стратификационных схем. Так, например, женщина 70 лет, страдающая артериальной гипертензией и ИБС, будет иметь 1 балл по шкале CHADS₂ и, следовательно, средний риск инсульта. Однако, по другой шкале, женский пол, ИБС и возраст более 65, но менее 75 лет являются факторами умеренного риска инсульта. Таким образом, в приведенном случае выбор должен склоняться, скорее, к назначению АВК, учитывая эти множественные факторы.

На сегодняшний день известно несколько представителей АВК, относящихся к разным группам соединений. Наиболее распространенными являются производные монокумарина — варфарин (кумадин), аценокумарол (синкумар) и фенпрокумон. Помимо них на практике применяют производное инданона — фенилин. Препараты из группы дикумаринов и циклокумаринов в настоящее время практически не используются.

В дальнейшем речь пойдет в основном о варфарине как о наиболее изученном и распространенном представителе АВК, применяющемся уже более 50 лет. История применения антикоагулянтов для профилактики

и лечения тромбозов и эмболий уходит корнями в 20-е годы прошлого века. Тогда было замечено, что коровы, употреблявшие в пищу перегнивший клевер, страдают от повышенной кровоточивости. В 1939 г. было выделено вещество, ответственное за развитие этого состояния, которое было идентифицировано как бисгидроксипварфарин. Изначально вещество это стало применяться в качестве ратицида (крысиного яда). В дальнейшем (1955 г.) под названием варфарин (от Wisconsin Alumni Research Foundation — исследовательского фонда) препарат был выпущен на рынок. А уже в 1956 г. он был назначен президенту США Д. Эйзенхауэру после перенесенного инфаркта миокарда.

Механизмы действия АСК описаны в различных руководствах и хорошо изучены. Следует подчеркнуть, что АСК действует на клеточное звено гемостаза и поэтому ее эффективность в профилактике тромбов, не связанных с атеротромбозом, невелика. В силу этих обстоятельств лишь в одном исследовании — SPAF I — было показано достоверное снижение риска инсульта на фоне приема АСК по сравнению с плацебо. Другие исследования (AFASAK I, EAFT, ESPS II, LASAF, UK-TIA) достоверных преимуществ АСК не выявили. Однако при объединении данных этих исследований в двух мета-анализах было показано достоверное снижение риска инсульта на 19% [8] и 22% [9]. В силу этих обстоятельств АСК может использоваться только у пациентов с низким или умеренным риском инсульта (0-1 балл по шкале CHADS₂). У пациентов моложе 60 лет, не имеющих структурных изменений сердца (с идиопатической или т.н. изолированной ФП), вопрос назначения АСК в качестве средства первичной профилактики инсульта решается индивидуально, т.к. нет убедительных данных за то, что в этом случае потенциальная польза превышает потенциальный вред.

Интересен вопрос о дозировке АСК. В рекомендациях ACC/ANA/ESC, опубликованных в 2001 г., предлагалось назначать 325 мг АСК в сутки. В более поздних рекомендациях (2006 г.) уже предлагается использовать 81-325 мг АСК в сутки, хотя за этот период новых данных не появилось [1, 10, 11]. Исходя из реалий отечественной фармакопеи, следует назначать 100 мг АСК в виде кишечнорастворимой формы или 125-250 мг (1/4-1/2 таблетки) обычной АСК.

Варфарин, по данным многих исследований и мета-анализов, значительно (на 62-64%) превосходит плацебо при профилактике инсульта. Для предотвращения 1 инсульта при первичной профилактике варфарином необходимо пролечить 40 пациентов, а при вторичной — только 14 пациентов. При сравнении с АСК варфарин достоверно (на 36-39%) больше снижает риск развития инсульта [8, 9].

Метаболизм варфарина в значительной степени зависит от генетических особенностей пациента и, в частности, от полиморфизмов гена цитохрома CYP2C9 и гена фермента витамин-К-эпоксид редуктазы. По данным различных авторов, дозы варфарина в зависимости от того или иного генотипа могут весьма существенно различаться. Таким образом, определение носительства полиморфизмов генов цитохрома и витамин-К-эпоксид редуктазы может помочь как в подборе дозы варфарина, так и в выявлении резистентных или гиперчувствительных к нему лиц. Справедливости ради следует отметить, что использование алгоритма подбора дозы варфарина с учетом генетических особенностей пациента не дает существенного выигрыша в достижении целевых значений МНО, но у пациентов с гипер- или гипочувствительностью позволяет точнее подобрать дозу препарата [12, 13].

