

ВЫБОР АНТИКОАГУЛЯНТА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПОДВЕРГАЕМЫХ КАРДИОВЕРСИИ*РУДН и Городская клиническая больница №15 имени О.М.Филатова, Москва*

Рассматриваются критерии выбора антикоагулянта у больных с фибрилляцией предсердий, подвергаемых кардиоверсии, приводятся данные рандомизированных клинических исследований, анализируются рекомендации.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоемболические осложнения, ишемический инсульт, кровотечения, варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан.

Criteria of selection of anticoagulants in patients with atrial fibrillation undergoing cardioversion are considered; the data of randomized clinical studies are given; recommendations are analyzed.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolic events, ischemic stroke, bleeding, Warfarin, Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban.

Кардиоверсия с целью восстановления синусового ритма у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) была предложена почти 60 лет назад [1], впервые в мире успешно реализована в СССР в 1959 году [2] и активно используется с начала 60-х годов прошлого века [3, 4]. Практически тогда же выяснилось, что восстановление синусового ритма при ФП связано с риском артериальных тромбоемболий [5-7], частота которых оказалась гораздо ниже при кардиоверсии, сопровождаемой антикоагулянтной терапией варфарином [8]. Грозным и достаточно частым осложнением кардиоверсии является эмболический ишемический мозговой инсульт (МИ). В основе эмболических осложнений кардиоверсии - восстановление сократимости левого предсердия, содержащего в просвете ушка тромботические массы. Последние образуются в условиях стаза крови за время отсутствия полноценных сокращений предсердий, неизбежного в случае ФП. Изредка подобные тромбы образуются в правом предсердии, создавая угрозу тромбоемболии в ветви легочной артерии.

Риск фрагментации и миграции предсердных тромбов у больных с ФП, особенно высокий при восстановлении сократимости предсердий, дал основания для принятия мер по снижению этого риска, прежде всего риска эмболического инсульта. В случае постоянной формы аритмии и у больных с приступами ФП речь идет о длительном, фактически пожизненном, приеме антикоагулянта. В случаях, когда восстановление ритма является следствием активных действий, призванных улучшить самочувствие и качество жизни больного, для снижения риска тромбоемболий обязательной считается антикоагулянтная терапия определенной продолжительности. При отсутствии или неадекватной антикоагуляции частота тромбоемболических осложнений кардиоверсии колеблется от 5 до 7% [9-11], а правильное использование антикоагулянта способно уменьшить риск этих серьезных осложнений до 0,7-0,8% [12].

Требования к антикоагуляции в связи с кардиоверсией при ФП

Использование условной временной границы в 48 часов от начала приступа аритмии общепризнано при принятии решения о длительной антикоагулянтной те-

рапии у больных, подвергаемых восстановлению ритма. Считается, что восстановление ритма у больных с продолжительностью аритмии менее 48 часов может быть эмболически безопасным на фоне гепаринотерапии, начатой с момента выявления ФП. У больных с предполагаемой продолжительностью аритмии более 2-х суток ситуация оказывается более сложной. В этих случаях, при отсутствии возможности исключить наличие внутрисердечных тромбов с помощью чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭхоКГ), исходят из того, что они уже образовались и требуются меры, направленные на снижение риска тромбоемболии.

Принято считать, что угроза фрагментации и миграции тромба особенно высока у больных со «свежими», недавно образовавшимися тромбами. Именно эта концепция лежит в основе антикоагулянтной профилактики тромбоемболических осложнений у больных с внутрисердечными тромбами в целом, и у больных мерцательной аритмией, подвергаемых восстановлению ритма, в частности. В качестве основной задачи антикоагуляции предполагается предотвращение образования «свежих» тромбов, наиболее склонных к фрагментации и миграции. Достаточным для растворения или организации имеющихся тромбов условно принято считать трех-четырёхнедельный период. Показано, что если в это период проводится адекватная антикоагулянтная терапия, выполнение электрической или медикаментозной кардиоверсии в конце этого периода является безопасным в отношении тромбоемболических осложнений.

