

Российское кардиологическое общество  
Всероссийское научное общество специалистов  
по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции  
Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО



# Диагностика и лечение фибрилляции предсердий

Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ

Москва 2012

## Рабочая группа по подготовке текста Рекомендаций

**Председатель:** проф. Сулимов В. А. (г. Москва).

**Члены рабочей группы:**

проф. Голицын С. П. (г. Москва); проф. Панченко Е. П. (г. Москва); член-корр. РАМН Попов С. В. (г. Томск); академик РАМН Ревишвили А. Ш. (г. Москва); проф. Шубик Ю. В. (г. Санкт-Петербург); д. м.н. Явелов И. С. (г. Москва).

## Состав комитета экспертов по разработке Рекомендаций

К.м.н. Благова О. В. (г. Москва); проф. Галявич А. С. (г. Казань); д. м.н. Гиляров М. Ю. (г. Москва); проф. Дошицын В. Л. (г. Москва); д. м.н. Дупляков Д. В. (г. Самара); д. м.н. Зенин С. А. (г. Новосибирск); проф. Канорский С. Г. (г. Краснодар); проф. Карпов Ю. А. (г. Москва); к. м.н. Кропачева Е. С. (г. Москва); проф. Мазур Н. А. (г. Москва); проф. Матюшин Г. В. (г. Красноярск); д. м.н. Медведев М. М. (г. Санкт-Петербург); к. м.н. Михайлов С. П. (г. Екатеринбург); проф. Недоступ А. В. (г. Москва); проф. Никулина С.Ю. (г. Красноярск); проф. Новикова Н. А. (г. Москва); к. м.н. Новикова Т. Н. (г. Санкт-Петербург); д. м.н. Рычков А. Ю. (г. Тюмень); к. м.н. Соколов С. Ф. (г. Москва); проф. Татарский Б. А. (г. Санкт-Петербург); проф. Шварц Ю. Г. (г. Саратов).

**Научное редактирование:** д. м.н. Явелов И. С. (г. Москва).

Рекомендации разработаны экспертами Российского кардиологического общества в сотрудничестве с Всероссийским научным обществом специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляцией и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России.

Организация работы по созданию рекомендаций осуществлена Национальным фондом поддержки профилактической медицины “ПРОФМЕДФОРУМ”  
([www.profmedforum.ru](http://www.profmedforum.ru), [info@profmedforum.ru](mailto:info@profmedforum.ru))

Рекомендации разработаны при научном гранте компаний:  
BOEHRINGER-INGELHEIM  
BRISTOL-MYERS SQUIBB  
TAKEDA  
PFIZER  
SANOFI-AVENTIS

---

## Содержание

1. Преамбула . . . . .	5
2. Введение . . . . .	6
2.1. Эпидемиология . . . . .	7
2.1.1. Сердечно-сосудистые исходы, связанные с фибрилляцией предсердий (“исходы”) . . . . .	7
2.1.2. Сердечно-сосудистые и другие состояния, ассоциирующиеся с фибрилляцией предсердий. . . . .	7
2.2. Механизмы фибрилляции предсердий . . . . .	8
2.2.1. Предсердные факторы . . . . .	8
2.2.2. Электрофизиологические механизмы . . . . .	9
2.2.3. Генетическая предрасположенность . . . . .	9
2.2.4. Клинические взаимосвязи . . . . .	9
3. Диагностика, естественное течение и лечение . . . . .	10
3.1. Определение . . . . .	10
3.2. Выявление фибрилляции предсердий . . . . .	10
3.3. Естественное течение фибрилляции предсердий . . . . .	11
3.4. ЭКГ методы диагностики и мониторинга фибрилляции предсердий . . . . .	11
3.5. Типы фибрилляции предсердий и другие определения . . . . .	12
3.6. Первоначальное ведение больных . . . . .	13
3.7. Наблюдение . . . . .	14
4. Лечение фибрилляции предсердий . . . . .	14
4.1. Антитромботическая терапия . . . . .	14
4.1.1. Стратификация риска инсульта и тромбоэмболий . . . . .	16
4.1.2. Антитромботическая терапия . . . . .	17
4.1.2.1. Антагонисты витамина К . . . . .	17
4.1.2.2. Антитромбоцитарные препараты . . . . .	18
4.1.2.3. Новые пероральные антикоагулянты . . . . .	20
4.1.3. Современные рекомендации по антитромботической терапии . . . . .	33
4.1.4. Оценка риска кровотечений . . . . .	33
4.1.5. Контроль за показателями свертываемости крови при использовании пероральных антикоагулянтов . . . . .	34
4.1.5.1. Антагонисты витамина К: оптимальное международное нормализованное отношение . . . . .	34
4.1.5.2. Оценка выраженности антикоагулянтного эффекта при использовании новых пероральных антикоагулянтов . . . . .	35
4.1.6. Особые ситуации . . . . .	36
4.1.6.1. Пароксизмальная фибрилляция предсердий . . . . .	36
4.1.6.2. Периоперационная антикоагуляция . . . . .	36
4.1.6.3. Стабильная ишемическая болезнь сердца (больные со стабильной стенокардией напряжения; больные, перенесшие острый коронарный синдром более 12 месяцев назад; больные после плановой установки голометаллического стента более 1 месяца назад; больные после плановой установки стента, выделяющего лекарства, более 6 месяцев назад) . . . . .	38
4.1.6.4. Острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда) . . . . .	39
4.1.6.5. Стентирование коронарных артерий . . . . .	43
4.1.6.6. Острый ишемический инсульт . . . . .	43
4.1.6.7. Острый геморрагический инсульт . . . . .	44
4.1.6.8. Больные с хронической болезнью почек . . . . .	45
4.1.6.9. Трепетание предсердий . . . . .	45
4.1.7. Кардиоверсия . . . . .	45
4.1.7.1. Кардиоверсия под контролем чреспищеводной эхокардиографии . . . . .	47
4.1.8. Нефармакологические методы профилактики инсульта . . . . .	47
4.2. Контроль частоты сердечных сокращений и ритма сердца . . . . .	49

---

4.2.1. Контроль частоты сердечных сокращений и ритма сердца при оказании неотложной помощи . . .	49
4.2.1.1. Контроль частоты сердечных сокращений при оказании неотложной помощи . . . . .	49
4.2.1.2. Медикаментозная кардиоверсия . . . . .	49
4.2.1.3. “Таблетка в кармане” . . . . .	53
4.2.1.4. Электрическая кардиоверсия . . . . .	53
4.3. Длительная терапия . . . . .	56
4.3.1. Контроль ритма сердца или частоты сердечных сокращений . . . . .	56
4.3.2. Длительный контроль частоты желудочкового ритма . . . . .	58
4.3.3. Медикаментозный контроль частоты желудочкового ритма . . . . .	59
4.3.4. Абляция или модификация атрио-вентрикулярного узлового проведения . . . . .	60
4.3.5. Длительный контроль ритма сердца . . . . .	61
4.3.5.1. Антиаритмические средства, используемые для удержания синусового ритма . . . . .	61
4.3.5.2. Катетерная абляция левого предсердия . . . . .	70
4.3.5.3. Хирургическая абляция . . . . .	76
4.4. Дополнительная терапия . . . . .	77
4.4.1. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II . . . . .	78
4.4.2. Антагонисты альдостерона . . . . .	79
4.4.3. Статины . . . . .	79
4.4.4. Полиненасыщенные жирные кислоты . . . . .	80
5. Особые группы больных . . . . .	80
5.1. Сердечная недостаточность . . . . .	80
5.2. Спортсмены . . . . .	81
5.3. Пороки клапанов сердца . . . . .	82
5.4. Острый коронарный синдром . . . . .	82
5.5. Сахарный диабет . . . . .	83
5.6. Пожилые . . . . .	83
5.7. Беременность . . . . .	83
5.8. Послеоперационная фибрилляция предсердий . . . . .	84
5.9. Гипертиреоз . . . . .	86
5.10. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта . . . . .	87
5.11. Гипертрофическая кардиомиопатия . . . . .	87
5.12. Заболевания легких . . . . .	88
Литература . . . . .	89

## Список сокращений и условных обозначений

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент  
 БРА – блокаторы рецептора ангиотензина  
 ДИ – доверительный интервал  
 ЛЖ – левый желудочек  
 МНО – международное нормализованное отношение  
 НПОАК – новые пероральные антикоагулянты  
 ОКС – острый коронарный синдром  
 ОР – относительный риск  
 ОШ – отношение шансов

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты  
 РЧА – радиочастотная абляция  
 ТИА – транзиторная ишемическая атака  
 ФП – фибрилляция предсердий  
 ФР – фактор риска  
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
 ЧСС – частота сердечных сокращений  
 ЭКВ – электрическая кардиоверсия

## 1. Преамбула

В рекомендациях суммированы и оценены все имеющиеся в настоящее время данные по лечению и профилактике фибрилляции предсердий (ФП). Они призваны помочь врачу в выборе оптимальной стратегии лечения с учетом его возможного влияния на исходы, а также с учетом соотношения пользы и риска при использовании методов диагностики и лечения.

В 2001 и 2006 гг. Европейским обществом кардиологов (ESC), Американской Ассоциацией Сердца (АНА) и Американской Коллегией Кардиологов (АСС) были опубликованы совместные Рекомендации по диагностике и лечению ФП [1]. В 2009 году Всероссийским научным обществом специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) и Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) были опубликованы “Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий” [2]. В августе 2010 г. появилась новая, существенно переработанная версия рекомендаций Европейского общества кардиологов, а в декабре 2010 и феврале 2011 гг. — дополнения к версии рекомендаций 2006 г., предложенные Американской Ассоциацией сердца и Американской Коллегией кардиологов [3-5].

Учитывая большое влияние Рекомендаций на клиническую практику, Всероссийское Научное Общество Кардиологов (ВНОК) и его секция Нарушений ритма сердца сочли необходимым осуществить пересмотр национальных Российских Рекомендаций по диагностике и лечению ФП, последний раз издававшихся в 2001 и 2009 гг.

Чтобы процесс разработки и принятия Российских национальных Рекомендаций по диагностике и лечению больных с ФП, а также оценка их качества была максимально прозрачной, ВНОК следовал определенным правилам. На первом этапе была создана Рабочая группа ВНОК по разработке Российских национальных Рекомендаций, в которую входили общепризнанные эксперты в области диагностики и лечения нарушений ритма сердца.

Эта Рабочая группа провела обзор и критический анализ опубликованных данных о современных методах диагностики, профилактики и лечения фибрилляции предсердий (включая оценку соотношения пользы и риска) и разработала проект Российских национальных Рекомендаций по диагностике и лечению ФП. В его основу был положен текст Европейских Рекомендаций по ведению больных с ФП 2010 г. Для оценки практической значимости и степени доказанности целесообразности предложенных подходов, Рабочая группа пользовалась общепринятыми шкалами [3] (табл. 1 и 2). После создания проекта Российских национальных Рекомендаций по диагностике и лечению ФП, для редактирования и внесения изменений его текст был разослан членам Экспертного комитета. Кроме того, текст проекта был размещен на сайте ВНОК для максимально широкого обсуждения. По завершению обсуждения, согласованный текст был принят в качестве Российских национальных Рекомендаций по диагностике и лечению ФП на Национальном Конгрессе кардиологов в октябре 2011 г.

После выхода в свет Рекомендаций ВНОК и ВНОА по диагностике и лечению ФП 2011 г., произошли значительные изменения в подходах к реализации стратегий контроля ритма, ЧСС, а также к профилактике инсульта и системных (артериальных) тромбоэмболий у больных с ФП. Это связано с опубликованием результатов 3-х крупных клинических исследований ARISTOTLE, ROCKET-AF и PALLAS [6-8].

Первые два исследования существенно расширили спектр новых пероральных антикоагулянтов, которые могут применяться с целью предупреждения инсульта и системных тромбоэмболий у больных с ФП. Результаты исследования PALLAS внесли серьезные изменения в выбор антиаритмических препаратов, используемых как для осуществления контроля ритма, так и контроля ЧСС у больных с ФП. В 2012 г. опубликовано дополнение к рекомендациям Европейского общества кардиологов [9].

Таблица 1

### Классы рекомендаций

Классы	Определение
Класс I	По данным клинических исследований и/или по общему мнению данный метод лечения или вмешательство полезны и эффективны
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/ эффективности предлагаемого метода лечения или вмешательства
Класс IIa	Имеющиеся данные свидетельствуют в пользу эффективности метода лечения или вмешательства
Класс IIb	Польза/эффективность метода лечения или вмешательства установлены менее убедительно
Класс III	По данным клинических исследований или общему мнению метод лечения или вмешательство бесполезны / не эффективны и в некоторых случаях могут быть вредны

Таблица 2

### Уровни (степени) доказанности

Уровень А	Доказательства получены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях или мета-анализах
Уровень В	Доказательства получены в единственном рандомизированном клиническом исследовании или крупных не рандомизированных исследованиях
Уровень С	В основе рекомендации лежит общее мнение (соглашение) экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Кроме того, в апреле 2013г вышли в свет Практические Рекомендации Европейской Ассоциации нарушений ритма сердца по применению новых пероральных антикоагулянтов у больных с клапанной ФП [418].

## 2. Введение

“Фибрилляция предсердий” (ФП) и “мерцание предсердий” в русскоязычной литературе являются равнозначными терминами. Ввиду того, что мерцание предсердий и левопредсердное трепетание предсердий имеют во многом сходные этиологические факторы, клинические и электрофизиологические проявления, а также нередко трансформируются друг в друга, их объединение единым термином “мерцательная аритмия”, как это было предложено в России еще Г. Ф. Лангом, можно считать вполне обоснованным. В то же время правостороннее трепетание предсердий электрофизиологически принципиально отличается от фибрилляции предсердий и левостороннего трепетания предсердий, что обязательно должно быть учтено при выборе лечебной тактики.

Мерцательная аритмия – наиболее распространенное нарушение ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1–2%. В Европе ФП страдают более 6 млн человек и на фоне старения населения ее распространенность в ближайшие 50 лет, по меньшей мере, удвоится.

ФП увеличивает риск инсульта в 5 раз и обуславливает возникновение каждого пятого инсульта. Ишемический инсульт у больных с ФП часто заканчивается смертью и по сравнению с инсультом другой природы приводит к наиболее выраженной инвалидизации и чаще рецидивирует. Соответственно, риск смерти у больных инсультом, связанным с ФП, в 2 раза выше, а затраты на лечение возрастают в 1,5 раза. Вопросам профилактики инсульта было посвящено большое число исследований, что нашло отражение в данных рекомендациях.

У большинства больных ФП неуклонно прогрессирует в персистирующую или постоянную формы, что сопряжено с эволюцией основного заболевания. В последнее время достигнуты определенные успехи в изучении естественного течения ФП – от стадии, не имеющей клинических проявлений, до конечной стадии, представляющей собою необратимую аритмию, ассоциирующуюся с развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений. В последнее время на основе использования так называемой “upstream therapy” (“терапия вверх по течению” (болезни) или патогенетическая терапия) предпринимались многочисленные попытки замедлить или остановить прогрессирование ФП за счет воздействия на основное сердечно-сосудистое заболевание и естественное течение самой аритмии. Однако успехи в этой области оказались ограниченными.

Многочисленные клинические исследования показали, что стратегическая цель сохранения синусового ритма не обеспечивает преимуществ над подходом, предполагающим “невмешательство” в течение ФП за исключением попытки ограничения (контроля) частоты сокращений желудочков сердца. Более строгий контроль частоты сердечных сокращений также не давал дополнительного эффекта. Эти результаты вызыва-

ют разочарование с учетом тяжести осложнений ФП, которые наблюдались в эпидемиологических исследованиях. Однако новые подходы к антиаритмической терапии могут привести к улучшению результатов лечения, что явилось стимулом к включению некоторых дополнений в настоящие рекомендации.

Проблему раннего распознавания ФП значительно усложняет часто скрытое течение аритмии. Примерно у трети пациентов ФП является бессимптомной и больные не знают о ее существовании. Более ранняя диагностика аритмии позволила бы своевременно начать лечение, позволяющее защитить пациента не только от последствий аритмии, но и от прогрессирования ФП от стадии, легко поддающейся лечению, к состоянию, рефрактерному к терапии. Важное значение могут иметь мониторинг и скрининг, которые предлагаются к использованию в настоящих рекомендациях.

Для снижения частоты возникновения ФП или ограничения ее проявлений на протяжении последнего десятилетия активно разрабатывались немедикаментозные вмешательства. Доказано, что абляция, которую обычно проводят чрескожно с помощью катетера, эффективна в лечении ФП, в особенности в отношении снижения бремени симптомов, связанных с аритмией, вплоть до возможности “излечения” отдельных пациентов. Эти достижения отражены в новых рекомендациях. Ожидается, что применение этих методов в сочетании с новыми лекарственными средствами, в частности новыми антитромботическими препаратами и более безопасными антиаритмическими средствами, поможет улучшить исходы у больных с ФП.

Различия систем организации медицинской помощи затрудняют разработку рекомендаций, которые могли бы полностью выполняться в различных странах Европы. Эти отличия могут касаться доступности лекарственных средств, системы оказания медицинской помощи и особенностей популяции больных. Поэтому последняя версия Европейских рекомендаций, подготовленных на основании исследований, проводившихся в разных странах мира, нуждается в адаптации с учетом реальной ситуации в отдельных странах. Это является особенно актуальным для Российской Федерации, поскольку в России применяется ряд оригинальных отечественных антиаритмических препаратов: лаптаконитина гидробромид (Аллапинин®), диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (Этацизин®), морицизина гидрохлорид (Этмозин®), нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид (Нибентан®), прокаинамид, которые не используются в других странах Европы. Адаптация Европейской версии рекомендаций к условиям России, выполненная Рабочей группой и одобренная группой экспертов и является основным содержанием настоящего документа.



Таблица 3

**Неблагоприятные исходы фибрилляции предсердий**

Исходы	Изменение риска у больных с ФП
Смерть	Увеличение смертности в 2 раза
Инсульт (включая геморрагический инсульт и внутричерепное кровоизлияние)	Увеличение риска инсульта и более тяжелое его течение у больных с ФП
Госпитализации	Госпитализации часто отмечаются у больных с ФП и могут способствовать ухудшению качества жизни
Качество жизни и переносимость физической нагрузки	Разнообразные изменения (от отсутствия изменений до резкого снижения). ФП может вызвать серьезные нарушения за счет сердцебиения и возникновения других симптомов
Функция левого желудочка	Разнообразные изменения (от отсутствия ухудшения до кардиомиопатии, вызванной тахикардией, с острой сердечной недостаточностью)

**2.1. Эпидемиология**

Распространенность ФП в общей популяции составляет 1–2% и этот показатель, вероятно, увеличится в ближайшие 50 лет [10,11]. Систематическое мониторирование ЭКГ позволяет выявить ФП у каждого двадцатого пациента с острым инсультом, т. е. значительно чаще, чем стандартная ЭКГ в 12 отведениях. ФП может долго оставаться не диагностированной (бессимптомная ФП) [12], а многие больные с ФП никогда не госпитализируются в стационар [13]. Соответственно, истинная распространенность ФП в общей популяции, скорее всего, приближается к 2% [12].

Распространенность ФП увеличивается с возрастом — от <0,5% в возрасте 40–50 лет до 5–15% в возрасте 80 лет [10,11,14–16]. У мужчин ФП развивается чаще, чем у женщин. Риск развития ФП на протяжении жизни составляет около 25% в возрасте после 40 лет [17]. Распространенность и заболеваемость ФП у представителей неевропеидной расы изучены хуже. Как оказалось, заболеваемость ФП увеличивается (13% за последние 20 лет).

**2.1.1. Сердечно-сосудистые исходы, связанные с фибрилляцией предсердий (“исходы”)**

ФП ассоциируется с увеличением смертности, частоты инсульта и других тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности и госпитализаций, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) (табл. 3).

**Смертность** у больных с ФП увеличивается вдвое независимо от наличия других известных факторов риска [12,18]. Было показано, что только антитромботическая терапия вызывает уменьшение смертности, связанной с ФП [19].

**Инсульт** при ФП часто протекает тяжело, приводит к стойкой инвалидизации и смерти. Примерно каждый пятый инсульт является следствием ФП; более того, недиагностированная (“немая”) ФП может оказаться причиной некоторых случаев “криптогенных” инсультов [12,20]. Пароксизмальная ФП увеличивает риск инсульта в той же степени, как постоянная или персистирующая [21].

**Госпитализации** из-за ФП составляют 1/3 среди всех госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. Основные причины госпитализаций — острый коронарный синдром (ОКС), декомпенсация сердечной недо-

статочности, тромбоэмболические осложнения и неотложное лечение аритмии.

**Когнитивная дисфункция**, включая сосудистую деменцию, может быть связана с ФП. Результаты небольших наблюдательных исследований дают основания полагать, что бессимптомные эмболии могут способствовать ухудшению когнитивной функции у больных с ФП даже при отсутствии явного инсульта [20].

У больных с ФП ухудшается **качество жизни и снижается толерантность к физической нагрузке**. У пациентов с ФП качество жизни существенно хуже, чем у здоровых людей или больных с ишемической болезнью сердца и синусовым ритмом [22].

**Функция ЛЖ** часто ухудшается при нерегулярных и частых сокращениях желудочков, утрате систолы предсердий и увеличении конечного диастолического давления в ЛЖ. Улучшить функцию ЛЖ у больных с ФП может как удержание синусового ритма, так и контроль частоты сердечных сокращений.

**2.1.2. Сердечно-сосудистые и другие состояния, ассоциирующиеся с фибрилляцией предсердий**

ФП ассоциируется с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [23,24], которые создают субстрат для сохранения аритмии (раздел 2.2). К ним относятся как функциональные расстройства, так и структурные заболевания сердца.

**Структурное заболевание сердца** — различные анатомические и патологические состояния приобретенного или врожденного характера, касающиеся миокарда, перикарда, клапанного аппарата и крупных сосудов сердца [25]. Заболевания, связанные с наличием ФП, являются скорее маркерами общего сердечно-сосудистого риска и/или поражения сердца, а не только этиологическими факторами в отношении аритмии.

Риск развития ФП увеличивается с **возрастом**, что, возможно, является следствием возрастной потери и изоляции миокарда предсердий и сопутствующих нарушений проводимости (раздел 2.2).

**Артериальная гипертония** — это фактор риска встречаемости впервые диагностированной ФП и ее осложнения, таких как инсульт и системные тромбоэмболии.

**Клинически выраженная сердечная недостаточность** II–IV функционального класса по NYHA наблюдается у 30% больных с ФП [23,24], а ФП — у 30–40% пациентов с сердечной недостаточностью (в зависимо-

**Таблица 4**  
**Структурные изменения, связанные с ФП**

Изменения внеклеточного матрикса
Интерстициальный и замещающий фиброз
Воспаление
Отложение амилоида
Изменения миоцитов
Апоптоз
Некроз
Гипертрофия
Дедифференцировка
Перераспределение межклеточных соединений
Накопление субстрата в клетках (гемохроматоз, гликогеноз)
Изменения микрососудов
Ремоделирование эндокарда (эндомиокардиальный фиброз)

сти от причины и тяжести заболевания). Сердечная недостаточность может быть следствием ФП (например, тахикардическая кардиомиопатия или декомпенсация сердечной недостаточности при остром развитии ФП) и причиной аритмии (из-за увеличения давления в предсердиях и перегрузки объемом, вторичной дисфункции клапанов сердца и хронической активации нейрогуморальных систем).

**Тахикардическую кардиомиопатию** следует предполагать, если дисфункция ЛЖ выявляется у пациентов с тахикардией при отсутствии структурного заболевания сердца. Диагноз подтверждается, если функция ЛЖ нормализуется или улучшается на фоне адекватного контроля частоты сердечных сокращений или восстановления синусового ритма.

**Поражение клапанов сердца** обнаруживают примерно у 30% больных с ФП [23,24]. ФП, связанная с растяжением левого предсердия (ЛП) – это раннее проявление митрального стеноза и / или регургитации. ФП развивается также на более поздних стадиях пороков аортального клапана. В прошлом “ревматическая ФП” встречалась часто, однако в настоящее время ее диагностируют относительно редко.

**Первичные кардиомиопатии**, в том числе первичные нарушения электрических процессов в сердце [26], сопровождаются повышением риска развития ФП, особенно у молодых людей. У 10% больных с ФП обнаруживают относительно редкие первичные кардиомиопатии [23,24]. У небольшой части пациентов с “изолированной” ФП экспрессируются мутации, ассоциирующиеся с “электрическими” кардиомиопатиями.

В “старых” эпидемиологических исследованиях **дефект межпредсердной перегородки** ассоциировался с развитием ФП у 10–15% больных. Эта связь имеет важное клиническое значение для антитромботической терапии у пациентов с дефектом межпредсердной перегородки и перенесенными инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА).

**Другие врожденные пороки сердца**, повышающие риск развития ФП, включают в себя единственный желудочек, операцию Мастарда по поводу транспозиции крупных артерий и операцию Фонтейна.

**Ишемической болезнью сердца** страдают, по крайней мере, 20% больных с ФП [23,24]. При этом остается не ясным, предрасполагает ли неосложненная ишемическая болезнь сердца к возникновению ФП (за счет

ишемии предсердий) и как ФП взаимодействует с коронарной перфузией [27].

**Нарушение функции щитовидной железы** может быть единственной причиной ФП и способствовать развитию ее осложнений. В последних эпидемиологических исследованиях гипертиреоз или гипотиреоз у больных с ФП диагностировали достаточно редко [23,24], однако субклиническая дисфункция щитовидной железы также может вносить вклад в развитие аритмии.

**Избыточная масса тела и ожирение** наблюдается у 25% больных с ФП [24]. В крупном немецком регистре индекс массы тела у таких пациентов составил в среднем 27,5 кг/м<sup>2</sup>.

**Сахарный диабет**, требующий лечения, отмечается у 20% пациентов с ФП и может способствовать поражению предсердий.

**Хроническая обструктивная болезнь легких** встречается у 10–15% больных с ФП и скорее является маркером сердечно-сосудистого риска в целом, чем специфическим фактором, предрасполагающим к ФП.

**Апноэ во время сна**, особенно в сочетании с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и структурным заболеванием сердца, может быть патогенетическим фактором ФП, поскольку апноэ вызывает увеличение давления в предсердиях и их размера или изменение состояния вегетативной системы.

**Хроническая болезнь почек** отмечается у 10–15% больных с ФП. Почечная недостаточность может повысить риск сердечнососудистых осложнений, связанных с ФП, хотя данные контролируемых исследований ограничены.

## 2.2. Механизмы фибрилляции предсердий

### 2.2.1. Предсердные факторы

#### Патофизиологические изменения, предшествующие развитию ФП

Любые структурные заболевания сердца могут вызвать медленное, но прогрессирующее структурное ремоделирование желудочков и предсердий. В предсердиях этот процесс характеризуется пролиферацией и дифференцировкой фибробластов в миофибробласты, повышенным отложением соединительной ткани и фиброзом. Структурное ремоделирование приводит к электрической диссоциации между мышечными пучками и локальной неоднородностью проведения, способствующей развитию и сохранению ФП. Этот электро-анатомический субстрат вызывает появление множественных небольших очагов циркуляции возбуждения (re-entry), которые могут стабилизировать аритмию. Структурные изменения, наблюдавшиеся у пациентов с ФП, перечислены в таблице 4.

#### Патофизиологические изменения, развивающиеся вследствие ФП

После начала ФП происходят изменения электрофизиологических свойств, механической функции и ультраструктуры предсердий, каждое из которых характеризуется различным течением во времени и разными патофизиологическими последствиями [28]. В первые несколько дней после развития ФП происходит укорочение предсердного эффективного рефрактерного периода [29]. Электрическое ремоделирование



способствует повышению стабильности ФП в течение первых дней после ее начала. Основными клеточными механизмами, лежащими в основе укорочения рефрактерного периода, являются подавление входящего тока ионов кальция через каналы L-типа и усиление ректификационных входящих токов ионов калия. Рефрактерный период предсердий нормализуется в течение нескольких дней после восстановления синусового ритма.

Изменение сократительной функции предсердий также происходит в течение нескольких дней после развития ФП. Основными клеточными механизмами сократительной дисфункции считают уменьшение входящего тока ионов кальция, нарушение высвобождения ионов кальция из внутриклеточных депо и нарушение обмена энергии в миофибриллах.

У пациентов с “изолированной” ФП были документировано наличие фиброза и воспалительных изменений [29].

### 2.2.2. Электрофизиологические механизмы

Для развития и сохранения тахикардии необходим триггер, запускающий аритмию, и субстрат, ее поддерживающий. Эти механизмы не являются взаимоисключающими и, скорее всего, в разное время сочетаются друг с другом.

#### Очаговые механизмы

Большое внимание привлекают очаговые механизмы, лежащие в основе развития и сохранения ФП [31]. К клеточным механизмам очаговой активности относят как триггерную активность, так и циркуляцию возбуждения (re-entry). Наиболее важную роль в возникновении и поддержании предсердных тахикардий играют легочные вены, ткань которых характеризуется более коротким рефрактерным периодом и резкими изменениями ориентации волокон миоцитов. Абляция участков с преобладанием высокой частоты импульсации, которые чаще всего локализуются в области соединения легочных вен с левым предсердием, приводит к нарастающему удлинению длительности цикла ФП и восстановлению синусового ритма у больных с пароксизмальной ФП. Наряду с этим у пациентов с персистирующей ФП участки повышенной активности распределяются по всем предсердиям, поэтому абляция или восстановление синусового ритма представляют собой более трудную задачу.

#### Гипотеза множественных волн возбуждения

В соответствии с этой гипотезой ФП сохраняется из-за хаотичного проведения по сократительной мускулатуре предсердий множества независимых мелких волн. Начало и окончание волн фибрилляции постоянно взаимодействуют, что приводит к их разрушению и образованию новых волновых фронтов, в то время как блокада, столкновение или слияние волновых фронтов стремится уменьшить их количество. Если число волновых фронтов не снижается до критического уровня, множественные мелкие волны обеспечивают сохранение аритмии. У большинства больных с пароксизмальной ФП удается выявить локальные источники аритмии, в то время как у пациентов с персистирующей или постоянной ФП подобные попытки часто оказываются безуспешными.

### 2.2.3. Генетическая предрасположенность

ФП, особенно развивающаяся в молодом возрасте, может быть частично обусловлена наследственной предрасположенностью [32]. В последние годы были описаны многочисленные наследственные заболевания сердца, сопровождающиеся развитием ФП. Наджелудочковые аритмии, часто включающие ФП, могут наблюдаться при синдромах короткого и удлиненного интервала QT, синдроме Бругада [33]. Кроме того, ФП часто встречается при гипертрофической кардиомиопатии, семейной форме синдрома преждевременного возбуждения и патологической гипертрофии ЛЖ, ассоциирующейся с мутациями гена PRKAG. Другие семейные формы ФП, включая синдром тахи-брадикардии, могут наблюдаться при полиморфизме гена ADRB1 [34] и при мутациях гена, кодирующего предсердный натрийуретический пептид [35], мутациях гена SCN5A, ассоциирующихся с нарушением функции натриевых каналов сердца [36], или мутациях, сопровождающихся усилением функции калиевых каналов [37]. Кроме того, в крупных эпидемиологических исследованиях несколько генетических локусов, близких к генам PITX2 и ZFHX3, ассоциировались с развитием ФП и кардиоэмболического инсульта [38]. Патологическая роль других генетических дефектов в развитии и сохранении ФП в настоящее время неизвестна [33].

### 2.2.4. Клинические взаимосвязи

#### Атрио-вентрикулярное проведение

У пациентов с ФП и нормальной проводящей системой (при отсутствии дополнительных проводящих пучков или дисфункции пучка Гиса и волокон Пуркинье) атрио-вентрикулярный узел выступает в роли фильтра, препятствующего значительному увеличению частоты желудочкового ритма. Основными механизмами, ограничивающими атрио-вентрикулярное проведение, являются рефрактерность атрио-вентрикулярного узла и скрытое проведение. Электрические импульсы, достигающие атрио-вентрикулярного узла, могут не проводиться к желудочкам, но при этом изменять рефрактерность атрио-вентрикулярного узла, замедляя или блокируя последующие сокращения предсердий.

Изменения тонуса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы определяют изменчивость частоты сокращений желудочков сердца в течение дня или при физической нагрузке. Высокая вариабельность желудочкового ритма часто с трудом поддается лечению. Сердечные гликозиды, урежающие сердечный ритм за счет увеличения парасимпатического тонуса, эффективно контролируют частоту сердечных сокращений в покое, но в меньшей степени уменьшают ее во время физической нагрузки. Бета-адреноблокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция снижают частоту желудочкового ритма в покое и при нагрузке.

У больных с синдромом преждевременного возбуждения могут развиваться желудочковые тахикардии с быстрым ритмом, потенциально угрожающие жизни. У пациентов с ФП и синдромом преждевременного возбуждения применение препаратов, замедляющих атрио-вентрикулярное проведение без увеличения

рефрактерного периода предсердий и дополнительных проводящих пучков (в частности, верапамила, дилтиазема и сердечных гликозидов), может ускорить проведение по дополнительным пучкам.

#### **Гемодинамические изменения**

Факторы, оказывающие влияния на гемодинамику у пациентов с ФП, включают отсутствие скоординированных сокращений предсердий, высокую частоту и нерегулярность желудочкового ритма и снижение кровоснабжения миокарда, а также отдаленные последствия, такие как предсердная и желудочковая кардиомиопатия.

Внезапное нарушение скоординированной механической функции предсердий после возникновения ФП приводит к снижению сердечного выброса на 5–15%. Этот эффект более выражен у больных со сниженной податливостью желудочков, у которых сокращение предсердий вносит значительный вклад в наполнение желудочков. Высокая частота желудочкового ритма сопровождается нарушением наполнения желудочков из-за сокращения диастолы. Замедление межжелудочковой или внутрижелудочковой проводимости, зависящее от частоты сердечных сокращений, может привести к диссинхронии левого желудочка и дополнительному снижению сердечного выброса.

Нерегулярный желудочковый ритм также способен снизить сердечный выброс. Из-за наличия взаимосвязи между силой сердечного сокращения и длительностью предшествующего интервала RR, колебания последнего лежат в основе существенной изменчивости силы сердечных сокращений, что часто приводит к появлению дефицита пульса.

Стойкое увеличение частоты желудочкового ритма более 120–130 в минуту может вызвать развитие тахикардической кардиомиопатии желудочков сердца [39]. Снижение ЧСС позволяет восстановить нормальную функцию желудочков, предупредить дальнейшие дилатацию и повреждение предсердий.

#### **Тромбоэмболические осложнения**

Риск инсульта и системных тромбоэмболий у больных с ФП связан с различными патофизиологическими механизмами [40]. Причиной тромбоэмболических осложнений при ФП без поражения клапанного аппарата сердца в большинстве случаев является тромбоз левого предсердия, а чаще его ушка.

Основные механизмы образования тромбов при ФП соответствуют постулатам теории тромбообразования Вирхова: стаз крови, дисфункция эндотелия и гиперкоагуляция. Так, образованию тромбов в ушке левого предсердия, способствуют его анатомические особенности: узкая конусовидная форма, а также неровность внутренней поверхности, обусловленная наличием гребенчатых мышц и мышечных трабекул. ФП приводит к расширению полости левого предсердия, нарушению его сократительной функции, а отсутствие полноценной систолы предсердий и пассивное опорожнение ушка левого предсердия за счет сокращения прилежащей стенки левого желудочка — к замедлению кровотока в ушке левого предсердия. Кроме того, ФП характеризуется активацией системы свертывания крови и агрегацией эритроцитов. Нарушается также функция эндотелия, о чем свидетельствует повышение уровня маркера повреждения эндотелия — фактора фон Виллебранда — в крови.

### **3. Диагностика, естественное течение и лечение**

#### **3.1. Определение**

ФП — нарушение ритма сердца, которое имеет следующие особенности:

(1) Абсолютно нерегулярные интервалы RR (поэтому ФП иногда называют “абсолютной” аритмией), т. е. нет периодических повторений продолжительности интервалов RR.

(2) Отсутствие отчетливых зубцов P на ЭКГ. В отдельных отведениях, чаще всего в отведении V<sub>1</sub>, иногда определяется некоторая регулярная электрическая активность предсердий.

(3) Длительность предсердного цикла (если определяется), т. е. интервал между двумя возбуждениями предсердий, обычно изменчивая и составляет <200 мс (>300 в минуту).

#### **Дифференциальный диагноз**

Некоторые наджелудочковые аритмии, прежде всего предсердная тахикардия и трепетание предсердий, а также частая предсердная экстрасистолия и даже двойное антеградное проведение через атрио-вентрикулярный узел могут характеризоваться частыми нерегулярными интервалами RR и имитировать ФП. У большинства больных с предсердными тахикардиями и трепетанием предсердий наблюдаются более продолжительные предсердные циклы ( $\geq 200$  мс). При лечении ФП антиаритмическими препаратами может происходить увеличение длительности предсердных циклов.

Для дифференциальной диагностики широко распространенной ФП от других сравнительно редких наджелудочковых аритмий с нерегулярными интервалами RR обычно необходимо зарегистрировать ЭКГ во время аритмии. Любой эпизод предполагаемой ФП следует зафиксировать на ЭКГ в 12 отведениях, длительность и качество которой должны быть достаточными для оценки предсердной активности. Иногда при частом желудочковом ритме блокада атриоventрикулярного узла на фоне пробы Вальсальвы, массажа каротидного синуса или внутривенного введения аденозина [41] может помочь обнаружить предсердную активность.

#### **3.2. Выявление фибрилляции предсердий**

При нерегулярном пульсе следует всегда подозревать ФП, однако для подтверждения диагноза необходимо зарегистрировать ЭКГ. Любую аритмию, имеющую характерные для ФП признаки и сохраняющуюся достаточно долго, чтобы зарегистрировать ЭКГ в 12 отведениях, или продолжающуюся, по крайней мере, 30 с на участке записи ЭКГ, следует расценивать как ФП [12,42]. Частоту сердечных сокращений при ФП можно рассчитать на основании стандартной ЭКГ в 12 отведениях. Для этого умножают число интервалов RR в течение 10 с (при скорости записи 25 мм/с) на 6.

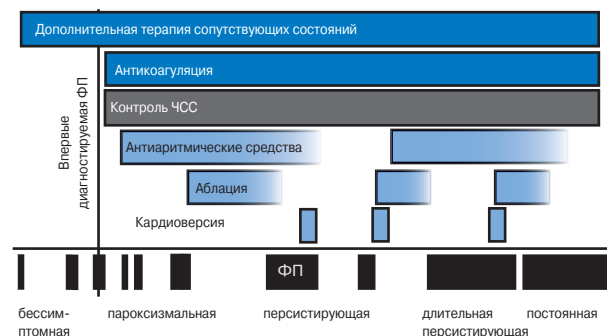


Рис. 1. Естественное течение фибрилляции предсердий.

**Примечания:** черные прямоугольники представляют характерную последовательность периодов ФП и синусового ритма, иллюстрируя прогрессирование ФП от “немой” и недиагностированной к пароксизмальной и хронической формам, которые иногда дают различную клиническую симптоматику. Верхние прямоугольники указывают возможные подходы к лечению. Синим цветом выделены вмешательства, которые обладают доказанной эффективностью в профилактике “твердых конечных точек”, таких как инсульт или острая сердечная недостаточность. Голубым цветом – методы лечения, которые в настоящее время используются для уменьшения симптомов, но могут в будущем вносить вклад в профилактику осложнений ФП. Контроль ЧСС имеет значение для уменьшения симптомов аритмии и может благоприятно повлиять на частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Риск осложнений ФП не отличается при коротких эпизодах и стойких формах аритмии [21]. Поэтому для предупреждения неблагоприятных исходов (например, инсульта) важно выявлять пароксизмальную ФП. Однако короткие эпизоды “частого предсердного ритма”, выявленные с помощью водителей ритма сердца, дефибрилляторов или других имплантируемых устройств, могут не сопровождаться повышенным риском тромбоэмболических осложнений, если их длительность не превышает нескольких часов (раздел 3.4).

Первым проявлением ФП могут быть ишемический инсульт или ТИА. Можно предположить, что у большинства больных до постановки диагноза ФП имеются бессимптомные эпизоды аритмии, которые часто проходят самостоятельно.

Частота рецидивов ФП составляет 10% в течение первого года после установления диагноза и около 5% в год в последующем. Сопутствующие заболевания и возраст значительно ускоряют прогрессирование ФП и развитие осложнений [12,33].

**Скрининг фибрилляции предсердий**

Установление диагноза ФП до того, как разовьется первое осложнение, является общепризнанным приоритетом при профилактике инсульта [43]. Последние данные, полученные в эпидемиологических исследованиях пациентов с имплантированными устройствами [44] и с применением холтеровского мониторирования ЭКГ [45], подтверждают предположение о том, что даже короткие бессимптомные эпизоды ФП увеличивают риск инсульта. Поэтому у всех

больных в возрасте 65 лет и старше для своевременной диагностики ФП рекомендуется периодический скрининг с помощью пальпации пульса и регистрации ЭКГ при его нерегулярности для верификации диагноза (табл. 5) [46,47].

**3.3. Естественное течение фибрилляции предсердий**

ФП начинается с коротких и редких эпизодов, которые постепенно становятся более длительными и частыми. Со временем (через годы) у многих больных возникают стойкие формы ФП (рис. 1). Пароксизмальная ФП сохраняется в течение нескольких десятилетий только у небольшой части пациентов (2–3%), у которых отсутствуют факторы, способствующие прогрессированию ФП (раздел 2.1.2) [48]. Пароксизмы ФП возникают не беспорядочно, а группами [12]. Число эпизодов аритмии может варьироваться в широких пределах на протяжении месяцев или даже лет [12]. У больных с клинически явной ФП часто наблюдаются бессимптомные эпизоды ФП независимо от того, каким был первый эпизод аритмии (персистирующая или пароксизмальная). Это имеет важное значение при обсуждении целесообразности прекращения или продолжения терапии, направленной на профилактику осложнений ФП.

**3.4. ЭКГ методы диагностики и мониторинга фибрилляции предсердий**

Интенсивность и длительность мониторинга следует определять с учетом необходимости установления диагноза и ожидаемого влияния выявления ФП на подходы к лечению. В клинических исследованиях обычно требуется более активная регистрация ФП, чем в клинической практике [12,49].

**Больные с предполагаемым, но неустановленным диагнозом ФП**

У больных с подозрением на ФП в первую очередь следует зарегистрировать ЭКГ в 12 отведениях. Клинические симптомы, такие как сердцебиение и одышка, являются основанием для мониторинга ЭКГ с целью диагностики ФП или соотнесение симптомов с характером сердечного ритма. Данные о сравнении различных стратегий мониторинга ограничены [12,50–53]. Более активное и длительное мониторирование обосновано при наличии выраженных симптомов (класс IV по классификации Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA IV) – раздел 3.6), у больных с повторными обмороками и возможными показаниями к использованию антикоагулянтов (особенно после криптогенного инсульта) [50,54]. У части пациентов для подтверждения диагноза возможна имплантация безэлектродных петлевых регистраторов [55].

**Больные с установленным диагнозом ФП**

Показания к мониторингу ЭКГ различаются у больных с установленным и неустановленным диагнозом ФП. Если предполагаются аритмия или аритмогенные эффекты лекарственных средств, следует рассмотреть це-

Таблица 5

**Рекомендации по скринингу ФП**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Для своевременного выявления ФП у всех больных в возрасте ≥65 лет рекомендуется периодический скрининг на предмет наличия ФП с помощью пальпации пульса и последующей регистрации ЭКГ	I	B	46,47

Таблица 6

**Вопросы, которые следует задавать больному с подозрением на наличие фибрилляции предсердий или уже установленным диагнозом**

Каким является сердечный ритм при приступе аритмии – регулярным или нерегулярным?

Есть ли факторы, провоцирующие развитие аритмии (такие как физические нагрузки, эмоциональное напряжение или прием алкоголя)?

Есть ли у Вас умеренные или выраженные симптомы при эпизодах аритмии (тяжесть симптомов можно оценить с помощью индекса EHRA [11], который сходен с индексом CCS-SAF [50]).

Приступы возникают часто или редко? Они длительные или короткие?

Страдаете ли Вы другими заболеваниями, такими как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, заболевание периферических артерий, цереброваскулярная болезнь, инсульт, сахарный диабет или хроническое заболевание легких?

Злоупотребляете ли Вы алкоголем?

Нет ли у Вас родственников, страдавших ФП?

**Сокращения:** CCS-SAF – Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation (Канадское сердечно-сосудистое общество – Тяжесть ФП); EHRA – European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация сердечного ритма).

лесообразность мониторингирования ЭКГ с помощью холтеровского метода или внешних регистраторов, предназначенных для записи нарушений ритма сердца. Если пациент получает терапию, направленную на контроль ритма или частоты сердечных сокращений, а симптомы аритмии отсутствуют, то целесообразно регулярно регистрировать ЭКГ в 12 отведениях. Частота регистрации ЭКГ в 12 отведениях зависит от типа антиаритмического препарата, возможных побочных эффектов, осложнений и риска аритмогенного действия.

**Методы непостоянного мониторингирования ЭКГ**

Методы непостоянного контроля электрической активности сердца включают стандартную ЭКГ, которую проводят в плановом порядке или при появлении симптомов, холтеровское мониторингирование ЭКГ (от 24 ч до 7 дней), передачу ЭКГ по телефону, внешние записывающие устройства, которые активируются больным или автоматически, а также петлевые регистраторы. Если ФП определяется на момент регистрации, для подтверждения диагноза достаточно стандартной ЭКГ. При пароксизмальной ФП показано длительное мониторингирование ЭКГ. Холтеровское мониторингирование в течение 7 дней или регистрация ЭКГ ежедневно и при появлении симптомов позволяют документировать аритмию примерно в 70% случаев; отрицательные результаты этих исследований позволяют предсказать отсутствие ФП с точностью 30–50% [12]. У больных, перенесших инсульт, обследование по ступенчатой схеме (недлительная регистрация ЭКГ 5 раз в день, однократное холтеровское мониторингирование ЭКГ в течение суток, а затем 7 дней) на каждом этапе позволяет примерно в равной степени повысить частоту диагностики ФП [50].

**Методы непрерывного мониторингирования ЭКГ**

Имплантируемые устройства, регистрирующие электрическую активность предсердий, такие как двухкамерные водители ритма сердца и дефибрилляторы, позволяют выявлять ФП, особенно если критерием диагностики яв-

ляется аритмия длительностью  $\geq 5$  минут. Более длительные эпизоды ФП (в частности,  $>5,5$  ч) могут сопровождаться тромбоэмболическими осложнениями [51,52]. Безэлектродные имплантируемые петлевые регистраторы позволяют непрерывно мониторировать ЭКГ в течение более чем 2 лет. Диагностика ФП производится автоматически на основании анализа интервалов RR. Предварительные результаты клинических исследований показали высокую чувствительность, но меньшую специфичность этого метода выявления ФП [56]. Роль подобных устройств в обычной клинической практике не установлена.

**3.5. Типы фибрилляции предсердий и другие определения**

С учетом течения и длительности аритмии выделяют 5 типов ФП: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительная персистирующая и постоянная (рис. 1).

(1) Любой впервые диагностированный эпизод ФП считают **впервые выявленной ФП** независимо от длительности и тяжести симптомов.

(2) **Пароксизмальная ФП**, длительность которой может достигать 7 суток, характеризуется самопроизвольным прекращением, обычно в течение первых 48 часов. При пароксизмальной ФП, длящейся более 48 часов, вероятность спонтанного прекращения аритмии низкая, однако существенно возрастает риск системных тромбоэмболий, что требует рассмотрения возможности проведения антитромботической терапии. Под пароксизмальной формой ФП понимается также аритмия, устраненная с помощью медикаментозной или электрической кардиоверсии в первые 7 суток после ее возникновения (раздел 4.1).

(3) **Персистирующая ФП**, в отличие от пароксизмальной, самостоятельно не прекращается, продолжается более 7 дней и для ее устранения необходима медикаментозная или электрическая кардиоверсия.

(4) Диагноз **длительной персистирующей ФП** устанавливают, когда ФП продолжается в течение  $\geq 1$  года и выбрана стратегия контроля ритма сердца (восстановления синусового ритма и его сохранения с использованием антиаритмической терапии и/или аблации).

(5) **Постоянную ФП** диагностируют в тех случаях, когда пациент и врач считают возможным сохранение аритмии, или когда предшествующие попытки кардиоверсии или кардиохирургического лечения были безуспешными.

У одного и того же больного с длительным анамнезом ФП на различных этапах “естественного” течения заболевания (рис. 1) могут наблюдаться ее различные формы: бессимптомная, пароксизмальная, персистирующая, а также их сочетания. В таких случаях диагнозе указывается та форма аритмии, которая послужила поводом для госпитализации или вмешательства (медикаментозная или электрическая кардиоверсия, катетерная аблация и др.)

Эта классификация имеет значение для выбора тактики ведения больных с ФП (рис. 2), особенно если одновременно учитываются симптомы аритмии. При принятии решений необходимо также тщательно учитывать дополнительные индивидуальные факторы и сопутствующие заболевания.

Первым проявлением **бессимптомной ФП** могут быть осложнения ФП (ишемический инсульт или тахикардии-



**Таблица 7**  
**Индекс для оценки симптомов, связанных с фибрилляцией предсердий (EHRA)**

Класс EHRA	Проявления
I	“Симптомов нет”
II	“Легкие симптомы”; нормальная повседневная активность не нарушена
III	“Выраженные симптомы”; нормальная повседневная активность затруднена
IV	“Инвалидизирующие симптомы”; нормальная повседневная активность невозможна

**Сокращение:** EHRA – European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация сердечного ритма).

ческая кардиомиопатия). Кроме того, она может выявляться при незапланированной регистрации ЭКГ. Бессимптомные эпизоды ФП могут наблюдаться при любой форме ФП.

