

Апиксабан: новые возможности профилактики осложнений у больных с фибрилляцией предсердий

Ю.А. Карпов

Среди всех причин развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) особое место занимает фибрилляция предсердий (ФП), являющаяся причиной кардиоэмболических инсультов. Высокая частота развития ОНМК на фоне ФП и последующая тяжелая инвалидизация приводят к закономерному возрастанию материальных затрат на лечение и реабилитацию пациентов. Эффективной стратегией в данном случае является профилактика этого осложнения. Несмотря на высокую профилактическую активность антагонистов витамина К, их длительное амбулаторное применение сопряжено с рядом технических трудностей, часто значительно снижающих эффективность и безопасность терапии. Новые возможности профилактики инсульта при ФП открывает апиксабан – новый оральный антикоагулянт из группы ингибиторов фактора Ха. Апиксабан доказал свою эффективность и безопасность в крупных рандомизированных исследованиях, имеет удобный режим приема, поэтому уже в ближайшем будущем должен получить широкое применение в клинической практике.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболия, кардиоэмболический инсульт, транзиторная ишемическая атака, антикоагулянтная терапия, новые оральные антикоагулянты, ингибиторы фактора Ха, апиксабан.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) остаются одной из основных причин инвалидизации и смертности в развитых странах. У пациентов, перенесших ОНМК или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), риск повторного инсульта возрастает во много раз. Приблизительно четверть из 795 000 ОНМК, возникающих ежегодно в США, являются повторными [1]. Истинную распространенность ТИА определить сложно, так как многие пациенты не сообщают о преходящих неврологических симптомах своему лечащему врачу. По данным Национального регистра инсульта, в России ежегодно отмечается более 480 тыс. новых случаев заболевания. Только в Москве за 2011 г. было зарегистрировано примерно 50 тыс. случаев инсульта [2].

Среди всех причин развития ОНМК особое место занимает фибрилляция предсердий (ФП) как главный источник кардиоэмболических инсультов. У пациентов с ФП внутрисердечная гемодинамика изменяется таким образом, что создается турбулентное движение крови в левом предсердии, что предрасполагает к формированию тромбов. В дальнейшем эти тромбы могут с током крови попадать в большой круг кровообращения, препятствуя кровотоку в артериях и вызывая инфаркты различных органов, в том числе головного мозга [1].

Все формы ФП (постоянная, пароксизмальная, персистирующая) являются серьезными факторами риска как первичного, так и повторного ОНМК. В США более 75 000 инсультов в год развиваются на фоне ФП. В настоящее время в России насчитывается порядка 1,5 млн. боль-

ных с ФП, и в ближайшие годы, по прогнозам экспертов, их количество будет только возрастать [2].

Частота возникновения инсультов любой этиологии при ФП составляет 5% в год. Установлено, что ФП – независимый фактор риска инсульта [3, 4]. Среди всех больных с ФП лица с перенесенным ОНМК или ТИА в анамнезе имеют наибольший относительный риск (ОР) инсульта – 2,5. Также выделяют другие факторы риска ОНМК у пациентов с ФП, такие как возраст, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертония, сахарный диабет, предшествующие тромбоэмболические события. Кроме того, развитию тромбоэмболии способствуют: снижение функции левого желудочка, увеличение размера левого предсердия, кальцификация фиброзного кольца митрального клапана, наличие тромба в левом предсердии и выявление при эхокардиографии предпосылок к его образованию (спонтанное контрастирование) [1].

Выявлено, что ОНМК, развившиеся на фоне ФП, протекают, как правило, тяжелее, чем ОНМК вследствие других причин. У пациентов с кардиоэмболическим инсультом функциональные нарушения, такие как афазия, парез, нарушения глотания и т.п., в течение 3 мес после события наблюдаются чаще, чем при инсультах другой этиологии [5].

Широкая распространенность развития ОНМК на фоне ФП и высокий уровень инвалидизации приводят к закономерному возрастанию материальных затрат на лечение и реабилитацию пациентов. Эффективной стратегией в данном случае служит профилактика этого осложнения.

Уже в течение длительного времени “золотым стандартом” профилактики ОНМК у пациентов с ФП является назначение препаратов группы антагонистов витамина К (АВК), в частности варфарина. В нескольких клинических

Юрий Александрович Карпов – профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ “РКНПК” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва.