Широкие колебания эффективной дозы, связанные с особенностями метаболизма препарата, требуют адекватного лабораторного контроля. При отсутствии контроля, с одной стороны, значительно возрастает риск геморрагических осложнений в случае чрезмерной гипокоагуляции, с другой — при недостаточной дозе эффективность варфарина значительно снижается. В исследовании ACTIVE-A было показано, что варфарин в большей степени, нежели комбинация АСК+клопидогрел, снижает риск инсульта только тогда, когда международное нормализованное отношение (МНО) находится в целевых пределах более 65 % времени, что в реальной жизни труднодостижимо [14].

Внедрение МНО значительно повысило надежность контроля терапии АВК. Тем не менее, расхождение данных у одного и того же пациента при определении тромбопластина разной активности может достигать 15–20%. Причиной таких различий может быть то, что содержание компонентов, участвующих в реакциях теста в плазме конкретного больного, отличается от средних значений, на основании которых и вычисляется МИЧ. Помимо активности тромбопластина достоверность определения МНО зависит от точности определения МИЧ производителем тромбопластина, точности определения времени свертываемости нормальной плазмы и типа коагулометра [12]. Для большинства пациентов терапевтический интервал МНО составляет 2,0–3,0. В последних рекомендациях АСС/АНА/ESC рекомендуется наиболее точно приближаться к МНО 2,5, т.е. предлагается более жесткий контроль этого показателя [1].

Трудности в подборе адекватной дозы и необходимость контроля МНО при терапии АВК заставили многие фармацевтические компании заняться разработкой антитромботических средств, могущих послужить альтернативой варфарину и другим средствам такого рода.

Попытка назначения в качестве альтернативы варфарину комбинации АСК и клопидогрела успехом не увенчалась, и исследование ACTIVE-W было остановлено досрочно из-за явного преимущества варфарина [15].

Антитромботическая терапия: есть ли альтернатива?

Из альтернативных препаратов, воздействующих на гуморальное звено гемостаза первыми из не требующих контроля МНО, был прямой ингибитор тромбина ксимелагатран, показавший в исследованиях SPORTIF III и V схожую с варфарином эффективность и меньшую частоту кровотечений, но, к сожалению, обладающий высокой гепатотоксичностью. Последняя послужила поводом для отзыва препарата с рынка [16].

Следующим препаратом, попытавшимся поколебать многолетнее господство варфарина, стал дабигатран. Дабигатран является селективным конкурентным прямым ингибитором тромбина обратимого действия и назначается перорально в виде пролекарства дабигатрана этексилата, которое после всасывания быстро превращается под действием эстераз плазмы в активный дабигатран [17, 18].

Дабигатран связывается с активным сайтом молекулы тромбина гидрофобными связями, благодаря чему становится невозможным превращение фибриногена в фибрин, т.е. блокируется заключительный этап каскада коагуляции и образования тромба. Антитромботический эффект дабигатрана носит линейный дозозависимый и обратимый характер, что позволяет использовать препарат в фиксированной дозе на всем протяжении лечения и исключает потребность в рутинном лабораторном контроле терапии с помощью МНО, что выгодно отличает его от варфарина и других АВК [19].

Популяционный анализ фармакокинетических параметров показал, что дабигатран не вступает во взаимодействие с большинством используемых классов лекарственных средств. Известны лишь некоторые препараты, применение которых совместно с дабигатраном может повлечь за собой изменение кинетических параметров последнего [17].

Эффективность и безопасность дабигатрана в сравнении с варфарином у пациентов с ФП была оценена в большом многоцентровом исследовании RE-LY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy). Оно было проведено в 44 странах, в том числе и в России. В исследование были включены 18113 больных с ФП, документированной на ЭКГ, и повышенным риском ишемического инсульта. Кроме ФП, критерием включения было наличие хотя бы одного из следующих факторов риска: инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, фракция выброса левого

желудочка <40%, признаки сердечной недостаточности (СН) II-IV функционального класса по NYHA в пределах 6 мес до скрининга, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, возраст >75 лет или сахарный диабет (СД) в возрасте >65 лет.