Из-за того, что полноценное сокращение предсердий и их ушек у больных с удачно восстановленным синусовым ритмом нередко задерживается, риск образования новых тромбов в этих отделах сердца существует еще несколько недель и даже месяцев после устранения аритмии. Этот факт определяет необходимость продолжения антикоагулянтной терапии. Минимальной требуемой продолжительностью антикоагулянтной терапии после восстановления ритма принято считать 4 недели. Директивы о необходимости терапевтической антикоагуляции с помощью варфарина не менее 3-х недель до 4-х недель после кардиоверсии основываются на данных старых, не-

больших, нерандомизированных наблюдательных или ретроспективных исследований [10, 11, 13, 14] - см. табл. 1. Альтернативная стратегия, основанная на возможности исключить наличие тромбоза левого предсердия с помощью ЧП ЭхоКГ [15], дает возможность уменьшить риск кровотечений и существенно сократить продолжительность антикоагулянтной терапии до кардиоверсии, но оставляет в силе 4-х недельную продолжительность этой терапии после кардиоверсии: отсутствие тромбоза левого предсердия при ЧП ЭхоКГ не исключает необходимости в антикоагуляции во время и после кардиоверсии [16].

**Возможности профилактики
тромбоэмболических осложнений у больных
с мерцанием/трепетанием предсердий,
подвергаемых плановому восстановлению
синусового ритма**

Стандартными средствами, используемыми с этой целью, длительное время считались антагонисты витамина К (АВК), и прежде всего, основной представитель этого класса препаратов - варфарин. Рекомендуется использовать варфарин под контролем международного нормализованного отношения (МНО), добиваясь значений этого показателя в диапазоне от 2-х до 3-х, не менее 3-х недель до запланированного восстановления ритма и не менее 4-х недель после успешного устранения аритмии.

Варфарин и другие АВК, назначенные в связи с фибрилляцией предсердий снижают риск эмболического инсульта на две трети, но только две трети больных, подходящих для этого лечения, получают его на самом деле [17]. Необходимость подбора дозы по показателю коагуляции, многочисленные трудности с до-

зированием, вызванные генетически предопределенными механизмами, лекарственными и диетическими взаимодействиями, вместе с существенным риском кровотечений, привели к тому, что врачи стараются избегать применения антагонистов витамина К.

В рамках антикоагулянтной терапии, призванной обеспечить эмболическую безопасность кардиоверсии, важнейшими недостатками варфарина и других АВК следует признать медленное достижение необходимого уровня антикоагуляции и необходимость частого контроля МНО на начальном этапе использования этих средств. Одним из обязательных условий антикоагуляционной терапии с помощью АВК до достижения стабильных целевых значений МНО, считается необходимость одновременного использования парентеральных антикоагулянтов, как правило, лечебных доз нефракционированного гепарина (НФГ), в идеале - в виде внутривенной инфузии под контролем активированного частичного тромбопластинового времени. Вполне очевидно, что началом 3-х недельного периода антикоагулянтной подготовки больного к кардиоверсии должен быть не день приема первой таблетки варфарина, а день когда в анализах крови зарегистрированы стабильные целевые значения МНО. Это значит, что реальная продолжительность применения АВК до кардиоверсии может превысить 4 и даже 5 недель, а у существенной части больных кардиоверсия может быть отменена из-за невозможности достигнуть целевого значения МНО [18]. В период подготовки к кардиоверсии у 1-2% больных случается крупное кровотечение (требующее госпитализации, переливания препаратов крови или хирургического вмешательства) [19].

Таблица 1.

Эволюция и доказательная база антикоагулянтной терапии при кардиоверсии у больных с фибрилляцией предсердий

Исследования	Ссылка в данной статье	n	Больных с ТО среди получавших варфарин, %	n	Больных с ТО без лечения варфарином, %
Наблюдательные исследования					
Rokseth 1963	8	274	1,6		
Bjerklund 1969	13	186	1,1	162	6,8
Weinberg 1989	10	51	0	28	7,1
Arnold 1992	11	52	0	115	6,3
Klein, 2001	15	54	1,6		
Morris 1964	9			66	4,5
Roy 1986	14			42	4,8
Анализ (post hoc) подгрупп в крупных рандомизированных исследованиях					
			ТО при антикоагуляции варфарином, n (%)		ТО при использовании нового антикоагулянта, n (%)
ROCKET-AF#	25	161	3 (1,86%)	160	3 (1,87%)
RE-LY	23	664	4 (0,6%)	647 (Д110) 672 (Д150)	5 (0,77%) 2 (0,33%)
ARISTOTLE	24	275	0	265	0
Проспективное исследование					
X-VERT	26	492	5 (1,02)	978	5 (0,51)