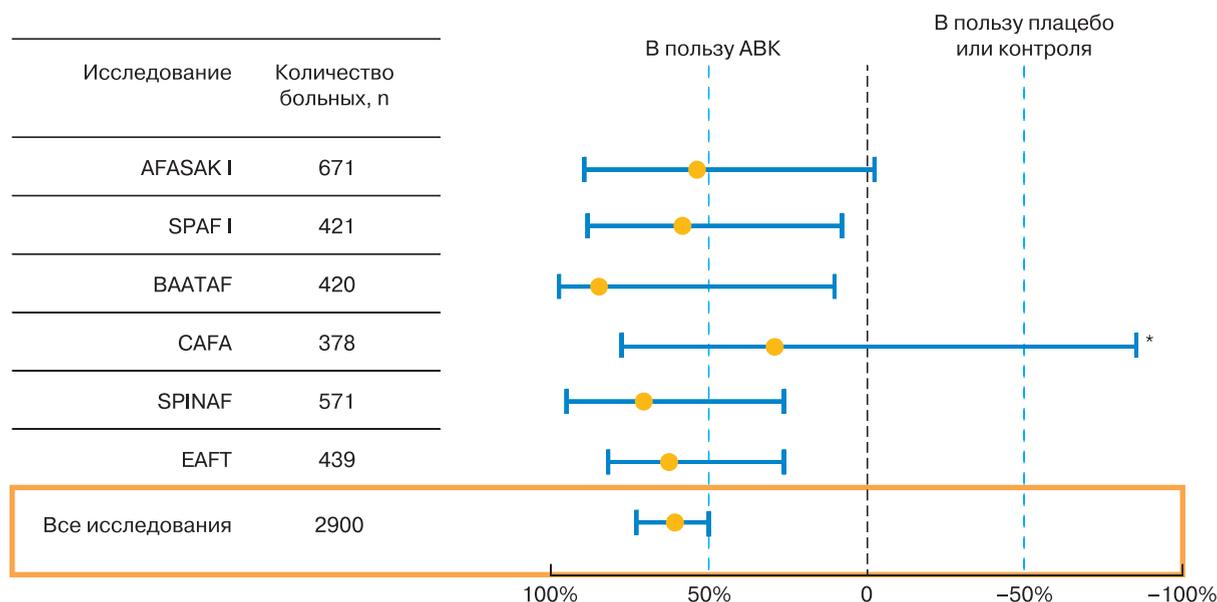


Рис. 1. Эффективность варфарина в отношении риска развития инсульта (на основании анализа результатов 6 исследований) (по [6]). * Завершено преждевременно.

исследованиях было продемонстрировано преимущественное положительное действие варфарина в сравнении с плацебо в отношении предотвращения тромбоэмболических событий у пациентов с неклапанной ФП. В 2007 г. были опубликованы обобщенные результаты 6 исследований, из которых видно, что во всех исследованиях варфарин был эффективным и его применение характеризовалось общим снижением ОР (ОР) на 64% (95% ДИ 49–74) (рис. 1) [6].

Кроме того, варфарин доказал свою эффективность в профилактике инсульта в сравнении с двойной антиагрегантной терапией (клопидогрел 75 мг/сут + ацетилсалициловая кислота (АСК) 75–100 мг/сут) [7].

На основании этих данных в течение последнего десятилетия варфарин оставался “золотым стандартом” антикоагулянтной профилактики у пациентов с ФП. Согласно последним обновлениям как отечественных, так и зарубежных (американских, европейских) рекомендаций, назначение непрямых антикоагулянтов показано всем пациентам с высоким риском тромбоэмболических осложнений (с суммой баллов ≥ 2 по шкале CHA₂DS₂-VASc) (класс IB) [3, 8, 9]. Шкала CHA₂DS₂-VASc была разработана для определения группы пациентов с ФП, которым показана антикоагулянтная профилактика. Она основывается на балльной оценке основных факторов риска, имеющих у больного (табл. 1).

Однако, несмотря на высокую профилактическую эффективность варфарина, его длительное амбулаторное применение сопряжено с рядом технических трудностей, часто значительно снижающих эффективность и безопасность терапии. Выраженность антикоагулянтного эффекта варфарина зависит как от соблюдения правил назначения препарата, так и от характеристик пациента [10, 11]. Варфарин имеет очень узкое терапевтическое окно, которое

определяется уровнем международного нормализованного отношения (МНО) с целевым значением 2,0–3,0. Контроль МНО необходимо производить регулярно, с периодичностью 4–6 нед, а при подборе дозы – до нескольких раз в неделю, что для многих пациентов, особенно пожилых, затруднительно. Кроме того, на активность варфарина влияют не только различные лекарственные препараты, но и продукты питания (пища, богатая витамином К, биологически активные добавки), алкоголь.