ФП традиционно подразделяют на **клапанную** и **неклапанную**. Удовлетворительного или единого определения этих терминов нет. В данных рекомендациях под **клапанной** подразумевают ФП у больных с искусственными клапанами сердца или ревматическим поражением клапанного аппарата сердца (преимущественно митральный стеноз). Все остальные варианты аритмии расцениваются как **неклапанная ФП** [9].

Термином **“изолированная” ФП** обозначают ФП, возникающую у больных без структурного заболевания сердца.

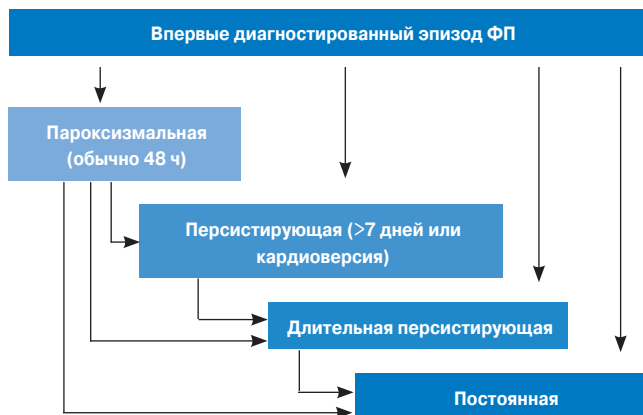
### 3.6. Первоначальное ведение больных

Если предполагается наличие ФП или диагноз уже установлен, следует тщательно собрать медицинский анамнез (табл. 6). При лечении в острую фазу необходимо в первую очередь облегчить симптомы и оценить риск, связанный с ФП. Целесообразно определить индекс EHRA (табл. 7), оценить риск инсульта (раздел 4.1) и наличие заболеваний, предрасполагающих к развитию ФП (раздел 2.1.2) и возникновению ее осложнений (раздел 2.1.1). Необходимо проанализировать ЭКГ в 12 отведениях, обращая внимание на признаки структурного заболевания сердца (например, острый или перенесенный инфаркт миокарда, гипертрофия левого желудочка, блокада ножки пучка Гиса или синдром преждевременного возбуждения желудочков, признаки кардиомиопатии, ишемия).

#### Диагностическое обследование

Недавно предложенный индекс EHRA [12] (табл. 7) – удобный метод оценки симптомов во время ФП. Очень похожая шкала была разработана Канадским сердечно-сосудистым обществом [57]. Индекс EHRA предполагает анализ только симптомов, которые связаны с ФП и проходят или уменьшаются после восстановления синусового ритма или эффективного контроля ЧСС.

План начального диагностического обследования зависит от клинической картины аритмии. Чтобы определить тип ФП, необходимо выяснить, когда развился эпизод аритмии (рис. 2). У большинства больных с ФП длительностью менее 48 ч возможна кардиоверсия (раздел 4.1.7) на фоне введения низкомолекулярного гепари-



**Рис. 2.** Различные типы фибрилляции предсердий.

**Примечание:** аритмия имеет тенденцию к прогрессированию от пароксизмальной (проходит самостоятельно, обычно в течение 48 ч) до персистирующей (самостоятельно не проходит, требуется кардиоверсия), длительной персистирующей (сохраняется более 1 года) и в конечном итоге постоянной формы (когда больной и врач “смирились” с сохраняющейся ФП). Впервые выявленная ФП может быть первым приступом аритмии, одним из повторных эпизодов или проявлением постоянной формы ФП.

на. При этом риск инсульта не увеличивается. Если ФП сохраняется более 48 ч или ее длительность не известна, перед кардиоверсией можно провести чреспищеводную эхокардиографию, чтобы исключить наличие внутрисердечного тромба [58]. Однако применение этого метода диагностики может оказаться затруднительным при наличии острого дистресса и недоступности в условиях оказания неотложной помощи. Трансторакальная эхокардиография позволяет получить важную информацию, которая помогает выбрать тактику ведения, однако она не дает возможность исключить наличие тромба в ушке левого предсердия.

У больных с ФП и признаками острой сердечной недостаточности необходимо срочно добиться урежения ритма сердца; в таких случаях часто требуется кардиоверсия. Помимо этого следует срочно провести эхокардиографию, чтобы оценить функцию левого желудочка, клапанов сердца и давление в правом желудочке.

У больных с инсультом или ТИА следует немедленно подтвердить диагноз, обычно с использованием компьютерной томографии, и обеспечить адекватную реваскуляризацию.

У всех больных с ФП необходимо оценить риск инсульта. Большинству пациентов с острым эпизодом ФП будут нуждаться в антикоагулянтах за исключением случаев, когда риск тромбоэмболических осложнений низкий (отсутствуют факторы риска инсульта) и нет показаний к кардиоверсии (например, если ФП прекращается в течение 24–48 ч).

На следующем этапе необходимо установить причины ФП. Эхокардиография позволяет выявить поражение желудочков, клапанов и предсердий, а также редкие врожденные пороки сердца. Целесообразно определение функции щитовидной железы (обычно измеряют сывороточный уровень тиреотропного гормона), выполнение развернутого общего анализа крови, определение уровня креатинина

в сыворотке крови и белка в моче, АД, а также признаков сахарного диабета (обычно определяют глюкозу крови натощак). В отдельных случаях может быть оценена функция печени. Проба с нагрузкой обоснована у пациентов с признаками или факторами риска ишемической болезни сердца. При сохранении дисфункции ЛЖ и/или наличии признаков ишемии миокарда больные являются кандидатами для выполнения коронарной ангиографии (табл. 8).

### 3.7. Наблюдение

Специалист должен не только провести начальное обследование пациента с ФП и назначить адекватное лечение, но и предложить структурированный план наблюдения. В процессе наблюдения следует учитывать следующие обстоятельства:

- Изменился ли профиль факторов риска (например, диагностированы сахарный диабет или артериальная гипертензия), в особенности с точки зрения целесообразности антикоагуляции?
- Показаны ли в настоящее время антикоагулянты (появились ли новые факторы риска) или наоборот, необходимость в антикоагулянтной терапии отпала (например, после кардиоверсии у больных с низким риском тромбоэмболических осложнений)?
- Уменьшились ли симптомы на фоне терапии; если нет, следует ли использовать другие средства лечения?
- Есть ли признаки проаритмии или повышенный риск аритмогенного действия; если да, не следует ли снизить дозу антиаритмического препарата или заменить его на другой способ лечения?
- Перешла ли пароксизмальная ФП в персистирующую или постоянную форму, несмотря на антиаритмическую терапию; если да, не следует ли изменить способ лечения?

## 4. Лечение фибрилляции предсердий

### 4.1. Анти тромботическая терапия

Результаты когортных исследований, а также анализ больных, попавших в группы сравнения (не получавших антикоагулянтов) в исследованиях, продемонстрировавших эффективность антагонистов витамина К, выявили клинические и эхокардиографические факторы, ассоциированные с риском инсульта у больных с ФП [62,63]. Специально спланированных исследований по изучению многих других потенциальных факторов риска возникновения ишемического инсульта и других системных (артериальных) тромбоэмболий у больных с ФП проведено не было.

В двух недавних систематизированных обзорах была проанализирована доказательная база для факторов, предрасполагающих к возникновению ишемического инсульта у больных с ФП [62,63], и сделано заключение о том, что перенесенные инсульт/ТИА/тромбоэмболии, возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет и наличие структурное поражения сердца являются важными факторами риска.

Многофакторный анализ с учётом результатов трансторакальной эхокардиографии выявил единственный независимый эхокардиографический фактор риска ишемического инсульта — наличие систолической дис-

- Насколько адекватен контроль частоты желудочкового ритма, достигнута ли целевая частота сердечных сокращений в покое и при нагрузке?

В динамике следует регистрировать ЭКГ в 12 отведениях, чтобы документировать ритм и частоту сердечных сокращений и оценить характер прогрессирования заболевания. Если проводится антиаритмическая терапия, следует обращать внимание на предвестники аритмогенного действия, такие как удлинение интервалов PR, QRS или QT, неустойчивая желудочковая тахикардия или паузы. При утяжелении симптомов следует обсудить целесообразность повторных анализов крови, длительных мониторингов ЭКГ и повторного проведения эхокардиографии.

Больного следует информировать о достоинствах и недостатках различных подходов к лечению ФП, включая антикоагулянтную терапию, средства, урежающие ритм, антиаритмические препараты или инвазивные вмешательства. Пациенты с “изолированной” или идиопатической ФП должны знать, что при отсутствии сердечно-сосудистого заболевания прогноз у них благоприятный.

Цели лечения ФП — уменьшение симптомов, обусловленных аритмией и профилактика связанных с ФП возможных тяжелых осложнений. Этим целям следует добиваться параллельно, особенно при впервые выявленной ФП. Методы профилактики осложнений, связанных с ФП, включают анти тромботическую терапию, контроль частоты желудочковых сокращений и адекватное лечение сопутствующих заболеваний сердца. Эти методы лечения способны дать достаточный симптоматический эффект, однако в ряде случаев для уменьшения симптомов могут потребоваться меры по контролю ритма сердца — кардиоверсия, антиаритмическая терапия или абляция (рис. 3).

функции ЛЖ (средней и тяжёлой степени). Анализ результатов чреспищеводной эхокардиографии также обнаружил новые независимые предикторы возникновения инсульта и системных тромбоэмболий. Ими оказались наличие тромба в левом предсердии (относительный риск (ОР) 2,5;  $p=0,04$ ), атеросклеротической бляшки в аорте (ОР 2,1;  $p<0,001$ ), спонтанного эхоконтрастирования (ОР 3,7;  $p<0,001$ ) и низкой скорости кровотока ( $\leq 20$  см/с) в ушке левого предсердия (ОР 1,7;  $p<0,01$ ).

При наличии соответствующих факторов риска опасность инсульта у больных с пароксизмальной ФП аналогична риску инсульта при персистирующей и постоянной формах ФП.

У больных моложе 60 лет с “изолированной” ФП (отсутствие клинических и эхокардиографических признаков сердечно-сосудистого заболевания) накопительный риск инсульта очень низкий и составляет всего 1,3% на протяжении 15 лет. Тем не менее, у молодых людей с изолированной ФП вероятность инсульта может увеличиваться с возрастом или при появлении артериальной гипертензии, поэтому необходимо периодически проводить переоценку наличия факторов риска инсульта.



Таблица 8

Рекомендации по диагностике и начальному лечению фибрилляции предсердий

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Наличие ФП необходимо подтвердить с помощью ЭКГ	I	B	12,47
У больных с подозрением на ФП необходимо попытаться зарегистрировать ЭКГ при появлении соответствующих симптомов	I	B	12,46
Для количественной оценки симптомов, связанных с ФП, рекомендуется использовать индекс EHRA	I	B	12,57
Всем больным с ФП следует проводить тщательное физикальное обследование. Рекомендуется собрать анамнез заболевания сердца и аритмии	I	C	
У больных с тяжелыми симптомами, документированным или предполагаемым заболеванием сердца или сердечнососудистыми факторами риска рекомендуется провести эхокардиографию	I	B	12,33,59
У больных, получающих антиаритмические средства, рекомендуется регулярно регистрировать ЭКГ в 12 отведениях	I	C	
У больных с клиническим подозрением на ФП для подтверждения диагноза должна быть рассмотрена целесообразность дополнительного мониторинга ЭКГ	IIa	B	12,49
Для диагностики бессимптомной ("немой") ФП у больных с возможными осложнениями аритмии должна быть рассмотрена целесообразность дополнительного мониторинга ЭКГ	IIa	B	12,50
При применении средств, урежающих ритм, у больных с ФП должна быть рассмотрена целесообразность холтеровского мониторинга ЭКГ для оценки эффективности контроля ритма и выявления брадикардии	IIa	C	
При применении средств, урежающих ритм, у молодых и активных пациентов с ФП должна быть рассмотрена целесообразность выполнения пробы с физической нагрузкой для оценки эффективности контроля ЧСС	IIa	C	
У больных с установленным или предполагаемым диагнозом ФП должна быть рассмотрена целесообразность проведения эхокардиографии	IIa	C	
Если ФП сопровождается клиническими проявлениями или осложнениями, должна быть рассмотрена целесообразность направления на консультацию к кардиологу	IIa	C	
Специалист должен разработать структурированный план наблюдения пациента для врача общей практики	IIa	C	
У больных, получающих антиаритмические лекарственные средства, может быть рассмотрена целесообразность повторного мониторинга ЭКГ для оценки эффективности лечения	IIb	B	12,60,61
Большинству пациентов с ФП может быть полезна консультация специалиста с регулярными интервалами	IIb	C	

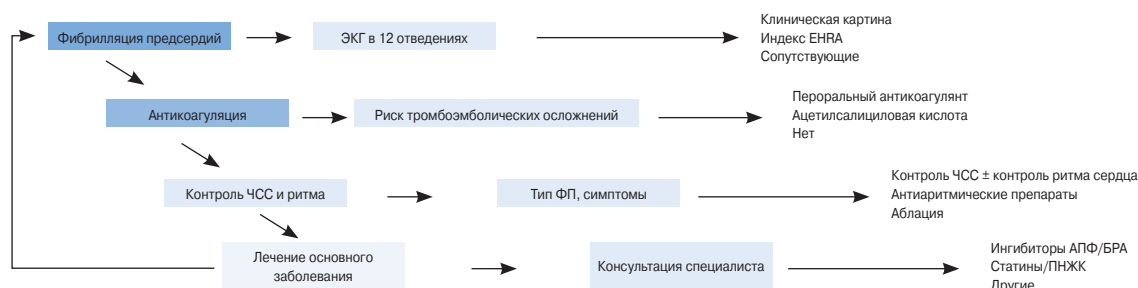


Рис. 3. Тактика ведения больных с фибрилляцией предсердий.

**Сокращения:** АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭКГ – электрокардиограмма; EHRA – European Heart Rhythm Association.

**Предосторожности и несоответствия**

По некоторым данным приём ацетилсалициловой кислоты может оказать влияние на частоту тромбозэмболических осложнений. Известно, что в целом частота инсульта снижается. Кроме того, улучшились возможности мониторинга антикоагуляции для больных, принимающих антагонисты витамина К, а новые пероральные антикоагулянты вообще не требуют рутинного лабораторного контроля.

Следует учитывать, что значимость факторов риска может меняться со временем. В частности, у больных с ФП риск инсульта начинает увеличиваться после 65

лет. Очевидно, что у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет, даже при отсутствии других факторов риска, имеется высокий риск развития инсульта, а польза от приёма антагонистов витамина К превосходит пользу от использования ацетилсалициловой кислоты [62,63]. По мере старения больных эффективность ацетилсалициловой кислоты в профилактике ишемического инсульта снижается, в то время как эффективность антагонистов витамина К остаётся прежней. Поэтому преимущество антагонистов витамина К в профилактике ишемического инсульта и артериальных тромбозэмболий увеличивается по мере старения пациентов с ФП.

**Таблица 9**  
**Шкала CHADS<sub>2</sub> и частота инсульта**  
**у больных с ФП без поражения клапанов сердца<sup>a</sup>**

Индекс CHADS <sub>2</sub>	Число больных (n=1733)	Частота инсульта (95% доверительный интервал), % в год <sup>b</sup>
0	120	1,9 (1,2–3,0)
1	463	2,8 (2,0–3,8)
2	523	4,0 (3,1–5,1)
3	337	5,9 (4,6–7,3)
4	220	8,5 (6,3–11,1)
5	65	12,5 (8,2–17,5)
6	5	18,2 (10,5–27,4)

**Примечания:** <sup>a</sup> – прежде всего митральный стеноз или протезы клапанов сердца; <sup>b</sup> – скорректированную частоту инсульта рассчитывали на основании многофакторного анализа (предполагали, что больные не получают ацетилсалициловую кислоту) у госпитализированных пациентов с ФП (публикация 2001 года). Низкое число больных с индексом CHADS<sub>2</sub> 5 и 6 не позволяет точно оценить вероятность инсульта у таких больных. Частота инсульта в популяции постепенно снижается, поэтому фактический риск инсульта у амбулаторных пациентов в настоящее время может отличаться от расчетных показателей Gage В. F. и соавт. [59].

В предшествующих исследованиях критерии наличия у больного артериальной гипертензии существенно отличались от современных (уровень АД >160/95 мм рт. ст. при отсутствии гипотензивной терапии или факт приёма больным гипотензивных средств). Можно предположить, что на фоне адекватно контролируемой гипертензии риск инсульта и тромбоэмболий может быть низким.

В упомянутых выше систематизированных обзорах наличие сердечной недостаточности не было несомненным фактором риска инсульта. Фактически этот диагноз не всегда отражает наличие систолической дисфункции ЛЖ. Высокий риск тромбоэмболий у больных со средней и тяжелой степенью систолической дисфункции ЛЖ очевиден, однако роль сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса ЛЖ не столь хорошо установлена [59,62,63].

Наличие сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом, может повышать риск инсульта. Увеличение риска развития ишемического инсульта и системных тромбоэмболий у больных, перенесших инфаркт миокарда, было обнаружено в большинстве (но не во всех) исследованиях [64]. Вместе с тем, диагноз стенокардии не вполне надёжен, так как у части подобных больных отсутствует поражение коронарных артерий. Кроме того, прогноз пациентов с ФП ухудшается при наличии атеросклеротического поражения периферических артерий, а наличие атеросклеротических бляшек в нисходящем отделе грудной аорты, выявляемых при чреспищеводной эхокардиографии, является независимым фактором риска инсульта и тромбоэмболий.

У женщин повышен стандартизованный ОР тромбоэмболий в 1,6 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,3–1,9). Данные популяционных и когортных исследований также указывают на более высокий риск тромбоэмболических осложнений у женщин.

При недавно проведенном анализе установлено, что наличие протеинурии увеличивает ОР на 54% (95% ДИ

1,29–1,85). Риск инсульта выше при расчетной скорости клубочковой фильтрации <45 мл/мин. Таким образом, наличие хронической почечной недостаточности у больных с ФП может повышать риск тромбоэмболических осложнений, хотя известно, что у таких пациентов одновременно повышена смертность и риск кровотечений. Эта категория больных с ФП не изучалась в проспективных клинических исследованиях.

У пациентов с тиреотоксикозом существует риск развития ФП, однако риск инсульта в большей степени связан с наличием ассоциированных предрасполагающих факторов.

Другие заболевания, такие как гипертрофическая кардиомиопатия и амилоидоз, также могут повышать риск инсульта. Однако подобных больных с наличием ФП специально не изучали и не включали в исследования по тромбопрофилактике.

#### 4.1.1. Стратификация риска инсульта и тромбоэмболий

Идентификация клинических факторов, ассоциированных с риском инсульта, привела к разработке различных шкал по оценке вероятности его развития. Наиболее простой и адаптированной к реальной жизни представляется схема CHADS<sub>2</sub> [65], в основе которой лежит базовая оценка факторов риска у больных с неклапанной ФП. За наличие каждого фактора риска (ФР) больному присваиваются баллы, значимость сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, возраста в 75 лет и старше и сахарного диабета оценивается в 1 балл, а наличие инсульта/ТИА в анамнезе в 2 балла. Пользуясь данной схемой стратификации риска легко подсчитать конкретную сумму баллов у каждого больного и определить риск инсульта (табл. 9).

Риск инсульта представляет собой континуум и искусственное разделение больных с ФП на категории “низкого”, “среднего” и “высокого” риска имеет невысокую предсказательную ценность в отношении выявления пациентов из группы “высокого риска”, у которых впоследствии вероятно разовьется инсульт [66]. Поэтому на практике рекомендуется уделять особое внимание выявлению пациентов с ФП и “истинно низким риском”, которым антитромботическая терапия не требуется, вместо того, чтобы стараться сконцентрировать усилия на поиске больных из группы “высокого риска”. Чтобы добиться этой цели необходимо использовать как можно больше ФР (а не уменьшать их число) в рамках любой комплексной стратификации риска инсульта.

Несмотря на то, что шкала CHADS<sub>2</sub> является простой [67], большинство специалистов в настоящее время признают, что она не включает многие распространенные ФР [68,69]. Кроме того, шкала CHADS<sub>2</sub> была разработана с учетом ФР, выявленных в первых исследованиях профилактики инсульта у пациентов с ФП, не получавших антагонисты витамина К, которые были проведены два десятилетия назад. В эти исследования были включены менее 10% пациентов, прошедших скрининговое обследование, и многие факторы ФР были определены недостаточно отчетливо или не были систематически описаны [66]. Например, заболевания сосудов (не включенные в шкалу CHADS<sub>2</sub>) являются независимым ФР инсульта при ФП и достоверно улучшают предсказательную способность шкалы CHADS<sub>2</sub>

[70–72]. Риск инсульта также увеличивается у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет и дополнительно возрастает в возрасте  $\geq 75$  лет [70,73,74]. В итоге многих пациентов, относящихся к группе “низкого риска” по шкале CHADS<sub>2</sub> (значения индекса = 0), частота инсульта составляет  $>1,5\%$  в год [66, 74], поэтому количество баллов 0 по шкале CHADS<sub>2</sub> не позволяет достоверно выявлять пациентов с ФП и “истинно низким риском” [75,76].

В 2010 году шкала CHADS<sub>2</sub> подверглась модификации, в неё добавился ряд новых ФР возникновения инсульта. Новая шкала оценки риска возникновения инсульта получила название CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [77] и представлена в таблице 10.

Согласно новой шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc все ФР условно (в зависимости от “стоимости” в баллах) разделили на две категории: “большие” и “клинически значимые не большие”.

К “**большим**” ФР относятся: наличие в анамнезе инсульта/ТИА или системной тромбоэмболии и возраст  $\geq 75$  лет. Каждый “большой” фактор оценивается в два балла. Раньше эти факторы называли факторами высокого риска. Следует отметить, что, хотя это и не входит в задачи настоящих Рекомендаций, наличие митрального стеноза и протезированных клапанов сердца у больных с ФП также позволяет отнести их в группу высокого риска развития ишемического инсульта/системных тромбоэмболий.

**Все остальные ФР назвали “не большими клинически значимыми”** (ранее их называли факторами среднего риска). К ним относятся наличие сердечной недостаточности (в особенности умеренная или тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ, характеризующаяся снижением фракции выброса ЛЖ  $\leq 40\%$ ), артериальной гипертонии, сахарного диабета, а также ряд факторов, доказательства роли которых появились в последнее время, а именно женский пол, возраст 65–74 года и наличие сосудистого заболевания (перенесенный инфаркт миокарда, наличие атеросклеротических бляшек в аорте и заболевание периферических артерий). Значимость каждого из указанных ФР оценивается в один балл, (табл. 10). Вероятность инсульта/системных тромбоэмболий прогрессивно возрастает с увеличением количества ФР, поэтому при наличии, по крайней мере, двух указанных факторов, оправдана антикоагулянтная терапия.

Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc включает наиболее распространенные факторы риска инсульта в повседневной клинической практике [77–79]. В отличие от старых, противоречивых (и слабых) данных, заболевания щитовидной железы (или гипертиреоз) при многофакторном анализе не рассматривался как независимый фактор риска инсульта (табл. 11) [80]. Наличие в анамнезе любой сердечной недостаточности само по себе не считается общепринятым фактором риска [63,80] и буква “С” в аббревиатуре CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc относится к документально подтвержденной умеренной или тяжелой систолической дисфункции левого желудочка (т. е. сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса) [81,82] или к пациентам с недавней декомпенсацией сердечной недостаточности, требующей госпитализации, независимо от величины фракции выброса (т. е. как со сниженной фракцией выброса, так и случаям сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса)

[82]. Женский пол независимо увеличивает общий риск инсульта (табл. 11) [63,83,84], кроме случаев четкого соответствия критерию “возраст менее 65 лет и изолированная ФП”, когда женский пол независимо не увеличивает риск инсульта [83,85]. Кроме того, частота инсультов у таких пациентов (возраст менее 65 лет и изолированная ФП) является настолько низкой у лиц обоего пола, что антитромботическая терапия не рекомендуется. Таким образом, больные с единственным фактором риска за счет женского пола (количество баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1) не нуждаются в назначении антикоагулянтов, если они четко соответствуют критерию “возраст менее 65 лет и изолированная ФП”, что подтверждено в последних исследованиях [83,85].

Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc была валидизирована в многочисленных когортах больных [66]. Полученные данные свидетельствуют о том, что шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc лучше выявляет пациентов с ФП из группы “истинно низкого риска” [86–89] и не хуже (а возможно и лучше), чем шкала CHADS<sub>2</sub>, позволяет идентифицировать пациентов, у которых может развиваться инсульт и тромбоэмболические осложнения [74,80,90]. Среди пациентов с количеством баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>=0 ежегодная частота указанных событий может составлять 0,84% (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0), 1,75% (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1), 2,69% (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 2) и 3,2% (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 3) [91]. Также шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc позволяет более точно оценить риск инсульта в группе больных с ФП низкого риска после абляции [92].

Больные с ФП и тяжелой почечной недостаточностью характеризуются не только высоким риском развития инсульта, но и повышенным риском смерти, коронарных событий и серьезных кровотечений. Эти пациенты не были должным образом изучены и исключались из клинических исследований, поэтому оценка риска у них является сложной [50]. Следует также помнить, что функция почек может изменяться, особенно у пожилых пациентов с ФП и многочисленными сопутствующими заболеваниями, одновременно получающими несколько препаратов.

#### 4.1.2. Антитромботическая терапия

Многочисленные клинические исследования убедительно подтвердили эффективность антитромботической терапии у больных с ФП.

##### 4.1.2.1. Антагонисты витамина К

Согласно принципам доказательной медицины, одними из основных препаратов для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий при ФП являются антагонисты витамина К. Мета-анализ контролируемых исследований показал, что применение препаратов этой группы у больных с неклапанной ФП снижает ОР развития всех инсультов на 64%, что соответствует абсолютному снижению риска на 2,7% в год [94]. Прием антагонистов витамина К снижал ОР ишемического инсульта на 67%. Этот эффект был сопоставимым при проведении первичной и вторичной профилактики инсульта, а также в отношении инвалидизирующего и неинвалидизирующего инсультов. Следует подчеркнуть, что у больных, получавших антагонисты витамина К, инсульт во многих случаях развивался в период прерывания приема антаго-

Таблица 10

**Оценка риска развития инсульта и системных тромбозов у больных с ФП без поражения клапанов сердца<sup>a</sup> по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc**

(а) Факторы риска инсульта и тромбозов у больных с ФП без поражения клапанов сердца		
“Большие” факторы риска	“Клинически значимые не большие” факторы риска	
Инсульт, ТИА или системная тромбоз в анамнезе; Возраст ≥75 лет	Сердечная недостаточность или умеренная или выраженная систолическая дисфункция ЛЖ (например, фракция выброса ≤40%); Артериальная гипертензия; Сахарный диабет; Женский пол; Возраст 65–74 года; Сосудистое заболевание <sup>b</sup>	
(б) Расчет индекса риска в баллах (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc)		
Фактор риска	Баллы	
Сердечная недостаточность/систолическая дисфункция ЛЖ	1	
Артериальная гипертензия	1	
Возраст ≥75 лет	2	
Сахарный диабет	1	
Инсульт/транзиторная ишемическая атака/системная тромбоз	2	
Заболевание сосудов <sup>b</sup>	1	
Возраст 65–74 года	1	
Женский пол	1	
Максимальное значение	9	
(в) Индекс CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc и скорректированная частота инсульта		
Индекс CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Число больных (n=7329)	Частота инсульта, % в год <sup>c</sup>
0	1	0%
1	422	1,3%
2	1230	2,2%
3	1730	3,2%
4	1718	4,0%
5	1159	6,7%
6	679	9,8%
7	294	9,6%
8	82	6,7%
9	14	15,2%

**Примечания:** <sup>a</sup> – прежде всего митральный стеноз или протезы клапанов сердца; <sup>b</sup> – инфаркт миокарда в анамнезе, заболевание периферических артерий, атеросклеротическая бляшка в аорте; <sup>c</sup> – на основании [69]. Фактическая частота инсульта в современных когортных исследованиях может отличаться от расчетных показателей; фракция выброса ЛЖ рассчитывается на основании результатов эхокардиографии, радионуклидной вентрикулографии, катетеризации сердца, магнитно-резонансной томографии и др.

нистов витамина К или на фоне не достижения терапевтических значений МНО. Общая смертность при лечении антагонистами витамина К также значительно снижалась (на 26%) по сравнению с контролем. Риск внутричерепных кровотечений был низким.

Из антагонистов витамина К предпочтение следует отдать производным кумарина (варфарин, аценокумарол), которые по сравнению с производными индандио-на имеют преимущества в фармакокинетике, обеспечивая предсказуемый и более стабильный антикоагуляционный эффект при длительном приеме. Поэтому производные индандио-на рассматривают лишь как альтернативный препарат при непереносимости или недоступности препаратов кумаринового ряда. Назначение любого антагониста витамина К требует обязательного контроля МНО.

Варфарин является препаратом, клиническая эффективность которого у больных с ФП наиболее хорошо установлена в крупных рандомизированных исследованиях.

Целесообразность использования антагонистов витамина К следует рассматривать у больных с ФП при наличии, по меньшей мере, одного фактора риска тромбозов осложнений. При принятии решения о назначении антагонистов витамина К следует осуществить тщательный поиск возможных противопоказаний и учесть предпочтения больного.

#### 4.1.2.2. Анти тромбоцитарные препараты

##### Ацетилсалициловая кислота

Эффективность анти тромбоцитарных препаратов, среди которых наиболее часто использовалась ацетилсалициловая кислота, в профилактике тромбозов осложнений у больных с неклапанной ФП изучена в восьми рандомизированных клинических исследованиях, включивших в общей сложности 4876 больных [94]. В 7 из них ацетилсалициловую кислоту сравнивали с плацебо или отсутствием анти тромботической терапии. Применение ацетилсалициловой кислоты приводило к недостоверному снижению частоты инсульта



на 19% (95% ДИ от –1% до –35%). Абсолютное снижение риска составило 0,8% в год для первичной и 2,5% в год для вторичной профилактики инсульта [94]. Терапия ацетилсалициловой кислотой сопровождалась снижением риска инвалидизирующего инсульта на 13% (95% ДИ от –18% до –36%) и неинвалидизирующего инсульта на 29% (95% ДИ от –6% до –53%). Риск ишемического инсульта у получавших ацетилсалициловую кислоту снизился на 21% (95% ДИ от –1% до –38%). По данным мета-анализа контролируемых исследований с использованием всех антитромбоцитарных средств, их применение снижает риск инсульта на 22% (95% ДИ от –6% до –35%).

Доза ацетилсалициловой кислоты в контролируемых клинических исследованиях заметно различалась (от 50 до 1300 мг/сут), однако их результаты оказались достаточно однородными. Благоприятный эффект ацетилсалициловой кислоты, выявленный в мета-анализе, в значительной степени отражал результаты единственного позитивного исследования SPAF-I, в котором лечение ацетилсалициловой кислотой в суточной дозе 325 мг приводило к снижению риска инсульта на 42%. Однако, результаты, полученные в этом исследовании оказались неоднородными. Существенное снижение ОР инсульта было выявлено только у больных высокого риска (с наличием показаний к назначению антагонистов витамина К) и составило 94%, а у пациентов без показаний к назначению антагонистов витамина К эффект был незначительным (снижение ОР всего на 8%). Кроме того, ацетилсалициловая кислота оказалась менее эффективной у пациентов старше 75 лет и не снижала риск тяжелого или повторного инсульта. Кроме того, исследование SPAF-I было прекращено досрочно и его результаты в отношении эффективности ацетилсалициловой кислоты, возможно, завышены.

Установлено, что ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг практически полностью ингибирует агрегацию тромбоцитов. При этом низкие дозы (<100 мг) реже вызывают кровотечения, чем дозы 300 мг и выше. Соответственно, если есть показания к терапии ацетилсалициловой кислотой, ее логично использовать в дозе 75–100 мг/сут.

Снижение риска ишемического инсульта, отмеченное при применении ацетилсалициловой кислоты, сопоставимо с эффективностью препарата у больных с сосудистыми заболеваниями, которые часто сочетаются с ФП. Нельзя исключить, что умеренный благоприятный эффект ацетилсалициловой кислоты при ФП, отражает положительное воздействие этого лекарственного средства у больных с сосудистыми заболеваниями.

Вместе с тем, в недавних исследованиях не было получено подтверждений эффективности ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов без ФП. В исследовании, организованном в Японии (Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial) [95], у больных с изолированной ФП сравнивали эффективность ацетилсалициловой кислоты (150–200 мг/сут) с отсутствием какой-либо антитромботической терапии. Частота неблагоприятных исходов в группе ацетилсалициловой кислоты оказалась выше, чем у не получавших антитромботического лечения (3,1% и 2,4% в год, соответственно). Кроме того, лечение аце-

Таблица 11

**Факторы риска развития ишемического инсульта/ТИА/ системной эмболии у больных с ФП: the Swedish Cohort Atrial fibrillation study (адаптировано из [80])**

	Многофакторное отношение рисков (95% ДИ)
Возраст (лет)	1,0 (референсное значение)
<65	2,97 (2,54–3,48)
65–74	5,28 (4,57–6,09)
≥75	
Женский пол	1,17 (1,11–1,22)
Ишемический инсульт в анамнезе	2,81 (2,68–2,95)
Внутричерепное кровоизлияние	1,49 (1,33–1,67)
Заболевание сосудов (любое)	1,14 (1,06–1,23)
• Инфаркт миокарда	1,09 (1,03–1,15)
• Операция коронарного шунтирования в анамнезе	1,19 (1,06–1,33)
• Заболевание периферических артерий	1,22 (1,12–1,32)
Артериальная гипертензия	1,17 (1,11–1,22)
Сердечная недостаточность (в анамнезе)	0,98 (0,93–1,03)
Сахарный диабет	1,19 (1,13–1,26)
Заболевание щитовидной железы	1,00 (0,92–1,09)
Тиреотоксикоз	1,03 (0,83–1,28)

**Примечание:** несмотря на то, что ТИА сами по себе являются менее надежной конечной точкой, подтвержденный диагноз дает такой же риск, как инсульт или системной эмболии. Многофакторный анализ основан на данных 90490 пациентов, не получавших антикоагулянтной терапии в течение периода наблюдения.

**Сокращения:** ДИ – доверительный интервал; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

тилсалициловой кислотой было сопряжено с достоверным увеличением риска крупных кровотечений (1,6% против 0,4% у больных, не получавших антитромботического лечения).

Напрямую антагонисты витамина К сравнивали с ацетилсалициловой кислотой в 9 исследованиях. Антагонисты витамина К по эффективности достоверно превосходили ацетилсалициловую кислоту, снижая ОР инсульта на 39%. В исследовании ВАFTA антагонисты витамина К (целевое значение МНО 2–3) имели преимущество перед ацетилсалициловой кислотой в суточной дозе 75 мг в отношении профилактики суммы случаев смертельного или инвалидизирующего инсульта, клинически значимых системных тромбоэмболий и внутричерепных кровотечений (снижение ОР составило 52%). При этом достоверной разницы в частоте крупных кровотечений между группами выявлено не было [96]. Эти результаты согласуются с данными небольшого исследования WASPO, в котором в группе ацетилсалициловой кислоты по сравнению с группой варфарина было существенно больше нежелательных событий, включая серьезные кровотечения (33% и 6%, соответственно; p=0,002) [97]. Тем не менее, при анализе исследований, проведенных до исследования ВАFTA, риск внутричерепных кровотечений в группах варфарина, применяемого под контролем МНО, был в два раза выше, чем в группах ацетилсалициловой кислоты, хотя абсолютное увеличение риска было небольшим (0,2% в год) [94].

**Сочетание ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела**

Как показали результаты исследования ACTIVE (ветвь “W”) лечение варфарином превосходит комбинацию клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты по способности уменьшить риск развития инсульта, системных тромбоэмболий, инфаркта миокарда или сосудистой смерти (снижение ОР составило 40%; 95% ДИ 18–56%). При этом частота кровотечений в обеих группах была сопоставимой [98].

Вместе с тем комбинация двух антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела) оказалась эффективнее монотерапии ацетилсалициловой кислотой. В ветви “A” исследования ACTIVE ОР основных сосудистых исходов при лечении комбинацией ацетилсалициловой кислотой и клопидогрела оказался на 11% ниже по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой (95% ДИ 0,81–0,98;  $p=0,01$ ). При этом снижение ОР инсульта оказалось наиболее выраженным и составило 28% [99]. Однако в группе комбинированной антитромбоцитарной терапии частота крупных кровотечений оказалась существенно выше, составляла 2,0% и 1,3% в год, соответственно (ОР 1,57; 95% ДИ 1,29–1,92;  $p<0,001$ ), и была сопоставима с частотой кровотечений, отмечаемой при лечении антагонистами витамина К. Следует подчеркнуть особенности больных, включенных в ветвь “A”: половина из них, по мнению лечащих врачей “не подходила” для лечения антагонистами витамина К, а у 23% при включении в исследование имелись факторы риска кровотечений. Таким образом, ацетилсалициловая кислота в комбинации с клопидогрелом может использоваться в тех случаях, когда терапия антагонистами витамина К в силу ряда обстоятельств невозможна, однако комбинация двух антиагрегантов не может служить альтернативой антагонистам витамина К у больных с ФП и высоким риском кровотечений.

Таким образом, доказательства эффективности ацетилсалициловой кислоты в отношении профилактики инсульта у больных с ФП слабые. При этом существует возможность нанесения вреда [100–102], поскольку есть свидетельства, что риск крупных кровотечений или внутричерепного кровоизлияния на фоне приема ацетилсалициловой кислоты достоверно не отличается от риска кровотечений при использовании пероральных антикоагулянтов, особенно у пожилых [80,96,97,103]. В связи с доступностью новых пероральных антикоагулянтов, применение антитромбоцитарной терапии (например, комбинации ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом или — что еще менее эффективно — монотерапии ацетилсалициловой кислотой) для профилактики инсульта ФП должно быть ограничено немногочисленной группой больных, которые отказываются принимать любые пероральные антикоагулянты. Сочетание ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом эффективнее монотерапии ацетилсалициловой кислотой, но увеличивает риск крупных кровотечений [104]. Поэтому монотерапия ацетилсалициловой кислотой должна ограничиваться больными, которые отказываются принимать любые пероральные антикоагулянты и не способны переносить сочетание ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом, например, из-за чрезмерного риска кровотечения. У пациентов с ФП нет данных о возмож-

ности снижения общей или сердечно-сосудистой смертности при использовании ацетилсалициловой кислоты (или других антитромбоцитарных препаратов). Даже у лиц, не страдающих ФП, профилактическое назначение ацетилсалициловой кислоты при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний не приводит к снижению сердечно-сосудистой смертности или смертности от онкологических заболеваний, а польза за счет уменьшения частоты не смертельных инфарктов миокарда нивелируется клинически значимыми кровотечениями [105]. Рекомендации по применению антитромбоцитарных препаратов для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП представлены в таблице 12.

**Другие сочетания антитромботических препаратов**

Изучалась комбинация антагонистов витамина К (МНО 2,0–3,0) с антитромбоцитарными средствами, однако она не продемонстрировала преимуществ в профилактике ишемического инсульта и сосудистых событий, по сравнению с монотерапией антагонистами витамина К, но вызывала больше кровотечений. Поэтому, у больного с ФП, перенесшего ишемический инсульт вопреки адекватному лечению антагонистами витамина К (МНО 2,0–3,0), стоит скорее рассматривать целесообразность увеличения интенсивности антикоагуляции (МНО 3,0–3,5), чем добавлять антитромбоцитарный препарат, принимая во внимание, что риск крупных кровотечений существенно увеличивается только при МНО  $\geq 3,5$ .

Другие антитромбоцитарные препараты, такие как индobufен и трифлузал, изучены недостаточно.

**4.1.2.3. Новые пероральные антикоагулянты**

Новые пероральные антикоагулянты (НПОАК) для профилактики инсульта при ФП делятся на два класса: пероральные прямые ингибиторы тромбина (такие как дабигатрана этексилат) и пероральные прямые ингибиторы Ха фактора свертывания крови (такие как аписабан, бетриксабан, ривароксабан и эдоксабан) [106]. В отличие от антагонистов витамина К, которые блокируют образование нескольких активных витамин К-зависимых факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX и X), эти препараты блокируют активность одного этапа коагуляции. В настоящее время одобрено применение дабигатрана этексилата, аписабана и ривароксабана. Другой НПОАК — прямой ингибитор фактора Ха эдоксабан — изучается в продолжающемся крупном клиническом исследовании III фазы, результаты которого, вероятно, будут доложены в 2013 году [107].

НПОАК представляют собой альтернативу антагонистам витамина К для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП неклапанного генеза. Несмотря на наличие у НПОАК определенных преимуществ (предсказуемый антикоагулянтный эффект без необходимости постоянного контроля за показателями свертываемости крови, меньшая степень взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, лучшее соотношение эффективности и безопасности), их правильное применение в повседневной практике требует ряда новых подходов. В частности, более короткий период полувыведения (в среднем около 12 часов) свидетельствует об особой важности поддержания надлежащей приверженности в лечении.



Таблица 12

**Рекомендации по применению антитромбоцитарных препаратов для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с клапанной ФП**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Если пациенты отказываются принимать любые пероральные антикоагулянты (как антагонисты витамина К, так и новые пероральные антикоагулянты), следует рассмотреть использование антиагрегантов: сочетание ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–100 мг с клопидогрелом в дозе 75 мг ежедневно (при низком риске кровотечения) или – что менее эффективно – монотерапию ацетилсалициловой кислотой в дозе 75–325 мг ежедневно.	IIa	B	98, 101, 104, 145
У большинства больных с 1 баллом по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc следует рассматривать применение пероральных антикоагулянтов, а не ацетилсалициловой кислоты. При выборе препарата следует учитывать риск кровотечений, возможность длительно безопасно поддерживать терапевтический уровень антикоагуляции (адекватно контролировать МНО) и предпочтения пациента.	IIa	A	33, 44
У больных имеющих 0 баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (в основном в возрасте <65 лет с изолированной ФП без факторов риска инсульта) предпочтительнее отказаться от антитромботической терапии, чем использовать ацетилсалициловую кислоту.	IIa	B	21, 36, 82
Комбинация ацетилсалициловой кислоты в суточной дозе 75–100 мг и клопидогрела 75 мг в сутки должна быть рассмотрена (при условии низкого риска кровотечений) как вариант профилактики инсульта в случаях, когда больные по тем или иным причинам не могут использовать пероральные антикоагулянты.	IIa	B	21, 26, 51, 109
Перед назначением любого антитромботического препарата (пероральных антикоагулянтов или ацетилсалициловой кислоты) необходимо оценить риск кровотечений. Риск кровотечений при применении ацетилсалициловой кислоты и антагонистов витамина К следует считать одинаковым, особенно у пожилых пациентов.	IIa	A	18, 21, 23, 24, 26, 35

Перед назначением НПОАК больному с ФП, необходимо оценить соотношение пользы и риска антикоагулянтной терапии в принципе, а также выбрать конкретный препарат, основываясь на имеющихся показаниях к его применению с учетом предпочтений пациента. При выборе НПОАК важно учитывать клиническое состояние пациента, прием сопутствующих медикаментозных препаратов, некоторые из которых не могут быть использованы из-за неблагоприятного взаимодействия с НПОАК (раздел 4.1.2.3.1).

**4.1.2.3.1. Фармакокинетика НПОАК, их взаимодействие с пищевыми продуктами и другими лекарственными препаратами**

Биодоступность и фармакокинетика дабигатрана и апиксабана не зависят от того, принимаются ли эти препараты с пищей или нет. В тоже время для ривароксабана это имеет принципиальное значение: если ривароксабан принимать вместе с пищей, площадь под кривой его концентрации в плазме крови увеличивается на 39%. Поэтому данный препарат рекомендуется принимать одновременно с приемом пищи (табл. 13).

Несмотря на большие ожидания, что НПОАК будут мало взаимодействовать с другими лекарственными средствами, при применении НПОАК врач должен учитывать наличие сопутствующих заболеваний и фармакокинетику препаратов, используемых для их лечения. Взаимодействия различных НПОАК с часто применяемыми лекарственными препаратами представлены в таблице 14.

**4.1.2.3.2. Клинические исследования НПОАК**

К моменту обновления рекомендаций (лето 2013 года) опубликованы результаты трёх рандомизированных исследований, в которых эффективность и безопасность НПОАК в отношении профилактики инсульта и системных (артериальных) тромбоэмболий у больных с ФП сравнивалась с варфарином. В них изучены три

новых антикоагулянта: прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат и два прямых ингибитора активированного X фактора свёртывания крови апиксабан и ривароксабан.

Во всех трех исследованиях новых пероральных антикоагулянтов продемонстрирована как минимум сравнимая с варфарином эффективность в отношении профилактики инсульта и артериальных тромбоэмболий, преимущество в безопасности в виде снижения риска геморрагического инсульта, а также тенденции к снижению смертности. Тем не менее, в результатах каждого исследования имеются особенности, которые помогут врачу выбрать оптимальный антикоагулянт для конкретного пациента с ФП (табл. 15).

**Дабигатрана этексилат** был изучен в исследовании RE-LY [108], в котором сравнивался с варфарином в отношении профилактики ишемического инсульта и артериальных тромбоэмболий у больных ФП. В исследование было включено 18113 пациентов ФП, имевших, по меньшей мере, один из ниже следующих ФР: инсульт, ТИА или артериальная тромбоэмболия в анамнезе, фракция выброса ЛЖ <40%, сердечная недостаточность как минимум II ФК по классификации NYHA в предшествующие 6 месяцев, возраст 75 лет и старше. Для больных в возрасте 65–74 лет обязательным было дополнительное наличие сахарного диабета, артериальной гипертонии или ишемической болезни сердца. В исследование не включали больных с гемодинамически значимыми пороками и протезами клапанов сердца, в первые две недели после инсульта или 6 месяцев после тяжелого инсульта, при наличии внутричерепного кровотечения в анамнезе, а также больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и активными заболеваниями печени.

Протокол исследования предусматривал сравнение эффективности двух доз дабигатрана этексилата (110 и 150 мг 2 раза/сут) с традиционным лечением варфарином с целевым значением МНО 2,0–3,0. Доза дабига-

Таблица 13

**Всасываемость и метаболизм различных НПОАК [418]**

Показатель	Дабигатрана этексилат	Ривароксабан	Апиксабан
Биодоступность	3–7%	66% без пищи Почти 100% с пищей	50%
Пролекарство	Да	Нет	Нет
Выведение почками (% от всосавшейся дозы)	80%	35%	27%
Всасываемость с пищей	Не влияет	Увеличивается на 39%	Не влияет
Рекомендуется прием вместе с пищей	Нет	Обязательно	Нет
Всасываемость с блокаторами протонной помпы и H <sub>2</sub> рецепторов	Уменьшается на 12–30%	Не влияет	Не влияет
Период полувыведения	12–17 часов	5–9 часов (молодые) 11–13 часов (пожилые)	12 часов

Таблица 14

**Лекарственные взаимодействия и выбор дозы НПОАК [418]**

Препарат	Дабигатрана этексилат	Ривароксабан	Апиксабан
Аторвастатин	+ 18%	Не влияет	Данных нет
Дигоксин	Не влияет	Не влияет	Данных нет
Верапамил	+ 12–180%	Минимальный эффект (использовать с осторожностью при клиренсе креатинина 15–50 мл/мин)	Данных нет
Дилтиазем	Не влияет	Минимальный эффект (использовать с осторожностью при клиренсе креатинина 15–50 мл/мин)	+ 40%
Хинидин	+ 50%	+ 50%	Данных нет
Амиодарон	+ 12–60%	Минимальный эффект (использовать с осторожностью при клиренсе креатинина 15–50 мл/мин)	Данных нет
Дронедарон	+ 70 = 100%	Данных нет	Данных нет
Кетоконазол, Итраконазол, Вориконазол	+ 140–150%	До + 160%	+ 100%
Флюконазол	Данных нет	+ 42% (при систематическом применении)	Данных нет
Циклоспорин Такролимус	Данных нет (фармакокинетические предположения)		Данных нет
Кларитромицин, Эритромицин	+ 15–20%	+ 50%	Данных нет
Ингибиторы протеаз (ритонавир)	Данных нет нет (фармакокинетические предположения)	До + 153%	Значительное увеличение
Римфампицин, Карбамазепин, Фенитоин, Фенобарбитал	- 66%	До - 50%	- 54%
Антациды блокаторы протонной помпы, H <sub>2</sub> рецепторов)	- 12–30%	Не влияет	Данных нет

**Примечание:** белый цвет – изменение дозы не требуется; серый цвет – применение противопоказано; голубой цвет – рекомендуется снижение дозы (дабигатран со 150 мг x 2 раза в день до 110 мг x 2 раза в день, для ривароксабана с 20 мг x 1 раз в день до 15 мг x 1 раз в день, для апиксабана с 5 мг x 2 раза в день до 2,5 мг x 2 раза в день); синий цвет – возможно снижение дозы, если имеются такие дополнительные факторы риска кровотечений, как нарушение функции почек, возраст старше 75 лет, вес ниже 60 кг.

трана была “ослеплена”, лечение варфарином проводилось открытым способом. Средний период наблюдения составил 2 года, практически у всех больных (99,9%) удалось проследить клинические исходы заболевания. Первичной конечной точкой эффективности была суммарная частота ишемических, геморрагических инсультов и артериальных тромбоемболий. Первичной конечной точкой безопасности были большие геморрагические осложнения.

Средняя сумма баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> составила 2,1. Время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона (показатель, отражающий адекватность

антикоагулянтной терапии) в группе варфарина составило 64%.

Дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза/сут (дабигатран-150) оказался эффективнее варфарина в отношении снижения частоты первичной конечной точки эффективности, которая была отмечена у 134 пациентов (1,11% в год) в группе дабигатрана-150 против 199 пациентов (1,69% в год) в группе варфарина (ОР 0,66; p<0,001). При этом в группе дабигатрана-150 по сравнению с группой варфарина отмечалось достоверное снижение частоты ишемического или инсульта неуточнённой этиологии, что составило 0,92 и 1,20% в год, соот-

Таблица 15

**Краткий обзор клинических исследований новых антикоагулянтов в сравнении с варфарином для профилактики инсульта при неклапанной ФП**

	Дабигатран (RE-LY) [70, 71]	Ривароксабан (ROCKET-AF) [3]	Аликсабан (ARISTOTLE) [4]				
<b>Характеристики препаратов</b>							
Механизм	Пероральный прямой ингибитор тромбина	Пероральный прямой ингибитор фактора Ха	Пероральный прямой ингибитор фактора Ха				
Биодоступность, %	6	60–80	50				
Время достижения максимальной концентрации, ч	3	3	3				
Период полувыведения, ч	12–17	5–13	9–14				
Экскреция	80% через почки	2/3 через печень, 1/3 через почки	25% через почки, 75% с калом				
Доза	150 мг 2 раза в сутки	20 мг ежедневно	5 мг 2 раза в сутки				
Доза при почечной недостаточности	110 мг 2 раза в сутки	15 мг ежедневно (если клиренс креатинина 30–49 мл/мин)	2,5 мг 2 раза в сутки				
Особые указания	Всасываемость в кишечнике зависит от pH и снижается у пациентов, принимающих ингибиторы протонного насоса  Риск кровотечений выше у пациентов, принимающих верапамил/ амиодарон/ хинидин/ кетоконазол	Ожидаются более высокие уровни у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью  Активность снижается при назначении препарата натоцок, поэтому его следует принимать после еды					
<b>Характеристики исследования</b>							
Дизайн исследования	Рандомизированное, открытое	Рандомизированное, двойное слепое	Рандомизированное, двойное слепое				
Количество пациентов	18111	14264	18201				
Период наблюдения, лет	2	1,9	1,8				
Рандомизированные группы	Варфарин в подобранной дозе в сравнении со "слепым" использованием двух доз дабигатрана (150 мг 2 раза в сутки, 110 мг 2 раза в сутки)	Варфарин в подобранной дозе в сравнении с ривароксабаном 20 мг ежедневно	Варфарин в подобранной дозе в сравнении с аликсабаном 5 мг 2 раза в сутки				
<b>Исходные характеристики пациентов</b>							
Возраст, лет	71,5 ± 8,7 (среднее значение ± стандартное отклонение)	73 (65–78) (медиана (межквартильный размах))	70 (63–76) (медиана (межквартильный размах))				
Мужчины, %	63,6	61,3	64,5				
CHADS2 (среднее значение)	2,1	3,5	2,1				
<b>Исходы (% в год)</b>							
	Варфарин (n = 6022)	Дабигатран 150 (n = 6076) (OR, 95% ДИ; значение p)	Дабигатран 110 (n = 6015) (OR, 95% ДИ; значение p)	Варфарин (n = 7133)	Ривароксабан (n = 7131) (OR, 95% ДИ; значение p)	Варфарин (n = 9081)	Аликсабан (n = 9120) (OR, 95% ДИ; значение p)
Инсульт/системные эмболии	1,69	1,11 (0,66, 0,53–0,82; p для большей эффективности <0,001)	1,53 (0,91, 0,74–1,11; p для не меньшей эффективности <0,001)	2,4	2,1 (0,88, 0,75–1,03; p для не меньшей эффективности <0,001, p для большей эффективности=0,12) (itt)	1,6	1,27 (0,79, 0,66–0,95; p <0,001 для не меньшей эффективности, p=0,01 для большей эффективности)
Ишемический инсульт	1,2	0,92 (0,76, 0,60–0,98; p=0,03)	1,34 (1,11, 0,89–1,40; p=0,35)	1,42	1,34 (0,94; 0,75–1,17; p=0,581)	1,05	0,97 (0,92, 0,74–1,13; p=0,42)
Геморрагический инсульт	0,38	0,10 (0,26, 0,14–0,49; p<0,001)	0,12 (0,31, 0,17–0,56; p<0,001)	0,44	0,26 (0,59; 0,37–0,93; p=0,024)	0,47	0,24 (0,51, 0,35–0,75; p<0,001)
Крупные кровотечения	3,36	3,11 (0,93, 0,81–1,07; p=0,31)	2,71 (0,80, 0,69–0,93; p=0,003)	3,4	3,6 (p=0,58)	3,09	2,13 (0,69, 0,60–0,80; p<0,001)
Внутричерепное кровотечение	0,74	0,30 (0,40, 0,27–0,60; p<0,001)	0,23 (0,31, 0,20–0,47; p<0,001)	0,7	0,5 (0,67; 0,47–0,93; p=0,02)	0,80	0,33 (0,42, 0,30–0,58; p<0,001)
Внечерепные кровотечения	2,67	2,84 (1,07, 0,92–1,25; p=0,38)	2,51 (0,94, 0,80–1,10; p=0,45)	-	-	-	-
Желудочно-кишечные кровотечения	1,02	1,51 (1,50, 1,19–1,89; p<0,001)	1,12 (1,10, 0,86–1,41; p=0,43)	2,2	3,2 (p<0,001)	0,86	0,76 (0,89, 0,70–1,15; p=0,37)
Инфаркт миокарда	0,64	0,81 (1,27, 0,94–1,71; p=0,12)	0,82 (1,29, 0,96–1,75; p=0,09)	1,1	0,9 (0,81; 0,63–1,06; p=0,12)	0,61	0,53 (0,88, 0,66–1,17; p=0,37)
Смертность от всех причин	4,13	3,64 (0,88, 0,77–1,00; p=0,051)	3,75 (0,91, 0,80–1,03; p=0,13)	2,2	1,9 (0,85; 0,70–1,02; p=0,07)	3,94	3,52 (0,89, 0,80–0,99; p=0,047)
% отмены препарата на момент окончания наблюдения	10,2	15,5	14,5	22,2	23,7	27,5	25,3
% отмены препарата в год	5,1	7,8	7,3	11,7	12,5	15,3	14,1

**Сокращения:** ФП – фибрилляция предсердий; CHADS2 – сердечная недостаточность, артериальная гипертония, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, инсульт/ТИА (удвоение риска); ДИ – доверительный интервал; ИТТ – анализ “по намерению лечить”; ОР – относительный риск; ОШ – отношение шансов; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

ответственно (p = 0,03). По частоте больших кровотечений группы существенно не различались: 3,11% в группе дабигатрана-150 и 3,36% в группе варфарина (ОР 0,93; p=0,31).

Дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза/сут (дабигатран-110) оказался сравним по эффективности с варфарином. Первичная конечная точка эффективности

отмечалась у 182 пациентов (1,53% в год) в группе дабигатрана-110 против 199 пациентов (1,69% в год) в группе варфарина (ОР 0,91; p=0,34). Однако при этом частота больших кровотечений в группе дабигатрана-110 была существенно ниже, чем в группе варфарина: соответственно 2,71% и 3,6% в год, соответственно (ОР 0,8; p=0,003).

Частота возникновения геморрагического инсульта в обеих группах дабигатрана оказалась существенно ниже, чем у больных, получавших варфарин: дабигатран-110/дабигатран-150/варфарин – 0,1% в год/0,12% в год/0,38% в год, что соответствует снижению ОР на 69% в группе дабигатрана-110 и 74% в группе дабигатрана-150.

Частота смерти от всех причин имела тенденцию к снижению в группе дабигатрана-150 и составила в группах дабигатран-110/дабигатран-150/варфарин 3,75/3,64/4,13% в год, соответственно ( $p_{\text{дабигатран-110 против варфарина}} = 0,13$ ;  $p_{\text{дабигатран-150 против варфарина}} = 0,051$ ;  $p_{\text{дабигатран-110 против дабигатрана-150}} = 0,66$ ). Следует отметить, что при отдельном анализе смертности от сердечно-сосудистых причин в группе дабигатрана-150 она оказалась достоверно ниже, чем у больных, получавших варфарин и составила в группах дабигатран-110/дабигатран-150/варфарин 2,43/2,28/2,69% в год, соответственно ( $p_{\text{дабигатран-110 против варфарина}} = 0,21$ ;  $p_{\text{дабигатран-150 против варфарина}} = 0,04$ ;  $p_{\text{дабигатран-110 против дабигатрана-150}} = 0,44$ ).

Большие кровотечения чаще отмечались в группе варфарина, но достоверно их было меньше в лишь в группе дабигатрана-110. Частота больших кровотечений в группах дабигатран-110/дабигатран-150/варфарин составила 2,71/3,11 /3,36% в год, соответственно ( $p_{\text{дабигатран-110 против варфарина}} = 0,003$ ;  $p_{\text{дабигатран-150 против варфарина}} = 0,31$ ;  $p_{\text{дабигатран-110 против дабигатрана-150}} = 0,04$ ). При этом ОР геморрагического инсульта по сравнению с группой варфарина был достоверно ниже на 69% в группе дабигатрана-110 и на 74% в группе дабигатрана-150. Вместе с тем, в группе дабигатрана-150 отмечено наибольшее число крупных желудочно-кишечных кровотечений. Их частота в группах дабигатран-110/дабигатран-150/варфарин составила 1,12/1,51/1,02% в год, соответственно ( $p_{\text{дабигатран-110 против варфарина}} = 0,43$ ;  $p_{\text{дабигатран-150 против варфарина}} < 0,001$ ;  $p_{\text{дабигатран-110 против дабигатрана-150}} = 0,007$ ).

В течение двух лет наблюдения дабигатрана этексилат прекратили принимать 21%, а варфарин 16,6% больных, включённых в исследование. Среди побочных явлений у получавших дабигатрана этексилат чаще встречалась диспепсия, которая в группах дабигатран-110/дабигатран-150/варфарин, отмечалась у 11,8/11,3/5,8% больных, соответственно ( $p$  в сравнении с группой варфарина для обеих групп дабигатрана этексилата  $< 0,001$ ).

В группах больных, принимавших дабигатрана этексилат, по сравнению с группой варфарина выявлено большее число инфарктов миокарда. Количество инфарктов миокарда, развившихся в процессе лечения, было небольшим и в группах дабигатран-110/дабигатран-150/варфарин составило 86/89/63, соответственно. Согласно первоначальной публикации результатов исследования RE-LY, в группе дабигатрана-110 имелась лишь тенденция к их увеличению ( $p=0,07$ ), а в группе дабигатрана-150 инфарктов миокарда оказалось достоверно больше ( $p=0,048$ ), чем в группе варфарина. При последующем дополнительном анализе материала исследования были выявлены ранее не учтённые (установленные по динамике ЭКГ) инфаркты миокарда, вследствие чего отмеченная в первоначальном анализе разница исчезла [109]. Тем не менее, мнение большинства экспертов таково, что данный факт нуждается в дополнительной проверке в продолжающихся исследованиях

и регистрах с применением дабигатрана этексилата и его следует учитывать при необходимости назначения антикоагулянтов пациентам с ФП, недавно перенесшим острый коронарный синдром.

Беспокойство по поводу немного большего числа инфарктов на фоне назначения дабигатрана стало поводом для проведения подробного анализа, который не выявил дополнительных случаев новых госпитализаций по поводу стенокардии или реваскуляризации у пациентов, получавших дабигатран. При этом показатели сосудистой смертности и совокупное клиническое преимущество свидетельствовали в пользу дабигатрана [110].

Мета-анализ 7-ми исследований дабигатрана (при ФП, венозных тромбозах и т. д.), в которых участвовали 30 000 пациентов, выявил повышение риска развития инфаркта миокарда на 33% и снижение общей смертности на 11% при лечении дабигатраном по сравнению с варфарином [416]. Однако, такой результат может быть связан с большим защитным эффектом варфарина в отношении инфаркта миокарда [417].

Специально организованные субанализы пациентов в зависимости от опыта приёма варфарина до включения в исследование, адекватности антикоагуляции в группе варфарина (анализ результатов в зависимости от времени нахождения МНО в границах терапевтического диапазона), а также суммы баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> не обнаружили каких-либо существенных отличий от основных результатов исследования RE-LY [108,111,112].

За период проведения исследования RE-LY у 1270 пациентов с ФП было выполнено 1983 кардиоверсии, в группах дабигатран-110/дабигатран-150/варфарин по 647/672/664 процедур, соответственно [73]. Длительность приёма антикоагулянта в сравниваемых группах составляла не менее трёх недель у 76,4/79,2/85,5% больных, соответственно. Чреспищеводное эхокардиографическое исследование непосредственно перед кардиоверсией было выполнено у 25,5/24,1/13,3% больных, при этом тромбоз левого предсердия или его ушка был найден в 1,8/1,2/1,1% случаев, а частота инсульта и тромбозов в течение 30 дней после кардиоверсии составила 0,8/0,3/0,6%, соответственно. Отсутствие различий в частоте обнаружения тромбоза левого предсердия, до кардиоверсии и отсутствие различий по частоте тромбозомических осложнений в течение 30 дней позволяют рассматривать дабигатрана этексилат в качестве альтернативы варфарину для антикоагулянтной поддержки кардиоверсии.

Среди больных, вошедших в исследование RE-LY, 3623 человека имели в анамнезе ишемический инсульт или ТИА. Отдельный анализ этих пациентов показал близкие к основному исследованию результаты по основным конечным точкам эффективности и безопасности [114].

В 2012 г. группа европейских экспертов совместно с разработчиком, основываясь на исследовании фармакокинетики и фармакодинамики дабигатрана этексилата у больных и добровольцев, опубликовала рекомендацию, касающуюся ряда практических вопросов использования этого лекарственного средства: переход с дабигатрана этексилата на другой антикоагулянт



и обратно, сроки отмены препарата перед хирургическими вмешательствами, использование дабигатрана этексилата у больных с почечной недостаточностью и т. п. (табл. 13, 15) [115].

**Ривароксабан** в отношении профилактики инсульта и артериальных тромбоэмболий у больных с ФП был изучен в исследовании ROCKET-AF, в котором сравнивался с варфарином. Критериями включения в исследование было наличие в анамнезе инсульта, ТИА или артериальной тромбоэмболии, либо присутствие, по меньшей мере, двух ФР: сердечной недостаточности или фракции выброса ЛЖ  $\leq 35\%$ , артериальной гипертензии, возраста старше 75 лет, сахарного диабета [7]. По условиям протокола доля больных, имевших только два из вышеперечисленных факторов риска, была ограничена до 10%. В исследование не включали пациентов с гемодинамически значимым митральным стенозом и протезами клапанов сердца, внутрисердечным кровотечением в анамнезе, перенесших инвалидизирующий инсульт в ближайшие 3 мес, любой инсульт в ближайшие 2 нед или ТИА в ближайшие 3 сут, а также больных с клиренсом креатинина  $< 30$  мл/мин и клинически значимыми заболеваниями печени. Исследование было двойным слепым, рандомизация проводилась в группу варфарина с целевым диапазоном МНО от 2,0 до 3,0 и группу ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз/сут или 15 мг 1 раз/сут для больных с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин.

Первичной конечной точкой эффективности являлась суммарная частота ишемического, геморрагического инсультов и артериальных тромбоэмболий, а первичной конечной точкой безопасности – суммарная частота больших и имеющих клиническое значение кровотечений.

В исследование было включено 14264 пациента с ФП, медиана длительности исследования составила 590 дней, а медиана периода наблюдения 707 дней. Средний возраст больных, вошедших в исследование, составил 73 года, средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> 3,5, опыт приёма антагонистов витамина К до включения в исследование имели 62,4% больных, а инсульт/транзиторную ишемическую атаку или артериальную тромбоэмболию до включения в исследование перенесли 55% пациентов. Время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона в группе варфарина составило 55%.

При анализе “по намерению лечить”, когда неблагоприятные исходы учитывались у всех рандомизированных больных, суммарная частота инсульта и артериальных тромбоэмболий в группах ривароксабана и варфарина составила 2,1 и 2,4 на 100 пациенто/лет, соответственно (ОР 0,88; значения критерия р для преимущества в группе ривароксабана 0,12, для эквивалентности с варфарином  $< 0,001$ ). Таким образом, при анализе “по намерению лечить” ривароксабан оказался сопоставимым с варфарином по эффективности.

Кроме того, был выполнен ряд модифицированных анализов первичной конечной точки эффективности (анализ “на лечении”), при котором учитывались инсульты и системные тромбоэмболии у всех больных, получивших хотя бы одну дозу препарата и не имевших грубых отклонений от протокола. При этом были учтены все события, случившиеся в период приёма препара-

та и первых двух дней после его отмены. Суммарная частота инсульта и артериальных тромбоэмболий в группах ривароксабана и варфарина составила 1,7 и 2,2 на 100 пациенто/лет, соответственно (ОР 0,79; значение критерия р для эквивалентности  $< 0,001$ ), что совпадало с результатами анализа, выполненного “по намерению лечить”.

При отдельном анализе “на лечении” вне зависимости от приверженности протоколу исследования также было отмечено преимущество ривароксабана над варфарином: суммарная частота инсульта и артериальных тромбоэмболий в группах ривароксабана и варфарина составила 1,7 и 2,2 на 100 пациенто/лет, соответственно (ОР 0,79; значения критерия р для преимущества в группе ривароксабана 0,02). Таким образом, в ряде модифицированных анализов “на лечении” было продемонстрировано преимущество ривароксабана перед варфарином по эффективности.

Анализ вторичных конечных точек эффективности обнаружил тенденцию к снижению смертности от всех причин в группе ривароксабана: 2,95% против 3,53% в группе варфарина ( $p=0,073$ ). При отдельном анализе частоты ишемического инсульта в группах ривароксабана и варфарина достоверных различий обнаружено не было (1,34 и 1,42 на 100 пациенто/лет, соответственно;  $p=0,58$ ).

Частота первичной конечной точки безопасности оказалась одинаковой в группах ривароксабана и варфарина и составила 14,9 и 14,5% в год, соответственно (ОР=1,03;  $p=0,44$ ). Частота больших кровотечений также оказалась одинаковой: 3,6 и 3,4% в год, соответственно ( $p=0,58$ ). Вместе с тем, частота внутрисердечных кровотечений была ниже в группе ривароксабана: 0,5 и 0,7% в год, соответственно (ОР 0,67;  $p=0,02$ ). С другой стороны, крупные кровотечения из желудочно-кишечного тракта чаще отмечались в группе ривароксабана (3,2 и 2,2% в год, соответственно;  $p<0,001$ ).

Анализ подгрупп, сформированных по возрасту, полу, величине клиренса креатинина, количеству факторов риска, имевшегося опыта приёма антагонистов витамина К, перенесенного инфаркта миокарда не выявил существенных отличий от основных результатов исследования.

Результаты исследования ROCKET-AF [7] указывают, что эффективность ривароксабана, принимаемого 1 раз/сут в фиксированной дозе (20 мг для пациентов с нормальной функцией почек и 15 мг для больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин), не хуже варфарина в отношении профилактики инсульта и артериальной тромбоэмболии при сопоставимой частоте крупных кровотечений. Анализ структуры кровотечений показал преимущество ривароксабана в отношении внутрисердечных и смертельных кровотечений. Однако в группе ривароксабана отмечалось больше крупных кровотечений из желудочно-кишечного тракта.

Производитель ривароксабана рекомендует адаптировать дозу ривароксабана к функции почек. Так, у пациентов с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин рекомендуемая доза ривароксабана составляет 15 мг однократно. С особой осторожностью рекомендуют использовать ривароксабан при одновременном приёме препаратов, повышающих его концентрацию в крови.

При величине клиренса 15–29 мл/мин суточная доза также составляет 15 мг, а при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин ривароксабан противопоказан. Следует иметь в виду, что при клиренсе менее 30 мл/мин концентрация препарата в плазме возрастает в 1,6 раза.

При необходимости перехода с варфарина на ривароксабан варфарин следует отменить и продолжать измерять МНО; как только величина МНО будет менее 3,0, производитель ривароксабана считает возможным назначить ривароксабан в соответствующей дозе. По мнению экспертов РКО это не вполне безопасно, поскольку как наложение второго антикоагулянта на терапевтический диапазон варфарина может повысить риск кровотечения. При переходе с ривароксабана на варфарин по мнению производителя следует начать подбор дозы варфарина одновременно с приемом ривароксабана и отменить ривароксабан, как только МНО превысит значение 2,0. При этом измерять МНО следует не ранее, чем через 24 часа после приема ривароксабана, перед приёмом очередной дозы препарата. При переходе с внутривенной инфузии нефракционированного гепарина на ривароксабан первую дозу ривароксабана рекомендуется принять одновременно с прекращением инфузии нефракционированного гепарина. При переходе с фиксированных доз низкомолекулярных гепаринов на ривароксабан первую дозу ривароксабана следует принять во время очередной инъекции НМГ или за два часа до неё. При переходе с ривароксабана на парентеральные антикоагулянты их первую дозу следует ввести в срок приёма очередной дозы ривароксабана.

Производитель ривароксабана указывает, что протромбиновое время (реактив — Неопластин) и исследование анти-Ха активности с помощью хромогенных субстратов заявлены как потенциальные методы для определения концентрации ривароксабана в плазме крови, однако, их необходимо стандартизовать с помощью калибраторов ривароксабана и специальных контрольных реактивов. Кроме того, при интерпретации результатов этих тестов, необходимо принимать во внимание особенности фармакокинетического профиля ривароксабана. Для определения концентрации ривароксабана в плазме крови могут использоваться многие хромогенные субстраты, предназначенные для определения анти-Ха активности. Более подробную информацию можно найти в инструкции к препарату и на сайтах производителей калибраторов и контрольных реактивов ([www.technoclone.com](http://www.technoclone.com) и [www.hyphen-biomed.com](http://www.hyphen-biomed.com)). Производитель ривароксабана сообщает, что при назначении препарата удлинится протромбиновое время, причём степень увеличения показателя зависит от величины принимаемой дозы, времени, прошедшего с момента последнего приёма препарата и функции почек.

Возможные лекарственные взаимодействия ривароксабана представлены в таблице 14.

Данные о возможности одновременного использования ривароксабана в дозе 20 мг и антитромбоцитарных препаратов ограничены. Следует иметь в виду, что в исследовании ROCKET-AF пациенты, принимающие двойную антитромбоцитарную терапию, не включались. Если двойная антитромбоцитарная терапия прекращена и больной продолжает принимать один антиагрегант, производитель ривароксабана считает возможным на-

значить больным с ФП с целью профилактики инсульта ривароксабан в дозе 20 мг в день (15 мг при умеренной или тяжёлой почечной недостаточности). У ривароксабана нет специфического антидота; в случае передозировки производитель рекомендует пероральный прием активированного угля. Ривароксабан связывается с белками плазмы крови, поэтому нет оснований полагать, что его можно эффективно удалить из кровотока с помощью гемодиализа. В случае возникновения кровотечения на ривароксабанае производитель препарата рекомендует пропустить очередную приём и ликвидировать кровотечение обычными способами (механическая компрессия сосуда, хирургическое вмешательство, переливание жидкости и при необходимости крови). В случае возникновения угрожающих жизни кровотечений рекомендуется использование специфических прокоагулянтов (концентрат протромбинового комплекса и др.).

**Апиксабан** был изучен в рандомизированном, двойном слепом исследовании ARISTOTLE, в котором сравнивался с варфарином в отношении профилактики инсульта и артериальных тромбозов у больных ФП или трепетанием предсердий. В исследование был включен 18201 пациент ФП или трепетанием предсердий, имевший, по меньшей мере, один из ниже перечисленных ФР: возраст не менее 75 лет, инсульт/ТИА или артериальную тромбоземболию в анамнезе, клинику недостаточности кровообращения в предшествующие 3 месяца или величину фракции выброса ЛЖ  $\leq 40\%$ , сахарный диабет, артериальную гипертензию, требующие медикаментозной коррекции [6].

В исследование не включали пациентов с умеренным или тяжелым митральным стенозом, протезами клапанов сердца, внутричерепным кровотечением в анамнезе, в первую неделю после ишемического инсульта, а также принимавших ацетилсалициловую кислоту в дозе, превышающей 165 мг/сут, или комбинацию ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом. В исследование также не включали больных с клиренсом креатинина  $< 25$  мл/мин, выраженным заболеванием печени.

Апиксабан назначался в дозе 5 мг 2 раза/сут. Пациентам, у которых имелись, по меньшей мере, два из следующих признаков — возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\leq 60$  кг, креатинин сыворотки  $\geq 133$  мкмоль/л — доза апиксабана уменьшалась до 2,5 мг 2 раза/сут. Целевое значение МНО в группе варфарина составляло 2,0–3,0.

Первичной конечной точкой эффективности считали суммарную частоту любого инсульта и артериальных тромбозов. Вторичной конечной точкой безопасности была смерть от всех причин. Первичной конечной точкой безопасности были большие кровотечения.

Медиана длительности наблюдения за пациентами, вошедшими в исследование, ARISTOTLE составила 1,8 лет. Средняя сумма баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> составляла 2,1, около 57% больных имели в прошлом опыт приёма антагонистов витамина К, 19% перенесли в прошлом инсульт/транзиторную ишемическую атаку или артериальную тромбоземболию, около 31% при включении принимали ацетилсалициловую кислоту. В группе варфарина среднее время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона составило 64%.



Частота первичной конечной точки эффективности за период наблюдения в группе апиксабана оказалась достоверно ниже, чем у больных, принимавших варфарин, соответственно: 1,27% против 1,6% в год, соответственно (ОР 0,79;  $p=0,01$ ). Кроме того, частота геморрагического инсульта также была ниже в группе апиксабана: 0,24 против 0,47% в год, соответственно (ОР 0,51;  $p<0,001$ ). Частота важнейшей вторичной конечной точки эффективности — смертности от всех причин — оказалась достоверно ниже в группе апиксабана: 3,52 против 3,94% в год, соответственно ( $p=0,047$ ).

По частоте ишемического инсульта и инсульта неуточнённой этиологии разницы в группах апиксабана и варфарина обнаружено не было: 0,97 и 1,05% в год, соответственно (ОР 0,92;  $p=0,42$ ). Достоверных различий по частоте инфаркта миокарда между группами апиксабана и варфарина не было.

Апиксабан обнаружил преимущества перед варфарином в отношении частоты геморрагических осложнений. Частота первичной конечной точки безопасности в группах апиксабана и варфарина составила 2,13 и 3,09% в год, соответственно (ОР 0,69;  $p<0,001$ ). Анализ структуры кровотечений показал снижение ОР внутричерепных кровотечений на 58% ( $p<0,001$ ). Частота кровотечений и желудочно-кишечного тракта оказалась одинаковой в группах апиксабана и варфарина и составляла 0,76 и 0,86% в год, соответственно (ОР 0,89;  $p=0,37$ ).

Преимущества апиксабана перед варфарином в отношении первичной конечной точки эффективности сохранялись и при анализе подгрупп, сформированных по основным клиническим характеристикам.

При анализе первичной конечной точки безопасности в большинстве подгрупп были получены результаты, близкие к полученному в исследовании в целом. Исключением оказались пациенты с сахарным диабетом, у которых стирались преимущества апиксабана в сравнении с варфарином, а также пациенты с умеренной и тяжёлой почечной недостаточностью, у которых преимущества апиксабана в отношении снижения риска крупных кровотечений были выражены в наибольшей степени.

Исследование AVERROES, проводимое у больных с неклапанной ФП, факторами риска тромбоэмболических осложнений в сочетании с противопоказаниями к антагонистам витамина К или нежеланием принимать препараты этой группы, было прекращено досрочно из-за абсолютных преимуществ апиксабана в дозе 5 мг 2 раза/сут по сравнению с ацетилсалициловой кислотой в дозе 81–324 мг/сут в профилактике инсульта или артериальных тромбоэмболий. Снижение ОР указанных событий в группе апиксабана составило 55% (95% ДИ 0,32–0,62;  $p<0,001$ ) при сопоставимой частоте крупных кровотечений [103].

Таким образом, апиксабан, дабигатрана этексилат и ривароксабан и наряду с варфарином следует использовать для профилактики инсульта и артериальных тромбоэмболий у больных с ФП и дополнительными ФР этих осложнений при условии отсутствия гемодинамически значимых пороков или протезов клапанов сердца, тяжёлой почечной недостаточности, выраженных заболеваний печени, внутричерепного кровотечения в анамнезе, а также недавнего ишемического инсульта. Рекомендации по применению НПОАК представлены в таблице 16.

При выборе перорального антикоагулянта надо учитывать следующие факты.

1. Пациенты с ФП, вошедшие в исследования с новыми пероральными антикоагулянтами, различались по риску инсульта, определяемого по шкале CHADS<sub>2</sub>. При этом в исследовании с ривароксабаном риск инсульта оказался выше (средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> составил 3,5), чем в исследованиях с апиксабаном и дабигатрана этексилатом (средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> в обоих случаях составлял 2,1).

2. По эффективности в отношении снижения совокупной частоты инсульта и артериальных тромбоэмболий апиксабан и дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза/сут превосходят варфарин, а эффективность дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 раза/сут и ривароксабана сравнима с варфарином.

3. Преимущество перед варфарином в отношении снижения ОР ишемического инсульта/инсульта неуточнённой этиологии отмечено только у дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза/сут.

4. При учете совокупной частоты крупных кровотечений безопасность дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза/сут и ривароксабана сравнима с варфарином, а апиксабана и дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут имеет преимущество перед варфарином.

5. При сравнении с варфарином использование обеих доз дабигатрана, ривароксабана и апиксабана сопряжено с более низким ОР геморрагического инсульта и внутричерепных кровотечений; наряду с этим при использовании дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза/сут и ривароксабана повышается ОР крупных кровотечений из желудочно-кишечного тракта.

#### 4.1.2.3.3. Практические соображения

Все НПОАК, к настоящему времени изученные в клинических исследованиях, по эффективности не уступают антагонистам витамина К, обладая при этом лучшим профилем безопасности с воспроизводимым снижением частоты внутричерепных кровотечений. На этом основании в данных рекомендациях НПОАК рассматриваются как в целом предпочтительные по отношению к антагонистам витамина К у большинства больных с неклапанной ФП, согласно проведенным на данный момент клиническим исследованиям. В связи с все еще ограниченным опытом применения этих препаратов настоятельно рекомендуется строго придерживаться одобренных показаний и проводить тщательный постмаркетинговый мониторинг.

В отсутствие прямых сравнительных исследований и с учетом разнородности проведенных клинических испытаний, нельзя с определенностью установить, какой из НПОАК является наилучшим [77]. Непрямое сопоставление не предполагает наличие выраженных различий в эффективности между НПОАК, но, как оказалось, крупные кровотечения реже отмечаются при использовании дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 раза в сутки и апиксабана. [77]. Важное значение могут иметь характеристики пациентов, переносимость препарата и стоимость лечения [28]. Были опубликованы некоторые данные об экономической эффективности дабигатрана этексилата в различных системах здравоохранения, указывающие на то, что дабигатран экономи-

Таблица 16

**Рекомендации по применению новых пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
По сравнению с варфарином аписабан, дабигатрана этексилат и ривароксабан обладают большим удобством применения, не менее эффективны, чем варфарин, в предупреждении инсульта и тромбоэмболических осложнений, способствуют снижению риска геморрагического инсульта и внутричерепных кровотечений и, как минимум, сопоставимы с варфарином по частоте крупных кровотечений.	I	A	
Если пациенту с ФП рекомендуется прием пероральных антикоагулянтов, но антагонисты витамина К в подобранной дозе (МНО 2–3) нельзя использовать из-за трудностей поддержания терапевтического уровня антикоагуляции, побочных эффектов антагонистов витамина К или невозможности контролировать МНО, рекомендуется один из новых пероральных антикоагулянтов: • прямой ингибитор тромбина (дабигатран); или • пероральный ингибитор фактора Ха (например, ривароксабан, аписабан).	I	B	103, 117, 142, 164
Если рекомендуется прием пероральных антикоагулянтов, у большинству пациентов с неклапанной ФП вместо антагонистов витамина К в подобранной дозе (МНО 2–3) следует рассмотреть применение одного из новых пероральных антикоагулянтов, основываясь на их совокупном клиническом преимуществе: • прямой ингибитор тромбина (дабигатран); или • пероральный ингибитор фактора Ха (например, ривароксабан или аписабан).	Ila	A	6,7, 108,122
Дабигатрана этексилат может использоваться как альтернативный варфарину антикоагулянт для профилактики инсульта и артериальных тромбозов у больных с ФП и дополнительными факторами риска этих осложнений при условии отсутствия гемодинамически значимых пороков или протезов клапанов сердца, тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин), заболеваний печени со снижением образования факторов свёртывания крови, а также инсульта в предшествующие 14 дней или инсульта с большим очагом поражения в предшествующие 6 месяцев. При выборе дозировки дабигатрана следует учитывать, что доза 150 мг 2 раза в день предпочтительнее дозы 110 мг x 2 раза в день: она эффективнее варфарина в отношении снижения риска инсульта и артериальных тромбозов при одинаковом риске крупных кровотечений, а доза 110 мг 2 раза в день сравнима по эффективности с варфарином, но безопаснее в отношении риска крупных кровотечений. При выборе дозировки дабигатрана этексилата следует учитывать, что доза 150 мг 2 раза в день эффективнее варфарина в отношении снижения риска как ишемического, так и геморрагического инсульта, а также сердечно-сосудистой смертности при одинаковом риске крупных кровотечений, а доза 110 мг 2 раза в день сравнима по эффективности с варфарином, но безопаснее в отношении риска крупных кровотечений. Доза 110 мг 2 раза в сутки рекомендуется в следующих ситуациях: • пожилые пациенты, возраст ≥ 80 лет; • одновременный прием препаратов, вступающих в лекарственное взаимодействие (например, верапамила, амиодарона); • высокий риск кровотечения (количество баллов по шкале HAS-BLED ≥3); • умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина 30–49 мл/мин).	Ila	B	115, 134
Ривароксабан может использоваться как альтернативный варфарину антикоагулянт для профилактики инсульта и артериальных тромбозов у больных с ФП и дополнительными факторами риска этих осложнений при условии отсутствия гемодинамически значимого митрального стеноза или протезов клапанов сердца, тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <15 мл/мин), заболеваний печени со снижением образования факторов свертывания крови, а также инвалидирующего инсульта в ближайшие 3 мес, не инвалидирующего инсульта в ближайшие 2 нед или транзиторной ишемической атаки в ближайшие 3 суток. По сравнению с варфарином при применении ривароксабана отмечается меньшая частота геморрагического инсульта и внутричерепных кровотечений при сопоставимом риске крупных кровотечений В случаях, когда рассматривается применение ривароксабана, у большинства больных доза 20 мг ежедневно предпочтительнее дозы 15 мг ежедневно. Доза 15 мг ежедневно рекомендуется в следующих ситуациях: • высокий риск кровотечения (количество баллов по шкале HAS-BLED ≥3); • умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина 30–49 мл/мин).	Ila	B	6,165
Аписабан может использоваться как альтернативный варфарину антикоагулянт для профилактики инсульта и артериальных тромбозов у больных с ФП и дополнительными факторами риска этих осложнений при условии отсутствия гемодинамически значимого митрального стеноза или протезов клапанов сердца, тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <15 мл/мин), заболеваний печени со снижением образования факторов свертывания крови, а также геморрагического инсульта в анамнезе или ишемического инсульта в ближайшую неделю. По сравнению с варфарином при применении аписабана отмечается меньшая частота геморрагического инсульта, внутричерепных кровотечений, крупных кровотечений и отмечается снижение риска смерти. В случаях, когда рассматривается применение аписабана, у большинства больных доза 5 мг x 2 раза в день предпочтительнее дозы 2,5 мг x 2 разав день. Доза 2,5 мг x 2 раза в день рекомендуется в следующих ситуациях: • высокий риск кровотечения (количество баллов по шкале HAS-BLED ≥3); • умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина 30–49 мл/мин).	Ila	B	6, 103
При назначении любого нового перорального антикоагулянта рекомендуется исходная оценка функции почек (по величине клиренса креатинина). В дальнейшем клиренс креатинина на фоне терапии новым пероральным антикоагулянтом следует определять ежегодно, а у пациентов с умеренной почечной недостаточностью 2–3 раза в год.	Ila	B	116
Новые пероральные антикоагулянты не рекомендуются у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренса креатинина ниже 30мл/мин для дабигатрана этексилата и ниже 15 мл/мин для ривароксабана и аписабана)	III	A	6,97,108

чески эффективен у большинства пациентов [78–81], за исключением лиц с очень хорошо контролируемым МНО. Также остается нерешенным вопрос о применимости данных для НПОАК у очень пожилых пациентов со многочисленными сопутствующими заболеваниями, принимающих множество лекарственных средств, плохо соблюдающих режим лечения и т. д., которых часто ведут врачи первичного звена. Ни у одного из НПОАК нет специфического антидота; дабигатрана этексилат и апиксабан должны назначаться дважды в день; кроме того, существуют некоторые лекарственные взаимодействия. Больные с тяжелой почечной недостаточностью были исключены из клинических исследований, и, в частности, дабигатрана этексилат имеет высокий почечный клиренс.

Совокупное клиническое преимущество антагонистов витамина К с оценкой баланса между ишемическим инсультом и внутричерепными кровотечениями у пациентов с неклапанной ФП было смоделировано для дабигатрана этексилата, ривароксабана и апиксабана на основании сведений о частоте инсульта и кровотечений в датском национальном когортном исследовании с одной стороны и данных об исходах в недавних клинических исследованиях этих НПОАК с другой [122]. При количестве баллов по шкале  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 1$  апиксабан и обе дозы дабигатрана (110 мг 2 раза в сутки и 150 мг 2 раза в сутки) показали положительное совокупное клиническое преимущество перед варфарином, в то время как у пациентов с количеством баллов по шкале  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$  все три новых пероральных антикоагулянта превосходили по совокупному положительному клиническому эффекту варфарин вне зависимости от риска кровотечений.

#### 4.1.2.3.4. Переход с приема одного перорального антикоагулянта на другой

При переходе с приема одного перорального антикоагулянта на другой крайне важно сохранить адекватную степень антикоагуляции при минимальном риске геморрагических осложнений.

*При переходе с приема антагонистов витамина К на НПОАК*, прием последних может быть начат, как только величина МНО стане ниже 2,0, поскольку все НПОАК характеризуются быстрым наступлением антикоагулянтного эффекта (существуют определенные различия в подходах, предлагаемых различными группами экспертов, и у каждого НПОАК есть особенности, подробно описанные в Кратких характеристиках/Инструкциях по применению, но общий принцип заключается в необходимости согласовать исчезающий эффект варфарина и нарастающий антикоагулянтный эффект НПОАК). Если МНО находится в диапазоне от 2,0–2,5, начать прием НПОАК лучше на следующей день; при МНО более 2,5 целесообразно повторить его определение через 36–42 часа (если используется варфарин), после чего принимать решение о назначении НПОАК.

Благодаря медленному наступлению и окончанию действия антагонистов витамина К, *переход с приема НПОАК на антагонисты витамина К* может занять 5–10 дней с различными индивидуальными вариациями. При этом в течение определенного периода времени, необхо-

димого для достижения терапевтического диапазона МНО, НПОАК принимаются одновременно с антагонистами витамина К. Поскольку НПОАК могут оказывать определенное влияние на величину МНО (особенно блокаторы Ха фактора свертывания крови апиксабан и ривароксабан), в период их совместного приема крайне важно с практической точки зрения чтобы: а) изменение МНО осуществлялось непосредственно перед приемом очередным приемом НПОАК; б) повторное определение МНО должно осуществляться через 24 часа после последнего приема НПОАК (т. е. только на фоне действия антагониста витамина К). Также рекомендуется тщательно мониторировать МНО в течение первого месяца после перехода с НПОАК на антагонисты витамина К, до тех пор, пока не будут получены стабильные терапевтические значения МНО (2,0–3,0) как минимум при трех последовательных определениях.

Переход с приема одного НПОАК на другой может быть осуществлен одномоментно: в соответствующее время больной принимает другой НПОАК.

Переход с терапии нефракционированным гепарином на прием НПОАК может быть осуществлен сразу после прекращения внутривенной инфузии нефракционированного гепарина, период полувыведения которого составляет 2 часа. Определенную осторожность следует проявлять у больных с нарушенной функцией почек, у которых период прекращения действия гепарина может быть более длительным.

При переходе с терапии низкомолекулярными гепаринами на терапию НПОАК, первый прием НПОАК должен совпадать с временем запланированного очередного введения низкомолекулярного гепарина.

В 2012 г группа европейских экспертов совместно с разработчиком, основываясь на исследовании фармакокинетики и фармакодинамики дабигатрана этексилата у больных и добровольцев, опубликовала рекомендации, касающиеся практических вопросов использования этого лекарственного средства: переход с дабигатрана этексилата на другой антикоагулянт и обратно, сроки отмены препарата перед хирургическими вмешательствами, использование дабигатрана этексилата у больных с почечной недостаточностью и т. п. (табл. 17) [75].

Ключевую роль играет соблюдение режима лечения и аккуратный прием назначенных препаратов, в особенности потому, что НПОАК характеризуются относительно коротким периодом полувыведения и при пропуске более чем одной дозы пациент остается без антикоагулянтной защиты. Все эти препараты в той или иной степени выводятся почками, особенно дабигатрана этексилат. Поэтому при использовании новых пероральных антикоагулянтов, особенно дабигатрана, необходима оценка функции почек по клиренсу креатинина. У пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина  $\geq 80$  мл/мин) или легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 50–79 мл/мин) клиренс креатинина следует измерять 1 раз в год, а у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) 2–3 раза в год. Дабигатрана этексилат также может вызывать диспепсию, которую, вероятно, можно уменьшить при приеме препарата с пищей или при одновременном использовании ингибитора протонного насоса.

НПОАК не требуют подбора дозы по результатам специфических коагуляционных тестов (в отличие от МНО при назначении антагонистов витамина К). Неспецифические коагуляционные тесты можно использовать для проверки наличия антикоагулянтного действия (а не его выраженности как таковой) [117,123]. Эти тесты не следует использовать для коррекции дозы новых пероральных антикоагулянтов. Для дабигатрана целесообразно использовать тесты, непосредственно отражающие ингибирование тромбина (экариновое время свертывания и тромбиновое время свертывания) [124]; также можно измерять активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), особенно в случае экстренной необходимости, хотя корреляция здесь не является линейной, особенно при высоких концентрациях [115,124]. Ривароксабан удлиняет протромбиновое время, поэтому данный показатель можно применять для приблизительной оценки антикоагулянтного эффекта этого препарата [125]. Эффективность пероральных ингибиторов фактора свертывания крови Ха лучше всего оценивать с помощью теста для определения анти-Ха активности [125,126].

Новые пероральные антикоагулянты препараты не имеют специфических антидотов, поэтому лечение кровотечений является в основном поддерживающим, особенно с учетом относительно короткого периода полувыведения этих лекарственных средств (5–17 часов) [115,127]. Результаты одного небольшого исследования предполагают нормализацию коагуляционных тестов при введении неактивированного концентрата протромбинового комплекса (Cofact®, Sanquin Blood Supply, Амстердам, Нидерланды) здоровым и относительно молодым лицам, получавшим ривароксабан, но не дабигатрана этексилата [128]. В другом исследовании препарат FEIBA® (Baxter AG, Вена, Австрия) в низкой дозе блокировал антикоагулянтную активность ривароксабана и дабигатрана [129]. Однако нормализация коагуляционных тестов не обязательно коррелирует с отсутствием антигеморрагического эффекта, как было показано в экспериментах на животных [84].

Другое важное соображение – периоперационное ведение больных [127,130]. С учетом быстрого начала и прекращения действия дабигатрана этексилата переходной терапии низкомолекулярными гепаринами при большинстве вмешательств не требуется, но это зависит от соотношения рисков инсульта/тромбоэмболии и кровотечения (в оценке опасности которых была показана значимость использования шкалы HAS-BLED) [131] (табл. 18). После операции прием НПОАК можно возобновить сразу же после достижения эффективного гемостаза. Эффект НПОАК проявляется в течение нескольких часов после приема первой дозы.

Имеющиеся данные дают основания полагать, что плановую кардиоверсию можно безопасно выполнять на фоне приема дабигатрана этексилата [113], с помощью которого необходимо поддерживать терапевтический уровень антикоагуляции в течение 3 недель до кардиоверсии, во время кардиоверсии и в течение не менее 4 недель после нее. Частота нежелательных явлений была сходной при выполнении традиционной кардиоверсии и принятии решения по результатам чреспищеводной эхокардиографии. Надлежащая приверженность

к лечению имеет первостепенное значение для адекватной антикоагуляции до и после кардиоверсии, поскольку в отличие от МНО при использовании антагонистов витамина К, в данном случае не существует простых методов для оценки терапевтической антикоагуляции. У пациентов с факторами риска инсульта или высокой вероятностью рецидива ФП пероральные антикоагулянты следует принимать длительно, вне зависимости от того, будут это антагонисты витамина К или НПОАК. Данные о проведении кардиоверсии на фоне приема ривароксабана или аликсабана пока не опубликовано.

В настоящее время нет данных контролируемых исследований о соотношении риска и пользы катетерной аблации на фоне непрекращающегося приема НПОАК. С учетом отсутствия антидота, аблация на фоне продолжения приема НПОАК теоретически может быть сопряжена с некоторым дополнительным риском в случае возникновения крупного кровотечения. Информация, полученная в небольших сериях клинических наблюдений, дает основания полагать, что надлежащее лечение дабигатрана этексилатом после аблации сопряжено низким риском эмболических осложнений или кровотечений [132], в то время как кратковременная отмена дабигатрана связана с увеличением частоты тромбоэмболий и кровотечений [133].

Если у больного, принимающего НПОАК, развился острый коронарный синдром и/или возникла необходимость в выполнении чрескожного коронарного вмешательства, следует учитывать, что одновременное применение антитромбоцитарных препаратов и новых пероральных антикоагулянтов, также как и в случае сочетания антитромбоцитарных препаратов с любым пероральным антикоагулянтом, существенно повышает риск кровотечений [134]. После коронарного стентирования у больных с ФП и риском инсульта вне зависимости от количества баллов по шкале HAS-BLED антагонисты витамина К продолжают приносить пользу (уменьшают смертность и частоту серьезных сердечно-сосудистых осложнений), но увеличивают частоту кровотечений [135]. В отсутствие достоверных данных у больных с ФП и острым коронарным синдромом или чрескожным коронарным вмешательством/стентированием необходимо следовать рекомендациям, основанным на едином мнении экспертов, которые приведены в Рекомендациях Европейского кардиологического общества 2010 г., а также современных Европейских или Североамериканских согласительных документах [136–138] (разделы 4.2.6.4 и 4.2.6.5). Соответственно, нужен период тройной антитромботической терапии (пероральный антикоагулянт плюс ацетилсалициловая кислота плюс клопидогрел), а затем – прием перорального антикоагулянта в сочетании с одним из антитромбоцитарных препаратов. Через один год при стабильном состоянии пациентов можно перевести на монотерапию пероральным антикоагулянтом (варфарин в подобранной дозе или, возможно, НПОАК). Следует отметить, что только в исследовании RE-LY есть данные о сочетании НПОАК с одновременным использованием ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела (в двух других исследованиях подобное сочетание препаратов было противопоказано). Соответственно, данные о тройной антитромботической терапии, включающей НПОАК



Таблица 17

Рекомендации по замене антикоагулянтов при использовании дабигатрана этексилата [115]

Переход	Особенности
С антагонистов витамина К на дабигатрана этексилат	Прекратить приём антагониста витамина К; когда МНО станет <2,0, начать приём дабигатрана этексилата
С дабигатрана этексилата на антагонисты витамина К (дабигатрана этексилат может повышать МНО, поэтому при переходе на антагонисты витамина К для оценки их действия МНО измерять через 2 дня)	– при клиренсе креатинина ≤50 мл/мин, назначить антагонист витамина К за 3 дня до отмены дабигатрана этексилата – при клиренсе креатинина ≤30, но < 50 мл/мин, назначить антагонист витамина К за 2 дня до отмены дабигатрана этексилата
С дабигатрана этексилата на парентеральные антикоагулянты	Начать вводить парентеральные антикоагулянты через 12 часов после приёма последней дозы дабигатрана этексилата
С парентеральных антикоагулянтов на дабигатрана этексилат	– при подкожном введении нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринкуса принять дабигатрана этексилат вместо очередной инъекции или за 2 часа до неё – при внутривенном введении нефракционированного гепарина принять дабигатрана этексилат одновременно с прекращением инфузии гепарина

(при их использовании в дозах для профилактики инсульта у больных с ФП), ограничены.

При возникновении острого коронарного синдрома у больных, принимающих дабигатрана этексилат, с учетом незначительной и недостоверной более частой выявляемости инфаркта миокарда на фоне приема дабигатрана в сравнении с варфарином [109,110], врач может рассматривать вопрос о назначении антагониста витамина К или другого нового перорального антикоагулянта (например, ривароксабана или апиксабана). На данный момент информации в пользу подобного подхода недостаточно, поскольку результаты сравнения воздействия дабигатрана и варфарина на частоту неблагоприятных событий, связанных с ишемией миокарда, было сопоставимым как у пациентов с ИБС или инфарктом миокарда в анамнезе, так и без данных заболеваний. Хотя ривароксабан в низкой дозе (2,5 мг или 5 мг 2 раза в сутки) оказывал некоторое благоприятное влияние при остром коронарном синдроме [139], нет данных по острому коронарному синдрому на фоне приема ривароксабана в дозе, используемой для антикоагуляции при ФП (20 мг ежедневно). Апиксабан в дозе, используемой для профилактики инсульта (5 мг 2 раза в сутки), в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом при остром коронарном синдроме не обеспечивал снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, но приводил к увеличению частоты серьезных кровотечений [140]. Пациенты с ФП и стабильным сосудистым заболеванием (отсутствие острых осложнений или реваскуляризации коронарных или периферических артерий более 12 месяцев) могут лечиться только пероральными антикоагулянтами (антагонисты витамина К в подобранной дозе или, возможно, новыми пероральными антикоагулянтами). У этих стабильных больных нет необходимости дополнительно назначать ацетилсалициловую кислоту, которая может увеличивать риск серьезных кровотечений, включая внутрисердечные.