где, ТО - тромбоэмболические осложнения, # - объединены больные с кардиоверсией и аблацией

Все изложенное выше имеет важные клинические и экономические последствия. Угроза кровотечения, необходимость в частом контроле МНО и в использовании парентерального антикоагулянта требуют помещения фактически амбулаторного больного в стационар. Использование вместо НФГ подкожных инъекций низкомолекулярных гепаринов решает проблему организации дозированной инфузии НФГ, но не решает проблему частого контроля МНО и риска кровотечений.

Как в 2015 году видится решение общепризнанных проблем АВК для больных с мерцательной аритмией, подвергаемых кардиоверсии?

Начало XXI века ознаменовано созданием и внедрением средств, способных заменить АВК в различных клинических ситуациях, требующих длительной антикоагулянтной терапии. Вне сомнений, важнейшим этапом эволюции антикоагулянтной терапии при фибрилляции/трепетании предсердий в целом, и применительно к кардиоверсии в частности, стало появление так называемых новых антикоагулянтов для приема внутрь. Прямой ингибитор тромбина дабигатран и три прямых ингибитора Ха фактора апиксабан, ривароксабан и эдоксабан хорошо изучены в крупных рандомизированных исследованиях. Оценка их эффектов при неклапанной ФП суммирована в недавнем мета-анализе [20]. Использование их в сравнении с варфарином снижает риск инсульта и системных эмболий (относительный риск (ОР) 0,81, доверительный интервал (ДИ) 0,73-0,91, $p < 0,0001$), в основном за счет снижения риска геморрагического инсульта (ОР 0,49, ДИ 0,38-0,64, $p = 0,0001$). Кроме этого, их использование вместо варфарина снижает общую смертность (ОР 0,90, ДИ 0,85-0,95, $p = 0,0003$).

Доказательная база для использования новых антикоагулянтов при кардиоверсии гораздо скромнее. До недавнего времени она ограничивалась результатами вторичного анализа сравнительно небольших подгрупп, выделенных из популяции больных, участвовавших в крупных рандомизированных исследованиях (табл. 1). Несмотря на спорный статус этих доказательств, число больных с оценкой новых антикоагулянтов в сравнении их с варфарином применительно к кардиоверсии в этих подгруппах, существенно выше числа больных в исследованиях, давших основания для применения варфарина в связи с кардиоверсией (табл. 1). Несмотря на отсутствие очевидных преимуществ новых антикоагулянтов перед варфарином в анализе подгрупп с кардиоверсией в крупных клинических исследованиях, в рекомендательных документах новые антикоагулянты уже фигурируют как вполне уместные при выполнении кардиоверсии. Основания для этого - сходная частота эмболических и геморрагических событий при использовании новых антикоагулянтов и варфарина. Так в наиболее свежих американских рекомендациях 2014 года использование дабигатрана, апиксабана и ривароксабана в связи с кардиоверсией имеет IIa класс показаний (уровень доказательств C) [21]. Появившиеся в 2012 году европейские рекомендации по ведению больных с ФП допускали использование в связи с кар-

диоверсией только варфарина или дабигатрана с классом I и уровнем доказательств B [22].