На сегодняшний день известен ряд генетических мутаций (CYP2C9, VKORC1), которые изменяют (повышают или снижают) чувствительность пациента к варфарину, что затрудняет титрование и поддержание терапевтической дозы. Отечественными исследователями было установлено, что носительство аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 сопряжено со снижением скорости элиминации варфарина,

Таблица 1. Шкала CHA₂DS₂-VASc (по [8, 9])

Фактор риска	Баллы
Хроническая сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка	1
Артериальная гипертония	1
Возраст ≥ 75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт/ТИА/системные эмболии	2
Заболевания сосудов (острый инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферических артерий, атеросклероз аорты)	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1
Максимальная сумма баллов	9

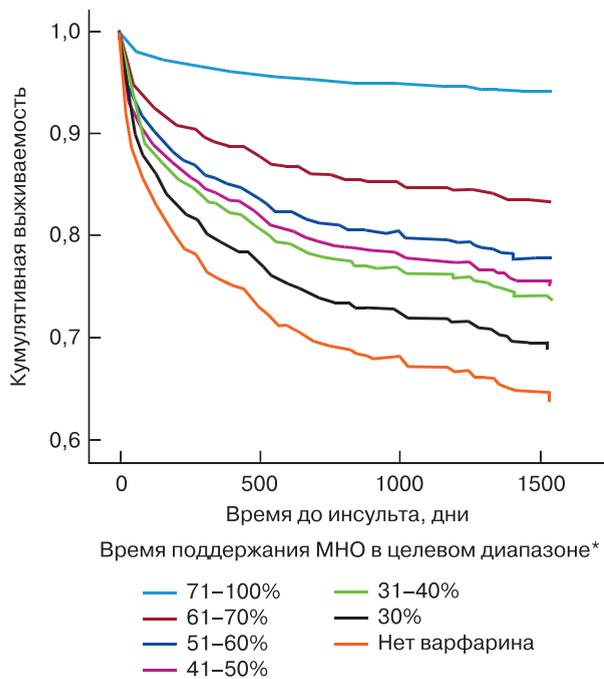


Рис. 2. Выживаемость без ОНМК в зависимости от времени, в течение которого МНО находится в целевом диапазоне (по [15]). * Число пациентов, получающих варфарин, в каждой группе определялось долей времени у них нахождения МНО в целевом диапазоне.

при этом необходимо назначение более низкой поддерживающей дозы, так как частота геморрагических осложнений на фоне терапии в этой популяции была достоверно выше, чем у пациентов, у которых эти аллели отсутствовали [12]. Развитие некоторых сопутствующих заболеваний (диарея, диспепсия и мальабсорбция, снижение функции печени, почек, злокачественные новообразования) также влияет на активность варфарина и требует более частого определения МНО и коррекции дозы. В результате в процессе подбора правильной дозы АВК может возникнуть ряд проблем: это технические сложности (невозможность регулярного контроля МНО, коррекции дозы АВК в связи с отсутствием оборудования, квалифицированного специалиста), неспособность (в силу пожилого возраста и снижения когнитивных функций) или нежелание пациента. В этой

Таблица 2. Шкала HAS-BLED (по [8, 9])

Буква	Клинические характеристики	Баллы
H	Артериальная гипертензия (Hypertension)	1
A	Нарушение функции почек или печени (Abnormal renal and liver function) (по 1 баллу)	1 или 2
S	Инсульт (Stroke)	1
B	Кровотечение (Bleeding)	1
L	Лабильное МНО (Labile INRs)	1
E	Пожилой возраст (Elderly) (>65 лет)	1
D	Прием некоторых лекарств или алкоголя (Drugs or alcohol)	1 или 2

связи у большого количества пациентов, которым назначен варфарин, уровень МНО нестабилен, с частыми изменениями как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения. Следствием этого является резкое снижение профилактической эффективности препарата (при МНО <2,0) или же увеличение риска развития геморрагических осложнений (при МНО >3,0) [13, 14].