При возникновении ишемического инсульта на фоне приема НПОАК выявление удлиненного АЧТВ у получающих дабигатрана этексилат или протромбинового времени у получающих ривароксабан позволяет предположить наличие антикоагулянтного эффекта. В этих случаях тромболитическая терапия проводится

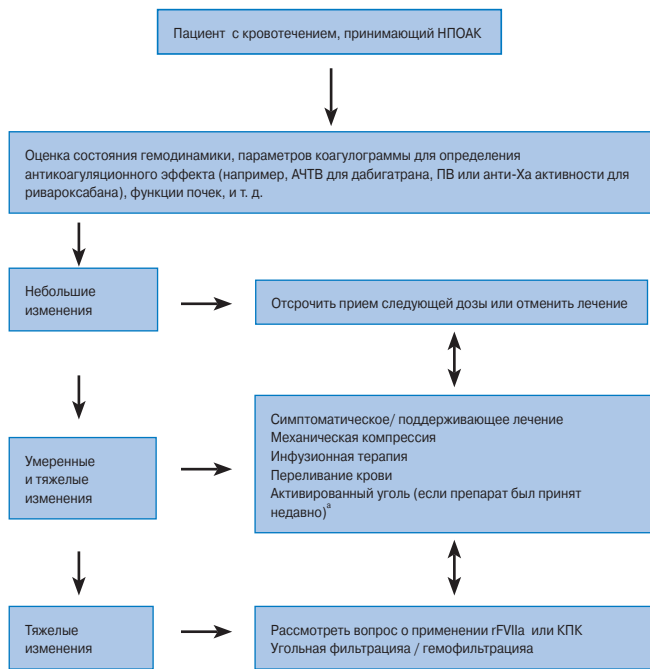
Таблица 18

Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED

Буква*	Клиническая характеристика <sup>a</sup>	Число баллов
H	Артериальная гипертония	1
A	Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст >65 лет	1
D	Прием некоторых лекарств или алкоголя (по 1 баллу)	1 или 2
		Максимум 9 баллов

**Примечания:** \* – Первые буквы английских слов; <sup>a</sup> – артериальная гипертония – систолическое АД >160 мм рт.ст.; нарушение функции почек – диализ, трансплантация почки или сывороточный креатинин ≥200 мкмоль/л; нарушение функции печени – хроническое заболевание печени (например, цирроз) или биохимические признаки серьезного поражения печени (например, уровень билирубина по крайней мере в 2 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы и т. д.); кровотечение – кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, например, геморрагический диатез, анемия и т. д.; лабильное МНО – нестабильное/высокое МНО или недостаточный срок сохранения МНО в целевом диапазоне (например, <60% времени), лекарства/алкоголь – сопутствующий прием лекарств, таких как антитромбоцитарные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, или злоупотребление алкоголем [77].

не должна [141]. Поскольку дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки приводит к достоверному снижению частоты как ишемического, так и геморрагического инсульта, при развитии ишемического инсульта на фоне приема ривароксабана или апиксабана (ни один из этих препаратов в соответствующих исследованиях не обеспечивал достоверного снижения частоты ишемического инсульта в сравнении с варфарином), врач может рассмотреть возможность перевода пациента на дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза в сутки. Алгоритмы, иллюстрирующие выбор антитромботической терапии и лечение кровотечений у пациентов с ФП, принимающих НПОАК, представлены на рисунках 4 и 5 в таблице 19. Хотя на основании результатов клинических исследований новые пероральные антикоагулянты могут быть предпочтительным вариантом лечения, врачи должны пом-



**Рис. 5.** Лечение кровотечений у пациентов, принимающих новые пероральные антикоагулянты.

**Примечание:** <sup>a</sup> – при применении дабигатрана.

**Сокращения:** АЧТВ = активированное частичное тромбoplastинное время; НПОАК = новый пероральный антикоагулянт; КПК = концентрат протромбинового комплекса; ПВ = протромбиновое время; rFVIIa = активированный рекомбинантный фактор свертывания крови VII.

нить, что опыт их применения пока ограничен и требуется осторожность, наблюдение за состоянием больных, а также дальнейшая информация об эффективности этих лекарственных средств в клинической практике.

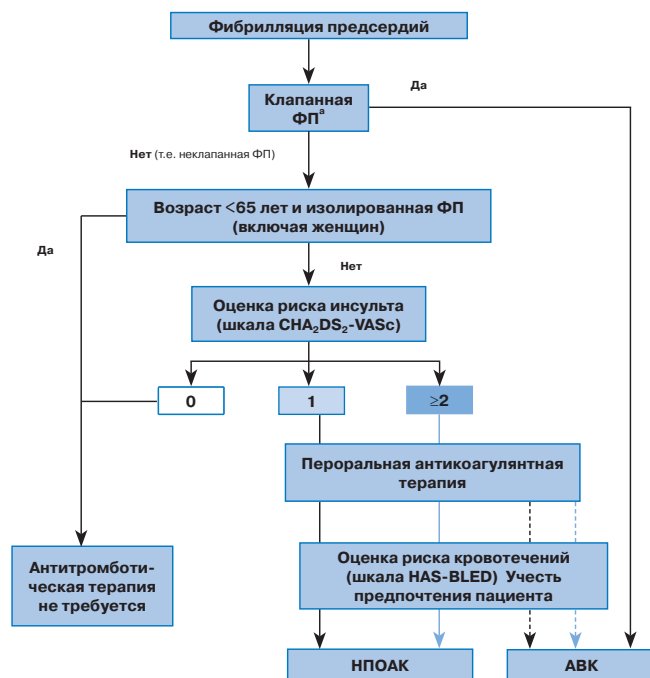
**Ключевые положения**

- Эффективность ацетилсалициловой кислоты в профилактике инсульта невысока; при этом она может причинить вред, поскольку риск крупных (и внутричерепных) кровотечений на фоне приема ацетилсалициловой кислоты существенно не отличается от риска при использовании пероральных антикоагулянтов, особенно у пожилых.

- Использование антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловой кислоты плюс клопидогрел или – что менее эффективно – монотерапия ацетилсалициловой кислоты у пациентов, не переносящих комбинацию ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом) для профилактики инсульта при ФП должно быть ограничено немногочисленными больными, отказывающихся принимать любые пероральные антикоагулянты.

- Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc позволяет лучше идентифицировать больных с ФП из группы “истинного низкого риска”, не уступая по эффективности (а возможно и превосходя) таким шкалам, как CHADS<sub>2</sub>, в выявлении пациентов с риском развития инсульта или тромбоэмболии.

- Шкала HAS-BLED позволяет врачам оценить риск кровотечения и, что не менее важно, подумать о модифицируемых факторах риска кровотечений. У пациен-



**Рис. 4.** Выбор антикоагулянта.

**Примечания:** антитромбоцитарную терапию (ацетилсалициловая кислота плюс клопидогрел или – что менее эффективно – только ацетилсалициловая кислота) следует рассматривать у пациентов, отказывающихся принимать пероральные антикоагулянты или не переносящих антикоагулянты по причинам, не связанным с кровотечениями. При наличии противопоказаний к пероральным антикоагулянтам или антитромбоцитарной терапии можно рассмотреть вопрос о выполнении окклюзии, закрытия или удаления ушка левого предсердия. Линия: сплошная – лучший вариант; пунктирная – альтернативный вариант.

**Сокращения:** ФП – фибрилляция предсердий; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – см. текст; HAS-BLED – см. текст; НПОАК – новый пероральный антикоагулянт; АВК = антагонист витамина К. <sup>a</sup> – включает ревматические пороки и протезы клапанов.

тов с количеством баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3 рекомендуется соблюдать осторожность при назначении антитромботической терапии, регулярно контролировать их состояние и предпринимать усилия по коррекции потенциально обратимых факторов риска кровотечений. Большое количество баллов по шкале HAS-BLED само по себе не должно использоваться для отказа от лечения пероральными антикоагулянтами.

- НПОАК более эффективны, безопасны и удобны в использовании, чем антагонисты витамина К. Поэтому при наличии показаний к пероральным антикоагулянтам у большинства больных с ФП следует рассмотреть применение одного из новых пероральных антикоагулянтов – либо прямого ингибитора тромбина (дабигатрана этексилат), либо перорального ингибитора фактора свертывания крови Ха (например, ривароксабана, апикасбана) – вместо антагонистов витамина К в подобранной дозе (МНО 2–3).

- Данных для того, чтобы рекомендовать один НПОАК как предпочтительный по отношению к другому недостаточно, но некоторые характеристики пациентов, приверженность к лечению, переносимость и стоимость терапии могут быть важными соображениями при выборе препарата.



Таблица 19

**Рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
<b>Рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП – общие положения</b>			
Антитромботическая терапия для профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендуется всем пациентам с ФП, кроме групп низкого риска (мужчины и женщины в возрасте <65 лет с изолированной ФП), или при наличии противопоказаний.	I	A	105, 156, 161–163
Выбор антиромботической терапии должен быть основан на абсолютных рисках инсульта/тромбоэмболии и кровотечения, а также совокупного клинического преимущества для данного пациента	I	A	101, 156, 162
Для оценки риска инсульта при неклапанной ФП рекомендуется использовать шкалу CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc.	I	A	63, 74, 77
Пациентам с количеством баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 0 (включая женщин моложе 65 лет с изолированной ФП), что соответствует низкому риску, и отсутствием других факторов риска, антиромботическая терапия не рекомендуется.	I	B	63, 74, 122
Пациентам с количеством баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2 рекомендуется терапия пероральными антикоагулянтами при отсутствии противопоказаний: • антагонист витамина К (варфарин) в подобранной дозе (МНО 2–3); или • прямой ингибитор тромбина (дабигатран); или • пероральный ингибитор фактора Ха (например, ривароксабан или аликсабан).	I	A	6, 7
Пациентам с количеством баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 1 на основании оценки риска кровотечения и предпочтений пациента следует рассмотреть использование пероральных антикоагулянтов: • антагонист витамина К (варфарин) в подобранной дозе (МНО 2–3); или • прямой ингибитор тромбина (дабигатран); или • пероральный ингибитор фактора Ха (например, ривароксабан или аликсабан).	IIa	A	83,85
Женщины в возрасте <65 лет с изолированной ФП (но с количеством баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 1 за счет женского пола) имеют низкий риск инсульта; в этих случаях следует рассмотреть отсутствие антиромботической терапии.	IIa	B	83,85
<b>Рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений при ФП – другие особенности</b>			
У больных с ФП и механическими протезами клапанов сердца следует использовать только антагонисты витамина К (варфарин); целевой уровень МНО зависит от типа протеза и его локализации. При наличии протеза митрального клапана целевое МНО должно быть не менее 2,5, аортального – не менее 2,0.	I	B	169
Антиромботическая терапия у больных с трепетанием предсердий, проводится по тем же принципам, что и у больных с ФП.	I	C	
Антиромботическая терапия у больных с пароксизмальной или персистирующей формами ФП, выбирается по тем же критериям, что и у больных с постоянной формой ФП.	IIa	A	62,63
Во время длительной антиромботической терапии соотношение пользы и риска, а также необходимость продолжения лечения должны регулярно пересматриваться.	IIa	C	

**Примечания:** CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет (удвоение риска), сахарный диабет, инсульт (удвоение риска), заболевание сосудов, возраст 65–74 лет и женский пол; HAS-BLED = [артериальная гипертензия, нарушение функции почек/печени (по 1 баллу), инсульт, кровотечения в анамнезе или склонность к кровоточивости, лабильное МНО, возраст >65 лет, прием лекарств (ацетилсалициловой кислоты, нестероидные противовоспалительные препараты и т. д.) /алкоголя (по 1 баллу)].

**4.1.3. Современные рекомендации по антиромботической терапии**

Основные рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с неклапанной ФП представлены в таблице 19.

Рекомендации по антиромботической терапии у больных с ФП должны основываться на наличии (или отсутствии) ФР инсульта и тромбоэмболий, а не на искусственном выделении групп высокого, среднего и низкого риска.

Показания к проведению антиромботической терапии определяются не формой ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная), а зависят от наличия, характера и числа ФР тромбоэмболических осложнений, который оценивается по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (табл. 10).

Во всех случаях, когда обсуждается использование пероральных антикоагулянтов, следует информировать больного об их достоинствах и недостатках, оценить риск геморрагических осложнений, возможность безопасно поддерживать стабильный уровень антикоагуляции, а также предпочтения пациента.

Накопленные факты свидетельствуют, что профилактика инсульта с помощью антагонистов витамина К эффективна только при достаточном времени пребывания МНО в терапевтическом диапазоне; например, >70% [112,117,142–144]. Поэтому при использовании антагонистов витамина К необходимо улучшать качество контроля МНО, чтобы достичь высоких значений времени нахождения этого показателя в границах целевого диапазона. При выборе перорального антикоагулянта следует руководствоваться соображениями, приведенными в разделе 4.1.2.3.

**4.1.4. Оценка риска кровотечений**

При принятии решения о профилактике тромбоэмболических осложнений необходимо оценить соотношение риска инсульта и риска серьезного кровотечения, особенно внутримозгового, которое является самым опасным осложнением антикоагулянтной терапии с высокой частотой инвалидизации и смертельного исхода [145]. В настоящее время у больных пожилого возраста, несмотря на проводимое лечение антагонистами витамина К, частота внутримозговых кровоте-

ний значительно ниже, чем в прошлые годы, и составляет от 0,1 до 0,6%. Это может быть следствием снижения интенсивности антикоагуляции, более тщательного подбора дозы антагонистов витамина К или улучшения контроля артериального давления. Частота внутричерепных кровотечений увеличивается при МНО, превышающем 3,5–4,0, в то время как при значениях МНО 2,0–3,0 риск кровотечений не выше, чем при более низких значениях и существенно меньше пользы от профилактики ишемического инсульта и системных тромбозов.

Риск крупных кровотечений при лечении ацетилсалициловой кислотой и антагонистами витамина К сопоставим, особенно у пожилых людей [96]. Опасность падений, как фактора риска кровотечений, вероятно, преувеличена, так как подсчитано, что пациенту необходимо упасть более 300 раз в год, чтобы риск внутричерепного кровотечения перевесил пользу пероральных антикоагулянтов в профилактике инсульта.

До недавнего времени инструменты для оценки риска кровотечения были основаны на сложных формулах, с различным образом взвешенными факторами риска и/или факторами риска, выявленными при изучении пациентов, принимавших антикоагулянты, не обязательно в связи с наличием ФП [146]. Среди всех имеющихся шкал оценки риска кровотечения только три были разработаны и валидизированы в популяциях пациентов с ФП: HEMORR<sub>2</sub>HAGES [147], HAS-BLED [148] и ATRIA [149].

Современные клинические рекомендации предлагают использовать простую шкалу оценки риска кровотечений, HAS-BLED, а не более сложную шкалу HEMORR<sub>2</sub>HAGES или менее практичную ATRIA (табл. 18). Предсказательная ценность шкалы HAS-BLED выше, чем у ATRIA; что не менее важно, она указывает на поддающиеся коррекции факторы для снижения риска кровотечений [150,151]. Шкала HAS-BLED была валидизирована в нескольких независимых когортах [80,148,152–154] и хорошо коррелирует с риском внутримозговых кровотечений. Следует отметить, что частота внутримозговых (и крупных) кровотечений у больных, получавших ацетилсалициловую кислоту, при одинаковом количестве баллов по шкале HAS-BLED была такой же, как и у лиц, принимавших варфарин [80].

Таким образом, оценка риска кровотечения рекомендуется у всех пациентов с ФП. Пациенты с количеством баллов по шкале HAS-BLED  $\geq 3$  требуют осторожного подхода, регулярного наблюдения и проведения мероприятий по коррекции потенциально обратимых факторов риска кровотечений. Шкала HAS-BLED сама по себе не должна использоваться для отказа от терапии пероральными антикоагулянтами, но она позволяет врачам обоснованно оценивать риск кровотечений (а не полагаться на догадки) и, что более важно, заставляет их задуматься о корригируемых факторах риска кровотечений: например, неконтролируемое артериальное давление, сопутствующее применение ацетилсалициловой кислоты/нестероидных противовоспалительных препаратов, лабильное МНО и др. (табл. 19). Недавно были проанализированы возможности использования шкал CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED при принятии пра-

ктических решений по профилактике тромбозомболических осложнений при неклапанной ФП [155].

При анализе совокупного клинического преимущества (баланс между ишемическим инсультом и внутричерепным кровотечением), проведенном Olesen и соавт. [101], у больных с большим количеством баллов по шкале HAS-BLED клиническое преимущество варфарина было даже выше. Это указывает на то, что у лиц с более высоким риском кровотечений на фоне варфарина ожидается значительно большее абсолютное снижение риска инсульта, что перевешивает небольшой абсолютный прирост частоты крупных кровотечений. Аналогичные результаты были получены Friberg и соавт. [156] при анализе значительно большей базы данных, где скорректированное совокупное клиническое преимущество свидетельствовало в пользу антикоагулянтов было отмечено почти у всех пациентов с ФП, за исключением лиц с очень низким риском ишемического инсульта (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0) и умеренно-высоким риском кровотечения. В двух крупных независимых базах данных [101,156] шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc позволяла выявить пациентов, у которых терапия варфарином была невыгодной. Следует отметить, что шкала CHADS<sub>2</sub> была менее чувствительной в отношении пациентов с “истинно низким риском”, поэтому все пациенты с ФП независимо количества баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> получали очевидную пользу от назначения антикоагулянтов [156].

Рекомендации по оценке риска геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии у больных с ФП представлены в таблице 20.

#### 4.1.5. Контроль за показателями свертываемости крови при использовании пероральных антикоагулянтов

##### 4.1.5.1. Антагонисты витамина К: оптимальное международное нормализованное отношение

В настоящее время уровень антикоагуляции при применении антагонистов витамина К оценивают на основании расчёта международного нормализованного отношения (МНО). При профилактике инсульта и системных тромбозов у больных с ФП без поражения клапанов сердца терапевтический диапазон МНО составляет 2,0–3,0. При этом диапазоне обеспечивается оптимальный баланс между эффективностью и безопасностью лечения.

Одной из многих проблем, возникающих при лечении антагонистами витамина К, является высокая вариабельность МНО как у различных больных, так и одного и того же человека. Кроме того, антагонисты витамина К взаимодействуют с пищей, лекарствами и алкоголем. В контролируемых клинических исследованиях время, когда МНО находилось в терапевтическом диапазоне, составляло в среднем 60–65%, однако, в реальной практике данный показатель может быть ниже 50%. Известно, что субтерапевтические значения МНО могут полностью нивелировать пользу антагонистов витамина К (по современным представлениям это происходит в случаях, когда <60% времени значения МНО находятся вне терапевтического диапазона).

Бытоватее ранее предложение у пожилых пациентов поддерживать МНО в более низком диапазоне (1,8–2,5) специально не изучалось, а когортные исследования

Таблица 20

**Рекомендации по оценке риска геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии у больных ФП**

Рекомендации	Класс	Уровень		Источник
При назначении антитромботической терапии (антагонисты витамина К, новые пероральные антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота/клопидогрел или монотерапия ацетилсалициловой кислотой) рекомендуется оценка риска кровотечений.	I	A		63,148, 152,153
Для оценки риска кровотечений следует рассматривать применение шкалы HAS-BLED, где количество баллов $\geq 3$ указывает на высокий риск, требующий соблюдения осторожности и регулярного контроля после начала антитромботической терапии, как с использованием пероральных антикоагулянтов, так и антитромбоцитарной терапии (уровень доказательности = A). Необходимо воздействие на поддающиеся коррекции факторы риска кровотечений [например, неконтролируемое артериальное давление, лабильное МНО при приеме антагонистов витамина К, сопутствующая терапия (ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, и т. д.), алкоголь, и т. д.] (уровень доказательности = B). Шкалу HAS-BLED следует использовать для выявления модифицируемых факторов риска кровотечений, но она не должна рассматриваться как единственное основание для отказа от терапии пероральными антикоагулянтами (уровень доказательности = B).	IIa	A	B	63,148, 153
Риск серьезных кровотечений на фоне антитромбоцитарной терапии (сочетание ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом и – особенно у пожилых – также монотерапия ацетилсалициловой кислотой) следует считать таким же, как на фоне пероральных антикоагулянтов.	IIa	B		96,97, 101,104, 166,167

Таблица 21

**Рекомендации FDA по величинам поддерживающих доз варфарина в зависимости от носительства полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1**

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5–7 мг	5–7 мг	3–4 мг	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2,0 мг
GA	5–7 мг	3–4 мг	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2,0 мг	0,5–2,0 мг
AA	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2,0 мг	0,5–2,0 мг	0,5–2,0 мг	0,5–2,0 мг

свидетельствуют о 2-кратном увеличении риска инсульта при МНО 1,5–2,0. В связи с этим поддерживать величину МНО <2,0 при профилактике ишемического инсульта и системных тромбоэмболий не рекомендуется.

Чувствительность пациента к варфарину зависит от фармакогенетических особенностей, в частности от носительства полиморфизмов гена цитохрома P450 2C9 (CYP2C9), контролирующего метаболизм варфарина в печени и гена комплекса 1 витамин К эпоксид редуктазы (VKORC1) – молекулы-мишени антагонистов витамина К.

Носительство различных генотипов CYP2C9 и VKORC1 оказывают влияние на потребность в суточной дозе варфарина, и ассоциируется с риском кровотечений. Следует подчеркнуть, что носительство вышеперечисленных полиморфизмов нередко в европейской популяции, и они могут сочетаться.

К моменту выхода рекомендаций по ведению больных с ФП (сентябрь 2010 года, дополнение в августе 2012 года) мнение Европейских экспертов таково, что рутинное генотипирование перед началом терапии варфарином не требуется, так как оно характеризуется низкой эффективностью затрат у типичного больного с неклапанной ФП. Однако затраты могут быть оправданными у пациентов с высоким риском кровотечений, начинающих лечение антагонистами витамина К.

В феврале 2010 г. FDA сочла необходимым обнародовать таблицу, отражающую ожидаемые величины поддерживающих доз варфарина в зависимости от носительства полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 (таб. 21). В случаях, когда у больного с ФП известны результаты

исследования носительства полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1, для расчёта персональной насыщающей и поддерживающей доз варфарина возможно использование алгоритма В. F. Gage, размещённого на сайте [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org).

Довольно редко (не более 1% от всех принимающих варфарин) встречаются больные, которым для поддержания терапевтических значений МНО требуются высокие дозы препарата (более 20 мг в сутки).

**Самостоятельное мониторингирование МНО**

Самостоятельное мониторингирование МНО с помощью специальных портативных анализаторов считается возможным, если пациент или тот, кто о нем заботится, в состоянии выполнить необходимые манипуляции. При этом важно пройти предварительное обучение у соответствующего специалиста и в последующем больной должен оставаться в контакте с компетентным врачом, а приборы для самостоятельного мониторингирования МНО должны быть качественными и откалиброванными.

**4.1.5.2. Оценка выраженности антикоагулянтного эффекта при использовании новых пероральных антикоагулянтов**

При использовании НПОАК рутинного контроля показателей свертывающей системы крови не требуется. Никакие изменения лабораторных показателей, отражающие состояние свертывающей системы крови, не должны влиять на дозировки и режим приема НПОАК. Однако в некоторых экстренных ситуациях (массивное кровотечение, срочная операция и др.) может потребоваться количественная оценка содержания препарата в плазме крови и выраженность его антикоагу-

Таблица 22

Оценка лабораторных показателей свертывающей системы крови на фоне приема НПОАК

Показатель	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Пиковая концентрация в плазме крови	2 часа после приема	2–4 часа после приема	1–4 часа после приема
Длительность эффективной концентрации в плазме крови	12–24 часа после приема	16–24 часа после приема	12–24 часа после приема
Протромбиновое время (ПВ)	Не может применяться	Увеличено: может указывать на повышенный риск кровотечений	Не может применяться
Международное нормализованное отношение (МНО)	Не может применяться	Не может применяться	Не может применяться
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	>2-х кратное превышение верхней границы нормы на протяжении периода эффективной концентрации в плазме крови: повышенный риск кровотечений	Не может применяться	Не может применяться
Тромбиновое время в разведении (ТВР)	>200 нм/мл или > 65 сек на протяжении периода эффективной концентрации в плазме крови: повышенный риск кровотечений	Не может применяться	Не может применяться
Тест анти-Ха активности с помощью хромогенных субстратов	Не может применяться	Количественное определение: данные о числовом значении границ, отражающих повышенный риск кровотечения или тромбоза отсутствуют	Количественное определение: данные о числовом значении границ, отражающих повышенный риск кровотечения или тромбоза отсутствуют
Экариновое время свертывания (ЭВС)	≥3-х кратное превышение верхней границы нормы на протяжении периода эффективной концентрации в плазме крови: повышенный риск кровотечений	Не оценивалось	Не оценивалось

лянтного эффекта. В отличие от антагонистов витамина К, при оценке показателей свертываемости крови на фоне приема НПОАК, чрезвычайно важно знать точное время, прошедшее между последним приемом препарата и забором крови. В таблице 22 представлены изменения наиболее часто используемых лабораторных показателей, отражающих состояние свертывающей системы крови на фоне приема различных НПОАК. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) может быть использовано для ориентировочного количественного определения присутствия в плазме крови дабигатрана этексилата. Если через 12–24 часа после последнего приема дабигатрана АЧТВ превышает верхнюю границу нормальных значений более, чем в 2 раза, это свидетельствует о повышенном риске кровотечений, особенно у больных с другими факторами, способствующими возникновению подобных осложнений. Протромбиновое время (ПВ) может быть использовано для приблизительной количественной оценки присутствия в плазме крови антагонистов фактора свертывания крови Ха (ривароксабана и апиксабана). Также, как АЧТВ для дабигатрана этексилата, ПВ для ривароксабана и апиксабана не позволяют проводить количественную оценку антикоагулянтного эффекта НПОАК (!). Тесты, позволяющие осуществить точную количественную оценку присутствия прямого ингибитора тромбина (дабигатранаэтексилата) и антагонистов фактора свертывания крови Ха существуют (разведенное тромбиновое время в разведении и хромогеновый тест, соответственно), однако не могут быть рутинно использованы в большинстве стационаров в связи с их отсутствием. Более того, в настоящее время не существует данных о величине нижней границы этих специфических тестов, отражающих безопасность с точки зрения геморрагических осложнений, при которой выполнение плановой или экстренной операции считалось бы безопасным.

Поэтому использование этих тестов в настоящее время не может быть рекомендовано. Важно подчеркнуть, что такой широко распространенный показатель, как МНО, не может использоваться для оценки выраженности антикоагулянтного эффекта на фоне приема НПОАК.

4.1.6. Особые ситуации

4.1.6.1. Пароксизмальная фибрилляция предсердий

Риск инсульта и системных тромбоэмболий у больных с пароксизмальной ФП изучен в меньшей степени. Доля таких пациентов в клинических исследованиях по изучению эффективности тромбопрофилактики обычно не превышала 30%. Риск инсульта при пароксизмальной ФП не отличается от персистирующей или постоянной форм ФП [21] и зависит от наличия факторов риска (раздел 4.1.1). Поэтому пациенты с пароксизмальной ФП должны получать пероральные антикоагулянты в соответствии с наличием факторов риска.

4.1.6.2. Периперационная антикоагуляция

У больных с ФП, получающих антагонисты витамина К или НПОАК, перед операцией или инвазивным вмешательством лечение ими следует на время прервать. При решении вопроса о времени отмены приема пероральных антикоагулянтов перед операцией и времени возобновления их приема после вмешательства, необходимо учитывать как клиническое состояние пациента (возраст, функция почек, наличие кровотечений в анамнезе, прием сопутствующих лекарственных препаратов), так и характер хирургического вмешательства.

У больных с ФП, имеющих высокий риск развития тромбоэмболических осложнений и принимающих антагонисты витамина К, рекомендуется использовать



Таблица 23

Рекомендации по периоперационной антикоагуляции

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Если у больного нет механических протезов клапанов сердца, он не соответствует критериям высокого риска тромбозмембральных осложнений и нуждается в хирургической или диагностической процедуре, сопряжённой с риском кровотечения, следует рассмотреть возможность временной отмены антагониста витамина К с созданием субтерапевтической антикоагуляции на срок до 48 часов без временного перехода на гепарин.	IIa	C	
В случае наличия у больного с ФП механического протеза клапана сердца или высокого риска тромбозмембральных осложнений, при необходимости проведения хирургической или диагностической процедуры, сопряжённой с риском кровотечения, следует рассмотреть возможность временного прекращения использования антагонистов витамина К с переходом на терапевтические дозы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина (применить “терапию моста”).	IIa	C	
После хирургических вмешательств терапию следует рассмотреть возможность возобновления приема антагонистов витамина К (варфарина) в “обычной” поддерживающей дозе (без насыщающей дозы) вечером в день операции (или утром на следующий день) при условии уверенности в адекватном гемостазе.	IIa	B	178
Если хирургическое вмешательство у больных высокого риска требует прерывания терапии пероральными антикоагулянтами более чем на 48 часов, возможно применение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина.	IIb	C	

принцип “терапии моста” (см. ниже). У больных, принимающих НПОАК этого не требуется, поскольку они имеют четко предсказуемый временной интервал прекращения и возобновления антикоагуляционного эффекта.

Многие хирурги проводят плановые операции только когда значение МНО <1,5 или в пределах нормального диапазона. У каждого больного перед принятием решения о необходимости “терапии моста” (перехода с антагонистов витамина К на гепарин) необходимо сопоставить риск кровотечения во время хирургического вмешательства с риском инсульта или системных тромбозмембральных, которые могут возникнуть при отмене антикоагулянтов (табл. 23).

Если больной получает варфарин, период полувыведения которого составляет 36–42 часа, то его следует отменить примерно за 5 суток до операции (за 5 периодов полувыведения), чтобы обеспечить адекватное снижение МНО. Если в качестве антагониста витамина К используется фенпрокумон, его следует отменить за 10 суток до операции (период полувыведения 96–140 часов); при использовании аценокумарола может быть достаточно 1–3 суток (период полувыведения около 10 часов).

Хирургические и диагностические процедуры с риском кровотечения разумно выполнять на фоне субтерапевтической антикоагуляции продолжительностью до 48 часов, без перехода на гепарин, если риск тромбозмембральных в этот период низкий. Затем, вечером в день операции или на следующее утро, при условии адекватного гемостаза, лечение антагонистом витамина К следует возобновить в “обычной” для больного поддерживающей дозе, без использования нагрузочной дозы.

Если операцию или вмешательство приходится проводить на фоне повышенного МНО (>1,5), возможно назначение небольших доз витамина К<sub>1</sub> (1–2 мг) внутрь, чтобы нормализовать МНО.

Отмена антагонистов витамина К перед операцией у больных с ФП и высоким риском тромбозмембральных осложнений может иметь негативные последствия. В подобных случаях в период временного перерыва в использовании антагонистов витамина К необходимо пе-

ревести больного на низкомолекулярный или нефракционированный гепарин в дозах, используемых при лечении венозного тромбоза (“терапия моста”). Осуществление “терапии моста” показано прежде всего больным с протезами клапанов сердца (любой протез митрального клапана, аортальные протезы старых конструкций), с ревматическим поражением клапанов сердца, перенесшим инсульт или ТИА в ближайшие 3 мес. (при протезах клапанов – в ближайшие 6 мес.), сумме баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> 5–6. При этом, когда после отмены антагониста витамина К МНО станет ниже границы терапевтического диапазона (для большинства больных – ниже 2), следует начать внутривенную инфузию нефракционированного гепарина или подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина 2 раза/сут. Внутривенную инфузию нефракционированного гепарина надо прекратить за 4–6 часов до операции, последнюю инъекцию низкомолекулярного гепарина сделать за 24 ч до операции. После операции парентеральное введение антикоагулянтов можно возобновить как только будет обеспечен стабильный гемостаз (оптимально в первые 12–24 ч после операции, но после крупных вмешательств и высоком риске кровотечений этот срок можно увеличить до 48–72 ч). При отсутствии кровотечения следует возобновить и прием антагониста витамина К в подобранной ранее дозе. Прекратить парентеральное введение антикоагулянтов можно не ранее, чем через 5 суток от возобновления приема антагонистов витамина К, и не ранее, чем два последовательных дня МНО будет находиться хотя бы на нижней границе терапевтического диапазона (по большинству показаний – 2 и выше).

Ряд небольших инвазивных вмешательств (экстракция зубов, процедуры на каналах корня зуба, небольшие дерматологические операции, удаление катаракты) можно осуществлять, не отменяя антагонисты витамина К при условии снижения МНО до нижней границы терапевтического диапазона и применения местных гемостатических средств.

При экстренных хирургических вмешательствах, пероральные антикоагулянты также должны быть отменены, и следует по возможности отложить выполнение

Таблица 24

Рекомендации по периоду отмены НОАК при плановых хирургических вмешательствах

	Дабигатрана этексилат		Ривароксабан		Апиксабан	
	Низкий	Высокий	Низкий	Высокий	Низкий	Высокий
Клиренс креатинина $\geq 80$ мл/мин	$\geq 24$ часа	$\geq 48$ часов	$\geq 24$ часов	$\geq 48$ часов	$\geq 24$ часов	$\geq 48$ часов
Клиренс креатинина 50–80 мл/мин	$\geq 36$ часов	$\geq 72$ часов	$\geq 24$ часов	$\geq 48$ часов	$\geq 24$ часов	$\geq 48$ часов
Клиренс креатинина 30–50 мл/мин	$\geq 24$ часов	$\geq 96$ часов	$\geq 24$ часов	$\geq 48$ часов	$\geq 24$ часов	$\geq 48$ часов
Клиренс креатинина 15–30 мл/мин	Не показан	Не показан	$\geq 36$ часов	$\geq 48$ часов	$\geq 36$ часов	$\geq 48$ часов
Клиренс креатинина $< 15$ мл/мин			Не показан		Не показан	

самого вмешательства на максимально возможный период времени (для НПОАК – на 12–24 часа). Если отложить вмешательство невозможно, риск кровотечений значительно возрастает, и он должен быть сопоставлен со степенью экстренности самого вмешательства. При наличии сомнений в прекращении антикоагулянтного эффекта НПОАК, могут быть использованы некоторые лабораторные тесты (АЧТВ или тромбиновое время в разведении для дабигатрана, или протромбиновое время и тест анти-Ха активности с хромогенными субстратами для ривароксабана и апиксабана) (табл. 22). Однако такая стратегия никогда не изучалась в клинических исследованиях и не может быть рекомендована для рутинного применения.

Сведения о подходах при инвазивных вмешательствах у больных, принимающих НПОАК, представлены в разделе 4.1.2.5.

У больных, получающих НОАК, которые имеют короткий период полувыведения, время отмены перорального антикоагулянта зависит от риска кровотечения во время операции и от функционального состояния почек (клиренса креатинина): при нормальной функции почек и низком риске кровотечения, НОАК могут быть отменены за 24 часа до вмешательства, при высоком риске кровотечений – за 48 часов. У больных с ХБП период отмены НОАК возрастает до 36–48 часов, что особенно важно для дабигатрана этексилата (табл. 24).

**4.1.6.3. Стабильная ишемическая болезнь сердца (больные со стабильной стенокардией напряжения; больные, перенесшие острый коронарный синдром более 12 месяцев назад; больные после плановой установки голометаллического стента более 1 месяца назад; больные после плановой установки стента, выделяющего лекарства, более 6 месяцев назад)**

Сочетание ишемической болезни сердца и ФП не является редкостью и представляет собой достаточно трудную задачу по выбору оптимальной антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии. При выборе оптимальной длительности и компонентов антитромботической терапии у больных с ишемической болезнью сердца и ФП, необходимо учитывать, как минимум 4–5 ключевых факторов: риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, риск кровотечений по шкале HAS-BLED, наличие/тип имплантированного стента и давность чрескожного коронарного вмешательства, характер течения ишемической болезни сердца (стабильная или острый коронарный синдром), а также риск смерти в течение 6 месяцев по шкале GRACE у больных с острым коронарным синдромом.

При наличии стабильной ишемической болезни сердца (стабильная стенокардия; ишемическая болезнь сердца через 1 год и более после перенесенного острого коронарного синдрома), клинических проявлений атеросклероза сонных или периферических артерий сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составляет  $\geq 1$ . Поэтому у больных с сочетанием ФП и стабильной ишемической болезни сердца следует использовать пероральные антикоагулянты.

Поскольку присоединение ацетилсалициловой кислоты к антагонисту витамина К у больных со стабильной ишемической болезнью сердца не снижает риск инсульта или других сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, но существенно увеличивает частоту кровотечений, поэтому широкое применение подобного сочетания антитромботических препаратов при стабильных проявлениях атеросклероза нежелательно.

Целенаправленно эффективность НПОАК предупреждать развитие атеротромботических осложнений в коронарном бассейне не изучалась. Косвенный анализ информации, содержащейся в 3-х основных клинических исследованиях НПОАК (табл. 15), касающийся больных с ФП, перенесших ранее инфаркт миокарда (15–20% всех больных, включенных в эти клинические исследования), не выявил различий в эффективности и безопасности НПОАК в зависимости от наличия либо отсутствия в анамнезе инфаркта миокарда. Однако при этом неизвестно сколько больных на протяжении какого периода времени получали антитромбоцитарные препараты. Вполне вероятно, что преимущества НПОАК (в виде монотерапии) перед антагонистами витамина К сохраняются и у больных с ФП в сочетании с стабильной ишемической болезнью сердца. Даже для дабигатрана этексилата, прием которого сопровождается недостаточным умеренным возрастанием риска инфаркта миокарда (по сравнению с варфарином), сохраняется “чистый клинический выигрыш” по сравнению с антагонистами витамина К. В отсутствие прямых сравнительных исследований, в настоящее время не представляется возможным отдать предпочтение какому-либо из НПОАК у этой категории больных.

К сожалению, в настоящее время существующая доказательная база недостаточна для того, чтобы сформулировать оптимальные клинические рекомендации по лечению больных со стабильной ишемической болезнью сердца. Тем не менее, некоторые рекомендации по использованию пероральных антикоагулянтов при стабильных проявлениях атеросклероза представлены в таблице 25.

Таблица 25

**Рекомендации по анти тромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий и стабильной ИБС (больные со стабильной стенокардией напряжения; больные, перенесшие острый коронарный синдром более 12 месяцев назад; больные после плановой установки голометаллического стента более 1 месяца назад; больные после плановой установки стента, выделяющего лекарства, более 6 месяцев назад)**

Рекомендации	Класс	Уровень
Для большинства больных с ФП и стабильной ИБС достаточно монотерапии пероральными антикоагулянтами без добавления анти тромботических средств.	IIa	C
Клинические преимущества НОАК перед антагонистами витамина К (варфарин), по-видимому, сохраняются и у больных с ФП, имеющих стабильную ИБС. Поэтому НОАК могут служить эффективной и безопасной альтернативой антагонистам витамина К (варфарин) при сочетании неклапанной ФП и стабильной ИБС.	IIa	C
У больных с ФП и стабильной ИБС ни один из НОАК не имеет однозначного преимуществ перед другими препаратами этой группы, за исключением незначительного недостоверного возрастания риска инфаркта миокарда на фоне приема дабигатрана этексилата (по сравнению с варфарином), не повлиявшего на совокупное клиническое преимущество дабигатрана этексилата перед варфарином.	IIa	C

**4.1.6.4. Острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда)**

У больных с ФП имеется ряд существенных особенностей в проведении анти тромботического лечения, как в ранние, так и в отдаленные сроки острого коронарного синдрома. В первую очередь это касается необходимости одновременного использования пероральных антикоагулянтов и анти тромботических препаратов, что существенно увеличивает риск крупных кровотечений. Появление новых анти тромботических препаратов (prasugrel, ticagrelor) для лечения больных с острыми коронарными синдромами еще больше усложнило имеющуюся ситуацию.

Согласно современным рекомендациям по лечению больных острым коронарным синдромом, они (в отсутствие противопоказаний) должны как можно раньше получить нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты (150–300 мг), блокатора P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов (клопидогрела, тикагрелора или prasugrela) и им должно быть начато парентеральное введение антикоагулянтов (бивалирудина, нефракционированного гепарина, фондапаринукса или эноксапарина).

У больных с ФП, постоянно принимающих пероральные антикоагулянты, у которых развился острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, методом выбора реперфузии миокарда является первичное чрескожное коронарное вмешательство, выполняемое доступом через лучевую артерию. При этом, если больной находится на постоянном приеме антагонистов витамина К, чрескожное коронарное вмешательство рекомендуется выполнять на фоне его продолжающегося приема. Подходы к раннему лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, развившегося на фоне приема НПОАК не разработаны; перед выполнением чрескожного коронарного вмешательства их прием рекомендуется прекратить.

Если единственным возможным способом реперфузии является тромболитическая терапия, у больных, находившихся на постоянном приеме антагонистов витамина К, ее проведение имеет относительные противопоказания. У больных, получавших НПОАК, проведение тромболитической терапии возможно только при условии нормальных значений некоторых лабораторных показателей, отражающих состояние свертывающей системы крови: АЧТВ, тромбиновое время в разведении или экариновое время свертывания для дабигатрана

этексилата; протромбиновое время или тест анти-Ха активности для ривароксабана и апиксабана. Начало применения парентеральных антикоагулянтов следует отложить до снижения МНО ниже 1,8 (для больных, получавших антагонисты витамина К), либо до прекращения действия НПОАК (не менее 12 часов после последнего приема).

Если у больного с ФП, постоянно принимающего пероральные антикоагулянты, развился острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, тактика лечения, в том числе анти тромботического, во многом будет зависеть от риска смерти, оцениваемого по шкале GRACE (или по другой шкале оценки риска), и риска кровотечений, оцениваемого по шкале CRUSADE. При остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST с очень высоким риском смерти, когда показано применение срочной инвазивной стратегии (чрескожное коронарное вмешательство в первые 120 минут после контакта с медицинским работником), тактика лечения не отличается от лечения больного острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (за исключением невозможности применения тромболитической терапии). У больных высокого (более 140 баллов по шкале GRACE) и промежуточного риска (109–140 баллов по шкале GRACE), имеется возможность отложить выполнение коронарной ангиографии с намерением выполнить чрескожное коронарное вмешательство на 24–72 часа. В большинстве случаев этого интервала времени будет достаточно для прекращения антикоагулянтного эффекта НПОАК и может оказать достаточным для снижения МНО ниже 1,8 в случаях предшествующего приема антагонистов витамина К. Начало применения парентеральных антикоагулянтов также следует отложить до снижения МНО ниже 1,8 (для больных, получавших антагонисты витамина К), либо до прекращения действия НПОАК (не менее 12 часов после последнего приема).

Согласно современным рекомендациям, больным, перенесшим острый коронарный синдром (как с подъемом, так и без подъема сегмента ST), вне зависимости от выбранной тактики ведения (чрескожное коронарное вмешательство или медикаментозное лечение) целесообразно продолжать прием ацетилсалициловой кислоты в сочетании с одним из блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов (клопидогрелом, тикагрелором или prasugrelom) в течение 12 месяцев. Для больных с ФП, пе-

ренесших острый коронарный синдром, требуется одновременное предупреждение кардиоэмболических с одной стороны и повторных тромботических осложнений коронарного атеросклероза с другой. Это предполагает обязательное включение в состав антитромботической терапии перорального антикоагулянта в дозе, способствующей предотвращению кардиоэмболических осложнений.

В целом известно, что по эффективности вторичной профилактики тромботических осложнений коронарного атеросклероза сочетание ацетилсалициловой кислоты с антагонистом витамина К при целевом МНО 2,0–2,5 превосходит монотерапию ацетилсалициловой кислотой и у больных с низким и умеренным риском кровотечений польза такого подхода перевешивает риск геморрагических осложнений. Монотерапия антагонистами витамина К с целевым МНО 2,8–4,2 также эффективнее ацетилсалициловой кислоты, при этом риск кровотечений ниже, чем при сочетании ацетилсалициловой кислоты с антагонистом витамина К (при целевом МНО 2,0–2,5). При более низком уровне антикоагуляции или плохом контроле МНО эффективность антагонистов витамина К вторичной профилактики коронарных тромбозов с помощью исчезает. Роль монотерапии антагонистами витамина К в профилактике тромботических осложнений атеросклероза другой локализации мало изучена.

Вместе с тем, у ряда больных в течение определенного периода времени требуется проведение “тройной анти тромботической терапии”: одновременного использования пероральных антикоагулянтов и двойной анти тромботической терапии (ацетилсалициловая кислота в сочетании с одним из блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов), что существенно увеличивает риск крупных кровотечений. Поэтому следует стремиться максимально сократить период “тройной терапии”, а также попытаться минимизировать риск больших кровотечений в период ее проведения. С этой целью рекомендуется использовать лучевой доступ для выполнения чрескожных коронарных вмешательств; низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг в день); поддерживать более низкие дозы антагонистов витамина К (целевое МНО 2,0–2,5) или предпочесть НПОАК; отдавать предпочтение голометаллическим (непокрытым) стентам перед стентами, выделяющими лекарственные препараты. На сегодняшний день максимальный опыт клинического применения в составе “тройной анти тромботической терапии” имеет сочетание антагониста витамина К (варфарин) с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом. Эффективность и безопасность сочетания антагонистов витамина К с новыми анти тромботическими препаратами (тикагрелор, прасугрел), а также использование НПОАК в сочетании с антиагрегантами не изучено.

Кроме того, в последнее время (исследование WOEST, 2012 год) появились данные о том, что у больных, нуждающихся в пероральных антикоагулянтах (69% имели ФП/трепетание предсердий и около 30% острый коронарный синдром), которым выполнялись чрескожные коронарные вмешательства, эффективность “двойной анти тромботической терапии” (сочетание антагониста витамина К с клопидогрелом) в от-

ношении профилактики смерти, инфаркта миокарда и инсульта не отличалась от “тройной терапии” (сочетание антагониста витамина К с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом), однако сопровождалась 2-х кратным снижением частоты крупных кровотечений. Эти свидетельства позволяют предположить, что продолжительная “тройная анти тромботическая терапия” не всегда является необходимой, и у части больных можно ограничиться “двойной терапией»: антагонист витамина К и один анти тромботический препарат. Однако должна ли этим препаратом быть ацетилсалициловая кислота или клопидогрел, пока не известно.

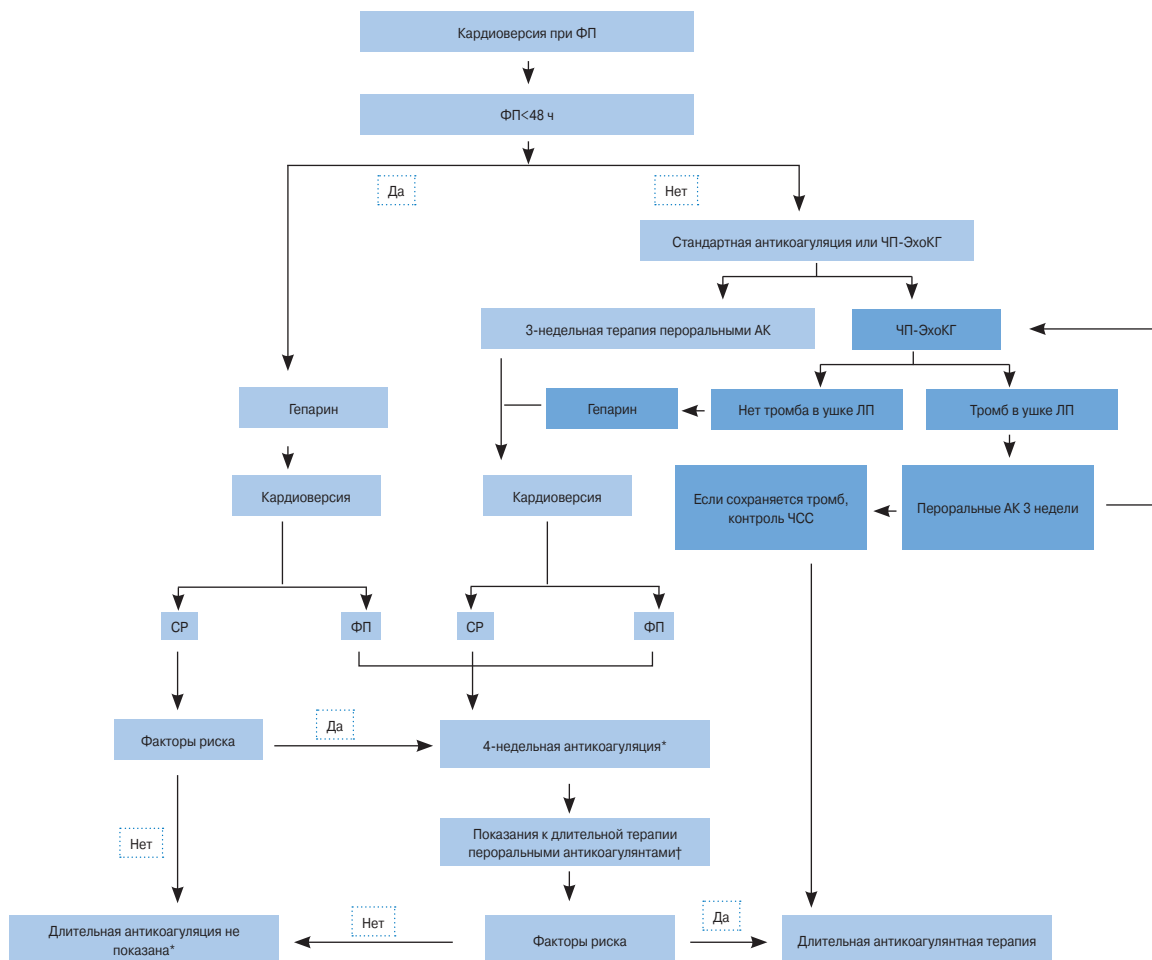
Специальных клинических исследований, посвященных оценке оптимальной длительности периода “тройной анти тромботической терапии” у больных с ФП, перенесших острый коронарный синдром, не проводилось. Также не известно, должны ли различаться эти периоды в зависимости от выбранной тактики лечения (чрескожные коронарные вмешательства или медикаментозная терапия). Все клинические рекомендации, касающиеся этого вопроса, представляют собой согласованное мнение экспертов. Не вызывает сомнения, лишь тот факт, что в любом случае, этот период должен быть максимально коротким.