Пациенты были рандомизированы в группы лечения дабигатраном в дозах 110 мг (n=6015) и 150 мг (n=6076), назначаемых 2 раза в сутки слепым способом, в сравнении с варфарином (n=6022), который назначался открытым способом. Международное нормализованное отношение (МНО) определялось не реже 1 раза в месяц и поддерживалось в пределах 2,0-3,0. Исследование было спланировано по принципу «non-inferiority», т.е. количество пациентов и предполагаемая частота развития конечных точек были достаточными для доказательства того, что дабигатран как минимум столь же эффективен и безопасен, как варфарин. Медиана времени наблюдения составила 2 года.

Первичной конечной точкой исследования было появление инсульта или системной эмболии. Первичным суммарным показателем отдаленного результата была частота инсульта, системной или легочной эмболии, ИМ, смерти и крупных кровотечений (снижение гемоглобина >20 г/л, переливание как минимум 2-х порций крови, симптоматическое внутриорганное кровотечение). Первичным критерием безопасности лечения было крупное кровотечение. Угрожающими для жизни считались кровотечения, которые сопровождалось снижением гемоглобина на 50 г/л, требовали переливания 4 порций крови, введения инотропных препаратов или хирургического вмешательства. Все другие кровотечения считались малыми. Вторичными конечными точками были частота инсульта, системной эмболии и смерти. Учитывались также другие отдаленные исходы: ИМ, тромбоэмболия легких, транзиторная ишемическая атака мозга, частота госпитализаций.

Результаты исследования показали, что при применении дабигатрана в дозе 150 мг дважды в сутки инсульты и системные эмболии (первичная конечная точка) наблюдались достоверно реже, чем при использовании хорошо контролируемой терапии варфарином (1,11%/год против 1,69%/год, соответственно; $p<0,001$). В этом режиме дозирования дабигатран способствовал достоверно более выраженному снижению частоты всех видов инсульта (1,01%/год против 1,57%/год в группе варфарина, $p<0,001$) и, в частности, снижению частоты геморрагического инсульта (0,10%/год против 0,38%/год на фоне варфарина, $p<0,001$). Частота больших кровотечений оказалась сопоставимой в обеих группах (3,11%/год в группе дабигатрана и 3,36%/год в группе варфарина, $p=0,31$).

Дабигатран в дозе 110 мг дважды в сутки оказался сопоставим с варфарином в профилактике инсультов и эмболий (1,53%/год против 1,69%/год, $p=0,34$). Было выявлено преимущество дабигатрана в этом режиме дозирования в снижении частоты геморрагических инсультов (0,12%/год против 0,38%/год в группе варфарина, $p<0,001$). Большие кровотечения регистрировались достоверно реже, чем в группе варфарина (2,71%/год против 3,36%/год, $p=0,003$); малые кровотечения также регистрировались достоверно реже в группе дабигатрана (13,16%/год против 16,37%/год, $p<0,001$).

В целом, результаты исследования RE-LY показали, что дабигатран в дозе 150 мг дважды в сутки превосходил варфарин в профилактике инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП, при этом риск развития кровотечений при использовании обоих препаратов оказался идентичным. Дабигатран в дозе 110 мг дважды в сутки был сопоставим по эффективности с варфарином, однако вызывал меньшее число геморрагических осложнений [20].

Особенно следует подчеркнуть тот факт, что в исследовании RE-LY часть пациентов, исходно принимавших варфарин, стала получать дабигатран. Даже у этих пациентов, получавших подобранную терапию варфарином, переход на дабигатран давал результаты, сопоставимые у так называемых «варфарин-наивных» пациентов, т.е. получавших варфарин до включения в исследование менее двух месяцев [21].

В исследовании RE-LY прилагались значительные усилия по соблюдению адекватного лабораторного контроля МНО у пациентов, получавших варфарин. Тем не менее, доля пациентов, находившихся в целевом диапазоне МНО, сильно различалась в зависимости от страны, хотя в среднем удалось удержать ее на приемлемом уровне – 64%.