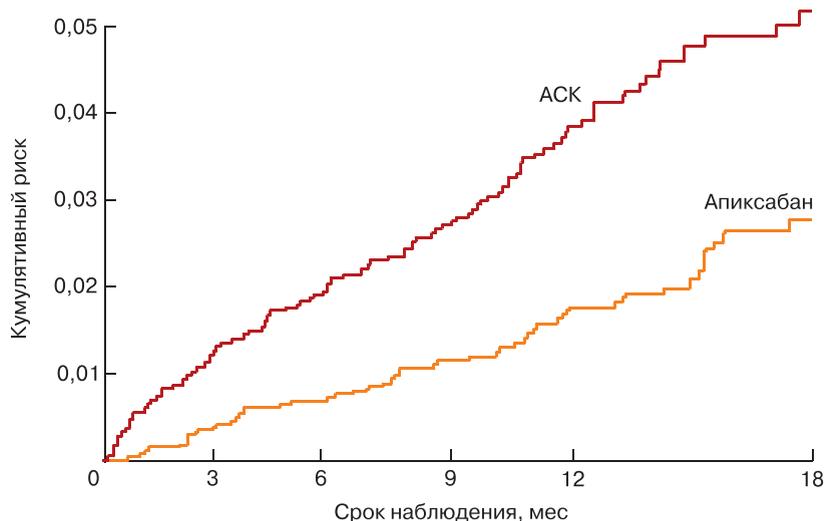
Было установлено, что недостаточный контроль за антикоагулянтной терапией приводит к увеличению риска ОНМК (рис. 2) – чем меньше времени у пациента МНО находится в пределах целевых значений (2,0–3,0), тем больше вероятность развития у него инсульта [15].

Особое значение имеет повышение риска кровотечений на фоне приема АВК. Даже при правильном подборе дозы препарата и поддержании МНО в рамках целевых значений геморрагические осложнения при терапии АВК наблюдаются приблизительно в 2 раза чаще, чем в группе плацебо [16]. Трудности подбора дозы, контроля МНО и наличие большого числа пациентов, у которых МНО находится вне терапевтического диапазона, приводят к тому, что риск кровотечений на фоне приема АВК увеличивается еще больше. Для оценки риска геморрагических осложнений у больных с ФП была разработана шкала HAS-BLED (табл. 2) [8, 9].

Вышеописанные трудности применения АВК обусловили необходимость разработки более удобных препаратов для перорального применения с целью длительной профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП. В последние годы всё шире применяются так называемые “новые пероральные антикоагулянты” (НОАК), а именно прямые ингибиторы тромбина (гатраны) и ингибиторы фактора Ха (ксабаны), главное преимущество которых перед АВК заключается в отсутствии необходимости постоянного мониторинга параметров коагулограммы (МНО) и меньшем взаимодействии с другими лекарственными веществами.

Среди прямых ингибиторов тромбина наибольшую доказательную базу на сегодняшний день имеет дабигатран. Применение дабигатрана у пациентов с ФП изучали в исследовании RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), в котором было показано, что дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки не уступает, а в дозе 150 мг 2 раза в сутки превосходит АВК в отношении профилактики ОНМК, однако на фоне его приема чаще наблюдались острый инфаркт миокарда, явления диспепсии, желудочно-кишечные кровотечения, в связи с чем прием препарата нередко прекращался досрочно [17].

В группе ингибиторов фактора Ха первым зарегистрированным препаратом был ривароксабан. В 2011 г. было завершено важное исследование ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), в котором была доказана не меньшая эффективность ривароксабана по сравнению с АВК с



Количество больных с риском, n

Апиксабан	2808	2758	2566	2125	1522	615
АСК	2791	2716	2530	2112	1543	628

Рис. 3. Кумулятивный риск развития инсульта на фоне терапии АСК и апиксабаном в исследовании AVERROES (COP 55%; ОР 0,45; 95% ДИ 0,32–0,62; $p < 0,001$ для большей эффективности) (по [22]).

достижением целевого значения МНО у пациентов с ФП в отношении профилактики инсульта [18].

И дабигатран, и ривароксабан, и апиксабан включены в обновленные как отечественные, так и зарубежные рекомендации в качестве антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических событий [3, 9].