*Представленные ниже рекомендации основаны на позициях, изложенных в “Рекомендациях по практическому применению новых пероральных антикоагулянтов у больных с неклапанной ФП”, подготовленных Европейской ассоциацией сердечного ритма и опубликованных в 2013 году [418]. Следует учитывать, что отдельные предложенные подходы отличаются от мнения других медицинских сообществ, подчеркивающих нежелательность прекращения “двойной” анти тромботической терапии ранее 12 месяцев после острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST предпочтительность именно такой продолжительности лечения при коронарном стентировании у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST.*

Для больных, которым был имплантирован голометаллический (непокрытый) стент, длительность “тройной анти тромботической терапии” может быть ограничена 1 месяцем, после чего на протяжении последующих 11 месяцев продолжается “двойная терапия” (сочетание перорального антикоагулянта и анти тромботического препарата, предпочтительнее антагониста витамина К и клопидогрела). По истечению 12 месяцев после острого коронарного синдрома последующая анти тромботическая терапия может быть ограничена только одним пероральным антикоагулянтом (раздел 4.1.6.3 и табл. 25).

У больных с высоким риском кровотечений по шкале HAS-BLED ( $\geq 3$  баллов) и низким (<8%) риском смерти в течение 6 месяцев после острого коронарного синдрома по шкале GRACE (<118 баллов), вопрос о монотерапии пероральным антикоагулянтом (предпочтительнее антагонистам витамина К) может рассматриваться по истечению 1 месяца “тройной терапии” (табл. 26). У больных с высоким (>8%) риском смерти в течение 6 месяцев после острого коронарного синдрома по шкале GRACE (>118 баллов) и низким риском кровотечений по шкале HAS-BLED (<3 баллов), “двойная терапия” может быть продлена до 6–12 месяцев.





**Рис. 6.** Кардиоверсия у больных с фибрилляцией предсердий и стабильной гемодинамикой; значение кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) и стратегия последующей антикоагуляции.

**Примечания:** \* – Антикоагуляцию обычно продолжают в течение 4 недель после кардиоверсии (за исключением недавно развившейся ФП при отсутствии факторов риска). † – Длительная терапия пероральными антикоагулянтами показана при наличии факторов риска инсульта и/или рецидива ФП, и наличии тромба.

**Сокращения:** ЛП – левое предсердие, СР – синусовый ритм, АК – антикоагулянты.

**Таблица 26**

**Рекомендации по антитромботической терапии при плановом стентировании коронарных артерий у больных с фибрилляцией предсердий и стабильными формами ИБС**

Рекомендации	Класс	Уровень
При плановом чрескожном коронарном вмешательстве у больных с ФП и стабильной ИБС целесообразно имплантировать голометаллический стент. Применения стентов, выделяющих лекарства, следует избегать. Их использование должно быть строго ограничено определёнными ситуациями (например, стеноз большой протяженности, поражение мелких сосудов, диабет и т. п.), при которых, как ожидается, стенты, выделяющие лекарства, имеют существенное преимущество перед голометаллическими.	Ila	C
После планового чрескожного коронарного вмешательства применение “тройной антитромботической терапии” (антагонист витамина К (варфарин), ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) следует рассматривать по крайней мере в течение 1 месяца в случае имплантации голометаллического стента и в течение более длительного времени после установки стентов, выделяющих лекарства (как минимум 3 месяцев для выделяющих сиролimus, как минимум 6 месяцев для выделяющих паклитаксел). В дальнейшем возможен переход на монотерапию пероральными антикоагулянтами или использование сочетания антагониста витамина К (варфарина) с клопидогрелом в дозе 75 мг/сут или ацетилсалициловой кислотой в дозе 75–100 мг/сут вплоть до 12 месяцев. Во всех случаях комбинированной антитромботической терапии для снижения риска желудочно-кишечных кровотечений необходимо использование ингибиторов протонного насоса, блокаторов H <sub>2</sub> рецепторов или антацидов.	Ila	C
У пациентов с ФП и очень высоким риском тромбоземболических осложнений, во время чрескожного коронарного вмешательства предпочтительно не прерывать антитромботическое лечение антагонистами витамина К (варфарином) и использовать лучевой доступ на фоне терапевтических значений МНО (2,0–3,0).	Ila	C
Если антагонист витамина К (варфарин) используется в комбинации с клопидогрелом и/или малыми дозами ацетилсалициловой кислоты, можно рассмотреть целесообразно тщательного контроля интенсивности антикоагуляции и уменьшения целевых значений МНО до нижнего предела терапевтического диапазона (2,0–2,5)	Ilb	C
После хирургической реваскуляризации миокарда у больных с ФП можно рассмотреть целесообразность комбинации антагониста витамина К (варфарина) с малыми дозами ацетилсалициловой кислотой или клопидогрелом в течение 12 месяцев. Однако эта стратегия тщательно не изучалась и ассоциируется с повышенным риском кровотечений.	Ilb	C

Таблица 27

**Рекомендации по анти тромботической терапии при стентировании коронарных артерий у больных с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом**

Рекомендации	Класс	Уровень
При чрескожных коронарных вмешательствах у больных с ФП и острым коронарным синдромом использование стентов, выделяющих лекарства, должно быть строго ограничено определёнными ситуациями (например, стеноз большой протяженности, поражение мелких сосудов, диабет и т. п.), при которых, как ожидается, стенты, выделяющие лекарства, имеют существенное преимущество перед голометаллическими.	IIa	C
После чрескожного коронарного вмешательства у больных с острым коронарным синдромом, применение “тройной анти тромботической терапии” (антагонист витамина К (варфарин), ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) следует рассматривать по крайней мере в течение ближайших 1–6 месяцев (в зависимости от типа имплантированного стента), и дольше при низком риске кровотечений. В дальнейшем вплоть до 12 месяцев следует продолжать терапию комбинацией антагонистом витамина К с клопидогрелом в дозе 75 мг/сут или ацетилсалициловой кислотой в дозе 75–100 мг/сут. Во всех случаях комбинированной анти тромботической терапии для снижения риска желудочно-кишечных кровотечений необходимо использование ингибиторов протонного насоса.	IIa	C
У больных с ФП и острым коронарным синдромом с низким риском неблагоприятного исхода (сумма баллов по шкале GRACE <118) и высоким риском кровотечений (сумма баллов по HAS-BLED >3) по прошествии 1 месяца тройной анти тромботической терапии (для больных, которым был имплантирован голометаллический стент) или 3–6 месяцев (для больных, которым были имплантированы стент, выделяющий лекарства) может быть рассмотрена возможность монотерапии антагонистом витамина К (варфарином).	IIb	C
У больных ФП и острым коронарным синдромом с высоким риском атеротромботических осложнений (сумма баллов по шкале GRACE >118) по прошествии 1–6 месяцев “тройной анти тромботической терапии” (в зависимости от типа стента) может быть рекомендована “двухкомпонентная анти тромботическая терапия” (антагонист витамина К (варфарин) в сочетании с клопидогрелом в дозе 75 мг/сут или ацетилсалициловой кислотой в дозу 75–100 мг/сут) до истечения 12 месяцев, особенно при невысоком риске кровотечений (сумма баллов по шкале HAS-BLED <3)	IIb	C
У больных с ФП и острым коронарным синдромом с низким риском кардиоэмболических осложнений (сумма баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≤1 балла) и высоким риском неблагоприятного течения острого коронарного синдрома (сумма баллов по шкале GRACE >118) может быть рассмотрена возможность только двойной анти тромботической терапии без использования пероральных антикоагулянтов	IIb	C
У пациентов с ФП и острым коронарным синдромом, имеющих очень высокий риск тромбоемболических осложнений, во время чрескожного коронарного вмешательства предпочтительнее не прерывать анти тромботическое лечение антагонистами витамина К и использовать лучевой доступ на фоне терапевтических значений МНО (2,0–3,0).	IIa	C
Если планируется использование НОАК, ривароксабан и апиксабан могут быть предпочтительнее, поскольку прием дабигатрана этексилата сопровождается небольшим недостоверным возрастанием риска инфаркта миокарда (по сравнению с варфарином), хотя это и не повлияло на совокупные клинические результаты применения дабигатрана.	IIb	C
Если в составе многокомпонентной анти тромботической терапии планируется использование дабигатрана этексилата, следует предпочесть дозу 110 мг 2 раз/сут в сочетании с небольшой дозой ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг/сут) и/или с клопидогрелом.	IIb	C
У больных с ФП и острым коронарным синдромом очень низкие дозы ривароксабана (2,5 или 5 мг 2 раза/сут) в сочетании с двойной анти тромботической терапией в настоящее время не могут быть рекомендованы, поскольку они не изучались у больных с ФП.	III	C

Для больных, которым был имплантирован стент, выделяющий лекарственные препараты, длительность “тройной анти тромботической терапии” увеличивается до 3 месяцев (для стентов, покрытых “-лимусами») или до 6 месяцев (для стентов, покрытых паклитакселем). После этого, до истечения 12 месяцев продолжается “двойная терапия” (сочетание перорального антикоагулянта и анти тромботического препарата, предпочтительнее антагониста витамина К и клопидогрела); последующая анти тромботическая терапия может быть ограничена только одним пероральным антикоагулянтом (см. раздел 4.1.6.3 и табл. 24). У больных с высоким риском кровотечений по шкале HAS-BLED (≥3 баллов) и низким риском смерти в течение 6 месяцев после острого коронарного синдрома по шкале GRACE (<188 баллов), вопрос о монотерапии пероральным антикоагулянтом (предпочтительнее антагонистам витамина К) может рассматриваться по истечению 3–6 месяцев (в зависимости от типа стента) “тройной терапии” (табл. 26). У больных с высоким (>8%) риском смерти в течение 6 месяцев после острого коронарного синдрома по шкале GRACE (>118 баллов) и низким риском кровотечений по шкале HAS-BLED (<3 баллов), период “двойной терапии” может быть продлен до 12 месяцев (табл. 27).

Оптимальная длительность “тройной терапии” у больных с ФП, перенесших острый коронарный синдром, в рамках медикаментозной (консервативной) тактики лечения в специальных клинических исследованиях не изучалась. Современные рекомендации предлагают

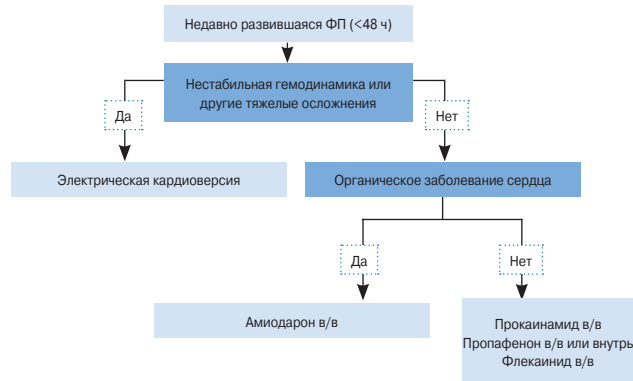
короткий период (вплоть до 1 недели) период сочетанного применения парентеральных антикоагулянтов с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом или тикагрелором. В последующем речь может идти об использовании “тройной анти тромботической терапии” в ближайшие 3–6 месяцев с переходом на “двойную терапию” до истечения 12 месяцев от возникновения острого коронарного синдрома. Возможно, у больных с низким риском кровотечений период “тройной терапии” может быть и более длительным. Однако при этом необходимо учитывать, что продление “тройной анти тромботической терапии”, включающей ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел и антагонист витамина К, на длительный срок в случаях, когда не выполнялось коронарное стентирование, представляется не вполне оправданным, поскольку целесообразность этого подхода в данной клинической ситуации недостаточно изучена и он сопряжен с существенным увеличением риска крупных кровотечений [78,79]. В остальных случаях, в особенности у больных с высоким риском кровотечений (≥3 баллов по шкале HAS-BLED), после прекращения введения парентеральных антикоагулянтов должно рассматриваться применение на “двойной анти тромботической терапии” на протяжении 12 месяцев, включающей сочетание антагониста витамина К (варфарина) с целевым МНО 2,0–2,5 с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75–100 мг/сут или монотерапией варфарином с целевым МНО 2,5–3,5, в случаях, когда требуется поддержание более высоких значений МНО (табл. 28).

Нет также оснований рассматривать сочетание ацетилсалициловой кислоты с прасугрелом или тикагрелом как адекватную замену пероральным антикоагулянтам в профилактике кардиоэмболических осложнений при ФП, за исключением больных с низким риском кардиоэмболических осложнений ( $\leq 1$  балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) и высоким (>8%) риском смерти в течение 6 месяцев после острого коронарного синдрома по шкале GRACE (>118 баллов).

Если планируется использование НОАК, ривароксабан и апиксабан могут быть предпочтительнее, поскольку прием дабигатрана сопровождается небольшим недопустимым возрастанием риска инфаркта миокарда (по сравнению с варфарином). Однако при этом следует учитывать наличие совокупного клинического преимущества дабигатрана по сравнению с варфарином, в том числе и у больных ФП, перенесших ранее инфаркт миокарда. Низкие дозы ривароксабана (2,5 и 5 мг 2 раз в сутки) в сочетании с двойной антитромбоцитарной терапией (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) снижали частоту ишемических событий у больных с острым коронарным синдромом (хотя при этом возрастала частота кровотечений). Однако эффективность такой низкой дозы ривароксабана в отношении профилактики инсульта и системных тромбоэмболий в больных с ФП не изучалась.

#### 4.1.6.5. Стентирование коронарных артерий

При выполнении коронарного стентирования необходима тройная антитромботическая терапия с использованием ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–100 мг/сут, клопидогрела в дозе 75 мг/сут и антагониста витамина К с целевым МНО 2–2,5, длительность которой зависит от типа установленного стента и обстоятельств, при которых выполнялось инвазивное вмешательство (стабильное течение ишемической болезни сердца, острый коронарный синдром, риск кровотечений у конкретного больного) (раздел 4.1.6.4 и табл. 26, 27) [80]. Частота крупных кровотечений на фоне тройной антитромботической терапии составляет 2,6–4,6% за 30 дней и увеличивается до 7,4–10,3% за 12 месяцев. Таким образом, представляется, что данный подход характеризуется приемлемым соотношением пользы и риска при условии, что лечение будет продолжаться недолго (например, в течение 4 недель). Поэтому больным с высоким риском кровотечений рекомендуется имплантировать голометаллические стенты, что позволяет уменьшить продолжительность использования трех ан-



**Рис. 7.** Электрическая и медикаментозная кардиоверсия у больных с недавно развившейся фибрилляцией предсердий на догоспитальном этапе  
**Примечание:** антиаритмические препараты перечислены в алфавитном порядке.

титромботических препаратов до 2–4 недель. При приеме двух и особенно трех антитромботических препаратов для предупреждения желудочно-кишечных кровотечений целесообразно назначение ингибиторов протонного насоса; могут применяться также блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов или антациды, однако их профилактическая эффективность ниже.

После анализа результатов недавно завершившихся и продолжающихся исследований представления о целесообразности и длительности “тройной” антитромботической терапии после коронарного стентирования могут быть пересмотрены.

Соображения об использовании новых пероральных антикоагулянтов после чрескожных коронарных вмешательств приведены в разделе 4.1.2.3.

#### 4.1.6.6. Острый ишемический инсульт

Острый ишемический инсульт нередко оказывается первым проявлением ФП, учитывая частое бессимптомное течение аритмии. Тактика ведения подобных больных изучена недостаточно. В течение первых 2-х недель после кардиоэмболического инсульта отмечается наиболее высокий риск его рецидива, связанного с повторной тромбоэмболией. Однако антикоагуляция в острую фазу инсульта может привести к развитию внутричерепного кровотечения или геморрагической трансформации инфаркта мозга.

У пациентов с ФП и острым ишемическим инсультом или ТИА перед началом антикоагулянтной терапии необходимо обеспечить адекватный контроль артери-

**Таблица 28**

### Рекомендации по антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом в рамках медикаментозной (консервативной) тактики лечения

Рекомендации	Класс	Уровень
У больных с ФП и острым коронарным синдромом, которым не выполнялось чрескожных коронарных вмешательств, на протяжении 12 месяцев следует использовать сочетание антагониста витамина К (варфарина) с целевым МНО 2,0–2,5 с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75–100 мг/сут или монотерапию варфарином с целевым МНО 2,5–3,5.	IIa	C
У больных с ФП и острым коронарным синдромом, у которых не выполняются чрескожные коронарные вмешательства, можно рассмотреть возможность “тройной антитромботической терапии” (антагонист витамина К (варфарин), ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) на срок от 3 до 6 месяцев, а иногда и дольше при низком риске кровотечений (сумма баллов по шкале HAS-BLED <3). Однако следует учитывать, что целесообразность подобного подхода недостаточно изучена и он сопряжен с существенным увеличением частоты кровотечений.	IIb	C

Таблица 29

**Рекомендации по проведению антитромботической терапии при инсультах**

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов с ФП и острым инсультом или ТИА перед началом антитромботической терапии необходимо добиться адекватного контроля артериальной гипертензии и исключить кровоизлияние в головной мозг с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии.	IIa	C
При отсутствии внутримозгового кровотечения вопрос о назначении пероральных антикоагулянтов должен рассматриваться примерно через 2 недели после инсульта. При наличии внутримозгового кровотечения назначать антикоагулянты не следует.	IIa	C
Если ишемический инсульт имеет большие размеры, антикоагуляцию целесообразно отложить, учитывая риск геморрагической трансформации очага инсульта.	IIa	C
Если у больного с ФП возникла ТИА, исключён инсульт и нет риска кровотечения, следует рассмотреть целесообразность как можно более раннего начала лечения антикоагулянтами.	IIa	C
Если у больного с ФП на фоне адекватно проводимой антикоагулянтной терапии с использованием антагонистов витамина К (МНО 2,0–3,0) развивается ишемический инсульт или системная тромбоэмболия, стоит рассмотреть целесообразность увеличения интенсивности антикоагуляции до диапазона МНО 3,0–3,5, а не присоединения антитромботического препарата.	IIb	C

Таблица 30

**Рекомендуемые дозы НОАК у больных с хронической болезнью почек**

Фактор	Дабигатрана этексилат	Ривароксабан	Апикабан
Разрешены к применению	Клиренс креатинина $\geq 30$ мл/мин	Клиренс креатинина $\geq 15$ мл/мин	Клиренс креатинина $\geq 15$ мл/мин
Изменение дозы не требуется	Клиренс креатинина $\geq 50$ мл/мин (150 мг x 2 раза в день)	Клиренс креатинина $\geq 50$ мл/мин (20 мг x 1 раз в день)	Креатинин плазмы $\geq 1,5$ мг/дл (5 мг x 2 раза в день)
Изменения дозы	Клиренс креатинина = 30–49 мл/мин (110 мг x 2 раза в день)	Клиренс креатинина = 15–49 мл/мин (15 мг x 1 раз в день)	Клиренс креатинина = 15–29 мл/мин или креатинин плазмы $\geq 1,5$ мг/дл (2,5 мг x 2 раза в день)
Применение не показано	Клиренс креатинина $< 30$ мл/мин	Клиренс креатинина $< 15$ мл/мин	Клиренс креатинина $< 15$ мл/мин

альной гипертензии и провести компьютерную или магнитно-резонансную томографию головного мозга для исключения внутримозгового кровоизлияния. При отсутствии кровоизлияния антикоагуляцию начинают через 2 недели, однако при наличии кровоизлияния назначать антикоагулянты не следует. У пациентов с ФП и ТИА антикоагулянтную терапию следует начать как можно быстрее, при условии исключения церебрального инфаркта или кровоизлияния (табл. 29).

При возникновении ишемического инсульта на фоне терапии пероральными антикоагулянтами, применение тромболитической терапии тканевым активатором плазминогена в первые 4,5 часа от его возникновения, как это предлагается современными рекомендациями, противопоказано. Учитывая период полувыведения НОАК (8–17 часов), тромболитическая терапия, очевидно, не может быть проведена ранее 48 часов после последнего приема НОАК. В неясных случаях, для уточнения продолжающегося действия НОАК, можно использовать определение некоторых лабораторных показателей – АЧТВ (для дабигатрана этексилата) или протромбинового времени (для ривароксабана и апикабана): если эти лабораторные показатели превышают нормальные значения, проведение тромболитической терапии противопоказано. В качестве альтернативного метода лечения в такой ситуации следует рассматривать механическую реканализацию окклюзированной артерии.

Клинические исследования, посвященные возобновлению антикоагулянтной терапии после перенесенного ишемического инсульта, отсутствуют. Общепринятых рекомендаций не существует, однако в зависимости от размеров перенесенного ишемического инсульта нередко используется следующий подход к возобновлению приема антагонистов витамина К (варфарин) либо НОАК: если имела место транзиторная ишемическая

атака, пероральные антикоагулянты назначаются как можно раньше, сразу же в первый день; при небольшом, клинически нетяжелом ишемическом инсульте, антикоагулянтная терапия может быть возобновлена через 3 дня; при ишемическом инсульте средней тяжести – через 6 дней, а при больших инсультах – не ранее, чем через 2–3 недели.

*Немой инсульт*

У больных с ФП инсульт чаще всего имеет эмболическое происхождение, поэтому выявление бессимптомных церебральных эмболий позволяет выявить пациентов с высоким риском тромбоэмболии. По данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии, частота немой инсульта у больных с ФП выше, чем у пациентов с синусовым ритмом. С помощью транскраниальной доплерографии можно выявить пациентов с активным источником эмболий или больных, перенесших инсульт, у которых высок риск его рецидива.

Соображения об использовании новых пероральных антикоагулянтов при ишемическом инсульте приведены в разделе 4.1.2.5.

**4.1.6.7. Острый геморрагический инсульт**

Среди всех больных с внутримозговыми кровотечениями, 12–14% составляют больных, получающие терапию антагонистами витамина К. Рекомендации по ведению больных в острой фазе геморрагического инсульта, развившегося на фоне приема пероральных антикоагулянтов, очень ограничены (табл. 29). Если геморрагический инсульт развился на фоне приема антагониста витамина К, в качестве антидота возможно использование витамина К<sub>1</sub>, однако он действует слишком медленно, чтобы существенно ограничить размеры внутримозгового кровотечения и существенно не влияет на высокую частоту неблагоприятных исходов. Поскольку антидо-



Таблица 31

**Рекомендации по антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек**

Рекомендации	Класс	Уровень
Хроническая болезнь почек является фактором риска как тромбоземболических, так и геморрагических осложнений у больных с ФП, при этом риск кровотечений возрастает при назначении пероральных антикоагулянтов (как антагонистов витамина К, так и НПОАК).	I	C
НПОАК могут рассматриваться как приемлемая альтернатива антагонистам витамина К для проведения антикоагулянтной терапии у больных ФП с легкой или умеренно выраженной хронической болезнью почек.	IIa	C
Несмотря на отсутствие прямых сравнительных исследований НПОАК у больных с хронической болезнью почек, учитывая особенности фармакокинетики дабигатрана, его не следует рассматривать как препарат первого выбора у больных с ФП и хронической болезнью почек, особенно III и более тяжелых стадий.	IIb	C
Если у больных с ФП и хронической болезнью почек и клиренсом креатинина <50 мл/мин планируется использование НОАК, то рекомендуется использовать сниженные дозы: дабигатран 110 мг 2 раза/сут; ривароксабан 15 мг 1 раз/сут; апиксабан 2,5 мг 2 раз/сут.	IIa	B
В связи с отсутствием клинических данных, НПОАК не рекомендуется использовать у больных с ФП, находящихся на гемодиализе. В этой ситуации предпочтительнее использование антагонистов витамина К (варфарин).	III	C
У больных с ФП, имеющих хроническую болезнь почек и принимающих НПОАК, рекомендуется тщательный динамический контроль за функцией почек с определением клиренса креатинина. Это особенно важно для больных, принимающих дабигатрана этексилат. У больных, имеющих нарушения функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин), контроль рекомендуется проводить каждые 6 месяцев. У больных с хронической болезнью почек I–II стадии (клиренс креатинина >60 мл/мин) функцию почек рекомендуется контролировать каждые 12 месяцев, у больных с хронической болезнью почек III стадии (клиренс креатинина 30–60 мл/мин) – каждые 6 месяцев, у больных с ХБП IV стадии (клиренс креатинина <30 мл/мин) – каждые 3 месяца.	IIa	C

тов к НОАК пока не существует, с гемостатической целью может быть использована свежемороженая плазма крови или концентрат протромбинового комплекса. Кроме того, учитывая относительно короткий период полувыведения НОАК (8–17 часов), важным гемостатическим фактором является фактор времени.

Доказательная база в отношении возможности применения НОАК после внутримозговых кровоизлияний отсутствует. По аналогии с антагонистами витамина К (варфарин), прием НОАК может быть возобновлен через 1–14 дней после внутримозгового кровотечения, имеющего обратимую причину (травма черепа), если риск кардиоэмболических осложнений высокий, а риск повторных внутримозговых кровотечений низкий. При спонтанных внутримозговых кровотечениях применение антагонистов витамина К и НОАК противопоказано. У таких больных следует рассмотреть возможность нефармакологических методов профилактики кардиоэмболического инсульта (окклюдеры ушка левого предсердия).

**4.1.6.8. Больные с хронической болезнью почек**

Хроническая болезнь почек со снижением клиренса креатинина (<60 мл/мин) является независимым фактором риска как тромбоземболических, так и геморрагических осложнений у больных с ФП. Применение антагонистов витамина К значительно снижает риск тромбоземболических осложнений, одновременно повышая риск кровотечений. Длительный клинический опыт применения антагонистов витамина К у больных с хронической болезнью почек, дал основание применять их осторожно у больных с умеренным и выраженным снижением клиренса креатинина, в том числе <30 мл/мин. Клинические исследования НПОАК, в которых участвовало значительное число больных, имевших легкую и среднюю степень выраженности хронической болезни почек со снижением клиренса креатинина до 30–50 мл/мин, показали важность регулярной оценки функции почек при длительном приеме пероральных антикоагулянтов. Это обусловлено тем, что НПОАК в значительной степени выводятся почками. Это особенно важно для дабигатранаэтексилата, 80% которого

выводится почками и менее существенно для ривароксабана и апиксабана, почечный путь элиминации которых составляет 35% и 27% соответственно. Наличие хронической болезни почек со снижением клиренса креатинина ниже 60 мл/мин требует снижение дозы НПОАК (табл. 16 и 30). Рекомендации по антитромботической терапии у больных с ФП и хронической болезнью почек приведены в таблице 31.

**4.1.6.9. Трепетание предсердий**

Риск инсульта при трепетании предсердий изучался ретроспективно у большого числа больных пожилого возраста и оказался сопоставимым с таковым у пациентов с ФП. Поэтому рекомендации по тромбопрофилактике у пациентов с трепетанием и фибрилляцией предсердий одинаковые.

**4.1.7. Кардиоверсия**

Хорошо известно, что у больных, подвергнутых кардиоверсии, повышается риск тромбоземболических осложнений. Поэтому антикоагулянтная терапия является обязательной перед плановой кардиоверсией, если ФП сохраняется более 48 часов или её длительность не известна (табл. 32). Результаты когортных исследований указывают, что лечение антагонистами витамина К (МНО 2,0–3,0) следует продолжать в течение по крайней мере 3-х недель до кардиоверсии (рис. 6). Тромбопрофилактика обязательна как перед электрической, так и медикаментозной кардиоверсией у больных с длительностью ФП>48 часов. Терапию антагонистами витамина К следует продолжать по крайней мере в течение 4-х недель после кардиоверсии, учитывая риск тромбоземболий, связанный с дисфункцией левого предсердия и его ушка (так называемое “оглушение предсердий”). При наличии факторов риска инсульта лечение антагонистами витамина К следует продолжать неопределённо долго (пожизненно) даже при сохранении синусового ритма после кардиоверсии.

Если длительность эпизода ФП составляет менее 48 часов, кардиоверсию можно выполнить в неотложном порядке под прикрытием внутривенного введения нефракционированного гепарина с последующей инфу-

Таблица 32

Рекомендации по антикоагуляции до и после кардиоверсии

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Пациентам с продолжительностью ФП ≥48 часов или неизвестной давностью ФП рекомендуются пероральные антикоагулянты (например, антагонист витамина К [варфарин] с достижением МНО 2–3 или дабигатран при неклапанной ФП) в течение ≥3 недель до и ≥4 недель после кардиоверсии вне зависимости от способа восстановления синусового ритма (электрическая или пероральная/в/в лекарственная кардиоверсия).	I	B	169
Если у больного с ФП нарушена гемодинамика и требуется немедленная кардиоверсия, рекомендуется использовать гепарин (нефракционированный внутривенно болюсом + инфузия или низкомолекулярный в дозах, применяемых для лечения венозных тромбозов).	I	C	
Если длительность приступа ФП составляет ≥48 часов или не известна, после неотложной кардиоверсии рекомендуется назначить пероральные антикоагулянты по крайней мере на 4 недели (также как и после плановой кардиоверсии).	I	B	169
Пациентам с длительностью приступа ФП <48 часов и высоким риском инсульта до и после кардиоверсии рекомендуется внутривенное введение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина в дозах, применяемых для лечения венозных тромбозов, а затем длительная терапия антагонистами витамина К (варфарином) с целевым МНО 2,0–3,0.	I	B	62,94,169
Если длительность приступа ФП составляет ≥48 часов или не известна, лечение пероральными антикоагулянтами следует продолжать по крайней мере 4 недели после плановой кардиоверсии.	I	B	169
У больных с высоким риском инсульта терапию пероральными антикоагулянтами рекомендуется продолжать длительное (неопределенно долгое) время.	I	B	62,94, 169
Альтернативой длительной антикоагуляции перед кардиоверсией служит исключение наличия тромба в левом предсердии и его ушке с помощью чреспищеводной эхокардиографии на фоне предварительно созданного терапевтического уровня антикоагуляции (например, с помощью гепарина в дозах, применяемых для лечения венозных тромбозов).	I	B	58
При отсутствии тромба в левом предсердии и его ушке по результатам чреспищеводной эхокардиографии необходимо немедленно провести кардиоверсию на фоне продолжающегося использования гепарина. Одновременно необходимо назначить антагонисты витамина К (варфарин) и отменить гепарин при достижении целевых значений МНО. Пероральные антикоагулянты следует продолжать, по меньшей мере, в течение 4 недель после кардиоверсии.	I	B	58
Если при чреспищеводной эхокардиографии выявлен тромб, в течение по меньшей мере 3 недель рекомендуется проводить лечение антагонистом витамина К (варфарином) с целевым МНО 2,0–3,0 и затем повторить чреспищеводную эхокардиографию, чтобы убедиться в растворении тромба. По мнению Российских экспертов у больных с низким риском кровотечений, при отсутствии почечной недостаточности в качестве антикоагулянта может быть также использован низкомолекулярный гепарин в дозе для лечения венозных тромбозов (эноксапарин под кожу живота в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки).	I	C	
При кардиоверсии у пациентов с трепетанием предсердий рекомендуемая схема антикоагуляции аналогична таковой у больных с ФП	I	C	
У больных с факторами риска инсульта терапию пероральными антикоагулянтами следует продолжать пожизненно, даже в случае стойкого сохранения синусового ритма после кардиоверсии.	IIa	B	169
Если при повторной чреспищеводной эхокардиографии выявлено растворение тромба, следует провести кардиоверсию и продолжить прием пероральных антикоагулянтов в течение 4 недель или пожизненно (при наличии факторов риска).	IIa	C	
Если при повторной чреспищеводной эхокардиографии выявлено растворение тромба, следует провести кардиоверсию и продолжить прием пероральных антикоагулянтов в течение 4 недель или пожизненно (при наличии факторов риска).	IIa	C	
Если по данным повторной чреспищеводной эхокардиографии сохраняется тромб, можно рассмотреть вопрос об альтернативной стратегии лечения (контроль частоты сердечных сокращений).	IIb	C	
Если длительность ФП составляет <48 ч и у больного отсутствуют факторы риска тромбоэмболических осложнений, до и после кардиоверсии могут быть использованы внутривенное введение нефракционированного гепарина или подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина в дозах, рекомендуемых для лечения венозных тромбозов. В подобных случаях пероральная антикоагуляция после восстановления синусового ритма не требуется.	IIb	C	

зией нефракционированного или подкожным введением низкомолекулярного гепарина. У больных с факторами риска инсульта (раздел 4.1.1) лечение пероральными антикоагулянтами начинают после кардиоверсии и продолжают пожизненно. Начатое лечение с помощью нефракционированного или низкомолекулярного гепарина продолжают как минимум 5 суток от начала подбора дозы антагониста витамина К и получения близких значений МНО, находящихся в терапевтическом диапазоне (2,0–3,0) при двух последовательных определениях с интервалом примерно в сутки. При отсутствии у пациента факторов риска тромбоэмболических осложнений назначать пероральные антикоагулянты не следует.

У пациентов с длительностью ФП >48 часов в сочетании острой ишемией миокарда или нестабильной гемодинамикой (стенокардия, инфаркт миокарда, отек легких или шок) следует провести неотложную кардиоверсию. Перед восстановлением ритма начинают вводить

нефракционированный или низкомолекулярный гепарин. После кардиоверсии назначают антагонисты витамина К, а лечение гепарином продолжают до тех пор, пока не будет достигнуто терапевтическое МНО (2,0–3,0). Длительность антикоагулянтной терапии (4 недели или пожизненно) зависит от наличия у больного факторов риска инсульта.

Безопасность использования НПОАК при проведении плановой кардиоверсии целенаправленно не изучалась. Данные, полученные из исследования RE-LY, продемонстрировали крайне редкое и сопоставимое по частоте возникновение инсультов, связанных с проведением кардиоверсии, как на фоне терапии дабигатрана этексилатом так и на фоне подготовки антагонистом витамина К (варфарином). При плановой кардиоверсии у больных с неклапанной ФП, предполагающей как минимум 3-х недельное предварительное использование антикоагулянтов, в качестве альтернати-

Таблица 33

**Рекомендации для закрытия/окклюзии/иссечения ушка левого предсердия**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Интервенционную чрескожную окклюзию ушка левого предсердия можно рассматривать у пациентов с высоким риском инсульта и наличием противопоказаний к длительной терапии пероральными антикоагулянтами.	IIb	B	174,177
Хирургическое иссечение ушка левого предсердия можно рассматривать у пациентов, которым выполняется операция на открытом сердце.	IIb	C	

Таблица 34

**Рекомендации по контролю частоты сердечных сокращений при оказании неотложной помощи**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
В острой ситуации при отсутствии синдрома преждевременного возбуждения желудочков для замедления желудочкового ритма у больных с ФП рекомендуется внутривенное введение бета-адреноблокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция; необходимо соблюдать осторожность у пациентов с артериальной гипотонией или сердечной недостаточностью.	I	A	226
Для контроля ЧСС в острой ситуации у больных с ФП и сердечной недостаточностью или артериальной гипотонией рекомендуется внутривенное введение сердечных гликозидов или амиодарона.	I	B	227
У пациентов с синдромом преждевременного возбуждения желудочков средствами выбора являются антиаритмические препараты I класса или амиодарон.	I	C	
При наличии синдрома преждевременного возбуждения желудочков и ФП бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция, дигоксин и аденозин противопоказаны.	III	C	

вы антагонистам витамина К может использоваться дабигатрана этексилат [73].

У больных, получающих дабигатрана этексилат для профилактики кардиоэмболических осложнений, в случае возникновения пароксизма ФП, требующего восстановления синусового ритма, проведение кардиоверсии возможно на фоне продолжающейся терапии дабигатраном, без дополнительного использования других антикоагулянтов [70].

У небольшого числа больных, которым проводили плановую кардиоверсию в исследованиях ARISTOTLE и ROCKET-AF, апиксабан и ривароксабан также показали сопоставимую с варфарином эффективность профилактики тромбоэмболических осложнений.

Однако, для окончательного определения роли НПОАК при проведении плановой кардиоверсии у больных с ФП, требуется проведения специально спланированных клинических исследований.

**4.1.7.1. Кардиоверсия под контролем чреспищеводной эхокардиографии**

Период обязательной трёхнедельной антикоагуляции перед кардиоверсией может быть сокращен, если при чреспищеводной эхокардиографии в левом предсердии или его ушке не будет выявлен тромб или спонтанное эхоконтрастирование высокой (III–IV) степени. С помощью этого метода можно выявить не только тромб в ушке левого предсердия или в других камерах сердца, а также спонтанное эхоконтрастирование, но и атеросклеротические бляшки в аорте. Кардиоверсия под контролем чреспищеводной эхокардиографии может служить альтернативой 3-х недельной антикоагуляции перед восстановлением ритма, а также применяется в тех случаях, когда состояние больного требует проведения быстрой кардиоверсии, антикоагулянтная терапия невозможна (отказ пациента или высокий риск кровотечений) или имеется высокая вероят-

ность наличия тромба в левом предсердии или его ушке [58]. Чреспищеводную эхокардиографию следует выполнять после создания терапевтического уровня антикоагуляции за счет подобранной дозы антагониста витамина К или парентерального введения нефракционированного или низкомолекулярного гепарина. Если при чреспищеводной эхокардиографии тромб в левом предсердии и ушке левого предсердия не обнаружен, может быть проведена кардиоверсия. В последующем следует продолжать использование антагониста витамина К (если доза была подобрана до кардиоверсии) или вводить гепарин до тех пор, пока не будет достигнуто целевое МНО на фоне начатого приема антагонистов витамина К.

При наличии тромба в левом предсердии или его ушке следует проводить лечение антагонистами витамина К (МНО 2,0–3,0) и повторить чреспищеводную эхокардиографию. Ограниченные исследования и личный опыт экспертов указывает на возможность применения эноксапарина (в дозах используемых для лечения венозных тромбозов) с целью скорейшего разрешения тромбоза ушка левого предсердия [159,160].

В случае растворения тромба может быть проведена кардиоверсия, после которой назначают пожизненную терапию пероральными антикоагулянтами. Если тромб сохраняется, учитывая высокий риск тромбоэмболий на фоне кардиоверсии, можно отказаться от восстановления синусового ритма в пользу контроля частоты сокращений желудочков, особенно если удастся контролировать симптомы ФП.

**4.1.8. Нефармакологические методы профилактики инсульта**

**Обоснование и методики окклюзии ушка левого предсердия**

Ушко левого предсердия считается основным (но не единственным) местом образования тромбов,

которые могут приводить к ишемическому инсульту у пациентов с ФП. Чреспищеводная эхокардиография позволяет выявить большинство тромбов в ушке левого предсердия. У пациентов с хирургически удвоенным ушком левого предсердия отмечалась низкая частота инсульта (хотя у них одновременно было выполнено восстановление синусового ритма с помощью различных хирургических методик) [170,171]. Хирургическая резекция или ушивание ушка левого предсердия часто выполняются (как сопутствующая процедура) во время операции на открытом сердце. В последнее время были разработаны малоинвазивные эпикардиальные и интервенционные транссептальные методики окклюзии отверстия ушка левого предсердия в целях снижения риска инсульта [172–174]. Эти процедуры и устройства могут служить альтернативой пероральным антикоагулянтам у больных с ФП и высоким риском инсульта при наличии противопоказаний к длительному приему пероральных антикоагулянтов и, если эффективность окклюзии ушка левого предсердия будет убедительно доказана, стать потенциальной заменой длительной терапии пероральными антикоагулянтами.

#### Результаты окклюзии ушка левого предсердия

Хотя хирургическая резекция или окклюзия ушка левого предсердия выполняется в клинической практике в течение нескольких десятилетий, пока не получено неопровержимых доказательств того, что эта процедура уменьшает риск инсульта у пациентов с ФП из-за отсутствия крупных контролируемых исследований с систематическим наблюдением [172]. Кроме того, существуют данные, предполагающие, что не все инсульты у больных с ФП являются кардиоэмболическими или связанными с ФП, а ушко левого предсердия, вероятно, является не единственной областью левого предсердия, в которой могут образовываться тромбы. Это указывает на потенциальную необходимость антитромботической терапии у пациентов с ФП даже после удаления или окклюзии ушка левого предсердия [175].

Результаты удаления или окклюзии ушка левого предсердия в ретроспективных или наблюдательных исследованиях, выполненных на различных контингентах больных, были противоречивыми [176]. Кроме того, не было получено убедительных данных о преимуществах какого-либо из методов окклюзии ушка левого предсердия. Риски хирургического удаления ушка левого предсердия включают крупные кровотечения и неполную окклюзию ушка левого предсердия с сохраняющимся риском инсульта [176].

В нерандомизированных наблюдательных исследованиях, включавших относительно небольшое число пациентов, была показана возможность выполнения чрескожной окклюзии ушка левого предсердия. В настоящее время для клинического использования в Европе доступны два саморасширяющихся устройства, которые транссептально вводятся в ушко левого предсердия: WATCHMAN (Boston Scientific, Natick, MA, USA) и Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical, St Paul, MN, USA), но их оценка в контролируемых исследованиях пока не завершена.

В исследовании WATCHMAN Left Atrial Appendage system for Embolic PROTECTion in Patients with Atrial Fibrillation (PROTECT AF) были рандомизированы 707

пациентов, которым либо выполняли чрескожную окклюзию ушка левого предсердия с помощью устройства WATCHMAN, либо назначали терапию антагонистом витамина К (МНО 2–3; контрольная группа; n=244) [174]. Пациенты, рандомизированные в группу окклюзии ушка левого предсердия, получали пероральный антикоагулянт в течение 45 дней после процедуры, а затем – двойную антитромбоцитарную терапию в течение 6 месяцев и в дальнейшем монотерапию АСК. Согласно основному показателю эффективности (сумма случаев инсульта, сердечно-сосудистой смерти и системных эмболий) группа окклюзии ушка левого предсердия не уступала группе, получавшей пероральный антикоагулянт. Частота нежелательных явлений была выше в основной группе, главным образом, за счет перипроцедурных осложнений. Многие нежелательные явления в основной группе развивались в начальном периоде проведения исследования, отражая кривую обучения хирурга. Регистр Continued Access to PROTECT AF (CAP) предназначен для наблюдения за состоянием пациентов после окончания набора в исследования и указывает на “эффект кривой обучения” в виде снижения частоты осложнений после окончания исследования [177]. В настоящее время продолжается набор пациентов во второе рандомизированное исследование PREVAIL.

В исследовании осуществимости и безопасности применения устройства Amplatzer Cardiac Plug была предпринята попытка окклюзии ушка ЛП данным методом у 137 из 143 пациентов; процедура оказалась успешной у 132 пациентов (96%) [173]. Серьезные осложнения были зарегистрированы у 10 (7,0%) больных. В настоящее время продолжается рандомизированное проспективное исследование этого устройства (Amplatzer Cardiac Plug Trial).

Хотя концепция окклюзии ушка левого предсердия представляется обоснованной, в настоящее время недостаточно данных об эффективности и безопасности, чтобы можно было рекомендовать этот подход всем пациентам с ФП, кроме тех, кому противопоказана длительная терапия пероральными антикоагулянтами. Однако в отсутствие контролируемых клинических исследований данная рекомендация основана только на консенсусе экспертов. Кроме того, для адекватной оценки данных методик необходимы достаточно крупные длительные рандомизированные исследования, сравнивающие интервенционную/чрескожную/хирургическую окклюзию ушка левого предсердия с терапией пероральными антикоагулянтами (включая новые пероральные антикоагулянты) у больных с высоким риском инсульта. Необходимость пожизненного приема ацетилсалициловой кислоты после установки устройства для окклюзии ушка левого предсердия и существенный риск кровотечений на фоне приема ацетилсалициловой кислоты [2] могут противодействовать преимуществу интервенционной окклюзии ушка левого предсердия. В настоящее время интервенционная окклюзия ушка левого предсердия не показана просто в качестве альтернативы терапии пероральными антикоагулянтами для уменьшения риска инсульта.

#### Ключевое положение

- Интервенционная чрескожная окклюзия ушка левого предсердия может иметь значение у больных с ри-



ском тромбозом, которые не могут получать длительную терапию любыми пероральными антикоагулянтами (табл. 33).

## 4.2. Контроль частоты сердечных сокращений и ритма сердца

### 4.2.1. Контроль частоты сердечных сокращений и ритма сердца при оказании неотложной помощи

Целями неотложной помощи больным с ФП являются профилактика тромбоэмболических осложнений и улучшение функции сердца. Решение о неотложном восстановлении синусового ритма (у больных с выраженными нарушениями гемодинамики) или о быстром снижении частоты желудочкового ритма (у большинства остальных пациентов) зависит от тяжести симптомов ФП (рис. 7 и 8).

#### 4.2.1.1. Контроль частоты сердечных сокращений при оказании неотложной помощи

Высокая частота и нерегулярность ритма желудочков могут быть причиной симптомов и тяжелых нарушений гемодинамики у пациентов с ФП. Больные с тахисистолией желудочков нуждаются в быстром снижении ЧСС. Если состояние пациента достаточно стабильно, возможно пероральное применение бета-адреноблокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция. У больных с тяжелыми симптомами внутривенное введение верапамила или метопролола позволяет добиться быстрого угнетения проведения через атрио-вентрикулярный узел. В острой ситуации целевая частота желудочкового ритма обычно должна составлять 80–100 в минуту. У отдельных больных с этой же целью может применяться амиодарон, особенно в случаях со значительным снижением функции ЛЖ. При ФП, протекающей с низкой частотой ритма желудочков, положительный результат может быть достигнут при внутривенном введении атропина (0,5–2 мг), но многим больным с симптомами брадикардии может потребоваться экстренное восстановление синусового ритма или временная электрокардиостимуляция с введением электрода в правый желудочек. Контроль ЧСС в рамках оказания неотложной помощи должен сопровождаться переходом к длительной терапии с целью контроля частоты сокращений сердца; информация о препаратах и их дозах содержится в разделе 4.3.3 и таблице 34.

#### 4.2.1.2. Медикаментозная кардиоверсия

Во многих случаях синусовый ритм восстанавливается спонтанно в течение первых нескольких часов или дней. При наличии тяжелых проявлений заболевания, сохранении симптомов, несмотря на адекватный контроль ЧСС, а также в случаях, когда планируется дальнейшая антиаритмическая терапия с целью сохранения синусового ритма, может быть проведена медикаментозная кардиоверсия путем введения антиаритмических средств в виде болюса.

Частота восстановления синусового ритма с помощью большинства антиаритмических препаратов ниже, чем при электрической кардиоверсии, однако для лекарственной кардиоверсии не требуется применение седативных препаратов или наркоза. Кроме того, облег-

чается выбор последующей медикаментозной антиаритмической терапии для профилактики рецидивов ФП. Большинство больных, которым проводится медикаментозная кардиоверсия, нуждаются в непрерывном медицинском наблюдении и мониторинговании ЭКГ во время введения препарата и после его завершения (обычно в течение половины периода полувыведения), чтобы обеспечить своевременное выявление проаритмического действия (например, желудочковые аритмогенные эффекты), остановку синусового узла или атрио-вентрикулярную блокаду. Ишемическая болезнь сердца, рубцовые изменения миокарда после перенесенного инфаркта, снижение насосной функции сердца с симптомами хронической сердечной недостаточности и/или снижением величины фракции выброса ЛЖ по данным эхокардиографии или других методов, а также гипертрофия миокарда, как отражения структурного поражения сердца, существенно повышают риск аритмогенного действия противоаритмических препаратов и вносят значимые ограничения в выбор средств антиаритмической терапии. Прокаинамид, пропафенон, флекаинид, ибутилид, вернакалант не должны применяться, как средства лекарственной кардиоверсии у больных со структурным поражением сердца. У этой же категории больных лапаконитина гидробромид (Аллапинин®), морацизина гидрохлорид (Этмозин®), диэтиламиновый аналог этмозина (Этацизин®), пропафенон, флекаинид должны быть исключены из применения, как средства профилактики рецидивов ФП после лекарственной или электрической кардиоверсии и как средства длительной антиаритмической терапии пациентов с ФП (разделы 4.2.1.4 и 4.3.5). Кардиоверсия с помощью пероральных антиаритмических средств (как повторяющийся способ самопомощи пациентов по принципу «таблетка в кармане») [179] возможна лишь у отдельных амбулаторных больных, если безопасность подобного способа устранения аритмии была установлена ранее в условиях стационара. Эффективность использования большинства антиаритмических препаратов для лекарственной кардиоверсии доказана у больных с недавно развившейся ФП, продолжительностью менее 48 часов. Исключение составляет отечественный препарат III класса нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид (Нибентан®), способный восстанавливать синусовый ритм у больных с персистирующей ФП продолжительностью несколько месяцев и даже более 1 года. Для медикаментозной кардиоверсии могут быть использованы различные препараты (табл. 35 и 36).

После введения амиодарона восстановление синусового ритма происходит на несколько часов позднее, чем после применения флекаинида и пропафенона. К 24 часам частота кардиоверсии в группах плацебо составляла примерно 40–60%, а в группах амиодарона она увеличивалась до 80–90%. После введения амиодарона быстрого восстановления ритма не происходит. Через 24 эффе́ктивности применения амиодарона была выше эффе́ктивности плацебо, но не во всех рандомизированных исследованиях.