При сравнении с пациентами, чье МНО находилось в терапевтическом диапазоне менее 64,4%, дабигатран в дозе 300 мг/сут был достоверно более эффективен, чем варфарин с точки зрения предупреждения инсультов и системных эмболий и не уступал ему по эффективности у пациентов, чье МНО находилось в терапевтическом диапазоне более 72% времени. Таким образом, можно предположить, что дабигатран наиболее эффективен и безопасен именно в тех странах, где имеются трудности контроля МНО, к каковым относится и Россия [22].

Учитывая негативный опыт применения ксимелатрана, в исследовании RE-LY особое внимание уделялось контролю гепатотоксичности. При тщательном ежемесячном мониторинге не было выявлено повышенной гепатотоксичности дабигатрана по сравнению с варфарином.

Заключение

На сегодняшний день дабигатран является единственной достойной альтернативой варфарину. Более того, дабигатран в дозе 300 мг/сут превосходит варфарин по эффективности, будучи сопоставимым с ним по безопасности, а в дозе 220 мг/сут, будучи столь же эффективным, является достоверно более безопасным препаратом, нежели варфарин.

Помимо прямых ингибиторов тромбина в настоящее время проходят клинические испытания ингибиторы Ха фактора апиксабан и ривароксабан, однако будут ли они сопоставимы с варфарином, покажет будущее. Ведутся работы по поиску других эффективных молекул, и трон под варфарином — когда-то единственным королем антикоагулянтов — шатается все больше и больше.

Литература

1. Fuster V, Ryden L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol. 2006;48(4):854-906.
2. Scholten M.F., Thornton A.S., Mekel J.M. et al. Anticoagulation in atrial fibrillation and flutter. Europace 2005;7(5):492-9.
3. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994;154(13):1449-57.
4. Hart R.G., Pearce L.A., Rothbart R.M. et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol 2000;35(1):183-7.
5. Hohnloser S.H., Pajitnev D., Pogue J. et al. Incidence of Stroke in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation in Patients Taking Oral Anticoagulation or Combined Antiplatelet Therapy: An ACTIVE W Substudy. J Am Coll Cardiol 2007;50(22):2156-61.
6. Nieuwlaat R., Dinh T., Olsson S.B. et al. Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? Eur Heart J 2008;29(7):915-22.
7. Fang M.C., Go A.S., Chang Y. et al. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2008;51(8):810-5.
8. Hart R.G., Benavente O., McBride R., Pearce L.A. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med 1999;131(7):492-501.
9. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;146(12):857-67.
10. Fuster V., Ryden L. E., Asinger R. W. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. J Am Coll Cardiol. 2001;38(4):1231-66.
11. Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E. et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):546S-592S.
12. Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Профилактика тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией. М.: МИА; 2007.
13. The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. N Engl J Med 2009;360(8):753-64.
14. The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009;360(20):2066-78.
15. The ACTIVE Writing Group Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006;367(9526):1903-12.
16. Albers GW; SPORTIF Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Pooled Analysis of SPORTIF III and V Trials. Am J Manag Care 2004;10(14 Suppl):S462-9.
17. Стуров Н.В., Моисеев В.С. Клиническая фармакология дабигатрана, представителя нового класса антикоагулянтов — прямых ингибиторов тромбина. Клиническая фармакология и терапия 2009;(5):32-7.
18. Blech S., Ebner T., Ludwig-Schwellinger E. et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. Drug Metab Dispos 2008;36(2):386-99.
19. Mismetti P, Laporte S. Dabigatran: clinical pharmacology (in French). Ann Fr Anesth Reanim 2009;28(9 Suppl):S8-14.
20. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361(12):1139-51.
21. Ezekowitz M.D., Connolly S., Parekh A. et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. Am Heart J 2009;157(5):805-10.
22. Wallentin L. RE-LY: Post Hoc Analysis Confirms Benefit of Dabigatran Relative to Warfarin at All INR Levels. American Heart Association (AHA) 2009 Scientific Sessions: Abstract 101. Presented November 15, 2009; Orlando. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/712556>

Поступила 24.01.2010
Принята в печать 29.01.2010