Интересные данные получены в недавно опубликованном метаанализе 48 рандомизированных исследований эффективности и безопасности применения варфарина в сравнении с НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан). Общее число пациентов составило 71 683, из них 42 411 получали НОАК, а 29 272 – АВК. В результате было продемонстрировано, что при назначении низких доз НОАК общий риск инсульта и тромбоэмболических событий снижался в той же степени, что и при приеме варфарина (ОР 1,03; 95% ДИ 0,84–1,27; $p = 0,74$), однако частота геморрагических осложнений в первом случае была достоверно ниже (ОР 0,65; 95% ДИ 0,43–1,0; $p = 0,05$) [19].

Недавно в Российской Федерации был зарегистрирован новый препарат – апиксабан, ингибитор фактора Ха, который характеризуется следующими особенностями:

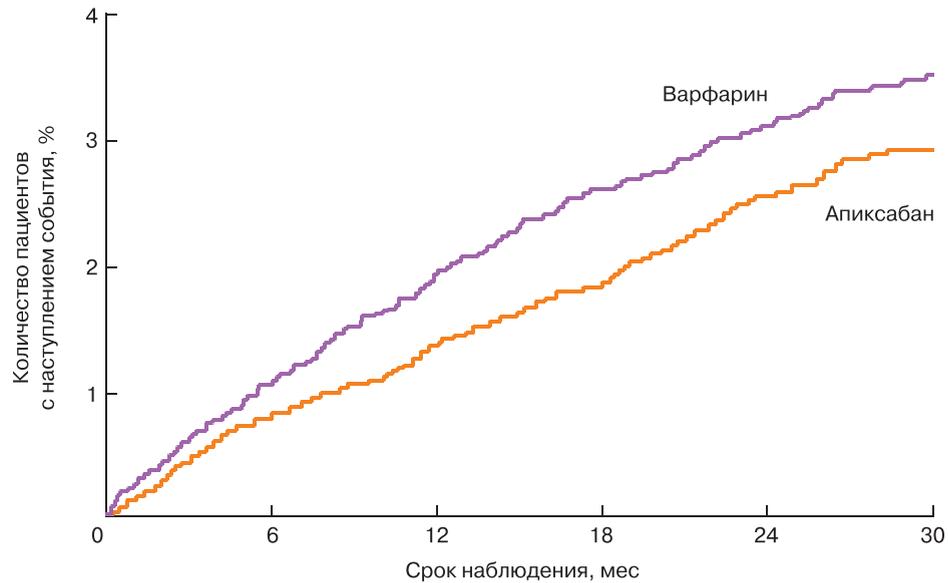
- не является пролекарством, т.е. не требует модификации внутри организма;
- обладает достаточно высокой биодоступностью (более 50%) при пероральном приеме;
- максимальная концентрация в плазме достигается уже через 3–4 ч после приема, при этом период полувыведения составляет 12 ч;
- препарат выводится печенью и почками, почечная экскреция составляет лишь 27%, что позволяет применять препарат у пациентов с почечной недостаточностью;

- не имеет активных циркулирующих метаболитов [20, 21].

Эффективность применения апиксабана у пациентов с неклапанной ФП (т.е. без гемодинамически значимого митрального стеноза и искусственных клапанов сердца) изучали в клинической программе, состоявшей из двух исследований: AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) и ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [22, 23]. Всего в эту программу было включено 23 799 пациентов, в том числе 11 927 в группу апиксабана.

AVERROES – рандомизированное двойное слепое двойное маскированное многонациональное исследование с участием более 5500 человек с неклапанной ФП, которые не подходили для терапии АВК (в том числе с суммой баллов по шкале CHADS₂ 0–1) по существующим на тот момент рекомендациям [24] (в последних обновленных рекомендациях указывается, что антикоагулянтную профилактику следует назначать уже при 1 балле по шкале CHA₂DS₂-VASc [3, 8, 9]). Пациенты получали либо апиксабан 5,0 мг 2 раза в сутки (или 2,5 мг 2 раза в сутки для пациентов, соответствовавших двум и более критериям: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л), либо АСК в дозе 81–324 мг. Первичной целью исследования было определить, является ли апиксабан более эффективным, чем АСК, для профилактики инсульта и системной эмболии.