**Вернакалант** — сравнительно новый антиаритмик, не зарегистрированный в РФ. Восстанавливает синусовый ритм при пароксизмальной ФП по данным нескольких рандомизированных плацебо-контролируе-

Таблица 35

**Лекарственные средства, предназначенные для медикаментозной кардиоверсии у больных с недавно развившимся приступом ФП, и их дозы**

Препарат	Доза	Последующая доза	Риски и осложнения
Амиодарон	5 мг/кг в/в в течение 1 ч	50 мг/ч	Флебит, гипотония. Снижает частоту ритма желудочков сердца. Отсроченное во времени восстановление синусового ритма.
Вернакалант (Не зарегистрирован в Российской Федерации)	3 мг/кг в/в в течение 10 мин	Через 15 мин повторная инфузия 2 мг/кг в/в в течение 10	Изучался только в клинических исследованиях. Недавно разрешен к применению в Европе.
Ибутилид (Не зарегистрирован в Российской Федерации)	1 мг в/в в течение 10 мин	Через 10 мин повторное введение 1 мг в/в в течение 10 мин	Может вызвать удлинение QT и развитие желудочковой тахикардии типа torsade de pointes (tdp). Контролировать появление аномальных волн T-U или удлинение QT. Снижает частоту ритма желудочков.
Нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид (Нибентан®)	0,065–0,125 мг/кг в/в в течение 3–5 мин	При отсутствии эффекта повторные инфузии в той же дозе с интервалом 15 мин (до общей дозы 0,25 мг/кг)	Удлиняет интервал QT с появлением волны U, существует вероятность развития полиморфной желудочковой тахикардии типа tdp (недопустимо превышение рекомендуемой дозы). Введение прекращается при восстановлении синусового ритма, при развитии аритмогенного действия или удлинении интервала QT >500 мс. Применение возможно только в условиях палаты интенсивной терапии с мониторным контролем ЭКГ на протяжении 24 часов после введения препарата.
Прокаинамид	500–1000 мг однократно в/в медленно (20–30 мг/мин)		Замедляет АВ- и внутрижелудочковую проводимость, может вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа tdp, фибрилляцию желудочков, асистолию.
Пропафенон	2 мг/кг в/в в течение 10 мин или 450–600 мг внутрь		Нельзя назначать пациентам с выраженным структурным заболеванием сердца. Может вызвать удлинение QRS. Несколько снижает частоту ритма желудочков, но может вызвать ее увеличение вследствие трансформации в трепетание предсердий с проведением 1:1.
Флеканид (Не зарегистрирован в Российской Федерации)	2 мг/кг в/в в течение 10 мин или 200–300 мг внутрь	Не применяется	Нельзя назначать пациентам с выраженным структурным заболеванием сердца. Вызывает удлинения продолжительности QRS и, соответственно, интервала QT. Может повышать частоту ритма желудочков вследствие трансформации в трепетание предсердий с проведением 1:1.

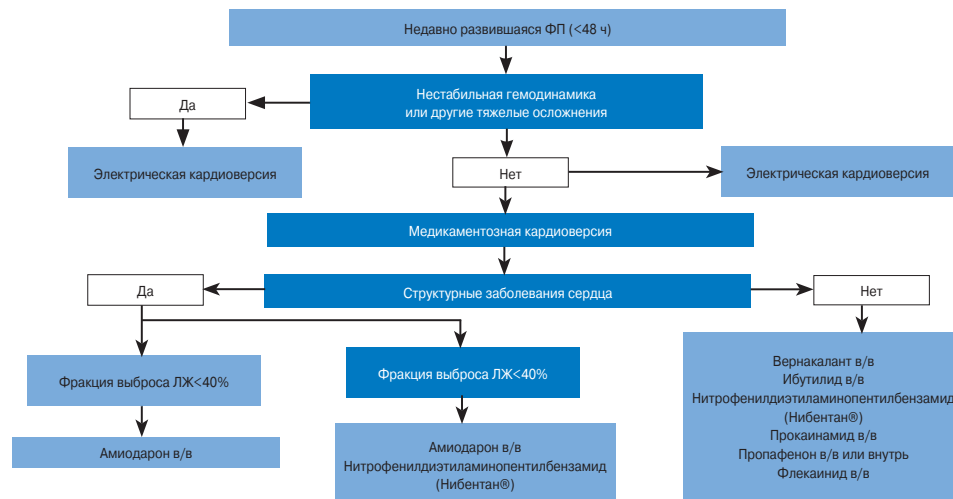
**Примечания:** антиаритмические препараты перечислены в алфавитном порядке.

мых исследований примерно в 50% случаев в течение 90 минут после введения (в т. ч. при ФП после кардиохирургического вмешательства). Проявил большую эффективность в сравнении с амиодароном. Вводится внутривенно в дозе 3 мг/кг в течение 10 минут, при неэффективности через 15 минут повторно в дозе 2 мг/кг. Не эффективен при персистирующей ФП и правопредсердном трепетании предсердий. Может вызвать гипотонию и синусовую брадикардию. Незначительно увеличивает QTc и продолжительность комплекса QRS. Противопоказан при артериальной гипотонии, хронической сердечной недостаточности III–IV ФК и фракции выброса ЛЖ ≤35%, а также тяжелом аортальном стенозе и удлинении интервала QT >440 мс. Следует применять с осторожностью при хронической сердечной недостаточности I–II ФК.

**Ибутилид** не зарегистрирован в Российской Федерации. У больных с недавно развившимся эпизодом ФП инфузия ибутилида (однократная или повторная с интервалом 10 мин) в дозе 1 мг (в течение 10 минут) обеспечивала восстановление синусового ритма в течение 90 минут примерно у 50% случаев (по данным нескольких рандомизированных исследований). Время до восстановления синусового ритма составляло приблизительно 30 минут. Наиболее важным побочным эффектом является полиморфная желудочковая тахикардия типа

torsade de pointes (tdp), преимущественно неустойчивая, однако может потребоваться электрическая дефибрилляция. Ожидаемый прирост длительности интервала QTc после введения ибутилида составляет приблизительно 60 мс. У больных с трепетанием предсердий эффективность ибутилида выше, чем при ФП.

**Нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид (Нибентан®)** – первый отечественный антиаритмический препарат III класса. Эффективность его применения для восстановления синусового ритма у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП изучалась в небольших и немногочисленных исследованиях без сравнения с плацебо [183,186]. Однако в этих исследованиях участвовали пациенты с персистирующей ФП длительностью до 1 года и даже более, у которых медикаментозная кардиоверсия с помощью других антиаритмических препаратов, практически не дает эффекта и лишь электрическая кардиоверсия позволяет нормализовать сердечный ритм. Другими словами препарат исследовался при той форме течения аритмии, при которой вероятность плацебо-эффекта или спонтанного восстановления синусового ритма приближается к нулю. По данным одной из этих работ, эффективность кардиоверсии с помощью нибентана (0,125–0,25 мг/кг) при персистирующей ФП составляет 77% [184]. В другом исследовании у аналогичной категории больных,



**Рис. 8.** Электрическая и медикаментозная кардиоверсия у больных с недавно развившейся фибрилляцией предсердий в условиях стационара.  
**Примечание:** антиаритмические препараты перечислены в алфавитном порядке.

при использовании средней дозы 0,16 мг/кг, восстановление синусового ритма достигалось при ФП в 57% случаев, при трепетании предсердий – в 80% [185]. Еще в одной работе при персистирующем течении ФП или трепетания предсердий использовались менее высокие дозы препарата (от 0,065 до 0,125 мг/кг) [186]. Важно отметить, что в нее включались пациенты с структурным заболеванием сердца при величине фракции выброса ЛЖ >40%, в том числе с гипертонической болезнью, с постинфарктным кардиосклерозом, с пороками сердца после их хирургической коррекции и др. Эффективность дозы 0,065 мг/кг составила 29,7%, а дозы 0,125 мг/кг – 72%: 100% при трепетании предсердий и 68% при ФП. Риск аритмогенного действия, в виде тахикардии типа tdp, для нибентана, как и других препаратов III класса, носит дозозависимый характер. В первой из указанных выше работ при использовании доз 0,125–0,25 мг/кг частота этого явления составила 9,7% [184]. В другой работе, при средней дозе 0,16 мг/кг тахикардия типа tdp наблюдалась в 12% случаев [185]. В последнем из упоминавшихся исследований использование дозы 0,065 мг/кг не сопровождалось аритмогенным действием, а при введении нибентана в дозе 0,125 мг/кг полиморфная тахикардия типа tdp зарегистрирована у 3% пациентов. Все это подчеркивает необходимость строгого соблюдения рекомендуемого режима дозирования с использованием дробного введения препарата, начиная с минимальной дозы 0,065 мг/кг. Препарат разрешен к применению только в условиях палаты интенсивного наблюдения с мониторным контролем ЭКГ на протяжении 24 часов после введения препарата. Отсутствуют данные о применении нибентана у больных с тяжелым структурным заболеванием сердца и при сердечной недостаточности.

**Прокаинамид** – антиаритмический препарат IA подкласса по классификации E. M. Vaughan–Williams. В Европейских рекомендациях 2010 г. он впервые исключен из числа антиаритмических препаратов, которые могут использоваться для восстановления сину-

сового ритма при пароксизмальной форме ФП. Однако в силу исторически сложившихся традиций, а также благодаря невысокой стоимости до сих пор является одним из самых распространенных в Российской Федерации. Для парентерального введения выпускается в ампулах, как правило, по 500 мг. Обычно используется внутривенное медленное струйное или капельное введение препарата в дозе 500–1000 мг (на физиологическом растворе или 5% растворе глюкозы). Несмотря на длительное клиническое использование прокаинамида во всем мире, крупных многоцентровых плацебо-контролируемых слепых исследований с новокаиномидом не проводилось. Однако по результатам небольших исследований эффективность прокаинамида при устранении недавно возникшего приступа ФП была относительно не высока, составляя примерно 40–50% в первые 8–12 часов после его введения при пароксизмальной форме ФП, и достоверно не отличалась от плацебо, эффективность которого составляла около 40% [187]. Так, в одном из исследований синусовый ритм был восстановлен у 15 из 26 больных [188]. В более масштабных исследованиях эффективность прокаинамида оказалась несколько меньшей. В одном из немногих слепых плацебоконтролируемых исследований синусовый ритм в течение часа после введения прокаинамида был восстановлен у 50,9% больных, спонтанно (введение плацебо) – у 28,1% [189]. В другом исследовании той же группы авторов в течение 24 часов синусовый ритм восстанавливался спонтанно (плацебо) у 61,1% больных, при введении прокаинамида – у 68,5% [188]. В открытом исследовании эффективность прокаинамида составила 52,2% [189]. Побочные действия препарата включают артериальную гипотензию, диспептические явления, слабость, головную бол, головокружение, депрессию, бессонницу, галлюцинации, агранулоцитоз, эозинофилию, волчаночноподобный синдром. Проаритмическое действие заключается в возникновении нарушений атрио-вентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости,

Таблица 36

Рекомендации по медикаментозной кардиоверсии

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Если принимается решение о проведении медикаментозной кардиоверсии у больного с недавно развившейся ФП, при отсутствии структурного заболевания сердца рекомендуется внутривенное введение вернакаланта (А)*, флекаинида (А)*, пропafenона (А), ибутилида (А), нитрофенилдиэтиламинопентилбензамида (Нибентана®) (С) или прокаинамида(С).	I	A/C	183-195
Больным с недавно развившейся ФП и структурным заболеванием сердца рекомендуется внутривенное введение амиодарона.	I	A	195-198
Нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид (Нибентан®) может применяться как средство медикаментозной кардиоверсии, в том числе при наличии структурного заболевания сердца, если фракция выброса ЛЖ > 40%, не только в случаях недавнего развития ФП, но и при персистирующем течении аритмии. Сывороточные уровни электролитов и интервал QTc должны быть в пределах нормы. Препарат может применяться только в условиях палаты интенсивного наблюдения с мониторным контролем ЭКГ на протяжении 24 часов после его введения.	I	C	183-186
У отдельных больных с недавно развившейся ФП, при отсутствии значимого структурного заболевания сердца, следует рассмотреть целесообразность приема флекаинида или пропafenона внутрь в высокой дозе ("таблетка в кармане"), если безопасность этого подхода была ранее подтверждена в стационаре.	IIa	B	179
У больных с недавно развившимся эпизодом ФП и структурным заболеванием сердца, при отсутствии гипотонии и проявлений застойной сердечной недостаточности можно рассмотреть целесообразность применения ибутилида. При этом сывороточные уровни электролитов и длительность интервала QTc должны быть в пределах нормы. Учитывая риск аритмогенного действия, пациенты должны находиться под постоянным мониторным наблюдением во время инфузии и в течение 4 ч после ее завершения.	IIb	A	199
Для медикаментозной кардиоверсии у больных с недавно развившейся ФП при отсутствии значимого структурного заболевания сердца можно рассмотреть возможность применения прокаинамида. Введение препарата должно осуществляться только под контролем ЭКГ и АД.	IIb	C	187-191
Дигоксин (уровень доказательств А), верапамил, соталол, метопролол (уровень доказательств В), другие бета-адреноблокаторы и аймалин (уровень доказательств С) не эффективны в восстановлении синусового ритма при недавно развившейся ФП и не рекомендуются для применения в этих целях.	III	A/B/C	

**Примечания:** при одном уровне доказанности антиаритмические препараты перечислены в алфавитном порядке; \* – после регистрации в РФ.

полиморфной желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, асистолии [191,192].

В нескольких плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях была установлена способность **пропafenона** восстанавливать синусовый ритм у больных с недавно развившимся эпизодом ФП. После внутривенного введения препарата в дозе 2 мг/кг в течение 10–20 минут частота восстановления ритма составляла от 41 до 91%, а у пациентов группы плацебо – 10–29%. Пропафенон мало эффективен при персистирующей ФП и трепетании предсердий. Как и флекаинид, пропafenон не следует назначать пациентам с нарушенной функцией ЛЖ и ишемией миокарда. Кроме того, пропafenон обладает слабой бета-адреноблокирующей активностью, поэтому целесообразно избегать его применения у пациентов с тяжелой обструктивной болезнью легких. Ритм восстанавливается в течение периода времени от 30 минут до 2 ч. Пропафенон может быть эффективен также при приеме внутрь (восстановление ритма через 2–6 ч; см. также раздел 4.2.1.3).

Внутривенное введение **флекаинида** (не зарегистрирован в Российской Федерации) характеризуется доказанной эффективностью (67–92% через 6 ч) у больных с непродолжительным (главным образом <24 ч) эпизодом ФП. Обычная доза составляет 2 мг/кг в течение 10 минут. У большинства пациентов синусовый ритм восстанавливается в течение первого часа после внутривенного введения. Препарат мало эффективен при персистирующей ФП и трепетании предсердий.

При недавно развившемся эпизоде ФП может быть эффективным пероральное применение флекаинида.

Рекомендуемые дозы составляют 200–400 мг (также раздел 4.2.1.3). Флекаинид не следует назначать больным с заболеванием сердца, сопровождающимся нарушением функции ЛЖ и ишемией.

**Другие средства**

Только в одном исследовании сравнивалась эффективность плацебо и соталола в двух дозах. Частота восстановления ритма составила 14% (2/14), 11% (2/11) и 13% (2/16), соответственно (различия недостоверны).

В одном исследовании в группе из 79 пациентов с ФП (нет контрольной группы) после внутривенного введения **бета-адреноблокатора** (метопролола) синусовый ритм восстановился в 13% случаев. Сообщений об эффективности атенолола, карведилола, бисопролола, пропранолола, тимолола или эсмолола не опубликовано.

Ни одного крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с использованием **верапамила** не опубликовано. В сравнительных исследованиях с флекаинидом, эсмололом или пропafenоном частота восстановления синусового ритма при введении верапамила составила 6%, 12% и 14% в небольших группах из 17, 24 и 29 больных, соответственно.

**Дигоксин** как средство устранения ФП не эффективен. В исследовании с участием 239 больных с ФП длительностью менее 7 дней частота восстановления синусового ритма через 16 ч составила 46% в группе плацебо и 51% в группе применения дигоксина. В двух других исследованиях с участием 40 и 82 пациентов, частота восстановления синусового ритма (плацебо и дигоксин)



Рекомендации по электрической кардиоверсии

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Проведение неотложной кардиоверсии рекомендуется, если высокая частота ритма желудочков не поддается медикаментозному контролю и при этом сохраняются стенокардия или другие проявления ишемии миокарда, или выраженная гипотензия, или проявления сердечной недостаточности.	I	C	
Проведение неотложной кардиоверсии рекомендуется пациентам с ФП и синдромом преждевременного возбуждения желудочков при наличии высокой частоты ритма желудочков и нестабильной гемодинамики.	I	B	208
Перед назначением длительной антиаритмической терапии, направленной на профилактику рецидивов ФП, целесообразно проведение плановой электрической кардиоверсии.	IIa	B	61,201, 209
Перед выполнением электрической кардиоверсии для повышения ее эффективности и предупреждения рецидивов ФП целесообразно назначение амиодарона(В), флекаинида(В), пропafenона(В), ибутилида(В), соталола(В) или лапаконитина гидробромида (Аллапинина®) (С).	IIa	B/C	202-204
Проведение повторных электрических кардиоверсий может быть целесообразным в тех случаях, когда ФП сопровождается выраженной симптоматикой и при этом рефрактерна к другим методам лечения.	IIb	C	
Для контроля частоты сердечных сокращений перед электрической кардиоверсией могут применяться бета-адреноблокаторы, дилтиазем или верапамил, хотя их способность положительно влиять на успех кардиоверсии и предупреждать ранние рецидивы ФП не установлена.	IIb	C	
Электрическая кардиоверсия противопоказана пациентам с интоксикацией сердечными гликозидами.	III	C	

составила 40% против 47% и 14% против 32%, соответственно.

Таким образом, имеются убедительные данные о том, что дигоксин не восстанавливает синусовый ритм. При меньшей полноте информации относительно верапамила, имеющиеся сообщения указывают на отсутствие у него значимого эффекта. По данным лишь одного исследования соталол не оказывает какого-либо эффекта. Сведения об эффективности аймалина отсутствуют. По результатам одного исследования метопролол не эффективен, и отсутствуют данные относительно других бета-адреноблокаторов.

Проведен ряд сравнительных исследований флекаинида и пропafenона, но только в одном из них была продемонстрирована более высокая частота кардиоверсии после введения флекаинида (90 и 64%, соответственно). Применение ибутилида и пропafenона привело к восстановлению синусового ритма в 71% и 49%, случаев соответственно, однако у 10% больных группы ибутилида развилась неустойчивая желудочковая тахикардия. На основании этих исследований нельзя сделать определенные выводы по поводу различной частоты кардиоверсии при применении данных препаратов. Поэтому выбор между ними должен основываться на учете противопоказаний, побочных эффектов и/или стоимости.

Таким образом, у больных с недавно развившейся ФП (обычно длительностью <48 ч) возможна медикаментозная кардиоверсия: при отсутствии структурного заболевания сердца с помощью внутривенного введения флекаинида, пропafenона (возможен его пероральный прием), прокаинамида или нитрофенилдиэтиламинопентилбензамида (Нибентана®); при наличии структурного поражения сердца – амиодарона либо нибентана (рис. 7 и 9). Ожидаемая частота кардиоверсии составляет ≥50% в течение 15–120 минут. Эффективно применение ибутилида [11], однако при этом необходимо помнить о вероятности развития полиморфной желудочковой тахикардии на фоне удлинения интервала QT, что в полной мере относится и к нибентану. Поэтому необходимо строго соблюдать режим дозирования нибентана (табл. 23) и применять его только в палатах ин-

тенсивной терапии. Нибентан может применяться как средство медикаментозной кардиоверсии, в том числе при наличии органического заболевания сердца, если фракция выброса ЛЖ >40%, не только в случаях недавнего развития ФП, но и при персистирующем течении аритмии. Его ожидаемая эффективность превышает 70%.

Безопасность купирования недавно возникшей ФП на фоне постоянного приема антиаритмических препаратов не изучена, поэтому по мнению экспертов в таких ситуациях следует применять стратегию контроля ЧСС.

4.2.1.3. “Таблетка в кармане”

В течение 3 часов после перорального приема пропafenона в условиях стационара ритм удавалось восстановить у 55 из 119 больных (45%), а после приема плацебо – у 22 из 121 пациента (18%). В небольших исследованиях пропafenон и флекаинид демонстрировали сходную эффективность.

По данным одного исследования, самостоятельное пероральное применение больным пропafenона (450–600 мг) или флекаинида (200–300 мг) может быть безопасным (в 1 из 569 случаев развилось трепетание предсердий с высокой кратностью проведения на желудочки) и эффективным (94%; 534 из 569 случаев) способом устранения ФП в амбулаторных условиях [179].

Этот подход может использоваться у отдельных больных с нечастыми рецидивами ФП (от 1 раз в месяц до 1 раза в год), сопровождающимися выраженными симптомами. Прежде чем рекомендовать подобную тактику лечения, следует оценить показания и противопоказания, а также дать оценку эффективности и безопасности перорального приема препаратов в условиях стационара. Пациентам должны быть проинструктированы о целесообразности приема флекаинида или пропafenона при появлении симптомов ФП.

4.2.1.4. Электрическая кардиоверсия

Электрическая кардиоверсия (ЭКВ) – эффективный метод восстановления синусового ритма у больных с ФП (табл. 37).

Таблица 38

**Исследования, в которых изучались стратегии контроля ритма сердца и частоты сердечных сокращений у больных с фибрилляцией предсердий**

Исследование	Источник	Число пациентов	Средний возраст (лет)	Средняя длит. наблюдения (лет)	Критерии включения	Первичный критерий эффективности
PIAF (2000)	217	252	61,0	1,0	Персистирующая ФП (7–360 дней)	Симптоматический эффект
AFFIRM (2002)	212	4060	69,7	3,5	Пароксизмальная или персистирующая ФП, возраст >65 лет или риск инсульта или смерти	Общая смертность
RACE (2002)	213	522	68,0	2,3	Персистирующие ФП или трепетание в течение <1 года и 1–2 кардиоверсии в течение 2 лет + пероральная антикоагуляция	Комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, сердечная недостаточность, тяжелое кровотечение, имплантация водителя ритма, тромбоэмболические осложнения, тяжелые нежелательные эффекты антиаритмических препаратов
STAF (2003)	214	200	66,0	1,6	Персистирующая ФП (>4 недель и менее 2 лет), размер левого предсердия >45 мм, сердечная недостаточность II–IV, фракция выброса <45%	Комбинированная конечная точка: общая смертность, цереброваскулярные осложнения, сердечно-легочная реанимация, эмболические осложнения
HOT CAF (2004)	215	205	60,8	1,7	Впервые выявленная персистирующая ФП (≥7 дней и <2 лет), возраст 50–75 лет	Комбинированная конечная точка: смерть, тромбоэмболические осложнения, внутримозговое/ большое кровотечение
AF-CHF (2008)	216	1376	66	3,1	Фракция выброса ≤35%, сердечная недостаточность, ФП (≥6 ч и дефибрилляция в течение предыдущих 6 мес)	Сердечно-сосудистая смертность
J-RHYTHM (2009)	217	823	64,7	1,6	Пароксизмальная ФП	Комбинированная конечная точка: общая смертность, церебральный инфаркт, системные эмболии, большое кровотечение, госпитализация по поводу сердечной недостаточности или инвалидизация (физическая или психологическая)

**Примечание:** AFFIRM – Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management; HOT CAFE – How to Treat Chronic Atrial Fibrillation; J-RHYTHM – Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation; PIAF – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation; RACE – RAte Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation; STAF – Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation.

### Процедура электрической кардиоверсии

При длительности ФП более 48 часов и отсутствии адекватной антикоагулянтной терапии в течение последних 3 недель, перед восстановлением синусового ритма с помощью ЭКВ, для исключения внутрисердечного тромбоза необходимо предварительное проведение чреспищеводной эхокардиографии (рис. 6). В случае развития асистолии или брадикардии после ЭКВ может возникнуть необходимость в проведении эндокардиальной или наружной кардиостимуляции.

Успех ЭКВ заключается в прекращении ФП, что подтверждается наличием по крайней мере двух последовательных зубцов Р после нанесения электрического разряда. Имеющиеся данные указывают на преимущества наружных дефибрилляторов с двухфазным (биполярным) импульсом разряда, требующим для достижения эффекта меньшего количества энергии (обычно не более 150–200 Дж) по сравнению с монофазным (монополярным) импульсом, при котором энергия разряда может достигать 360 Дж. Исследованиями показан существенно более высокий успех ЭКВ после первого разряда,

если используется биполярный импульс. Применение биполярных импульсов различных видов, по сравнению с монополярными, привело к увеличению успеха ЭКВ персистирующей ФП в среднем с 83 до 94% [200]. Следует отметить, что квазисинусоидальный импульс, получивший название импульс Гурвича-Венина, используется только в России и ряде стран СНГ с 1971 г. По критерию пороговой энергии дефибрилляции классический импульс Гурвича-Венина является одним из самых эффективных биполярных импульсов. Так, у больных без тяжелой сердечной недостаточности успех низкоэнергетических разрядов энергией ≤90 Дж в зависимости от длительности ФП находится в диапазоне от 94% до 76% [192].

Проведение ЭКВ требует нанесения электрического импульса, синхронизированного с комплексом QRS, чтобы не допустить попадания разряда в “уязвимый период” сердечного цикла. Такое попадание сопряжено с высокой вероятностью развития фибрилляции желудочков. Синхронизация снижает вероятность фибрилляции желудочков но не исключает ее полностью.

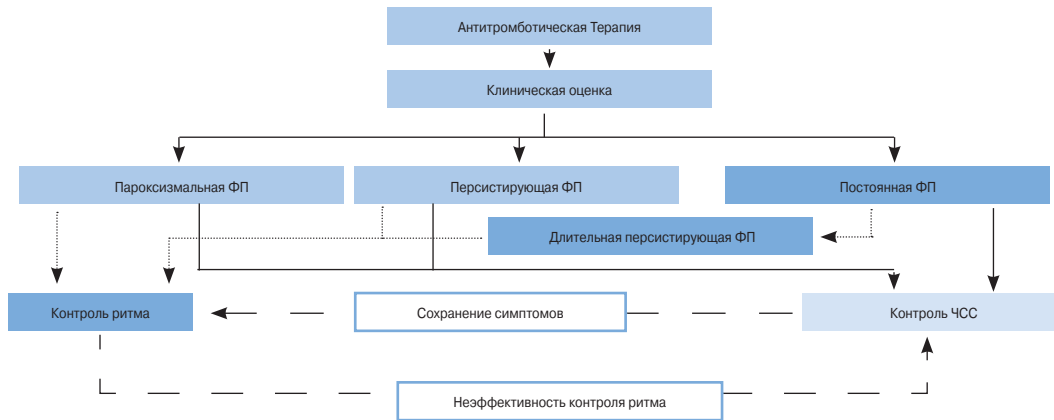


Рис. 9. Выбор стратегии контроля частоты сердечных сокращений или ритма сердца.

**Примечания:** контроль частоты желудочкового ритма необходим большинству пациентов с ФП за исключением случаев низкой частоты. Антиаритмические препараты могут быть добавлены к средствам, утверждающим ритм, если симптомы сохраняются, несмотря на адекватный контроль ЧСС, или выбрана стратегия контроля ритма с учетом выраженных симптомов, более молодого возраста или высокой физической активности. При постоянной ФП применяют средства, урежающие ритм. Если принято решение восстановить синусовый ритм, то ФП называют длительной персистирующей. При пароксизмальной ФП чаще выбирают стратегию контроля ритма, особенно если аритмия сопровождается выраженными симптомами и отсутствует серьезное заболевание сердца. Сплошными линиями обозначены методы первой линии, сплошными линиями с точками – альтернативные методы. Пунктирные линии – тактика лечения при неэффективности выбранного метода.

В настоящее время существуют два стандартных варианта наложения электродов. В нескольких исследованиях было показано, что при передне-заднем их наложении эффективность кардиоверсии выше, чем при передне-боковом [201]. Если первые разряды не устраняют аритмию, следует изменить положение электродов и повторить кардиоверсию.

В стационарных условиях ЭКВ может быть проведена у гемодинамически стабильных пациентов, не имеющих тяжелого структурного заболевания сердца. Не менее 3 часов после процедуры необходимо мониторировать ЭКГ и показатели гемодинамики, прежде чем позволить пациенту покинуть клинику.

Эндокардиальная кардиоверсия может быть полезной и обоснованной в особых ситуациях, например, во время инвазивных процедур, когда введение катетера для кардиоверсии не требует дополнительного сосудистого доступа. Однако этот метод кардиоверсии практически не используется, за исключением тех случаев, когда имеется имплантированный кардиовертер-дефибриллятор.

#### Осложнения

ЭКВ может осложниться тромбоэмболиями и аритмиями; кроме того, могут наблюдаться осложнения общей анестезии. Частота тромбоэмболий после дефибрилляции составляет 1–2%. Ее можно снизить с помощью адекватной антикоагуляции перед плановой кардиоверсией или путем исключения тромбоза левого предсердия. Частым осложнением являются ожоги кожи. У больных с дисфункцией синусового узла, особенно у пожилых людей со структурным заболеванием сердца, может развиваться длительная остановка синусового узла. Опасные аритмии, такие как желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков, могут наблюдаться при наличии гипокалиемии, интоксикации сердечными гликозидами или неадекватной синхронизации. Применение наркотика может сопровождаться гипоксией или гиповентиляцией, однако артериальная гипотония и отек легких встречаются редко.

#### Электрическая кардиоверсия у больных с имплантированными водителями ритма сердца и дефибриллятором

Электрод для проведения наружной кардио-версии должен находиться на расстоянии более 6–8 см от места имплантации водителя ритма или кардиовертера-дефибриллятора. Рекомендуется передне-заднее наложение электродов. Предпочтительно использование двухфазного дефибриллятора, так как в этом случае для купирования ФП требуется разряд меньшей энергии. У пейсмейкер-зависимых пациентов необходимо учитывать возможное возрастание порога стимуляции. Такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. После кардиоверсии следует проверить имплантированное устройство с помощью наружного программатора.

#### Рецидив ФП после электрической кардиоверсии

Рецидивы ФП после ЭКВ возникают в три временных интервала:

- (1) Немедленный рецидив – в течение первых нескольких минут после ЭКВ.
- (2) Ранний рецидив – в первые 5 дней после ЭКВ.
- (3) Поздний рецидив, возникающий через 5 и более дней после ЭКВ.

Факторы, предрасполагающие к рецидивированию ФП, включают в себя возраст, длительность ФП перед кардиоверсией, число предыдущих рецидивов, увеличение размеров левого предсердия или снижение его функции, наличие ишемической болезни сердца, заболевания легких или митрального порока сердца. Предсердная экстрасистолия с изменяющимися интервалами сцепления и так называемые ранние экстрасистолы “Р” на “Т”, синусовая тахикардия, нарушения внутрисердечной и межпредсердной проводимости, также повышают риск рецидива ФП.

Амиодарон, ибутилид, соталол, флекаинид или пропафенон, назначенные перед кардиоверсией, увеличивают вероятность восстановления синусового ритма и снижают риск немедленных и ранних ре-

Таблица 39

**Сравнение нежелательных исходов в клинических исследованиях, в которых сравнивали стратегии контроля ритма сердца и частоты сердечных сокращений у больных с фибрилляцией предсердий**

Исследование	Источник	Общая смертность (контроль ЧСС/ритма)	Сердечно-сосудистая смертность	Смертность от других причин	Инсульт	Тромбоэмболические осложнения	Кровотечения
PIAF (2000)	217	4	1/1	1 <sup>a</sup>	ND	ND	ND
AFFIRM (2002)	212	666 (310/356)	167/164	113/165	77/80	ND	107/96
RACE (2002)	213	36	18/18	ND	ND	14/21	12/9
STAF (2003)	214	12 (8/4)	8/3	0/1	1/5	ND	8/11
HOT CAFÉ (2004)	215	4 (1/3)	0/2	1/1	0/3	ND	5/8
AF-CHF (2008)	216	228/217	175/182	53/35	11/9	ND	ND

**Примечания:** <sup>a</sup> – общее число пациентов не указано. ND – не определяли. AFFIRM – Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management; HOT CAFÉ – HOW to Treat Chronic Atrial Fibrillation; PIAF – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation; RACE – Rate Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation; STAF – Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation.

цидивов [202–204]. Для профилактики поздних рецидивов необходим постоянный длительный прием антиаритмических препаратов. Наиболее действенным средством такой профилактики является амиодарон, превосходящий по своей эффективности все другие средства антиаритмической терапии. 69% больных сохраняют синусовый ритм в течение года применения амиодарона. Для соталола и пропafenона этот показатель составляет 39% [205]. Длительное применение после кардиоверсии отечественных препаратов лаптаконитина гидробромида (Аллапинина®) и диэтиламинопропионилэтоксикарбониламин офенотиазина (Этацизина®) характеризуется результатами немногочисленных и небольших открытых исследований. В условиях постоянного приема аллапинина 57% больных сохраняют синусовый ритм в течение 1 года после кардиоверсии [206]. Такой показатель эффективности убеждает в целесообразности использования аллапинина в этих целях, а его назначение перед ЭКВ потенциально способно снизить риск немедленных и ранних рецидивов. Имеющиеся данные указывают на то, что этацизин менее эффективен чем пропafenон, как средство удержания синусового ритма после ЭКВ [207], чем и объясняется его редкое применение у данной категории больных. Некоторые пациенты, у которых эпизоды ФП, протекают с выраженной клинической симптоматикой, но возобновляются не часто (1–2 раза в год), предпочитают повторные кардиоверсии длительной противорецидивной антиаритмической терапии или лечению, направленному на снижение ЧСС в условиях сохраняющейся аритмии.

### 4.3. Длительная терапия

#### Общие подходы

Выделяют 5 основных целей лечения больных с ФП:

- (1) Профилактика тромбоэмболических осложнений.
- (2) Облегчение симптомов.
- (3) Оптимальное лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.
- (4) Контроль ЧСС.
- (5) Коррекция нарушения ритма.

Эти цели не являются взаимоисключающими. Начальная стратегия лечения может отличаться от отдаленной цели ведения пациента. У больных с ФП, сопровождающейся клиническими симптомами и сохраняющейся в течение нескольких недель, на первом этапе могут быть использованы антикоагулянты и средства, урежающие ритм, в то время как в более поздние сроки целью будет восстановление синусового ритма. Если контроль ЧСС не позволяет добиться адекватного симптоматического эффекта, очевидно, что целью лечения должно стать восстановление синусового ритма. Быстрая кардиоверсия обоснована, если ФП вызывает артериальную гипотонию или нарастание сердечной недостаточности. Напротив, уменьшение симптомов на фоне контроля частоты желудочкового ритма у пожилого пациента может служить основанием для отказа от попыток восстановления синусового ритма.

#### 4.3.1. Контроль ритма сердца или частоты сердечных сокращений

На первом этапе больным с ФП следует всегда назначать антитромботические препараты и средства, урежающие желудочковый ритм. Если конечной целью лечения является восстановление и удержание синусового ритма, целесообразно продолжать прием средств, урежающих желудочковый ритм, за исключением случаев, когда у больного постоянно сохраняется синусовый ритм. Эти средства применяют для того, чтобы обеспечить адекватный контроль частоты сокращений желудочков сердца при рецидиве ФП.

В зависимости от течения заболевания первоначально выбранная стратегия может оказаться недостаточной, поэтому она может быть заменена антиаритмическими средствами или вмешательствами. Если ФП сохраняется в течение длительного срока, то стойкое восстановление синусового ритма может оказаться затруднительным [32,208,209]. Клинические данные, подтверждающие пользу раннего контроля ритма сердца, отсутствуют. Тем не менее, вероятно, что на раннем этапе развития ФП можно добиться сохранения синусового ритма.

Результаты рандомизированных исследований, в которых сравнивали исходы стратегий контроля ритма



Таблица 40

**Рекомендации по контролю частоты сердечных сокращений и ритма у больных с фибрилляцией предсердий**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
У пожилых больных с ФП и мало выраженными симптомами лечение следует начинать с контроля ЧСС (индекс EHRA=1).	I	A	212,213, 216
На фоне вмешательств для удержания синусового ритма следует продолжать прием средств, урежающих ЧСС, чтобы обеспечить адекватный контроль частоты желудочкового ритма при рецидивах ФП.	I	A	211
Контроль ритма сердца рекомендуется, если симптомы ФП (индекс EHRA $\geq 2$ ) сохраняются, несмотря на адекватный контроль ЧСС.	I	B	12,61,219, 220,223
Если ФП сопровождается сердечной недостаточностью, следует рассмотреть целесообразность стратегии контроля ритма сердца для уменьшения симптомов.	IIa	B	219,220, 223
У молодых больных с симптомами ФП, у которых не исключается возможность катетерной аблации, следует рассмотреть целесообразность начала лечения с контроля ритма сердца.	IIa	C	
Целесообразность стратегии контроля ритма сердца следует рассмотреть у больных со вторичной ФП, у которых удалось устранить пусковой фактор или субстрат аритмии (например, ишемия, гипертиреоз).	IIa	C	

и ЧСС у больных с ФП приведены в таблицах 38 и 39 [212–218]. В исследовании AFFIRM не было выявлено достоверной разницы по общей смертности (первичная конечная точка) или частоте инсульта между двумя стратегиями ведения больных [212]. В исследовании RACE стратегия контроля частоты желудочкового ритма не уступала стратегии контроля ритма сердца по эффективности в профилактике сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости (комбинированная конечная точка) [213]. В исследовании AF-CHF у больных с фракцией выброса ЛЖ  $\leq 35\%$ , симптомами застойной сердечной недостаточности и ФП в анамнезе, сердечно-сосудистая смертность (первичная конечная точка) не отличалась при контроле ЧСС и контроле ритма сердца. Частота вторичных исходов, включая общую смертность или нарастание сердечной недостаточности, также была сопоставимой [216].

**Индивидуализированная терапия**

Возможность контролировать ритм сердца необходимо оценивать индивидуально и обсуждать с пациентом перед началом лечения ФП. Прежде чем выбрать контроль ЧСС как единственную долгосрочную стратегию ведения больного с ФП, врач должен определить, какое влияние постоянная аритмия может оказать на пациента в будущем и насколько успешными представляются усилия по поддержанию синусового ритма (рис. 9). Симптомы ФП имеют важное значение для выбора стратегии ведения (их можно оценить с помощью индекса EHRA; табл. 7); они дополняют факторы, оказывающие влияние на успех антиаритмической терапии. Последние включают длительный анамнез ФП, пожилой возраст, более тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, другие сопутствующие заболевания, а также увеличенные размеры левого предсердия (табл. 40).

**Влияние на качество жизни**

В исследованиях AFFIRM, RACE, PIAF и STAF не было выявлено разницы качества жизни при сравнении стратегий контроля ритма сердца и ЧСС. Качество жизни значительно ухудшается у больных с ФП по сравнению со здоровыми людьми. Результаты ретроспективного анализа свидетельствуют о том, что удержание синусового ритма может улучшить качество жизни и выживаемость пациентов.

Методы оценки качества жизни у больных с ФП далеки от идеала. Чаще всего применяют вопросник

SF-36, который позволяет измерить общее качество жизни, но не симптомы, связанные с ФП. Разработаны новые инструменты, более специфичные для ФП (шкала тяжести ФП Университета Торонто и шкала тяжести ФП Канадского общества сердечно-сосудистых заболеваний; последняя очень напоминает индекс EHRA) [12,57]. В клинических исследованиях изучаются и другие методы оценки качества жизни при ФП. Эти методы могут оказаться более информативными, однако они еще не использовались в крупных исследованиях.

**Влияние на сердечную недостаточность и функцию левого желудочка**

Частота развития сердечной недостаточности не отличалась при выборе стратегий контроля ЧСС или ритма сердца в исследованиях AFFIRM, RACE или AF-CHF [212,213,216]. Результаты подисследования, проводившихся в рамках исследования RACE, а также эхокардиографии у больных с сердечной недостаточностью, которым проводилась катетерная аблация по поводу ФП, показали, что функция ЛЖ ухудшается в меньшей степени или даже улучшается на фоне контроля ритма сердца [219,220]. Однако этот эффект не был подтвержден при анализе результатов эхокардиографии в исследовании AFFIRM. Сердечная недостаточность может развиваться или нарастает на фоне любой стратегии лечения ФП из-за прогрессирования основного заболевания сердца, неадекватного контроля частоты желудочкового ритма при рецидиве ФП или токсичности антиаритмических препаратов. Соответственно, хотя у части больных возможно улучшение функции ЛЖ при стратегии контроля ритма сердца, учитывать это обстоятельство при решении вопроса о целесообразности удержания синусового ритма следует индивидуально.

**Влияние на смертность и частоту госпитализаций**

Ни в одном сравнительном исследовании не было подтверждено уменьшения смертности на фоне контроля ритма сердца у больных с ФП, хотя этот эффект ожидался перед началом исследований [212,213,216]. При ретроспективном анализе исследования AFFIRM было высказано предположение, что неблагоприятные эффекты антиаритмических препаратов (увеличение смертности на 49%) нивелируют пользу восста-

Таблица 41

## Рекомендации по длительному контролю частоты сердечных сокращений

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Контроль ЧСС (бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция, сердечные гликозиды или их комбинация) рекомендуется больным с пароксизмальной, персистирующей или постоянной ФП. Препарат выбирают индивидуально. Дозу следует подбирать таким образом, чтобы избежать брадикардии.	I	B	226
Если симптомы ФП возникают при физической нагрузке, необходимо оценить адекватность контроля ЧСС с помощью пробы с физической нагрузкой. Целесообразно модифицировать терапию таким образом, чтобы обеспечить физиологический хронотропный ответ и избежать брадикардии.	I	C	
У больных с ФП и синдромом преждевременного возбуждения желудочков для контроля ЧСС предпочтительно применение пропafenона или амиодарона.	I	C	
На начальном этапе лечения разумно добиваться "мягкого" контроля ЧСС (<110 в минуту в покое).	IIa	B	224
Если симптомы сохраняются или развивается тахикардиомиопатия, несмотря на "мягкий" контроль ЧСС, разумно уменьшить ЧСС до более низких значений (<80 в минуту в покое и <110 в минуту при умеренной физической нагрузке). Когда будет достигнут такой жесткий контроль ЧСС, для оценки безопасности следует провести суточное мониторирование ЭКГ.	IIa	B	224
Дигоксин показан больным с сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией ЛЖ, а также людям, ведущим малоподвижный образ жизни.	IIa	C	
Если другие средства не эффективны или противопоказаны, для контроля ЧСС можно применять амиодарон внутрь.	IIb	C	
Для контроля ЧСС у больных с непостоянной ФП/ТП не следует применять дронедазон.	III	B	8
У больных с пароксизмальной ФП не следует применять сердечные гликозиды в качестве единственного средства для контроля ЧСС.	III	B	230

новления синусового ритма (снижение смертности на 53%), в то время как анализ базы данных исследования RACE дает основания полагать, что основное заболевание сердца влияет на прогноз в большей степени, чем сама ФП.

#### Значение результатов исследований по сравнению стратегий контроля ритма сердца и частоты сердечных сокращений

Существует очевидное несоответствие между неблагоприятностью прогноза у больных с ФП по сравнению с таковым у пациентов с синусовым ритмом и предполагаемой пользой удержания синусового ритма, с одной стороны (раздел 2.1), и результатами фактически всех сравнительных исследований стратегий контроля ЧСС и ритма сердца, с другой [212,213,216].

Можно сделать вывод о том, что контроль частоты желудочкового ритма — это разумная стратегия ведения пожилых людей, у которых симптомы ФП представляются приемлемыми (индекс EHRA равен 1). Контроль ритма сердца позволяет уменьшить симптомы, но не является основанием для прекращения антитромботической терапии, контроля ЧСС или лечения основного заболевания сердца. Очевидна необходимость проведения контролируемых исследований для сравнения эффективности катетерной абляции или новых безопасных антиаритмических препаратов и стратегии контроля частоты желудочкового ритма в профилактике тяжелых сердечно-сосудистых исходов.

#### 4.3.2. Длительный контроль частоты желудочкового ритма

Нерегулярный ритм и высокая ЧСС у больных с ФП могут вызвать сердцебиение, одышку, утомляемость и головокружение. Адекватный контроль частоты желудочкового ритма позволяет уменьшить симптомы и улучшить гемодинамику за счет увеличения времени

наполнения желудочков и профилактики тахикардиомической кардиомиопатии.

#### Интенсивность контроля частоты сердечных сокращений

Оптимальный уровень контроля частоты желудочкового ритма с точки зрения уменьшения заболеваемости, смертности, улучшения качества жизни и симптомов не установлен. В предыдущих рекомендациях предлагалось добиваться жесткого контроля частоты желудочкового ритма (ЧСС 60–80 в минуту в покое и 90–115 в минуту при умеренной физической нагрузке) с учетом результатов исследования AFFIRM [212]. В этом исследовании для жесткого контроля ЧСС 147 (7,3%) пациентам пришлось имплантировать водитель ритма сердца из-за брадикардии, в то время как более высокая ЧСС в покое не сопровождалась ухудшением прогноза. В недавно опубликованном исследовании RACE II жесткий контроль частоты желудочкового ритма не имел преимуществ перед менее строгим контролем ЧСС у 614 рандомизированных пациентов [224]. Критерием менее строгого контроля частоты желудочкового ритма была ЧСС в покое <110 в минуту, а более жесткого контроля — ЧСС в покое <80 в минуту и ее адекватное увеличение при умеренной физической нагрузке [224]. Первичная комбинированная конечная точка была достигнута у 81 пациента (38 — менее строгий контроль частоты желудочкового ритма и 43 — строгий контроль). Симптомы, нежелательные явления и качество жизни были сходными в двух группах. На фоне менее строгого контроля частоты желудочкового ритма было отмечено снижение частоты госпитализаций. Исследование RACE II показало, что менее строгий контроль частоты желудочкового ритма рационально использовать у изученного контингента больных (в основном без выраженных симптомов, связанных с высокой ЧСС).

Таблица 42

Средства для контроля частоты сердечных сокращений

	Внутривенно	Обычная поддерживающая пероральная доза
<b>Бета-адреноблокаторы</b>		
Атенолол	N/A	25-100 мг один раз в день
Бисопролол	N/A	2,5-10 мг один раз в день
Карведилол	N/A	3,125 – 25 мг два раза в день
Метопролол	2,5-5 мг болюсно в течение 2 мин; до 3 доз	100-200 мг один раз в день (пролонг. форма)
Пропранолол	0,15 мг/кг в течение 1 мин	10-40 мг три раза в день
Эсмолол	50-200 мкг/кг/мин	N/A
<b>Недигидропиридиновые антагонисты кальция</b>		
Верапамил	0,0375 – 0,15 мг/кг в течение 2 мин	40 мг два раза в день – 360 мг один раз в день (пролонг. форма)
Дилтиазем	N/A	60 мг три раза в день – 360 мг один раз в день (пролонг. форма)
<b>Сердечные гликозиды</b>		
Дигитоксин	0,4–0,6 мг	0,05-0,1 мг один раз в день
Дигоксин	0,5–1 мг	0,125-0,5 мг один раз в день
<b>Другие</b>		
Амиодарон	5 мг/кг в течение 1 ч, поддерживающая доза 50 мг/ч	100-200 мг один раз в день

4.3.3. Медикаментозный контроль частоты желудочкового ритма

Препараты, используемые для контроля частоты желудочкового ритма

Основными детерминантами частоты желудочкового ритма во время приступа ФП являются проводимость и рефрактерность атрио-вентрикулярного узла, а также тонус симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Для урежения желудочкового ритма обычно применяют бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция и сердечные гликозиды. Подходы к лечению в острую фазу описаны в разделе 4.2.1. Может оказаться необходимой комбинированная терапия. При неэффективности других лекарственных средств в некоторых случаях можно применять амиодарон. У пациентов с сердечной недостаточностью обоснована терапия бета-адреноблокатором и сердечным гликозидом.

Средства для урежения желудочкового ритма (табл. 42):

- Применение бета-адреноблокаторов может быть наиболее оправдано при наличии повышенного тонуса адренергической системы и ишемии миокарда на фоне ФП. Эффективность и безопасность длительной терапии бета-адреноблокаторами установлены в нескольких сравнительных исследованиях с плацебо и дигоксином. В исследовании AFFIRM бета-адреноблокаторы часто применяли для жесткого контроля частоты желудочкового ритма. Дозы бета-адреноблокаторов указаны в таблице 42.

- Недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил и дилтиазем) могут применяться для контроля частоты желудочкового ритма в острую фазу и для длительного лечения. Эти препараты оказывают отрицательное инотропное действие, поэтому их не следует

назначать больным с систолической сердечной недостаточностью.

- Дигоксин и дигитоксин эффективно контролируют частоту желудочкового ритма в покое, но не при физической нагрузке. В комбинации с бета-адреноблокатором они могут быть эффективными у пациентов, страдающих и не страдающих сердечной недостаточностью. Дигоксин может вызвать (угрожающие жизни) нежелательные эффекты, поэтому его следует применять с осторожностью. Возможно взаимодействие с другими препаратами.

- Дронедарон не рекомендуется для контроля ЧСС.
- Амиодарон – эффективный препарат, урежающий сердечный ритм. Внутривенное введение амиодарона эффективно и хорошо переносится при нарушениях гемодинамики. Амиодарон можно применять длительно при неэффективности других лекарственных средств, однако он может вызвать тяжелые экстракардиальные эффекты, включая дисфункцию щитовидной железы и брадикардию. Амиодарон, который обычно сначала используют для контроля ритма сердца, может применяться для контроля ЧСС при трансформации ФП в постоянную форму. Показанием к лечению амиодароном является неэффективность других более безопасных препаратов (табл. 41 и 42).

Антиаритмические препараты I класса не пригодны для контроля частоты желудочкового ритма. Дронедарон не может использоваться для урежения ЧСС. Соталол не следует применять только для контроля ЧСС, однако его отрицательный хронотропный эффект может быть полезным при возникновении рецидива ФП на фоне применения этого препарата для контроля ритма сердца.

**Как добиться контроля частоты желудочкового ритма**  
Исследование RACE II и предыдущие нерандомизированные исследования свидетельствуют, что на началь-



Рис. 10. Оптимальный контроль частоты сердечных сокращений.