Причина противоречий между американским и европейским рекомендательными документами в сроках их публикации и более раннем появлении публикации анализа подгруппы больных, подвергнутых кардиоверсии в исследовании RE-LY. Протоколом исследования RE-LY не исключалось проведение кардиоверсии, но рекомендовались сохранение назначенного при рандомизации антикоагулянта и воздержание от кардиоверсии у больных с тромбозом левого предсердия. Вслед за публикацией основных результатов исследования RE-LY был представлен post-hoc анализ больных, подвергнутых кардиоверсии [23]. К моменту публикации это был самый крупный опыт сравнительной оценки различных подходов к антикоагуляции в связи с кардиоверсией. Всего в период реализации RE-LY у 1270 больных было выполнено 1983 кардиоверсии: 647, 672 и 664 в группах дабигатрана 110 мг 2 раза в день (Д110), дабигатрана 150 мг 2 раза в день (Д150) и варфарина, соответственно. Частота инсультов и системных эмболий за 30 дней в целом была низкой (0,77%, 0,33% и 0,6% в группах Д110, Д150 и варфарина, соответственно; группа Д110 в сравнении с группой варфарина - $p = 0,71$, группа Д150 в сравнении с группой варфарина - $p = 0,45$). Крупные кровотечения были нечастыми во всех группах (1,7%, 0,6% и 0,6% в группах Д110, Д150 и варфарина, соответственно), хотя и имела место трехкратная разница в частоте кровотечений между группой Д110 и двумя другими группами.

В данном исследовании частота инсультов и системных эмболий была сходной как при общепринятой стратегии кардиоверсии, так и при кардиоверсии, решение о выполнении которой принималось по результатам ЧП ЭхоКГ, что указывало на то, что кардиоверсия может выполняться у больных, получающих дабигатран, без выполнения ЧП ЭхоКГ. Таким образом, ретроспективный анализ подгруппы больных в исследовании RE-LY подтвердил, прежде всего, эффективность и безопасность варфарина при кардиоверсии. Но главное, это исследование впервые позволило выполнить сравнение варфарина с новым антикоагулянтом для приема внутрь - дабигатраном. Результаты сравнения показали, что оба лекарства при кардиоверсии вполне сопоставимы, а значит, дабигатран без ущерба может заменить варфарин у этой категории больных. На основании представленных выше данных до 2013 года дабигатран рассматривался как предпочтительный новый антикоагулянт для использования в связи с кардиоверсией, что нашло отражение в европейских рекомендациях 2012 года. Публикация анализа подгрупп с кардиоверсией крупных исследований с двумя другими антикоагулянтами, ривароксабаном и апиксабаном, не изменила его предпочтительного положения, в основном потому, что число больных в этих подгруппах было существенно меньше, чем в случае с дабигатраном (табл. 1).

В исследовании ARISTOTLE всего у 540 больных (265 в группе апиксабана и 275 в группе варфарина)

была выполнена кардиоверсия ($n=743$). Ни в одной из групп не отмечалось развития инсульта или системных эмболий, а единичные случаи инфаркта миокарда, смерти и крупных кровотечений встречались с близкой частотой, что позволило рассматривать апиксабан как альтернативу варфарину [24]. В субанализе исследования ROCKET AF проведено сравнение ривароксабана и варфарина у пациентов с запланированными кардиоверсией или аблацией (всего 321 больной, только 285 - с кардиоверсией). Частота неблагоприятных событий оказалась сходной у больных, получавших ривароксабан и варфарин в связи с кардиоверсией или аблацией, включая частоту инсультов, системные эмболии и смерти от всех причин [25]. Отдельного анализа по больным, подвергнутым кардиоверсии в этом исследовании, представлено не было.

Антикоагуляция при кардиоверсии - первые доказательства эффективности на современном уровне

Все вышеперечисленные основания для использования варфарина и новых антикоагулянтов в связи с кардиоверсией не дотягивают до требований к доказательствам с точки зрения современной медицины, основанной на доказанном. В случае с варфарином, они представлены мелкими, нерандомизированными, как правило, неконтролируемыми сравнениями. Новые антикоагулянты внедрены в рекомендации и в реальную практику с кардиоверсией на основании анализа подгрупп, что, в принципе, неприемлемо с позиций доказательной медицины. Оправданием для их появления в рекомендациях является очевидная потребность в альтернативе варфарину и гораздо большее, чем при изучении варфарина число больных, участвовавших в сравнениях.

В 2013 году завершено проспективное, рандомизированное, открытое исследование X-Vert [26], в котором проводилось сравнение ривароксабана и подобранной дозы варфарина при кардиоверсии. Результаты этого исследования стали основанием для обновления инструкции к ривароксабану в виде появления следующего положения: «Лечение препаратом может быть начато или продолжено у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия. При кардиоверсии под контролем ЧП ЭхоКГ у пациентов, которые ранее не получали антикоагулянтной терапии, для обеспечения адекватной антикоагуляции лечение ривароксабаном должно начинаться, по меньшей мере, за 4 часа до кардиоверсии». Каковы основания для подобного изменения инструкции?