Исследование AVERROES было прекращено досрочно в связи с получением достоверных данных о превосходстве апиксабана над АСК в отношении профилактики инсульта



Количество больных с риском, n						
Апиксабан	9120	8726	8440	6051	3464	1754
Варфарин	9081	8620	8301	5972	3405	1768

Рис. 4. Частота развития инсульта на фоне терапии варфарином и апиксабаном в исследовании ARISTOTLE (COP 21%; OP 0,79; 95% ДИ 0,66–0,95; $p < 0,001$ для меньшей эффективности и $p = 0,01$ для большей эффективности в популяции “intention to treat”) (по [23]).

и системной эмболии при равном риске геморрагических осложнений (рис. 3). На каждую 1000 пациентов с ФП, получавших лечение в течение 1 года, апиксабан по сравнению с АСК предотвратил на 21 инсульт, 9 сердечно-сосудистых смертей и 33 госпитализации больше ценой двух дополнительных случаев больших кровотечений [22].

После подтверждения превосходства апиксабана над АСК в отношении профилактики инсультов следующим этапом стало сравнение его с “золотым стандартом” антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП – варфарином. Было проведено рандомизированное двойное слепое двойное маскированное многонациональное исследование ARISTOTLE, включавшее более 18 000 пациентов с неклапанной ФП, которые подходили для терапии АВК. Пациенты получали либо апиксабан 5 мг 2 раза в сутки (или 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов, соответствовавших двум и более критериям: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, креатинин сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л), либо варфарин с поддержанием значений МНО в пределах 2,0–3,0 [23].

Основной целью исследования было доказать не меньшую, чем у варфарина, эффективность апиксабана в профилактике инсульта и системной эмболии. Если критерий меньшей эффективности выполнялся, для проверки критерия превосходства оценивались следующие конечные точки:

- инсульт или системная эмболия (первичная конечная точка эффективности);

- большое кровотечение согласно ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis – Международное общество тромбозов и гемостаза) (первичная конечная точка безопасности);
- смерть по любой причине (ключевая вторичная конечная точка) [23].

По истечении периода наблюдения было установлено, что для профилактики инсульта и системной эмболии апиксабан более эффективен, чем варфарин (рис. 4). При этом риск больших кровотечений и внутричерепных кровоизлияний при применении апиксабана был значительно ниже, чем в группе АВК (OP 0,69; 95% ДИ 0,60–0,80; $p < 0,001$). Более того, на фоне приема апиксабана было отмечено более выраженное уменьшение общей смертности, чем на фоне приема варфарина (OP 0,89; 95% ДИ 0,80–0,998) (рис. 5). Эти результаты отличают апиксабан от его предшественника ривароксабана, так как в исследовании по изучению использования последнего у пациентов с ФП (ROCKET-AF) была доказана только не меньшая его эффективность по сравнению с АВК, а превосходство по эффективности было достигнуто только в популяции “на лечении” [18].

Таким образом, на основании данных, полученных в исследовании ARISTOTLE, можно сделать вывод, что апиксабан – единственный пероральный антикоагулянт, доказавший большую эффективность по сравнению с варфарином в отношении всех трех конечных точек: развития инсульта/системных эмболий, возникновения геморрагических осложнений и общей смертности (см. рис. 5). У па-