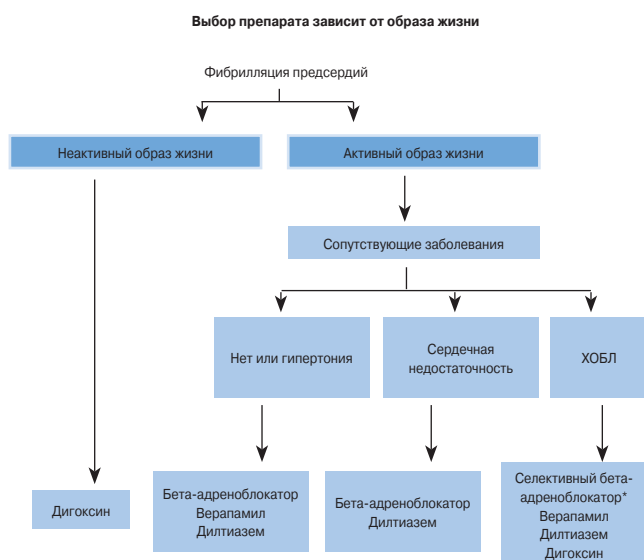


Рис. 11. Контроль частоты сердечных сокращений.

**Примечание:** \* – Если недигидропиридиновые антагонисты кальция и дигоксин не обеспечивают адекватного контроля ЧСС, могут быть назначены селективные бета-адреноблокаторы в небольших дозах. У больных, не ответивших на сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы или недигидропиридиновые антагонисты кальция, применяют также амиодарон. Лекарственные средства перечислены в алфавитном порядке.

**Сокращение:** ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

ном этапе следует добиваться снижения частоты желудочкового ритма в покое менее 110 в минуту. При необходимости можно увеличить дозы средств, урежающих ритм, или назначить комбинированную терапию. При сохранении симптомов, особенно если они связаны с высокой частотой или нерегулярностью желудочкового ритма, целесообразно обеспечить более жесткий контроль ЧСС. Ее следует снижать до тех пор, пока симптомы не исчезнут или не станут переносимыми или не выяснится, что они связаны в первую очередь с основным заболеванием, а не нарушением ритма. Если планируется жесткий контроль частоты желудочкового ритма сердца (ЧСС <80 в минуту в покое и <110 в минуту при умеренной физической нагрузке), необходимо провести суточное мониторирование ЭКГ, чтобы оценить наличие пауз и брадикардии. Если симптомы связаны с физической активностью, может быть выполнена проба с физической нагрузкой (рис. 10). Выбор средств, урежающих ритм, зависит от возраста, заболевания сердца и цели терапии (рис. 11). Если на фоне жесткого контроля частоты желудочкового ритма сохраняются симптомы, можно обсудить целесообразность лечения для контроля ритма сердца.

#### 4.3.4. Абляция или модификация атрио-вентрикулярного узлового проведения

Абляция атрио-вентрикулярного узла обеспечивает высокоэффективный контроль желудочкового ритма у больных с ФП. Полную поперечную блокаду вызывают за счет катетерной деструкции атрио-вентрикулярного узла или пучка Гиса с помощью радиочастотного тока. Абляция атрио-вентрикулярного узла – это паллиативное вмешательство, однако эффект его необратимый. Соответственно, вмешательство обосновано в тех случаях, когда оказались неэффективными лекарственные средства, урежающие ритм (в том числе комбинированная терапия), или попытки сохранения синусового ритма с помощью антиаритмической терапии и/или катетерной абляции области устьев легочных вен и левого предсердия. У таких больных абляция атрио-вентрикулярного узла улучшает качество жизни, в то время как смертность после вмешательства сопоставима с таковой в общей популяции. Выбор имплантируемого устройства (водители ритма сердца VVI–VVIR, DDD–DDDR, ресинхронизирующие имплантируемые устройства или имплантируемый

Таблица 43

#### Рекомендации по имплантации водителя ритма после абляции атрио-вентрикулярного узла

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
У больных с любым типом ФП, умеренно сниженной функцией ЛЖ (фракция выброса ≤45%) и не выраженными симптомами сердечной недостаточности (II функциональный класс по NYHA) после абляции атрио-вентрикулярного узла можно рассмотреть целесообразность имплантации ресинхронизирующего водителя ритма сердца.	IIb	C	
У больных с пароксизмальной ФП и нормальной функцией ЛЖ после абляции атрио-вентрикулярного узла можно рассмотреть целесообразность имплантации двухкамерного водителя ритма сердца с функцией переключения режима стимуляции (DDDR).	IIb	C	
У больных с персистирующей или постоянной ФП и нормальной функцией ЛЖ после абляции атрио-вентрикулярного узла можно рассмотреть целесообразность имплантации однокамерного водителя ритма сердца (VIR).	IIb	C	



Таблица 44

**Рекомендации по абляции атрио-вентрикулярного узла у больных с фибрилляцией предсердий**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Целесообразность абляции атрио-вентрикулярного узла для контроля ЧСС следует рассматривать, если частота желудочкового ритма не контролируется лекарственными средствами и не удается предупредить рецидивы ФП с помощью антиаритмических препаратов или последние вызывают серьезные побочные эффекты, а катетерная или хирургическая абляция ФП не показана, оказалась неэффективной или ее возможность отвергнута.	Ila	B	232,233
Абляция атрио-вентрикулярного узла возможна у больных с постоянной ФП и показаниями к ресинхронизации сердца (сердечная недостаточность III–IV функциональных классов по NYHA несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, фракция выброса ЛЖ $\leq 35\%$ , продолжительность комплекса QRS $\geq 130$ мс).	Ila	B	231, 234–236
Целесообразность абляции атрио-вентрикулярного узла следует рассматривать у больных, не ответивших на ресинхронизацию, у которых ФП не позволяет проводить эффективную бивентрикулярную стимуляцию, а амиодарон не эффективен или противопоказан.	Ila	C	
У пациентов с любой формой ФП, резко сниженной функцией ЛЖ (фракция выброса $\leq 35\%$ ) и тяжелой сердечной недостаточностью (III–IV функциональных классов по NYHA) после абляции атрио-вентрикулярного узла следует рассмотреть целесообразность бивентрикулярной стимуляции.	Ila	C	
Абляция атрио-вентрикулярного узла для контроля ЧСС может быть проведена, если предполагается тахикардиомиопатия и частота желудочкового ритма не контролируется лекарственными средствами, а прямая абляция ФП не показана, оказалась неэффективной или ее возможность отвергнута.	Ilb	C	
Целесообразность абляции атрио-вентрикулярного узла с последующей ресинхронизацией может быть рассмотрена у больных с постоянной ФП, фракцией выброса ЛЖ $\leq 35\%$ и сердечной недостаточностью I–II функциональных классов по NYHA на фоне оптимальной лекарственной терапии по контролю ЧСС, если медикаментозное лечение недостаточно эффективно или вызывают побочные реакции.	Ilb	C	
Не следует проводить катетерную абляцию атрио-вентрикулярного узла без предшествующих попыток медикаментозного лечения или катетерной абляции ФП для контроля ФП и/или частоты сокращений желудочков сердца у больных с ФП.	III	C	

Таблица 45

**Рекомендации по применению пероральных антиаритмических препаратов при кардиоверсии**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Краткосрочная (4 недели) антиаритмическая терапия после кардиоверсии может рассматриваться у отдельных больных, например, при риске развития осложнений терапии.	Ilb	B	237

кардиовертер-дефибриллятор) зависит от типа ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная формы), наличия и тяжести сердечно-сосудистого заболевания, фракции выброса ЛЖ и степени выраженности сердечной недостаточности. Разумно предположить, что больные со сниженной функцией ЛЖ после абляции атрио-вентрикулярного узла могут нуждаться в бивентрикулярной кардиостимуляции (ресинхронизирующей терапии), чтобы предупредить усугубление сократительной дисфункции ЛЖ (табл. 43 и 44). У пациентов без дисфункции ЛЖ целесообразность бивентрикулярной кардиостимуляции не определена. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о возможном благоприятном эффекте данного вмешательства [231], в то время как другие данные указывают на сопоставимую пользу стимуляции только правого желудочка и межжелудочковой перегородки.

**Модификация атрио-вентрикулярного узла**

Небольшие предварительные исследования показали, что катетерная радиочастотная модификация проводящих свойств атрио-вентрикулярного узла может уменьшить частоту сокращений желудочков сердца и выраженность симптомов ФП. Однако критерии успеха вмешательства не определены, а абляция атрио-вентрикулярного узла и имплантация водителя ритма представляются более эффективными методами лечения.

В связи с этим модификация атрио-вентрикулярного узла без имплантации постоянного водителя ритма проводится редко.

**4.3.5. Длительный контроль ритма сердца**

**4.3.5.1. Антиаритмические средства, используемые для удержания синусового ритма**

Основным доводом в пользу стратегии контроля ритма сердца является уменьшение симптомов ФП. Наоборот, при отсутствии симптомов (в том числе на фоне адекватного контроля ЧСС) больным обычно не следует назначать антиаритмические средства. Ниже перечислены основные принципы применения лекарственных средств для удержания синусового ритма при ФП:

- (1) Основанием для антиаритмической терапии является уменьшение симптомов ФП.
- (2) Эффективность антиаритмических средств, которые используют для контроля синусового ритма, небольшая.
- (3) Эффективная антиаритмическая терапия обычно приводит к урежению, а не к полному прекращению рецидивов ФП.
- (4) Если один антиаритмический препарат оказывается неэффективным, клинически приемлемый ответ может быть достигнут при помощи другого препарата.

Таблица 46

**Предполагаемые дозы и основные нежелательные эффекты антиаритмических препаратов**

Препараты	Доза	Основные противопоказания и меры предосторожности	Изменения на ЭКГ, являющиеся основанием для снижения дозы или отмены	Замедление атриовентрикулярного проведения
Амиодарон	В период насыщения от 600 мг до 1,8 г в день в 2-3 приема до достижения суммарной дозы 10 г. В поддерживающий период суточная доза 200-400 мг.	Применять осторожно в сочетании со средствами, удлиняющими QT, при сердечной недостаточности. Следует снизить дозы антагонистов витамина К и дигоксина/дигитоксина	Интервал QT >500 мс	Да
Дизопирамид	100-250 мг 3 раза в день	Противопоказан при систолической сердечной недостаточности. Применять осторожно в сочетании со средствами, удлиняющими QT	Интервал QT >500 мс	Нет
Дизтиламинопропионилэтоксикарбонил-аминофенотиазин (Этацин®)	100-200 (чаще 150) мг в сутки, трехкратный прием	Противопоказан при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка	Увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной	Да
Дронедарон	400 мг 2 раза в день	Противопоказан при постоянной форме ФП/трепетания предсердий, у больных с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности или ее наличием в анамнезе, при величине фракции выброса ЛЖ <40%, при терапии средствами, удлиняющими QT, мощными ингибиторами СYP 3A4, при клиренсе креатинина <30 мг/мл. Осторожность в сочетании с сердечными гликозидами (дозу дигитоксина/дигоксина следует снизить). Необходим контроль функции печени (повышения уровня печеночных ферментов в плазме крови) и легких в первые 6 месяцев применения. Часто отмечается повышение сывороточного креатинина на 0,1-0,2 мг/дл, которое не указывает на снижение функции почек.	Интервал QT >500 мс	Да
Лапаконитина гидробромид (Аллапинин®)	25-50 мг 3 раза в день	Противопоказан при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка	Увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной	Небольшое
Морацизина гидрохлорид (Морицизин, Этмозин®)	300-600 мг в сутки, трехкратный прием	Противопоказан при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка	Увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной	Да
Пропафенон Пропафенон SR	150-300 мг три раза в день 225-425 мг 2 раза в день	Противопоказан при ишемической болезни сердца, сниженной фракции выброса ЛЖ. Соблюдать осторожность при нарушении проводимости и нарушении функции почек	Увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной	Небольшое
d,l-Соталол	80-160 мг два раза в день	Противопоказан при выраженной гипертрофии ЛЖ, систолической сердечной недостаточности, удлинении QT, гипокалиемии, клиренсе креатинина <50 мг/мл. При умеренной дисфункции почек следует тщательно подбирать дозу	Интервал QT >500 мс	Сходный эффект с бета-блокаторами в больших дозах
Флекаинид Флекаинид XL	100-200 мг 2 раза в день 200 мг 1 раз в день	Противопоказан при клиренсе креатинина <50 мл/мин, ишемической болезни сердца, сниженной фракции выброса ЛЖ. Соблюдать осторожность при нарушении проводимости	Увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной	Нет

**Примечание:** Антиаритмические препараты перечислены в алфавитном порядке.

(5) Часто отмечаются аритмогенные или экстракардиальные побочные эффекты препаратов.

(6) Выбор антиаритмического препарата должен в первую очередь определяться безопасностью, а не эффективностью.

Антиаритмические препараты при ФП обычно назначаются длительно.

Однако в последнее время получены данные о том, что кратковременное (в течение 4 недель после кардиоверсии) использование антиаритмических препаратов

может уменьшить частоту или отсрочить развитие эпизодов персистирующей ФП, что может послужить основанием для сокращения длительности лечения. Так, в недавно опубликованном исследовании Flec-SL [237] 635 пациентов (средний возраст 64 года, 64% мужчины, 97% с сохранной фракцией выброса ЛЖ, 6% с ишемической болезнью сердца, средний диаметр левого предсердия 47 мм) были рандомизированы в следующие группы: (1) отсутствие антиаритмической терапии (n=81), (2) длительная терапия (n=263), (3) краткосрочная антиаритмическая терапия – до четырех недель после кардиоверсии (n=261). В исследовании проверялась гипотеза, что краткосрочная антиаритмическая терапия после кардиоверсии не уступает длительной медикаментозной терапии. Больные наблюдались в течение шести месяцев с помощью ежедневной телеметрической регистрации ЭКГ. Первичной конечной точкой была персистирующая ФП или смерть. Исследование показало, что краткосрочная терапия была эффективной, но несколько уступала длительной терапии; антиаритмический эффект краткосрочной терапии составлял 80% от эффекта длительной терапии через шесть месяцев после кардиоверсии. В одном из предыдущих исследований проводилось сравнение эпизодического и постоянного назначения амиодарона; комбинированная первичная конечная точка включала показатели эффективности и безопасности. В этом исследовании эпизодическое использование амиодарона не было так же эффективно, как постоянный прием амиодарона [238]. На основании результатов этого исследования и фармакокинетики амиодарона, особенно с учетом его длительного периода полувыведения, представляется, что амиодарон не подходит для краткосрочной антиаритмической терапии [239]. В целом имеющиеся данные дают основания полагать, что краткосрочная антиаритмическая терапия после кардиоверсии не должна быть обязательным вариантом лечения и не должна предусматривать назначение амиодарона, но она может быть полезна у пациентов с высоким риском развития побочных эффектов антиаритмических препаратов или у пациентов с нечастыми рецидивами ФП (табл. 45).

Ниже обсуждаются отдельные антиаритмические препараты, а их основные недостатки перечислены в таблице 46.

#### **Эффективность антиаритмических препаратов в профилактике рецидивов ФП**

Бета-адреноблокаторы малоэффективны в профилактике рецидивов ФП (исключением являются тиреотоксикоз и ФП, возникающая при физической нагрузке). В рандомизированном исследовании у 394 больных частота рецидивов ФП при лечении метопрололом составила 47,7%, а в контрольной группе – 59,9% (p=0,005). “Антиаритмический эффект” может также объясняться улучшением контроля ЧСС, на фоне которого рецидивы ФП становятся “немыми” (раздел 3.5).

По данным мета-анализа 44 рандомизированных контролируемых исследований по сравнению антиаритмических препаратов с плацебо или отсутствием лечения [240], быстро (дизопирамид, хинидин) или медленно (флекаинид, пропafenон) диссоциирующие блокаторы натриевых каналов, “чистые” блокаторы калиевых каналов (дофетилид), препараты, блокирующие калие-

вые каналы и бета-адренорецепторы (соталол), и блокаторы различных ионных каналов, обладающие антиадренергической активностью (амиодарон), снижали частоту рецидивов ФП. В целом вероятность удержания синусового ритма при применении антиаритмических средств увеличивается примерно в 2 раза [241]. Амиодарон по эффективности превосходил препараты I класса и соталол. Число пациентов, которых необходимо пролечить в течение 1 года (NNT), составило 2–9. Частота прекращения лечения из-за нежелательных эффектов была невысокой (1 из 9–27 пациентов). Все препараты, за исключением амиодарона и пропafenона, оказывали аритмогенное действие [240]. Число больных, которых необходимо пролечить, чтобы развился неблагоприятный эффект (NNH), составило 17–119. В большинство исследований включали пациентов без тяжелых сопутствующих заболеваний сердца. Хотя смертность во всех исследованиях была низкой (0–4,4%), лечение быстро диссоциирующими блокаторами натриевых каналов ассоциировалось с увеличением смертности (ОР 2,39; 95% ДИ 1,03–5,59; p=0,04; NNH = 109).

Флекаинид, пропafenон, соталол и амиодарон часто применяют в большинстве Европейских стран. Частота применения хинидина (первого зарегистрированного блокатора натриевых каналов) в последние годы снизилась, так как он вызывает удлинение интервала QT и увеличивает риск развития полиморфной желудочковой тахикардии типа tdp. Дизопирамид также назначают редко (исключением является ФП, связанная с увеличением тонууса блуждающего нерва). Сибензолин и гидрохинидин разрешены к применению только в нескольких странах Европы. Дронедарон – новый антиаритмический препарат, который специально разработан для лечения ФП. Он зарегистрирован во многих странах Европы, Северной Америки и других странах.

**Амиодарон** превосходит пропafenон и соталол по эффективности в профилактике рецидивов ФП. NNT составило 3 при применении амиодарона, 4 – флекаинида, 5 – дофетилида и пропafenона и 8 – соталола [240]. Амиодарон может быть с успехом использован у больных с частыми рецидивами ФП, возникающими несмотря на терапию другими антиаритмическими препаратами. В отличие от большинства других антиаритмических средств, его можно назначать пациентам с органическим заболеванием сердца, включая сердечную недостаточность [260]. Риск развития полиморфной желудочковой тахикардии типа tdp при лечении амиодароном ниже, чем при применении “чистых” блокаторов калиевых каналов, что возможно связано с блокадой различных ионных каналов. Однако при лечении амиодароном отмечали аритмогенный эффект [261], поэтому рекомендуется контролировать длительность интервала QT.

**Диэтиламинный аналог этмозина (морацизина) диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (Этапизин®)** – отечественный антиаритмический препарат фенотиазинового ряда, блокатор быстрых Na-каналов (IC класс по классификации E. M. Vaughan–Williams). Обладает также свойствами кальциевого блокатора [248,249]. Применяется для сохранения синусового ритма при пароксизмальной и персистирующей ФП. При приеме внутрь достигает максимума концентрации через 2,5–3 часа, длительность действия составляет около

6–9 часов, чем требует не менее, чем трехкратного в сутки приема препарата [250]. Эффективность этацизина при пароксизмальной и персистирующей ФП изучалась в основном в открытых не плацебо-контролируемых, иногда параллельных исследованиях. Так, в небольшом открытом исследовании с включением 28 пациентов с частыми пароксизмами ФП эффективность препарата составила 68% [251]. Этацин может быть использован для лечения пациентов без органического заболевания сердца и у больных с артериальной гипертензией без гипертрофии левого желудочка. Не должен назначаться при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка в связи с риском проаритмического действия. Обладает умеренным холинолитическим эффектом. Возможное проаритмическое действие: угнетение внутрипредсердного, атрио-вентрикулярного и внутрисердечного проведения возбуждения, желудочковые тахикардии, включая, фибрилляцию желудочков. Наиболее частые побочные действия – головокружение, головная боль, расстройства зрения [249,252].

**Дронедарон** – блокатор натриевых, калиевых и кальциевых каналов, обладающий неконкурентной антиадренергической активностью, относящийся к III классу антиаритмических препаратов.

Исследования ADONIS и EURIDIS [276] показали, что дронедарон обладает отчетливой антиаритмической эффективностью в отношении профилактики рецидивов ФП и ТП по сравнению с плацебо, увеличивая интервал времени до первого рецидива аритмии длительностью более 10 минут на 28% (исследование ADONIS) и 22% (исследование EURIDIS;  $p=0,002$  и  $p=0,01$ , соответственно). В тоже время эти исследования показали, что дронедарон обладает лишь умеренной антиаритмической эффективностью в отношении профилактики рецидивов ФП. Так, через 12 мес от начала приема дронедарона в дозе 800 мг/сут синусовый ритм сохранялся у 36–37% больных, а на фоне приема плацебо – у 25% больных ( $p<0,01$ ). Так же как соталол, пропafenон и флекаинид, по эффективности в профилактике рецидивов ФП дронедарон уступает амиодарону [263,277]. В двойном слепом рандомизированном исследовании DIONYSOS у 504 больных с персистирующей ФП дронедарон в дозе 400 мг 2 раза/сут был менее эффективен, чем амиодарон (600 мг/сут 28 сут, а затем 200 мг/сут по крайней мере 6 мес.), но реже вызывал нежелательные явления со стороны щитовидной железы, нервной системы, кожи и глаз.

Одновременно в исследованиях ADONIS и EURIDIS было отмечено, что по сравнению с плацебо дронедарон достоверно ( $p=0,01$ ) на 27% снижал суммарный риск смерти от любых причин и частоты госпитализаций. Учитывая этот факт, проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ATHENA [221]. В него было включено 4628 больных с пароксизмальной или персистирующей фибрилляцией или трепетания предсердий в сочетании с сердечно-сосудистыми факторами риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсульт или ТИА в анамнезе, увеличение левого предсердия более 5 см по данным эхокардиограммы или снижение фракции выброса ЛЖ  $<40\%$ ). Сопоставляли дронедарон

в дозе 400 мг 2 раза/сут и плацебо. Критериями не включения в исследование являлось наличие постоянной формы ФП, а также, учитывая результаты исследования ANDROMEDA [264], наличие хронической сердечной недостаточности IV функционального класса по NYHA, либо недавней декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Особенностью исследования ATHENA являлось то, что первичной конечной точкой, включавшая общую смертность и госпитализацию, обусловленную сердечно-сосудистыми причинами, не была нацелена на оценку эффективности дронедарона в плане профилактики рецидивов ФП.

Исследование ATHENA показало, что на фоне терапии дронедароном в течение в среднем 21 месяцев наблюдения отмечалось достоверное ( $p<0,001$ ) снижение ОР смерти от любых причин и частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистой причиной на 24%. Кроме того, выявлено снижение ОР смерти от сердечно-сосудистых причин на 29% ( $p=0,034$ ) и аритмической смерти на 45% ( $p<0,01$ ). При ретроспективном анализе результатов исследования ATHENA отмечалось достоверное снижение ОР развития инсульта на 34% ( $p=0,027$ ) и острых коронарных синдромов на 30% ( $p=0,03$ ).

В период участия в исследовании ATHENA у 473 больных установилась постоянная форма ФП. В этих случаях эффекты дронедарона были сходны с теми, которые наблюдались у остальных участников данного клинического исследования [278]. Возникла гипотеза о том, что дронедарон обладает положительными эффектами, не зависящими от его способности предупреждать рецидивы ФП, и что эти эффекты могут быть опосредованы снижением частоты ритма желудочков, снижением артериального давления, антиадренергическим действием и способностью предупреждать фибрилляцию желудочков.

Для оценки возникшей гипотезы у больных с постоянной формой ФП, имевших высокий риск развития инсульта, было начато двойное слепое плацебо контролируемое исследование PALLAS [8]. В течение 2-х лет в исследование планировалось включить 10800 больных, период наблюдения за которыми составил бы 1 год. Исследование PALLAS имело 2 комбинированные основные конечные точки: первая из них включала в себя сумму случаев инсульта, инфаркта миокарда, системных тромбоэмболий и сердечно-сосудистой смерти, вторая – все случаи смерти и внеплановых госпитализаций, обусловленных сердечно-сосудистыми причинами. Однако исследование PALLAS было досрочно остановлено после того, как в него было включено 3236 больных, средний период наблюдения за которыми составил 3,5 месяца. Причиной для досрочного прекращения исследования явилось увеличение частоты первой основной конечной точки с 1,2% на фоне приема плацебо до 2,6% среди больных, принимавших дронедарон (ОР 2,29;  $p=0,002$ ), а также частоты второй основной первичной конечной точки с 4,1% на фоне приема плацебо до 7,8% среди больных, принимавших дронедарон (ОР 1,97;  $p=0,001$ ). При этом достоверно увеличивался ОР развития клинических событий, являвшихся компонентами основных комбинированных конечных точек: частота внеплановых



госпитализаций, обусловленных сердечно-сосудистыми причинами (ОР 1,97;  $p=0,001$ ), госпитализаций, обусловленных сердечной недостаточностью (ОР 1,97;  $p=0,001$ ), общая смертность (ОР 1,81;  $p=0,05$ ), а также частота инсультов (ОР 2,32;  $p=0,02$ ). Одновременно было отмечено статистически значимое увеличение ОР возникновения нарушения функции печени на фоне приема дронедарона по сравнению с плацебо (3,8% и 1,7% соответственно;  $p<0,001$ ) [8]. Имеются и другие сообщения о гепатотоксических эффектах дронедарона, зарегистрированных в клинической практике [279].

Результаты исследования PALLAS во многом совпадают с результатами исследования ANDROMEDA [264]. Целью последнего было изучения возможности применения дронедарона для первичной профилактики внезапной сердечной смерти у больных с синусовым ритмом и тяжелой сердечной недостаточностью (III–IV функциональных классов по NYHA). Исследование было прекращено досрочно из-за увеличения смертности в группе дронедарона. Случаи смерти в группе дронедарона были в основном следствием нарастания сердечной недостаточности; признаков аритмогенного эффекта и увеличения частоты внезапной смерти не было выявлено.

С другой стороны, результаты исследования PALLAS находятся в полном противоречии с результатами исследования ATHENA. Причины этого несоответствия в настоящее время не ясны. Если стоять на позиции признания достоверности результатов, полученных в обоих исследованиях, то основная причина расхождений результатов будет заключаться в различиях контингентов больных, которые участвовали в этих двух исследованиях. Одним из таких явных различий является тот факт, что в исследовании ATHENA включались больные с пароксизмальной или персистирующей формой фибрилляции или трепетания предсердий, которым планировали восстановление синусового ритма, в то время как в исследовании PALLAS включали больных с постоянной формой фибрилляции или трепетания предсердий. По сравнению с исследованием ATHENA средний возраст больных, включенных в исследование PALLAS, был достоверно выше; большей была и доля больных с ишемической болезнью сердца. Кроме того, в исследовании PALLAS было значительно больше больных с клинически значимой хронической сердечной недостаточностью (54% и 21% соответственно), имевших систолическую дисфункцию ЛЖ с ФВ < 40% (21% и 12%, соответственно) и получавших сопутствующую терапию дигоксином (33% и 14% соответственно).

В тоже время, никаких других исследований антиаритмических препаратов при постоянной форме ФП/трепетания предсердий не проводилось, поэтому результаты исследования PALLAS нельзя сравнить с другими исследованиями.

Таким образом, результаты исследования PALLAS внесли определенные изменения в представления о возможности применения дронедарона у больных с ФП/трепетания предсердий. При этом данные изменения, изложенные в дополнениях к Рекомендациям Канадского сердечно-сосудистого общества 2012 г. [280]

и в дополнениях к Рекомендациям Европейского кардиологического общества 2012 г. [9], помимо многих общих позиций, существенно различаются между собой.

Рекомендации обоих обществ солидарны в том, что дронедарон не должен применяться у больных с постоянной формой ФП/трепетания предсердий, а также при наличии хронической сердечной недостаточности любой степени тяжести.

Различия заключаются в том, что с целью сохранения синусового ритма Канадские рекомендации ограничивают применение дронедарона только больными, не имеющими структурных заболеваний сердца с пароксизмальной и персистирующей формой ФП/трепетания предсердий.

В тоже время Европейские Рекомендации допускают применение дронедарона с целью сохранения синусового ритма у больных с пароксизмальной и персистирующей формой ФП/трепетания предсердий, имеющих ишемическую болезнь сердца и гипертрофию миокарда. При этом оговаривается, что в случаях возникновения рецидивов ФП, врач и пациент должны выбрать дальнейшую стратегию лечения: либо восстанавливать синусовый ритм, и в этом случае терапию дронедароном можно продолжить, либо сохранять ФП, которая при этом фактически становится персистирующей или постоянной, и в этом случае дронедарон следует отменить.

Таким образом, клиническое использование дронедарона требует внесения ряда изменений:

1. Дронедарон не может быть рекомендован для применения у больных с постоянной формой ФП/трепетания предсердий.
2. Дронедарон не может быть рекомендован в качестве препарата, используемого для урежения ЧСС у больных с ФП/трепетанием предсердий.
3. Дронедарон не может применяться у больных с ФП/трепетанием предсердий, имеющих в настоящее время либо имевших в анамнезе клинические проявления хронической сердечной недостаточности, а также имеющих систолическую дисфункцию левого желудочка со снижением фракции выброса ЛЖ < 40%.
4. Применение дронедарона должно быть ограничено пациентами с пароксизмальной и персистирующей ФП при наличии у них синусового ритма.
5. При возникновении рецидивов ФП/трепетания предсердий на фоне постоянного приема дронедарона, должен быть либо быстро восстановлен синусовый ритм, и тогда прием препарата может быть продолжен, либо дронедарон должен быть отменен в случае продолжающейся ФП.
6. Назначать дронедарон и контролировать его применение должен только специалист.
7. Дронедарон не следует назначать вместе с дабигатраном.
8. У пациентов, принимающих дигоксин, дронедарон должен применяться с осторожностью.
9. Дронедарон не следует назначать пациентам, имевшим нарушения функции печени и легких на фоне предшествующей терапии амиодароном.
10. В первые 6 месяцев приема дронедарона необходимо тщательное наблюдение за функциональным состоянием печени (с помощью мониторинга уровня печеночных ферментов в плазме крови) и легких.

Таблица 47

**Рекомендации по выбору антиаритмических препаратов для контроля синусового ритма**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Следующие антиаритмические препараты рекомендуется применять для контроля ритма у больных с ФП с учетом заболевания сердца, лежащего в основе аритмии:			
• Амiodарон	I	A	61, 240, 273, 221, 225, 240, 273, 61, 209, 240, 240, 275, 248–252, 242–247, 253–259
• Дронедарон	I	A	
• Пропафенон	I	A	
• d, l-соталол	I	A	
• Флекаинид	I	A	
• Диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (Этацизин®)	IIa	C	
• Лапаконитина гидробромид (Аллапинин®)	IIa	C	
• Морацизина гидрохлорид (Морицизин, Этмозин®)	IIb	C	
Амiodарон более эффективно удерживает синусовый ритм, чем соталол, пропафенон, флекаинид (по аналогии) или дронедарон (уровень доказательств А), однако из-за токсичности его обычно следует применять, если другие средства оказались неэффективными или противопоказаны (уровень доказательств С).	I	A/C	61, 240, 269, 271
У больных с тяжелой сердечной недостаточностью (III–IV функциональных классов по NYHA) или нестабильной сердечной недостаточностью II функционального класса по NYHA (декомпенсация в течение предыдущего месяца) амiodарон является препаратом выбора.	I	B	274
У больных без серьезного структурного заболевания сердца антиаритмическую терапию следует начинать с флекаинида, пропафенона, соталола или дронедарона	I	A	221, 225, 227, 273–275
У больных без серьезного структурного заболевания сердца для удержания синусового ритма следует рассмотреть целесообразность применения лапаконитина гидробромида (Аллапинина®) и диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина (Этацизина®) класс рекомендации IIa, уровень доказательств С), а также морацизина гидрохлорида (Морицизина, Этмозина®) (класс рекомендации IIb, уровень доказательств С)	IIa/ IIb	C/C	242, 252, 253–259
Дронедарон может применяться для сохранения синусового ритма у больных с рецидивирующей, преимущественно пароксизмальной формой ФП/трепетания предсердий в качестве умеренно эффективного антиаритмического препарата.	I	A	233, 235, 247
Бета-адреноблокаторы рекомендуется применять для профилактики адренергической ФП.	I	C	
Если один антиаритмический препарат не снижает частоту рецидивов ФП до клинически приемлемого уровня, следует рассмотреть целесообразность использования другого антиаритмического препарата.	IIa	C	
У пациентов с первым эпизодом ФП для контроля ритма сердца (и ЧСС) следует рассмотреть целесообразность применения бета-адреноблокаторов.	IIa	C	
Дронедарон не рекомендуется для применения у больных с постоянной формой ФП/трепетания предсердий	III	B	8
Дронедарон не рекомендуется у больных с ФП/трепетанием предсердий, имеющих в настоящее время либо имевших в анамнезе клинические проявления хронической сердечной недостаточности, а также имеющих систолическую дисфункцию ЛЖ со снижением ФВ <40%	III	B	8
Антиаритмические препараты не рекомендуется применять для удержания синусового ритма у больных с выраженной дисфункцией синусового или атрио-вентрикулярного узла, если им не имплантирован функционирующий постоянный водитель ритма сердца.	III	C	

**Ключевые положения**

- Контроль сердечного ритма с помощью антиаритмических препаратов или катетерной абляции показан для уменьшения симптомов, связанных с ФП.
- Антиаритмические препараты не должны назначаться для контроля ЧСС у больных с постоянной ФП, кроме случаев, когда соответствующие ритмурежающие препараты неэффективны.
- У некоторых пациентов ограничение длительности антиаритмической терапии до четырех недель после кардиоверсии может помочь улучшить безопасность.
- У каждого пациента выбор антиаритмического препарата должен определяться в первую очередь на основании предполагаемой безопасности. Это более важно, чем кажущаяся эффективность.
- Дронедарон можно назначать для сохранения синусового ритма при пароксизмальной или персистирующей ФП.

- Дронедарон не следует назначать пациентам с умеренной или тяжелой сердечной недостаточностью, и его применения следует избегать у больных с менее тяжелой сердечной недостаточностью, кроме случаев отсутствия подходящей альтернативы.
- Лапаконитина гидробромид (Аллапинин®)* — отечественный антиаритмический препарат, является блокатром быстрых Na-каналов (IC подкласс по классификации E. M. Vaughan–Williams) [241]. При приеме внутрь достигает максимума концентрации через 1–2 часа, длительность действия составляет около 8 часов, чем обусловлена необходимость не менее, чем трехкратного приема препарата в сутки [243,244]. В сравнительно немногочисленных нерандомизированных исследованиях при пароксизмальной ФП аллапинин оказался весьма эффективен. Так, в одном из небольших открытых сравнительных исследований [245] его эффективность составила 48% и оказалась более высокой, чем у амiodарона и соталола. Препарат может быть исполь-

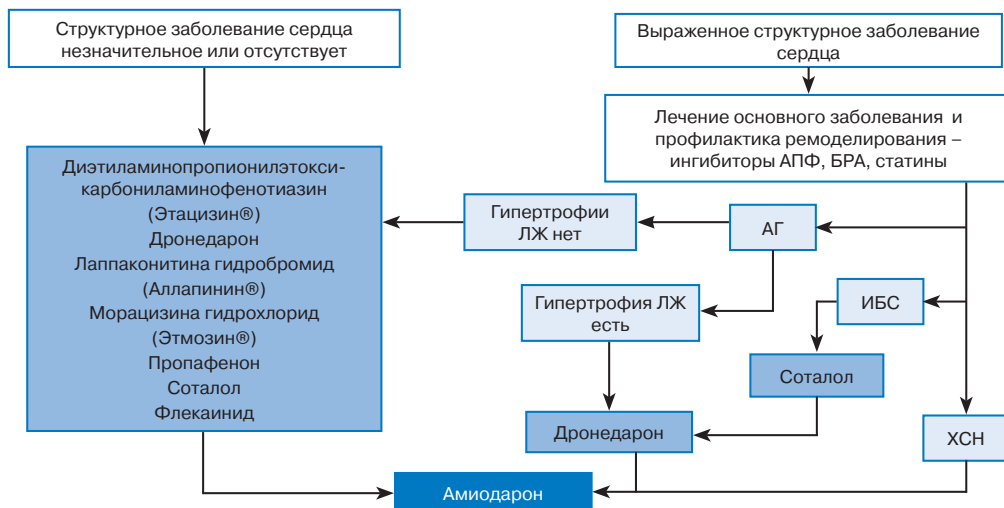


Рис. 12. Выбор антиаритмического препарата с учетом основного заболевания.

Примечание: Антиаритмические препараты в каждой рамке перечислены в алфавитном порядке.

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; БРА – блокатор ангиотензиновых рецепторов, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

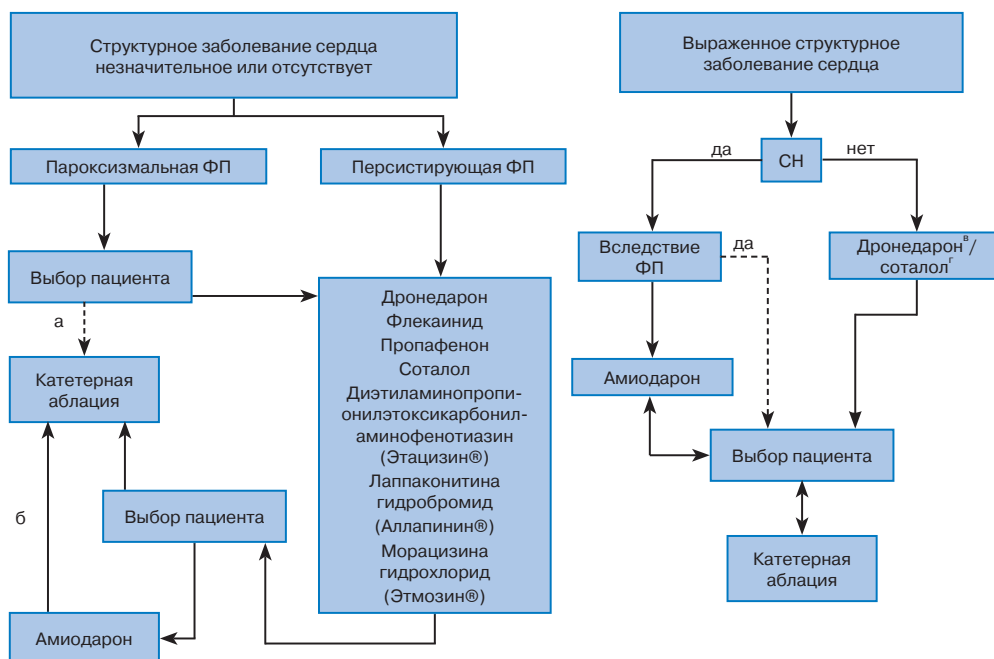


Рис. 13. Выбор антиаритмических препаратов и/или аблации левого предсердия для контроля ритма при ФП.

Примечание: <sup>а</sup> – обычно целесообразна изоляция легочных вен; <sup>б</sup> – может потребоваться более обширная аблация левого предсердия; в-необходимо соблюдать осторожность при ишемической болезни сердца; <sup>г</sup> – не рекомендуется при гипертрофии левого желудочка. Сердечная недостаточность вследствие ФП – тахикардиомиопатия.

Сокращение: СН – сердечная недостаточность.

зован для лечения пациентов без структурного заболевания сердца и у больных с артериальной гипертензией без выраженной (менее 14 мм) гипертрофии ЛЖ. Не должен назначаться при ишемической болезни сердца, клинически значимой хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии с выраженной гипертрофией ЛЖ (14 мм и более) в связи с риском проаритмического действия. Способен угнетать атрио-вентрикулярное

и внутрижелудочковое проведение возбуждения. Не влияет существенно на автоматизм синусового узла (обладает положительным хронотропным, возможно, адреностимулирующим действием), несколько замедляет сино-атриальное проведение. Как и некоторые другие препараты IC класса (флекаинид, пропafenон) может вызвать трансформацию ФП в трепетание предсердий с быстрым проведением возбуждения на желудочки.

Наиболее частые побочные действия — головокружение, головная боль, нарушение фиксации зрения [192,246,247].

**Морацизин гидрохлорид (Этмозин®)** — отечественный антиаритмический препарат, производное фенотиазина. В настоящее время не зарегистрирован в России. Блокатор быстрых Na-каналов (IC класс по классификации E. M. Vaughan-Williams) [243]. Может быть использован для сохранения синусового ритма при пароксизмальной и персистирующей ФП. По данным разных авторов при приеме внутрь достигает максимума концентрации через 1–2 часа, период полувыведения составляет 2,5–10 часов, что требует трехкратного в сутки приема препарата [192,250,254,255]. В подавляющем большинстве крупных плацебоконтролируемых и параллельных исследований с морацизином изучалась его эффективность при желудочковых аритмиях [256,257]. Сведения об использовании препарата при пароксизмальной и персистирующей ФП весьма ограничены. Известно, что морацизин по эффективности при ФП существенно уступает своему диэтиламиновому аналогу этацизину, однако в сравнении с последним обладает менее выраженным проаритмическим действием [258,259]. Морацизин может быть использован для профилактики рецидивов ФП у пациентов без органического заболевания сердца и у больных с артериальной гипертонией без гипертрофии ЛЖ. Не должен назначаться при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии с гипертрофией левого желудочка в связи с риском проаритмического действия. Не влияет существенно на автоматизм СУ. Возможное проаритмическое действие: угнетение АВ- и внутрижелудочкового проведения возбуждения, желудочковые тахикардии, включая, фибрилляцию желудочков. Наиболее частые побочные действия — диспептические явления, головокружение, головная боль, расстройство зрения [192, 246, 257].

**Пропафенон** предупреждает рецидивы ФП. Кроме того, он обладает слабыми бета-адреноблокирующими свойствами. Препарат безопасен у больных в без серьезного структурного заболевания сердца. По аналогии с флекаинидом, его не следует назначать пациентам с ишемической болезнью сердца или сниженной фракцией выброса ЛЖ. При лечении пропафеноном целесообразно соблюдать те же меры предосторожности, что и при применении флекаинида.

**Соталол** по эффективности в профилактике рецидивов ФП оказался сопоставимым с комбинацией хинидина и верапамила в фиксированных дозах [209], но уступал амиодарону. В исследовании SAFE-T эффективность соталола и амиодарона в профилактике приступов ФП была сопоставимой у больных с ишемической болезнью сердца ( $p=0,53$ ) [61]. Аритмогенное действие соталола связано с удлинением интервала QT [262] и/или брадикардией. Необходимо тщательное мониторирование длительности интервала QT [262] и патологических зубцов TU [261]. Если интервал QT увеличивается более 500 мс, следует отменить соталол или снизить его дозу. Риск аритмогенного действия повышен у женщин, пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ, тяжелой брадикардией, желудочковыми аритмиями, дисфункцией почек, гипокалиемией или гипомagneмией [60].

**Флекаинид** примерно вдвое увеличивает вероятность удержания синусового ритма. Его эффективность первоначально изучали при пароксизмальной ФП, однако препарат также можно применять для контроля синусового ритма после ЭКВ. Флекаинид безопасен у больных без серьезного структурного заболевания сердца, однако его не следует назначать пациентам с ишемической болезнью сердца или со сниженной фракцией выброса ЛЖ. Необходимо соблюдать осторожность при лечении флекаинидом у больных с нарушением внутрижелудочковой проводимости, особенно с блокадой левой ножки пучка Писа. После начала лечения этим препаратом рекомендуется мониторирование ЭКГ. Увеличение длительности интервала QRS по крайней мере на 25% по сравнению с исходным указывает на риск аритмогенного действия; в таких случаях следует снизить дозу или отменить препарат. При увеличении дозы флекаинида также необходимо мониторирование длительности интервала QRS. Рекомендуется сопутствующая блокада атрио-вентрикулярного узла (раздел 4.3.1), так как флекаинид и пропафенон могут вызвать трансформацию ФП в трепетание предсердий с быстрым проведением возбуждения на желудочки.

#### Выбор антиаритмических препаратов

Антиаритмическую терапию у больных с рецидивирующей ФП предпочтительно начинать с более безопасных (хотя возможно и менее эффективных) препаратов. В последующем при необходимости можно перейти на терапию более эффективными и менее безопасными антиаритмическими средствами (табл. 47). Пациентам, не страдающим серьезным сердечно-сосудистым заболеванием, можно назначать практически любые антиаритмические препараты, которые зарегистрированы для лечения ФП. У большинства пациентов с ФП на начальном этапе лечения применяют бета-адреноблокаторы для контроля ЧСС. Амиодарон целесообразно использовать при неэффективности других антиаритмических препаратов или наличии серьезного органического заболевания сердца.

**Больные с изолированной ФП.** Если заболевание сердца отсутствует или легко выражено, профилактику рецидивов ФП логично начинать с бета-адреноблокаторов, особенно когда аритмия четко связана с психическим или физическим напряжением (адренергическая ФП). Поскольку бета-адреноблокаторы менее эффективны у многих других больных с изолированной ФП, им обычно назначают флекаинид, пропафенон, лапаконитина гидробромид (Аллапинин®), диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (Этацин®), соталол или дронедазон. При невозможности использования или неэффективности этих лекарственных средств может быть назначен амиодарон.

**Больные с заболеванием сердца.** Выделяют различные патофизиологические варианты поражения сердца: гипертрофия, ишемия и застойная сердечная недостаточность (рис. 12). В каждом из этих случаев рекомендуется избегать применения определенных препаратов. В клинических исследованиях у больных с ФП и другими аритмиями продемонстрирована достаточно высокая токсичность флекаинида и пропафенона, которую связывали с аритмогенным действием и/или отрицательными инотропными эффектами. Соталол удлиняет ин-



Таблица 48

Рандомизированные исследования, в которых сравнивали катетерную абляцию и антиаритмическую терапию или отсутствие лечения у больных с фибрилляцией предсердий

Отсутствие ФП через 1 год	ААП	40%	37%	9%	4%	22%	23%	43%	16%	7,3%
Абляция		79%	87%	56%	74%	86%	89%	80%	66%	69,9%
Проведена абляция в группе ААП		Не указано	49% <sup>c</sup>	57%	77%	42%	63%	Не указано	59%с	79%
Повторная абляция		Не указано	12% <sup>b</sup>	Нет данных	26% для ФП и 6% для трепетания	6% для ФП и 3% для предсердной тахикардии	1,8±0,2, медиана 2 на пациента	Не указано	12,6% в течение 80 дней после первой процедуры <sup>1</sup>	19% в течение 90 дней после первой процедуры
Предшествующее применение ААП	ИЛВ+ЛП+КВП+ПП	ИЛВ	ИЛВ	ИЛВ+ ЛП± КВП	Круговая абляция ЛВ	Круговая абляция ЛВ + КВП	ИЛВ+ ЛП+ КТП	ИЛВ+ ЛП+ КТП	ИЛВ+ ЛП+ КТП+ ПП	Крио-ИЛВ+ЛП
Предшествующее применение ААП	≥1 <sup>a</sup>	Нет	Нет	≥2	≥1 (2,1±1,2)	≥2 (2±1)	≥1	≥1	≥1 (в среднем 1,3) <sup>h</sup>	≥1 <sup>b</sup>
Тип ФП	Пароксизмальная, персистирующая	В основном пароксизмальная	Пароксизмальная, персистирующая	Пароксизмальная, персистирующая	Персистирующая	Пароксизмальная	Пароксизмальная	Пароксизмальная, персистирующая	Пароксизмальная	Пароксизмальная
Возраст, лет	55±10 (абляция) 47±15 (ААП)	53±8 (абляция) 54±8 (ААП)	62±0 (абляция) 62±10 (ААП)	62±0 (абляция) 62±10 (ААП)	57±9	55±10 (абляция) 57±10 (ААП)	51±11	63±9 (абляция) 65±6 (ААП)	55,5 (абляция) 56,1 (ААП)	56,7 (абляция) 56,4 (ААП)
n	30	70	245	245	245	198	112	70	167	245
Источник	Online	285	Online	Online	Online	286	284	Online	222	Online
Исследование	Krittayaphong et al. 2003	Wazni et al. 2005 (RAAFT)	Stabile et al. 2005 (CACAF)d	Oral et al. 2006 <sup>e</sup>	Rappone et al. 2006 (APAF)	Jais et al. 2008 (исследование A4)	Forleo et al. 2008 <sup>f</sup>	Wilber et al. 2010 (Thermocool) <sup>g</sup>	Packer et al. 2010 (STOP-AF)	

**Примечания:**

- <sup>a</sup> – амиодарон не применялся, однако пациенты получили бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция и сердечные гликозиды помимо препаратов IA и IC классов;
- <sup>b</sup> – исключая амиодарон;
- <sup>c</sup> – через 1 год; не допускалось в течение 1 года наблюдения;
- <sup>d</sup> – все пациенты, которым проводилась абляция, получили антиаритмические препараты;
- <sup>e</sup> – пациенты контрольной группы получили амиодарон; при необходимости им могли быть выполнены две электрические кардиоверсии в течение первых 3 мес. Амиодарон отменяли, если через 3 мес сохранялся синусовый ритм;
- <sup>f</sup> – сахарный диабет 2 типа;
- <sup>g</sup> – наблюдение в течение 9 мес;
- <sup>h</sup> – пациентов, получавших амиодарон в течение предыдущих 6 мес, исключали;
- <sup>i</sup> – считали признаком неэффективности лечения;
- <sup>1</sup> – представлено на конференции Американской коллегии кардиологов в 2010 году;

**Сокращения:**

A4 – Atrial Fibrillation Ablation versus Antiarrhythmic Drugs; APAF – Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation study; CACAF – Catheter Ablation for the Cure of Atrial Fibrillation study; RAAFT 1 - Radiofrequency Ablation Atrial Fibrillation Trial; STOP-AF – Sustained Treatment Of Paroxysmal Atrial Fibrillation.  
 Online – доступно в интернете по адресу: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).  
 ААП – антиаритмические препараты; ИЛВ – изоляция легочных вен; КТП – кавотрикуспидальный перешеек; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие.