В исследовании X-VERT было включено 1504 больных с неклапанной ФП. Больных, которым была показана плановая кардиоверсия, рандомизировали в группы: ривароксабана в дозе 20 мг один раз в сутки (при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин - 15 мг) и АВК в подобранной по МНО дозе (целевые значения 2,0-3,0). Соотношение при распределении в группы 2:1. Решение о проведении ранней кардиоверсии (до процедуры необходимо было провести терапию ривароксабаном или обычную терапию АВК продолжительностью 1-5 дней) или отложенной кардиоверсии (до процедуры должна была быть проведена терапия

ривароксабаном или АВК продолжительностью 3-8 недель) принимал врач-исследователь.

Номинально у пациентов с ФП, принимающих ривароксабан, были выявлены меньшая частота развития сердечнососудистых событий (0,51% против 1,02% в группе АВК), а также лучший профиль безопасности, характеризующийся низким риском возникновения крупных кровотечений (0,61% против 0,8% в группе АВК) (рис. 1). Кроме того, среднее время от рандомизации до кардиоверсии было короче у пациентов, получающих ривароксабан (ранняя: $1,8 \pm 1,6$ дней; отложенная: $24,6 \pm 5,6$ дней), чем у пациентов, получавших лечение АВК ($2,1 \pm 3,0$ дней; $33,7 \pm 13,1$ дней, соответственно). Результаты при использовании ривароксабана были сходными при проведении как ранней, так и отложенной кардиоверсии. Формально статистические различия между ривароксабаном и варфарином не зарегистрированы, но к настоящему времени на основании результатов исследования X-VERT ривароксабан обладает наиболее убедительным набором данных, указывающих на возможность его использования вместо варфарина или других АВК в связи с кардиоверсией у больных с неклапанной ФП. Более того, в наиболее свежих рекомендациях по практическому применению новых антикоагулянтов от Европейской Ассоциации Ритма Сердца (European Heart Rhythm Association) в разделе, касающемся выбора антикоагулянта в связи с кардиоверсией у больных с продолжительностью приступа аритмии более 48 часов и не получающих антикоагулянты, обсуждаются только результаты исследования X-VERT [27].

Ожидаются результаты аналогичных исследований с апиксабаном (исследование EMANATE) и с эдоксабаном (исследование ENSURE-AF).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени выбор антикоагулянтов для использования в связи с кардиоверсией существенно расширен. Ключевым изменением является возможность использования вместо варфарина новых антикоагулянтов для приема внутрь. Простота

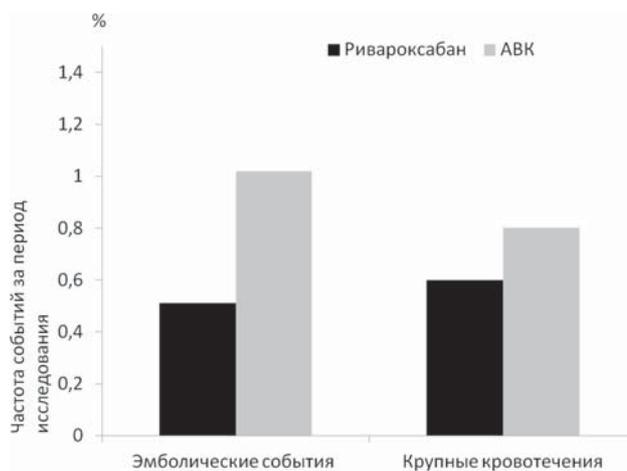


Рис. 1. Сравнение эффективности ривароксабана и антагониста витамина К (АВК) при кардиоверсии у больных с фибрилляцией предсердий в исследовании X-VERT.

их использования и стабильность достигаемой антикоагуляции позволяет готовить больных к кардиоверсии быстрее и делать это в амбулаторных условиях. При выборе антикоагулянта следует учесть, что

только ривароксабан имеет адекватные доказательства для его применения в связи с кардиоверсией. Они получены в крупном, проспективном, рандомизированном исследовании X-VERT.