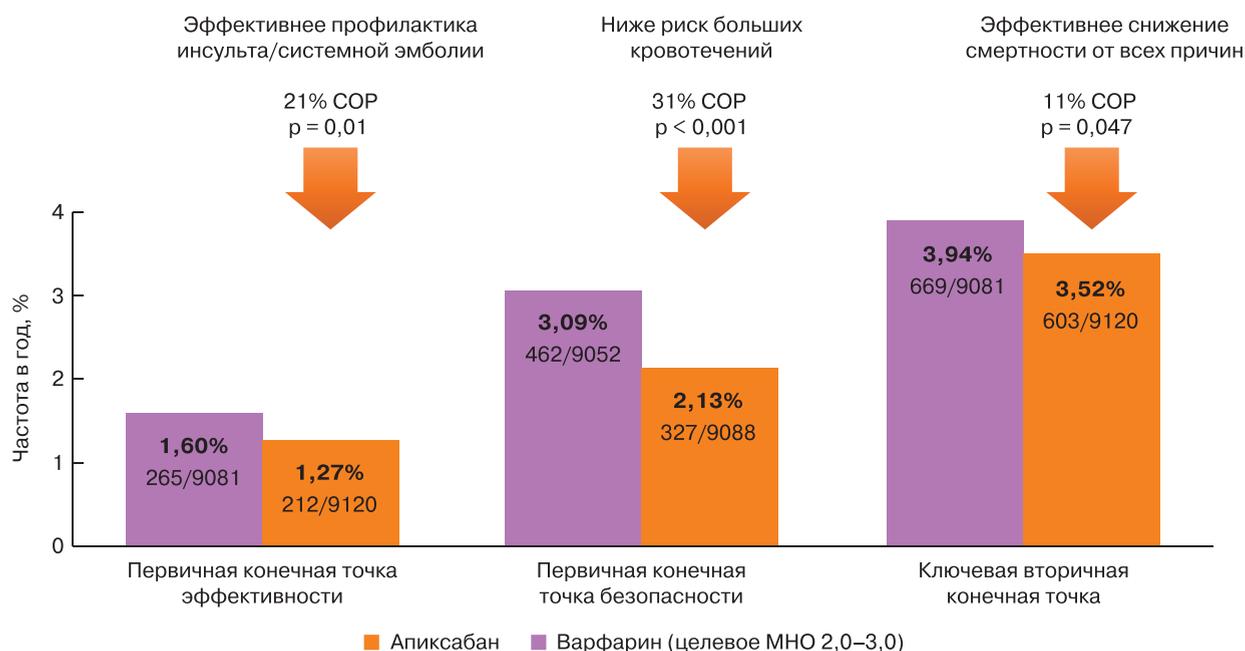


Рис. 5. Эффективность апиксабана по сравнению с варфарином в отношении профилактики инсульта, развития геморрагических осложнений и смертности от всех причин по данным исследования ARISTOTLE (медиана продолжительности наблюдения 1,8 года) (по [23]).

циентов с ФП и как минимум одним дополнительным фактором риска инсульта в группе апиксабана по сравнению с группой варфарина риск инсульта/системной эмболии был ниже на 21% ($p = 0,01$), риск большого кровотечения – на 31% ($p < 0,001$), риск смерти – на 11% ($p = 0,047$). Эти результаты не зависели от географического региона, статуса относительно предшествующего приема АВК, возраста, пола и факторов риска инсульта. У апиксабана отмечался благоприятный профиль побочных эффектов, и в группе апиксабана частота досрочного прекращения приема препарата была ниже, чем в группе варфарина [23].

Для профилактики инсультов и системной тромбоэмболии назначение апиксабана показано всем пациентам с ФП и >1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc, за исключением больных с умеренным и тяжелым митральным стенозом или искусственными клапанами сердца (в этой группе применение НОАК не изучалось). Противопоказаниями для использования препарата служат в основном состояния, приводящие к гипокоагуляции, а также снижение функции печени и почек, затрудняющее метаболизм апиксабана.

Рекомендуемая доза апиксабана составляет 5 мг, препарат принимают перорально 2 раза в сутки, запивая водой, независимо от приема пищи. Перед назначением апиксабана следует провести функциональные печеночные пробы. При пропуске приема препарата следует немедленно его принять, а затем продолжать принимать дважды в день, как и ранее [6].

Коррекция дозы препарата требуется при наличии двух из следующих факторов: возраст >80 лет, масса тела <60 кг, креатинин сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) –

или при тяжелом поражении почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин). В таких случаях рекомендуется уменьшить дозировку до 2,5 мг 2 раза в сутки [25].

При переходе с терапии АВК на апиксабан следует отменить АВК, и после снижения МНО <2,0 можно начать прием апиксабана [20].

При переводе пациента с апиксабана на АВК следует начать прием АВК и продолжить принимать апиксабан в течение не менее 2 сут. Прекращают прием апиксабана после достижения целевого значения МНО $\geq 2,0$ [20].

Перевод с парентеральных антикоагулянтов на апиксабан и наоборот можно осуществлять в момент следующего запланированного приема отменяемого препарата (при этом очередная доза отменяемого препарата не принимается).

Алгоритм подготовки пациента к инвазивным манипуляциям на фоне терапии апиксабаном зависит от риска кровотечения при планируемом вмешательстве. При низком риске апиксабан необходимо отменить как минимум за 24 ч до процедуры. При среднем и высоком риске отмену препарата следует произвести как минимум за 48 ч до операции. В экстренной ситуации, требующей неотложных хирургических вмешательств, рекомендуется соблюдать должную осторожность с учетом риска возможных кровотечений. Риск геморрагических осложнений надо соотносить с неотложностью вмешательства.

При назначении апиксабана важно учитывать сопутствующую лекарственную терапию в соответствии с рекомендациями, представленными в табл. 3.

Таблица 3. Рекомендации по назначению апиксабана с учетом получаемой терапии другими лекарственными препаратами (по [20])

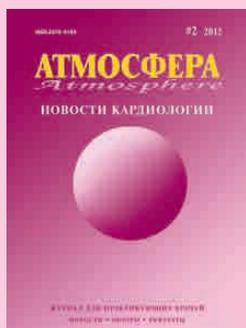
Не нужно изменять дозу*	С осторожностью	Не рекомендуется
<p>Менее мощные ингибиторы СУРЗА4 и/или Р-гр, такие как:</p> <ul style="list-style-type: none"> дилтиазем, напроксен, амиодарон, верапамил, хинидин <p>Индукторы СУРЗА4 и Р-гр</p>	<p>Сильные индукторы СУРЗА4 и Р-гр, такие как</p> <ul style="list-style-type: none"> рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой <p>НПВП, в том числе АСК</p>	<p>Сильные ингибиторы СУРЗА4 и Р-гр, такие как:</p> <ul style="list-style-type: none"> азоловые антимикотики (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол); ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир) <p>Препараты, способные вызвать кровотечение, такие как:</p> <ul style="list-style-type: none"> тромболитики, антагонисты рецепторов GPIIb/IIIa, тиенопиридины (например, клопидогрел), дипиридамо, декстран, сульфинпиразон

* Если не влияют другие факторы.
Обозначения: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, Р-гр – Р-гликопротеин.

В 2013 г. в России был зарегистрирован оригинальный апиксабан (Эликвис) для профилактики инсульта и других тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП. Это означает, что теперь у отечественных врачей появилась возможность использовать новый эффективный и удобный в применении антикоагулянтный препарат в своей ежедневной практике.

Список литературы

1. Furie K.L. et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research // *Stroke*. 2011. V. 42. № 1. P. 227.
2. Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии // *Леч. врач*. 2012. № 7. С. 105.
3. Fuster V. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. V. 57. № 11. P. e101.
4. Wolf P.A. et al. // *Stroke*. 1991. V. 22. № 8. P. 983.
5. Lamassa M. et al. // *Stroke*. 2001. V. 32. № 2. P. 392.
6. Hart R.G. et al. // *Ann. Intern. Med.* 2007. V. 147. № 8. P. 590.
7. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators; Connolly S. et al. // *Lancet*. 2006. V. 367. № 9526. P. 1903.
8. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. М., 2012.
9. Camm A.J. et al. // *Eur. Heart J.* 2012. V. 33. № 21. P. 2719.
10. Merli G.J., Tzani G. // *J. Thromb. Thrombolysis*. 2009. V. 27. № 3. P. 293.
11. Haas S. // *J. Thromb. Thrombolysis*. 2008. V. 25. № 1. P. 52.
12. Сычев Д.А. и др. // *Клин. мед.* 2007. № 1. С. 57.
13. Hylek E.M., Singer D.E. // *Ann. Intern. Med.* 1994. V. 120. № 11. P. 897.
14. Hylek E.M. et al. // *N. Engl. J. Med.* 1996. V. 335. № 8. P. 540.
15. Morgan C.L. et al. // *Thromb. Res.* 2009. V. 124. № 1. P. 37.
16. Hart R.G. et al. // *Ann. Intern. Med.* 2007. V. 146. № 12. P. 857.
17. Connolly S.J. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2009. V. 361. № 12. P. 1139.
18. Patel M.R. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 365. № 10. P. 883.
19. Ruff C.T. et al. // *Lancet*. 2013. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
20. Инструкция по медицинскому применению апиксабана от 19.02.2013 и изменения от 24.07.2013.
21. Pinto D.J. et al. // *J. Med. Chem.* 2007. V. 50. № 22. P. 5339.
22. Connolly S.J. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 364. № 9. P. 806.
23. Granger C.B. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 365. № 11. P. 981.
24. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Camm A.J. et al. // *Eur. Heart J.* 2010. V. 31. № 10. P. 1360.
25. Heidbuchel H. et al. // *Eur. Heart J.* 2013. V. 34. № 27. P. 2094.



**Продолжается подписка
на научно-практический журнал**

“Атмосфера. Новости кардиологии”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб.
Подписной индекс 37211.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Редакционную подписку на этот и любой другой журнал издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51