ЛИТЕРАТУРА

- Zoll PM, Paul MH, Linenthal AJ et al. The effects of external electric currents on the heart: control of cardiac rhythm and induction and termination of cardiac arrhythmias // *Circulation*. 1956;14:745-756.
- Вишневский А.А., Цукерман Б.М., Смеловский С.И. // *Клиническая медицина*, 1959, №8, С.26.
- Lown B, Amarasingham R, Neuman J. New method for terminating cardiac arrhythmias: use of synchronized capacitor discharge. *JAMA* // 1962;182:548-555.
- Paul MH, Miller RA. External electrical termination of supraventricular arrhythmias in congenital heart disease // *Circulation*. 1962;25:604-609.
- Jensen JB, Humphries JO, Kouwenhoven WB, Jude JR. Electroshock for atrial flutter and atrial fibrillation: follow-up studies on 50 patients // *JAMA*. 1965;194:1181-1184.
- Lown B, Perlroth MG, Kaidbey S et al. «Cardioversion» of atrial fibrillation: a report on the treatment of 65 episodes in 50 patients // *N Engl J Med*. 1963;269:325-331
- Resnekov L, McDonald L. Complications in 220 patients with cardiac dysrhythmias treated by phased direct current shock, and indications for electroconversion // *Br Heart J*. 1967;29:926-936
- Rokseth R. Clinical considerations in quinidine therapy of chronic auricular fibrillation. A study of 200 unselected patients with follow-up // *Acta Med Scand*. 1963; 174: 171-178.
- Morris, J.J. Jr., Kong, Y., North, W.C. et al. Experience with «Cardioversion» of atrial fibrillation and flutter // *Am J Cardiol*. 1964;14: 94-100.
- Weinberg DM, Mancini J. Anticoagulation for cardioversion of atrial fibrillation // *Am J Cardiol*. 1989;63:745-746.
- Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP et al. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter // *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:851-855.
- Steering and Publications committees of the ACUTE Study. Design of a clinical trial for the Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography (ACUTE multicenter study) // *Am J Cardiol*. 1998;81:877-883.
- Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical conversion of atrial fibrillation // *Am J Cardiol*. 1969;23:208-216.
- Roy D, Marchand E, Gagné P et al. Usefulness of anticoagulant therapy in the prevention of embolic complications of atrial fibrillation // *Am Heart J*. 1986;112:1039-1043.
- Klein, A.L., Grimm, R.A., Murray, R.D. et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med*. 2001; 344:1411-1420.
- Moreyra E, Finkelhor RS, Cebul RD. Limitations of transesophageal echocardiography in the risk assessment of patients before nonanticoagulated cardioversion from atrial fibrillation and flutter: an analysis of pooled trials // *Am Heart J*. 1995;129:71-75.
- De Caterina, R., Husted, S., Wallentin, L. et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost*. 2013; 110: 1087-1107.
- Wilshire J., Smith A., Bohm A. et al. Routine unselected access to day case electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: anticoagulant preparation is the key factor // *Scott Med J*. 2004;49:26-29.
- Weinberg D.M., Mancini J. Anticoagulation for cardioversion of atrial fibrillation // *Am J Cardiol*. 1989; 63:745-746.
- Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials // *Lancet*. 2014;383:955-962.
- January C.T, Wann S.L., Alpert J.S et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // *Circulation*. 2014; 130:e199-e267.
- Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // *Eur Heart J*, 2012;33:2719-2747.
- Nagaracanti R., Ezekowitz M.D., Oldgren J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. An analysis of Patients Undergoing Cardioversion // *Circulation* 2011; 123:131-136.
- Flaker G., Lopes R.D., Al-Khatib S.M. et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) // *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 1082-1087.
- Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes following cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial // *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61:1998-2006.
- Cappato R., Ezekowitz M.D., Klein A.L. et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation // *Eur Heart J*. 2014; 35: 3346-3355.
- Heidbuchel H., Verhamme P., Alings A. 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: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology* 2015, 17 (10): 1467-507.