тервал QT и может вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа *tdp* у чувствительных пациентов, в том числе с выраженной гипертрофией ЛЖ и сердечной недостаточностью. Результаты исследований у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, показали относительную безопасность соталола при ишемической болезни сердца. У большинства больных с серьезными структурным заболеванием сердца, особенно сердечной недостаточностью и гипертрофией ЛЖ, в Европе было разрешено применение только амиодарона (в Северной Америке в таких случаях применяют также дофетилид). Высказываются сомнения в безопасности длительной терапии амиодароном у больных с сердечной недостаточностью III функционального класса по NYHA [268].

Первоначальные представления о возможности применения дронедарона у больных и ФП на фоне структурных заболеваний сердца (ишемическая болезнь сердца, гипертрофия миокарда, сердечная недостаточность), сложившиеся на основании результатов исследования ATHENA, в последующих исследованиях (PALLAS) своего подтверждения не нашли. Дронедарон может применяться для контроля синусового ритма у больных без структурных заболеваний сердца при невозможности использования других антиаритмических препаратов. При этом дронедарон должен назначаться под тщательным контролем ЭКГ, функции печени и легких. В случае возникновения рецидива ФП, дронедарон должен быть отменен. Дронедарон не может быть рекомендован для применения у больных с постоянной формой ФП/ТП; в качестве препарата, используемого для урежения ЧСС у больных с ФП/ТП; у больных, имеющих в настоящее время либо имевших в анамнезе клинические проявления хронической сердечной недостаточности; у больных с систолической дисфункцией левого желудочка со снижением ФВ <40%; у больных с ИБС. У пациентов, принимающих дигоксин, дронедарон следует применять с осторожностью.

**Больные с гипертрофией левого желудочка.** У больных с гипертрофией ЛЖ соталол чаще оказывает аритмогенное действие. Могут быть использованы флекаинид и пропafenон, однако существуют опасения относительно их аритмогенного действия, особенно у пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ (толщина стенки ЛЖ  $\geq 1,4$  см в соответствии с предыдущими рекомендациями) и сопутствующей ишемической болезнью сердца. Целесообразность применения амиодарона следует рассматривать, когда рецидивы ФП продолжают оказывать негативное влияние на качество жизни больных.

**Больные с ишемической болезнью сердца.** Пациентам с ишемической болезнью сердца не следует назначать флекаинид [270] или пропafenон. Препаратом первой линии является соталол. Амиодарон в таких случаях применяют на последнем этапе лечения, учитывая риск экстракардиальных побочных эффектов.

**Больные с сердечной недостаточностью.** Амиодарон является единственным доступным лекарственным средством, которое может безопасно применяться у пациентов с сердечной недостаточностью. Дронедарон противопоказан больным сердечной недостаточностью.

#### 4.3.5.2. Катетерная абляция левого предсердия

Целью разработки методов абляции было “излечение” от ФП определенной группы пациентов. Результа-

ты отдаленного наблюдения за такими больными свидетельствуют о том, что после радиочастотной абляции (РЧА) удается чаще добиться стабильного синусового ритма, чем на фоне антиаритмической терапии, хотя поздние рецидивы тоже нередки [281]. В большинство исследований были включены пациенты с симптомами пароксизмальной ФП и минимальными признаками структурного поражения сердца.

#### Показания

В целом катетерная абляция показана пациентам, у которых клинические симптомы сохраняются несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, включающую средства для контроля ЧСС и ритма сердца. При оценке целесообразности абляции следует принимать во внимание следующие обстоятельства:

- (1) функциональная (электрофизиологическая) и транспортная функция левого предсердия (тип ФП, размер левого предсердия, анамнез аритмии);
- (2) наличие и тяжесть основного заболевания сердца;
- (3) возможные альтернативы (антиаритмические средства, контроль ЧСС);
- (4) предпочтения больного.

Сложная процедура РЧА, которая может привести к тяжелым осложнениям, должна быть адекватно обоснована у конкретного пациента с ФП. Важное значение при выборе этого метода лечения имеет опыт врача, проводящего процедуру. В опубликованных исследованиях РЧА практически всегда проводилась высококвалифицированными специалистами, работающими в специализированных лечебных учреждениях, в то время как в обычной клинической практике она может выполняться менее квалифицированными врачами в учреждениях разного профиля.

Катетерную РЧА обычно проводят больным с пароксизмальной ФП, которая резистентна по крайней мере к одному антиаритмическому препарату. Подобная практика обосновывается результатами многочисленных рандомизированных исследований, проводившихся в одном центре, и многоцентровых проспективных исследований, в которых абляция приводила к улучшению контроля ритма сердца по сравнению с антиаритмическими средствами (табл. 48). При мета-анализе исследований, выполненных преимущественно на больных с пароксизмальной ФП, также было продемонстрировано явное преимущество катетерной абляции перед антиаритмической терапией [222,282–287]. Однако в большинство исследований с использованием метода РЧА включали пациентов, резистентных к антиаритмическим препаратам, а длительность наблюдения была относительно короткой, как правило, не превышая одного года после проведения процедуры. Важно подчеркнуть, что в высоко специализированных учреждениях, проводящих более 100 РЧ процедур в год при ФП [49], данный способ лечения может быть методом выбора при пароксизмальной ФП, неэффективности одного антиаритмического препарата и нормальных размерах ЛП по данным эхокардиографии.

Результаты исследований, в которых напрямую сопоставляли антиаритмические средства или катетерную РЧА в качестве методов первой линии у пациентов с пароксизмальной ФП, ограничены [285], однако имеющиеся данные указывают на более высокую эффективность

аблации [289]. Учитывая высокую вероятность контроля ритма сердца с помощью катетерной аблации у больных с пароксизмальной ФП и минимальными признаками поражения сердца, а также относительную безопасность этого метода (если процедура выполняется опытным специалистом), аблация может рассматриваться как метод лечения первого ряда у некоторых больных (рис. 13).

У больных с персистирующей или длительно существующей персистирующей ФП, не страдающих серьезным структурным заболеванием сердца, стратегия лечения и соотношение пользы и риска катетерной РЧА окончательно не установлены. Таким пациентам может потребоваться расширенная (линейная) или повторная РЧА. Возможность этого вмешательства следует обсуждать только при неэффективности антиаритмических препаратов.

Поскольку амиодарон достаточно часто дает серьезные побочные эффекты, особенно при длительном лечении, рационально рассматривать катетерную РЧА в качестве альтернативы приему амиодарона у больных молодого возраста.

У пациентов с симптомами пароксизмальной и персистирующей ФП и серьезными органическим заболеванием сердца перед РЧА рекомендуется проводить антиаритмическую терапию. В таких случаях добиться эффективной РЧА сложнее. Основанием для вмешательства должны быть выраженные симптомы, связанные с аритмией. Результаты аблации при персистирующей и длительно существующей персистирующей ФП были не совсем однозначными, но обнадеживающими, однако в таких случаях часто приходится предпринимать несколько процедур РЧА. Эти вмешательства технически сложные и ассоциируются с более высоким риском осложнений, чем радиочастотная изоляция легочных вен. Вопрос о том, следует ли назначать амиодарон или проводить катетерную аблацию при неэффективности менее токсичных антиаритмических препаратов, следует решать индивидуально. При этом следует учитывать возраст пациента, тип и тяжесть поражения сердца, размер левого предсердия, сопутствующие заболевания и предпочтения больного. Имеются данные в пользу первичной аблации у пациентов с ФП и сопутствующими заболеваниями; например, у больных с сердечной недостаточностью. У такой группы пациентов после РЧА было отмечено повышение фракции выбора ЛЖ и толерантности к физической нагрузке [219,220]. При бессимптомном течении ФП польза РЧА не установлена.

В рандомизированном исследовании MANTRA-PAF [288] сравнивали катетерную аблацию ФП и антиаритмическую терапию в качестве средства контроля ритма первой линии у 294 пациентов. При наблюдении в течение 24 месяцев любые проявления и симптомы ФП отсутствовали у достоверно большего числа пациентов в группе аблации. Качество жизни через 12 и 24 месяца было достоверно лучше в группе аблации. Тем не менее, число эпизодов ФП достоверно не различалось в обеих группах. Аналогичная информация была получена в исследовании RAAFT II [289].

Эти данные дополнительно подтверждают рекомендацию о целесообразности рекомендовать катетерную аблацию в качестве средства контроля ритма первой

линии при ФП у отдельных больных, т. е. у лиц с пароксизмальной ФП и низким риском осложнений процедуры, которые выбрали интервенционное лечение [289]. Другие сообщения также подтверждают — хотя и, как правило, в одноцентровых, нерандомизированных исследованиях, что катетерная аблация эффективнее антиаритмической медикаментозной терапии для сохранения синусового ритма у больных с ФП, в основном у пациентов без выраженных структурных изменений сердца, с небольшим количеством баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и пароксизмальной ФП. Все эти данные подтверждают формулировку в рекомендациях, что катетерная аблация при ФП более эффективна, чем антиаритмическая медикаментозная терапия, для сохранения синусового ритма.

В рандомизированном исследовании FAST сравнивали результаты катетерной и хирургической аблации в относительно небольшой популяции пациентов. Хирургическая аблация обеспечивала более эффективное сохранение синусового ритма. Однако частота осложнений после хирургической аблации была достоверно выше по сравнению с катетерной аблацией [290]. Другое недавнее исследование показало, что хирургическая аблация ФП характеризуется техническими трудностями, особенно в отношении трансмуральных линий [291].

Несмотря на то, что катетерная аблация более эффективна, чем антиаритмическая терапия, в сохранении синусового ритма, число рецидивов ФП при длительном наблюдении, по-видимому, существенное. В нескольких недавних сообщениях показано, что поздние рецидивы ФП возникают часто, даже у подходящих пациентов с “изолированной” или “почти изолированной” ФП после катетерной аблации в центрах с большим опытом выполнения данной процедуры [292–294]. Ранний рецидив ФП после аблации, как оказалось, является наиболее важным прогностическим фактором для таких поздних рецидивов [295–298]. Это указывает на то, что персистенция раннего рецидива встречается гораздо чаще, чем истинный поздний рецидив ФП. Тем не менее, низкая частота рецидивов, которая может быть связана с прогрессированием ремоделирования предсердий, продолжает вносить вклад в существенную частоту отдаленных рецидивов [299]. Практически все исследования катетерной аблации при ФП основаны на изоляции легочных вен в качестве цели процедуры. Необходимость полной изоляции легочных вен для достижения терапевтического эффекта в настоящее время продолжает изучаться.

**Катетерная аблация у больных с сердечной недостаточностью.** ФП при сопутствующей сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка по-прежнему остается сложной проблемой, если необходима терапия для контроля ритма сердца. В пересмотренных рекомендациях по антиаритмической медикаментозной терапии амиодарон оставлен единственным доступным в этой ситуации антиаритмическим препаратом (рис. 12,13). У многих пациентов на фоне такого лечения симптомы отсутствуют или слабо выражены (I или II класс по EHRA), особенно при хорошем контроле сердечной недостаточности и частоты сердечных сокращений. У пациентов, страдающих от рецидивов ФП с симптомами на фоне приема амиодарона, ка-

тетерная абляция остается единственным вариантом усиления терапии для контроля ритма. На эту группу пациентов распространяются те же основные принципы контроля ритма, в частности, что антиаритмическая терапия показана для уменьшения симптомов, связанных с ФП (II–IV класс по EHRA), а терапия пероральными антикоагулянтами должна быть продолжена, поскольку аритмия, скорее всего, будет рецидивировать. Следует подчеркнуть, что у пациентов с сердечной недостаточностью вероятность сохранения синусового ритма после катетерной абляции ниже, а риски, связанные с процедурой, могут быть выше. Кроме того, правильная оценка симптомов, связанных с ФП, может быть затруднена в связи со схожими симптомами сердечной недостаточности, что подчеркивает необходимость индивидуального и информированного решения о проведении катетерной абляции у больных с сердечной недостаточностью. У отдельных пациентов с сердечной недостаточностью катетерная абляция ФП, выполненная в опытных центрах, может привести к улучшению функции левого желудочка. Эти рекомендации приведены на рис. 13.

Учитывая результаты рандомизированных исследований катетерной абляции ФП в сравнении с медикаментозной антиаритмической терапией и последние публикации результатов рандомизированных и нерандомизированных исследований [288,289,300,301], целесообразно присвоить этой рекомендации класс I, при условии, что абляцию выполняет квалифицированный специалист. Это согласуется с обновлением от ACCF/AHA и HRS 2011 г. и консенсусом экспертов 2012 г. по катетерной и хирургической абляции в соавторстве с EHRA [302,303]. У пациентов с пароксизмальной ФП, сопровождающейся выраженными симптомами, и низким уровнем риска для катетерной абляции, следует рассмотреть возможность первичной катетерной абляции [288,301,304]. Вместе с тем, эти рекомендации ограничены: (1) опытными центрами/исследователями; (2) соответствующим отбором пациентов; (3) тщательной оценкой других вариантов лечения и (4) предпочтениями пациента. Для пациентов с длительной персистирующей ФП, рефрактерной к антиаритмическим препаратам, рекомендации остаются неизменными. В настоящее время нет данных, позволяющих рекомендовать катетерную абляцию ФП у бессимптомных пациентов.

#### **Обследование больных перед РЧА**

Перед РЧА всем пациентам следует провести регистрацию ЭКГ в 12 отведениях и/или холтеровское мониторирование, а также эхокардиографию для исключения структурного заболевания сердца. Дополнительные методы исследования, такие как магнитно-резонансная и компьютерная томография, позволяют изучить трехмерную геометрию предсердий и количественно оценить степень фиброза предсердий. Чтобы снизить риск тромбоэмболических осложнений во время абляции, следует исключить тромбоз левого предсердия (чаще всего в ушке). После исключения тромбоза левого предсердия при чреспищеводной эхокардиографии до процедуры абляции (рекомендуемое время  $\leq 48$  ч) следует проводить адекватную антикоагулянтную терапию, чтобы не допустить образования тромба.

#### **Устранение триггерной активности путем радиочастотной изоляции легочных вен**

Изучение роли очаговой активности в области устьев легочных вен в развитии эпизодов ФП послужило основой для разработки метода электрической изоляции этих триггеров от окружающей стенки левого предсердия методом РЧА. Для выполнения данной процедуры в устья легочных вен вводят циркулярный картирующий катетер, а с помощью, так называемого холододового абляционного электрода производится сегментарная абляция в области устьев легочных вен. Характерный потенциал в легочных венах определяется также при наличии синусового ритма, поэтому процедура абляции может быть выполнена при отсутствии триггерной активности. Сегментарную абляцию волокон, соединяющих левое предсердие и легочные вены, производят вблизи устьев легочных вен, что повышает риск развития их стеноза и/или окклюзии. Причинами рецидивов ФП, могут быть как восстановление проведения возбуждения между предсердием и легочными венами, так и очаги триггерной активности в области устьев легочных вен, в случае их более дистальной радиочастотной изоляции.

#### **Линейная радиочастотная изоляция легочных вен и циркулярная абляция легочных вен**

Чтобы сделать процедуру безопасной и снизить риск стеноза легочных вен, было предложено проводить абляцию в области предсердия, вокруг одной или обеих легочных вен. Ранее было показано, что вестибуль или антральная часть левого предсердия вокруг легочных вен может быть субстратом для поддержания ФП. В настоящее время убедительно доказано, что легочные вены и антрум имеют ключевое значение для сохранения ФП, поэтому выделение “триггера” и “субстрата” не позволяет адекватно объяснить роль легочных вен. После изоляции легочных вен у 54% пациентов не возникают стойкие эпизоды ФП. Это свидетельствует о том, что у значительной части больных с пароксизмальной ФП легочные вены являются субстратом для сохранения ФП.

Циркулярная РЧА легочных вен – чисто анатомический подход, который не предполагает оценку нарушения электрической связи легочных вен с левым предсердием. Регистрация электрической активности муфт легочных вен как правило не проводится, поэтому достаточна пункция межпредсердной перегородки и введение одного картирующего-абляционного электрода. При использовании данного метода до 45% периметра легочной вены электрически не изолируется, проведение между легочной веной и левым предсердием полностью не блокируется, а легочная вена сохраняет потенциальную аритмогенность. Кроме того, после такой РЧА чаще встречаются предсердные или эктопические аритмии по механизму re-entry. Недавно было показано, что неполная электрическая изоляция легочных вен позволяет предсказать формирование послеоперационных предсердных тахикардий. Данные проведенных исследований служат основанием для проведения полной электрической изоляции легочных вен, даже при условии проведения антральной или линейной РЧА в левом предсердии.



Таблица 49

**Осложнения катетерной абляции фибрилляции предсердий**

Тип	Типичные симптомы	Частота	Методы лечения и исходы	Как снизить риск?
Тромбоземболии ТИА Инсульт	Неврологи-ческий дефицит, зависящий от локализации поражения	0,93% 0,2% (0,6%) 0,3% (0,28%)	Обсудить возможность лизиса	Использовать катетер с промываемым кончиком. Контролировать АВС каждые 30 мин и корректировать путем в/в введения гепарина
Стеноз/окклюзия легочной вены	Кашель, одышка при нагрузке, пневмония, кровохарканье	В зависимости от места абляции по отношению к устью легочной вены. До 10% при фокальной абляции легочной вены, <5% при сегментарной абляции	Дилатация/реканализация легочной вены и имплантация стента. Часто развивается рестеноз стента	Избегать абляции внутри легочной вены
Образование предсердно-пищеводного свища	Необъяснимая лихорадка, дисфагия, судороги	<1%	Немедленная операция	Избегать повреждения задней стенки левого предсердия
Тампонада В остром периоде Поздняя (через несколько дней)	Гипотония, остановка сердца	0,8% до 6% Не известна	Немедленный перикардиоцентез	Избегать механического повреждения во время пункции перегородки и чрезмерного надавливания
Повреждение диафрагмального нерва (в основном справа)	Паралич диафрагмы с одышкой при нагрузке и в покое	Может быть преходящим	Выжидание	Установить локализацию повреждения диафрагмального нерва по отношению к устью легочной вены путем стимуляции. Избегать растяжения устья легочной вены (в основном при использовании баллонного катетера)
Повреждение пищевода	Кишечные симптомы (вздутие и т.д.)	Может быть преходящим. Развивается через несколько часов или дней после вмешательства. 1% у 367 пациентов	При необходимости дилатация привратника, введение ботулина	Не известны
Артериовенозная фистула	Боль в месте пункции	0,43%	Компрессия. Хирургическое вмешательство требуется редко	Осторожно выполнять пункцию
Формирование аневризмы	Боль в месте пункции	0,5-0,53%	Выжидание. Введение тромбина	Осторожно выполнять пункцию
Лучевое повреждение	Боль и покраснение в месте облучения	Развивается в отдаленном периоде. Острое поражение отмечается очень редко	Лечение как при ожогах	Избегать излишнего облучения и использовать технику ALARA. Применение 3D картирования и пульс-флюороскопии. Выбор оптимальной длительности флюороскопии
Повреждение митрального клапана	Образование избыточной рубцовой ткани после абляции ткани клапана	Очень редко	Осторожное удаление катетера. Хирургическое вмешательство	Определение анатомии левого предсердия/легочной вены в 3D режиме. Мониторирование сигналов при манипуляции катетером
Острое поражение коронарной артерии	Боль в груди, подъем сегмента ST, гипотония	Очень редко. У 1 из 356 пациентов	Стандартное чрескожное вмешательство по поводу острой коронарной окклюзии	Избегать чрезмерного воздействия разряда на коронарные артерии. По возможности избегать абляции интракоронарного синуса
Воздушная эмболия	Острая ишемия, гипотония, атрио-вентрикулярная блокада, остановка сердца		Аспирация воздуха, наблюдение и выжидание, стимуляция, при необходимости сердечно-легочная реанимация	Тщательная аспирация всех проводников. Постоянное положительное давление в области трансспетального проводника
Гематома в месте пункции	Боль, опухание, изменение цвета кожи	Часто	Компрессия. В редких случаях оперативное вмешательств. Удаление проводника после нормализации АВС	Осторожная компрессия. Удаление проводника после нормализации АВС
Смертность	0,05-0,7%			

**Сокращения:** АВС – активированное время свертывания крови, ALARA = как можно ниже.

**Критерии эффективности радиочастотной изоляции легочных вен**

По мнению экспертов, методы абляции, предполагающие радиочастотную изоляцию легочных вен и/или устья легочных вен, являются основой большинства подобных вмешательств. Целью процедуры должна быть полная электрическая изоляция легочных вен [49]. Общепринятым критерием успеха вмешательства считают полную электрическую изоляцию всех легочных вен. Дополнительным обоснованием целесообразности

изоляции легочных вен служат исследования, в которых изучались рецидивы ФП после абляции. Было установлено, что они развиваются в случае восстановления проведения между предсердием и легочной веной. Эффективность повторной изоляции легочных вен в ближайшем и более отдаленном периоде достигала 90% у определенной группы пациентов с ФП.

Несмотря на устранение триггеров ФП, большинство пациентов с персистирующей или длительно существующей персистирующей ФП может потребоваться

дополнительная модификация субстрата. Концептуальной основой этого подхода является теория множественных мелких волн re-entry (раздел 2.2.2). Данной группе пациентов проводят линейную РЧА абляцию, чтобы предупредить появление зон циркуляции возбуждения (макро-re-entry). Изучались различные конфигурации линейной РЧА в левом предсердии, однако выбор соответствующей линии РЧА у конкретного пациента остается трудной задачей. Чтобы добиться полной блокады проведения, линейная абляция должна быть трансмуральной, однако обеспечить подобный трансмуральный эффект радиочастотного воздействия довольно сложно.

#### **Альтернативные методы абляции при ФП**

Чтобы преодолеть ограничения последовательной абляции и избежать риска неполной изоляции легочных вен или участков левого предсердия, разработаны устройства, позволяющие изолировать легочные вены с помощью одного (или нескольких) воздействий. Возможность применения данных устройств изучалось преимущественно у больных с пароксизмальной ФП, не страдающих органическим заболеванием сердца или выраженной дилатацией левого предсердия. Для данных вмешательств в основном используются радиочастотные волны, хотя существуют и альтернативные источники энергии, такие как криотермия, ультразвук и лазерное излучение. Рандомизированные исследования до настоящего времени не проводились, что не позволяет судить о преимуществах этих методов перед стандартной последовательной РЧА. Учитывая возможность чрезмерного повреждения окружающих тканей, например, формирования свища между предсердием и пищеводом, необходимо доказать, что новые устройства являются простыми в клиническом применении и безопасными.

#### **Альтернативные методы модификации субстрата**

Предпринимались попытки абляции предсердной ткани, генерирующей сложные фракционированные электрограммы, без изоляции легочных вен. Хотя результаты, полученные в отдельных центрах, оказались обнадеживающими, в проспективных рандомизированных исследованиях эффективность вмешательства не была подтверждена. Интересно отметить, что рецидивы аритмии после подобных процедур связаны в основном с активностью легочных вен. Некоторые авторы проводили радиочастотную абляцию ганглионарных сплетений в дополнение к радиочастотной изоляции легочных вен. Данная методика не имеет преимуществ по сравнению с изолированной абляцией ганглионарных сплетений.

#### **Осложнения**

Несмотря на эффективность, катетерная абляция при ФП сопровождается различными осложнениями (табл. 49) [282,305–306]. Наиболее серьезными считают осложнения, которые приводят к необратимым изменениям или смерти, требуют вмешательства или госпитализации (или увеличения ее длительности). Следует отметить возможность более редких осложнений с серьезными последствиями, особенно если вместо РЧА используются другие источники энергии.

Согласно результатам пилотного исследования абляции при ФП в рамках Европейской научно-иссле-

довательской программы (EURObservational Research Programme), в котором были изучены результаты более чем 1000 абляций, выполненных в крупных центрах Европы, частота тяжелых острых осложнений оказалась следующей: 0,6% для инсульта, 1,3% для тампонады, 1,3% для периферических сосудистых осложнений, и около 2% для перикардита [305]. Аналогичные показатели были зарегистрированы в крупном абляционном центре США во Всемирном исследовании ФП (Worldwide AF Survey) [307,308]. Поскольку вся эта информация поступает из добровольных регистров и имеет тенденцию к систематической ошибке в связи с включением в основном опытных центров, истинная частота осложнений может быть выше. В самом последнем анализе медицинской базы данных, включающей 4156 пациентов, которым была выполнена первая абляция в 2005–2008 гг., частота осложнений составила 5%, а частота госпитализаций от всех причин в первый год после катетерной абляции – 38,5% [309]. Более того, некоторые сообщения дают основания полагать, что катетерная абляция может быть причиной “немых” ишемических инсультов, которые диагностируются с помощью магнитно-резонансной томографии головного мозга [310–312].

По данным ряда исследований, частота “немых” ишемических инсультов значительно варьирует при различных техниках абляции и составляет от 4% до 35% [310,311,313]. Причины этих различий до конца не ясны, но, по-видимому, они увеличиваются за счет использования специальных абляционных технологий. Хотя клиническое значение “немых” ишемических инсультов остается неясным, эти риски необходимо тщательно рассматривать при выборе инструмента или технологии абляции. Существует явная необходимость в разработке более безопасных технологий абляции ФП [307,313]. Данные ряда одноцентровых исследований показывают, что пациенты мужского пола с низким риском развития инсульта (число баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0 или 1) реже страдают от таких осложнений, чем больные пожилого возраста, женского пола и имеющие высокий риск развития инсульта [307].

Потребуется несколько лет до получения результатов крупных исследований контроля ритма с помощью абляции [314,315]. До этого времени необходимо тщательно соотносить риск, связанный с абляцией ФП, и пользу от уменьшения симптомов у каждого отдельного пациента.

#### **Ведение больных после РЧА устьев легочных и/или левого предсердия**

После проведения РЧА больные должны наблюдаться совместно кардиологом и врачом-электрофизиологом в центрах, где эта процедура была выполнена.

**Антикоагулянтная терапия.** Существует общее мнение, что пероральные антикоагулянты полезны для предотвращения тромбоэмболических осложнений до и после абляции [316]. Это относится как к пациентам, которые имеют показания для длительной терапии пероральными антикоагулянтами, так и к пациентам без факторов риска развития инсульта, подчеркивая тот факт, что абляция некоторым образом увеличивает риск инсульта в периоперационном периоде.

Таблица 50

Рекомендации по катетерной абляции левого предсердия

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Катетерная абляция трепетания предсердия рекомендуется в рамках процедуры абляции ФП, если трепетание было выявлено до абляции или появилось во время абляции ФП.	I	B	49
Катетерная абляция рекомендуется пациентам с симптомными рецидивами ФП на фоне антиаритмической медикаментозной терапии (амиодарон, дронадарон, флекаинид, пропafenон, соталол), которые предпочитают в дальнейшем контроль сердечного ритма, при условии выполнения ее в опытном центре (проводящем более 100 операций в год) квалифицированным электрофизиологом, который надлежащим образом обучен.	I	A	222, 282, 284, 329-334
Возможность абляции следует рассмотреть при симптомной персистирующей ФП, рефрактерной к антиаритмической терапии, включая амиодарон.	IIa	A	49, 61, 335-338
После абляции в качестве “моста” перед возобновлением терапии пероральными антикоагулянтами (которую следует продолжать как минимум 3 мес) следует рассмотреть целесообразность использования лечебных доз гепарина (низкомолекулярного подкожно или нефракционированного в/в). При оценке целесообразности последующего использования антикоагулянтов следует учитывать наличие факторов риска инсульта у конкретного больного.	IIa	C	
Продолжение антикоагулянтной терапии рекомендуется больным с 1 “большим” фактором риска или ≥2 “клинически значимыми не большими” факторами риска (сумма баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2).	IIa	B	339
Целесообразность катетерной абляции у больных с симптомной пароксизмальной ФП и умеренно увеличенным размером ЛП или сердечной недостаточностью можно рассматривать в случаях, когда антиаритмическая терапия, включая амиодарон, не способны контролировать симптомы	IIb	A	219, 220, 335-338, 340-349
У больных с симптомной пароксизмальной ФП, не страдающих серьезным заболванием сердца, целесообразность катетерной абляции перед началом антиаритмической терапии можно рассматривать в случаях, когда симптомы сохраняются несмотря на адекватный контроль ЧСС	IIb	B	282
Целесообразность катетерной абляции можно рассмотреть у пациентов с длительной симптомной персистирующей ФП, рефрактерной к антиаритмическим препаратам, включая амиодарон.	IIb	C	
Катетерная абляция при ФП должна быть направлена на изоляцию легочных вен.	IIa	A	306, 308, 350, 351
Катетерная абляция при ФП должна рассматриваться в качестве вмешательства первой линии у отдельных пациентов с симптомной пароксизмальной ФП в качестве альтернативы антиаритмической медикаментозной терапии, с учетом выбора пациента, соотношения пользы и риска.	IIa	B	288-289
Если планируется катетерная абляция при ФП, следует рассмотреть продолжение применения пероральных антикоагулянтов (антагонистов витамина К) во время процедуры, поддерживая МНО на уровне 2,0.	IIa	B	306, 317-320
Если ФП рецидивирует в течение первых 6 недель после катетерной абляции, следует придерживаться выжидательной тактики.	IIa	B	352

С момента публикации Рекомендаций по диагностике и лечению ФП 2010 г. было получено несколько сообщений, которые позволяют предположить, что катетерная абляция при ФП может быть выполнена с меньшим количеством осложнений при продолжении терапии пероральными антикоагулянтами (обычно антагонистами витамина К с МНО 2,0–3,0) [317–320], включая одно сообщение об исходе обусловленной абляцией тампонаде сердца у пациентов, получавших и не получавших постоянную антикоагулянтную терапию во время процедуры [321]. В этих публикациях сделан вывод о том, что непрерывная терапия пероральными антикоагулянтами является безопасной во время абляции, что соответствует предыдущим рекомендациям по реваскуляризации миокарда [136,322]. В последнем консенсусе (HRS/EHRA/APHRS) по абляции при ФП также рекомендуется продолжение терапии пероральными антикоагулянтами в качестве альтернативы терапии “моста” с использованием гепарина у больных, принимавших антагонисты витамина К до катетерной абляции [303]. Опыт применения новых пероральных

антикоагулянтов ограничен. Первоначальные сообщения, хотя и с использованием нестандартных протоколов для назначения новых пероральных антикоагулянтов до и после абляции, показывают, что риск инсульта может слегка увеличиваться. Этот результат является неожиданным в свете воздействия новых пероральных антикоагулянтов при профилактике инсульта при ФП в целом [322]. Хотя точный относительный риск непрерывного применения новых пероральных антикоагулянтов в период абляции неизвестен, существует известный риск кровотечений при переводе пациента на другие антикоагулянты [146,303]. При отмене пероральных антикоагулянтов перед абляцией представляется разумным начать использование новых пероральных антикоагулянтов вскоре после проведения абляции. Такой подход также позволит избежать использования “моста” с использованием гепарина.

В настоящее время мы рекомендуем проводить катетерную абляцию ФП у пациентов, получающих антагонисты витамина К, без отмены антикоагулянтов. При этом низкий уровень антикоагуляции (МНО от 2

до 2,5) должен сохраняться в течение всей процедуры абляции. Такая схема может помочь уменьшить частоту инсультов в периоперационном периоде, в том числе, возможно частоту “немых” ишемических инсультов. Как уже было указано в Рекомендациях 2010 г. [3], продолжение длительной терапии пероральными антикоагулянтами после абляции рекомендуется всем пациентам с числом баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2, независимо от кажущегося успеха процедуры.

**Мониторирование рецидивов ФП.** Методы оценки среднесрочных и долгосрочных результатов абляции ФП продолжают обсуждаться. Может быть достаточным контроль симптомов, уменьшение которых является основной целью абляции ФП. Чтобы сопоставить эффективность различных вмешательств и улучшить технику абляции, необходимо проводить систематическое стандартизированное мониторирование ЭКГ [12]. По мнению экспертов, пациента следует обследовать через 3 месяца после вмешательства, а затем каждые 6 месяцев в течение по крайней мере 2-х лет [39]. Истинная частота рецидивов будет, вероятно, оставаться значительно заниженной (раздел 3.4).

#### Результаты мета-анализа и рандомизированных исследований, в которых сопоставлялись РЧА и антиаритмические препараты

Хотя антиаритмические препараты остаются основой лечения ФП, в последние годы возрастает роль катетерной абляции. По данным недавно проведенного мета-анализа, эффективность катетерной абляции и антиаритмической терапии составила 77% и 52%, соответственно [282]. Сходные результаты были получены в других мета-анализах [285,323,324], в одном из которых изоляция легочных вен у больных с пароксизмальной или персистирующей ФП сопровождалась значительным увеличением вероятности отсутствия приступов аритмии через 1 год (отношение шансов (ОШ) 9,74; 95% ДИ 3,98–23,87;  $p < 0,001$ ) [323]. В нескольких проспективных многоцентровых исследованиях была подтверждена более высокая эффективность катетерной абляции по сравнению с антиаритмической терапией. Многим пациентам проводили повторные вмешательства, что указывает на ограничения этого метода лечения. Помимо восстановления проведения импульса между изолированными легочными венами и левым предсердием, основной причиной аритмий, возникающих после абляции, является ятрогенная предсердная тахикардия по механизму *re-entry*. В случае развития аритмии может потребоваться повторная РЧА. В ближайшие годы будут получены результаты продолжающихся многоцентровых исследований в определенных подгруппах больных, например, с ФП и застойной сердечной недостаточностью (CASTLE-AF, AMICA). В настоящее время нет данных, подтверждающих эффективность успешной абляции ФП в снижении смертности, однако этот вопрос изучается в крупном проспективном международном исследовании SABANA. Можно предположить, что абляция ФП в рамках стратегии контроля ритма сердца наиболее эффективна и полезна на раннем этапе развития заболевания [33]. Клиническая эффективность раннего контроля ритма сердца изучается в исследовании EAST. Результаты обоих исследований ожидаются в 2015 году.

Разрабатываются новые технологии, которые могут помочь уменьшить риск осложнений в периоперационный период при выполнении абляции у больных с ФП [268,325]. Главной целью при дальнейшем развитии этого метода лечения должно быть повышение безопасности катетерной абляции [314]. Тем не менее, патофизиологические соображения показывают, что контроль ритма лучше всего осуществим в ранние сроки после постановки диагноза, так как этот период времени может обеспечить “окно возможности” для эффективной терапии, контролирующей ритм сердца [314,325,326]. Очевидно, что данная концепция требует проверки в контролируемых исследованиях.

#### Ключевые положения (табл. 50)

- Катетерная абляция рекомендуется как альтернатива медикаментозной антиаритмической терапии у пациентов с симптомной пароксизмальной ФП, рецидивирующей на фоне антиаритмической терапии, при условии, что процедуру выполняет опытный специалистом.

- Во время абляции возможно продолжение пероральной терапии антагонистами витамина К, но надежных данных для новых пероральных антикоагулянтов нет.

- У отдельных пациентов с пароксизмальной ФП и без структурных изменений сердца абляция левого предсердия целесообразна в качестве терапии первой линии.

#### 4.3.5.3. Хирургическая абляция

ФП – независимый фактор риска неблагоприятных исходов после операций на сердце. Она ассоциируется с более высокой периоперационной смертностью, особенно у пациентов с фракцией выброса ЛЖ менее 40% [287]. Наличие ФП перед реконструктивной операцией на митральном клапане свидетельствует о повышенном риске оперативного вмешательства и позволяет прогнозировать развитие поздних осложнений со стороны сердца и инсульта. Хотя независимое влияние ФП на выживаемость в отдаленном периоде не установлено, восстановление синусового ритма улучшает исходы [321]. Хирургическая абляция по сравнению с катетерной позволяет добиться полной изоляции очагов триггерной активности, а также ушка левого предсердия. Рекомендации по хирургической абляции ФП представлены в таблице 51.

#### Техника операции

Метод хирургической абляции – это прежде всего операция “лабиринт”. Эффективность оперативного вмешательства (т. е. отсутствие ФП) в течение 15 лет достигает 75–95%. У больных с пороком митрального клапана операция на клапане сама по себе не снижает риск развития рецидивов ФП или инсульта, однако операция “лабиринт” приводит к улучшению исходов и способствует восстановлению сократительной функции предсердий. Операция технически сложно выполняема и сопровождается повышенным риском смерти и серьезных осложнений, поэтому она проводится редко [328]. Хирургическая изоляция легочных вен эффективно восстанавливает синусовый ритм у больных с длительно существующей ФП на фоне порока митрального клапана.



Таблица 51

**Рекомендации по хирургической абляции фибрилляции предсердий**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Целесообразность хирургической абляции ФП следует рассмотреть у больных, которым проводятся операции на сердце.	IIa	A	324, 327, 328
Хирургическая абляция возможна при бессимптомной ФП, когда проводится операция на сердце, а риск процедуры минимальный.	IIb	C	
Если не проводится операция на сердце, минимально инвазивная хирургическая абляция ФП возможна у больных с ФП, сопровождающейся симптомами, при неэффективности катетерной абляции.	IIb	C	

Таблица 52

**Рекомендации по первичной профилактике фибрилляции предсердий с помощью дополнительных средств**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Целесообразность применения ингибиторов АПФ и БРА для первичной профилактики ФП следует рассмотреть у больных с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса ЛЖ.	IIa	A	361–365
Целесообразность использования ингибиторов АПФ и БРА для первичной профилактики ФП следует рассмотреть у пациентов с артериальной гипертонией, особенно гипертрофией ЛЖ.	IIa	B	365–367
Следует рассмотреть целесообразность использования статинов для первичной профилактики ФП после операции аорто-коронарного шунтирования (изолированной или сочетающейся вмешательствами на клапанах сердца).	IIa	B	367,368
Вопрос о применении статинов для первичной профилактики ФП может рассматриваться у пациентов с заболеванием сердца, особенно сердечной недостаточностью.	IIb	B	379–380
Лечение ингибиторами АПФ, БРА и статинами не рекомендуется для первичной профилактики ФП у больных без сердечно-сосудистых заболеваний.	III	C	

**Альтернативные источники энергии**

Использование альтернативных источников энергии позволяет в большинстве случаев добиться трансмурального повреждения предсердной ткани в зоне воздействия. Подобное вмешательство более кратковременное и менее инвазивное и не требует остановки сердца. В небольших рандомизированных исследованиях эти методы абляции приводили к увеличению частоты восстановления синусового ритма, повышению толерантности к физической нагрузке, снижению концентраций мозгового натрийуретического пептида в плазме и риска инсульта [323].

При применении РЧА синусовый ритм сохраняется примерно в 85% случаев через 1 год и в 52% случаев через 5 лет. Длительность аритмии и размер левого предсердия позволяют предсказать развитие рецидивов ФП.

Эффективность криоабляции через 1 год составляла 87%.

Высоко интенсивный направленный ультразвук вызывает нагревание ткани, коагуляционный некроз и блокаду проведения. Через 18 месяцев эффективность вмешательства достигала 86%. Факторами, ухудшавшими результаты вмешательства, были значительное увеличение размеров левого предсердия, пожилой возраст, длительно существующая персистентная ФП, артериальная гипертония и апноэ во время сна [49].

Представляется перспективным применение других методов, в частности торакоскопии и видеонаблюдения, однако данные миниинвазивные хирургические

подходы пока специально не сравнивали со стандартными хирургическими методами лечения ФП.

**Роль абляции вегетативной нервной системы**

Абляция ганглионарных нервных сплетений или пересечение блуждающего нерва используются для контроля или лечения пароксизмальной ФП. Отдаленные результаты вмешательства пока не известны. Первые исследования не подтвердили его преимущество перед радиочастотной изоляцией легочных вен.

**Послеоперационное ведение больных**

После хирургической абляции происходит обратное ремоделирование, которое часто осложняется аритмиями. Антиаритмическую и антикоагулянтную терапию продолжают в течение по крайней мере 3–6 месяцев. Решение о прекращении терапии принимают на основании клинического обследования, ЭКГ и эхокардиографии через 3, 6 и 12 месяцев.

**4.4. Дополнительная терапия**

Ожидается, что или замедление ремоделирования миокарда на фоне артериальной гипертонии, сердечной недостаточности или воспаления (например, после хирургического вмешательства) позволит избежать развития ФП (первичная профилактика) или снизить частоту рецидивов аритмии или ее трансформации в постоянную форму (вторичная профилактика) [353]. С этой целью обычно применяют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты альдостерона, статины и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК).

Таблица 53

## Рекомендации по вторичной профилактике фибрилляции предсердий с помощью дополнительных средств

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Возможность лечения ингибиторами АПФ и БРА может рассматриваться у больных с рецидивирующей ФП, которые получают антиаритмическую терапию.	IIb	B	361-363, 368, 369
БРА и ингибиторы АПФ могут быть полезными для профилактики повторных пароксизмов ФП, а также у больных с персистирующей ФП без серьезного заболевания сердца, которым проводится электрическая кардиоверсия, если имеются другие показания к назначению препаратов этих групп (например, артериальная гипертензия).	IIb	B	360, 371, 374

Вместе с тем, в последние годы были опубликованы результаты нескольких исследований, изучавших влияние дополнительной (upstream) терапии на предотвращение развития ФП [354,355]. Ни в одном из последних плацебо-контролируемых, двойных слепых исследований БРА и большинстве исследований ПНЖК не было получено убедительных положительных результатов [355–359]. В настоящее время очень мало оснований рассматривать применение этих препаратов для профилактики рецидивов ФП у пациентов с минимальными органическими изменениями сердца или без структурных изменений сердца. Может быть все еще оправданным дополнительное назначение БРА или ингибитора АПФ вместе с антиаритмическим препаратом, чтобы увеличить вероятность сохранения синусового ритма после кардиоверсии (табл. 52 и 53) [355].

#### 4.4.1. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II

Ингибиторы АПФ и БРА подавляют аритмогенное действие ангиотензина II, который стимулирует развития фиброза и гипертрофии предсердий из-за нарушения утилизации кальция, изменения функции ионных каналов, активации медиаторов окислительного стресса и усиления воспаления. В экспериментальных условиях убедительно доказаны антиаритмические и противфиброзные свойства ингибиторов АПФ и БРА при ФП [360,361].

##### Первичная профилактика

**Застойная сердечная недостаточность.** При ретроспективных анализах результатов крупных рандомизированных исследований у больных с дисфункцией ЛЖ и сердечной недостаточностью было выявлено снижение частоты развития ФП при лечении ингибиторами АПФ и БРА по сравнению с плацебо. По данным нескольких мета-анализов применение этих лекарственных средств достоверно снижает риск ФП на 30–48% [361–364]. Благоприятный эффект был менее очевиден у больных с сердечной недостаточностью и сохранной систолической функцией ЛЖ [365].

**Артериальная гипертензия.** При мета-анализах отмечалась тенденция к преимуществу терапии, основанной на ингибиторах АПФ или БРА, однако только в одном из них было выявлено статистически значимое снижение ОР ФП на 25% [363]. Эта тенденция в основном отражала значительное снижение частоты впервые выявленной ФП (на 33%) при лечении лозартаном по сравнению с ателололом (6,8 против 10,1 на 1000 человеко-лет, соответственно) в исследовании LIFE, в которое включали пациентов с гипертрофией ЛЖ

[366]. Тем не менее, результаты последующего исследования VALUE [367] и двух ретроспективных анализов административных баз данных в США и Великобритании дают основания предполагать, что терапия артериальной гипертензии, основанная на ингибиторах АПФ или БРА, может задержать развитие ФП у больных с артериальной гипертензией, в том числе в обычной клинической практике.

**Сердечно-сосудистые факторы риска.** Эффективность ингибиторов АПФ и БРА в профилактике ФП менее очевидна у пациентов с множественными факторами риска, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярную болезнь, заболевание периферических артерий, гиперхолестеринемия и т. п., которые принимали участие в исследованиях HOPE и TRANSCEND [353]. В этих исследованиях рамиприл и телмисартан, соответственно, не снижали риск развития ФП по сравнению с плацебо.

##### Вторичная профилактика

В нескольких относительно небольших проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что ингибиторы АПФ или БРА в сочетании с антиаритмическими средствами, обычно амиодароном, оказывают дополнительное благоприятное влияние на риск рецидивов ФП после кардиоверсии по сравнению с антиаритмической терапией [368,369]. При мета-анализе этих исследований было выявлено достоверное снижение ОР развития рецидивов ФП на 45–50% [361–364]. Однако в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании CAPRAF не был продемонстрирован способности кандесартана благоприятствовать сохранению синусового ритма после кардиоверсии у больных, не получавших антиаритмические препараты [370].

Данные, обосновывающие применение ингибиторов АПФ или БРА у пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП, которым не проводится электрическая кардиоверсия, остаются противоречивыми. В рандомизированных контролируемых исследованиях у больных артериальной гипертензией было выявлено снижение частоты рецидивов пароксизмальной ФП на фоне терапии, основанной на БРА или ингибиторах АПФ, по сравнению с ателололом или амлодипином, а также при их добавлении к амиодарону по сравнению с монотерапией амиодароном [361]. В нескольких относительно небольших исследованиях был отмечен некоторый благоприятный эффект ингибиторов АПФ/БРА у пациентов с незначительными изменениями сердца (в основном арте-

риальная гипертония без гипертрофии ЛЖ) и пароксизмальной или недавно развившейся персистирующей ФП [361,371].

Однако в самом крупном исследовании GISSI-AF у 1442 больных с сердечно-сосудистыми факторами риска (у 85% артериальная гипертония) и пароксизмальной или персистирующей ФП присоединение валсартана к оптимальной медикаментозной терапии (включая антиаритмические средства и ингибиторы АПФ) в течение 1 года не привело к изменению времени до первого рецидива ФП (ОР 0,99; 95% ДИ 0,85–1,15;  $p=0,84$ ) и числа пациентов, у которых наблюдалось более 1 рецидива ФП по сравнению с плацебо на протяжении ближайшего года (26,9% против 27,9%, соответственно) [372]. Валсартан не давал также дополнительного эффекта у небольшого числа больных без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, но с дилатацией левого предсердия.

Предварительные результаты японского исследования J-RHYTHM II у 318 больных с артериальной гипертонией и пароксизмальной ФП не подтвердили благоприятное влияние кандесартана по сравнению с амлодипином на частоту и длительность рецидивов ФП, выявляемых при ежедневном мониторинговании ЭКГ по телефону, или частоту трансформации ФП в постоянную форму в течение 1 года (8% против 14%, соответственно). По данным ретроспективных анализов ингибиторы АПФ и БРА не снижали частоту рецидивов ФП после аблации легочных вен.

#### **Эффективность в профилактике сердечно-сосудистых исходов**

В исследовании LIFE лечение, основанное на лозартане, уменьшало риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с ателололом у больных с ФП. Так, частота первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инсульт и инфаркт миокарда) снизилась на 42%, сердечно-сосудистая смертность – на 42%, частота инсульта – на 45%. Была отмечена также тенденция к снижению общей смертности. Однако ни в исследовании VALUE [367], ни в исследовании GISSI-AF не было выявлено улучшение исходов на фоне терапии, основанной на БРА, по сравнению с амлодипином или плацебо. В исследовании ACTIVE I у 9016 пациентов с ФП и факторами риска лечение ирбесартаном не привело к снижению суммарной частоты инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти, но достоверно уменьшило частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

Таким образом, у больных с существенным заболеванием сердца (например, дисфункцией и гипертрофией ЛЖ) выявлено устойчивое снижение частоты впервые выявленной ФП при лечении ингибиторами АПФ или БРА, однако их польза менее очевидна у пациентов с умеренным органическим поражением сердца и рецидивирующей ФП. Преимущества одного класса ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы над другим не установлено [362,363]. Антиаритмический эффект ингибиторов АПФ и БРА у больных с ФП изучается в нескольких специально спланированных исследованиях, а также в рамках нескольких более крупных клинических испытаний.

#### **4.4.2. Антагонисты альдостерона**

У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом риск развития ФП в 12 раз выше, чем у больных с эссенциальной артериальной гипертонией. У больных с ФП сообщалось об увеличении уровня альдостерона в крови. Применение спиронолактона в опытах на собаках подавляло развитие фиброза предсердий и препятствовало развитию индуцируемой ФП. Роль антагонистов альдостерона в клинических исследованиях специально не изучалась, однако предварительные данные свидетельствуют о том, что спиронолактон снижает частоту рецидивов ФП после электрической кардиоверсии у пациентов с артериальной гипертонией и легкой дисфункцией ЛЖ. В настоящее время продолжаются несколько исследований с использованием спиронолактона и эплеренона.

#### **4.4.3. Статины**

Воспаление может быть ключевым механизмом развития некоторых форм ФП. В эпидемиологических и наблюдательных исследованиях у пациентов с впервые развившейся и рецидивирующей ФП отмечали увеличение уровней С-реактивного белка и воспалительных цитокинов (интерлейкинов 1b и 6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ ). Профилактический эффект статинов при ФП связывают с улучшением обмена липидов и профилактикой прогрессирования атеросклероза, противовоспалительным и антиоксидантным действием, улучшением эндотелиальной функции и подавлением активации нейрогуморальных систем, изменением текучести мембран и проводимости ионных каналов [373]. Статины принимают участие в регуляции активности различных металлопротеиназ; этот эффект может играть роль в регуляции структурного ремоделирования при ФП (дилатация и фиброз). На животных моделях ФП статины подавляли электрическое и структурное ремоделирование предсердий и препятствовали развитию ФП [374].

##### **Первичная профилактика**

Высококачественные исследования у больных с ФП были единичными, а базу данных в основном составляют результаты наблюдательных и ретроспективных исследований [374]. В некоторых исследованиях, особенно у пациентов с дисфункцией ЛЖ и сердечной недостаточностью, было выявлено снижение частоты развития впервые выявленной ФП на 20–50%. Результаты лечения у пациентов с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца и ОКС менее однозначны, хотя имеется общая тенденция в пользу статинов [375]. Есть свидетельства, что статины могут снижать частоту развития ФП у больных с постоянным водителем ритма на 57%, однако исследования были ретроспективными и слишком небольшими, чтобы поддерживать применение статинов для профилактики ФП после имплантации постоянного водителя ритма сердца [376].

**Послеоперационная ФП.** В нескольких ретроспективных, наблюдательных и рандомизированных контролируемых исследованиях [375], включая ARMYDA-3 [376], а также в систематизированном обзоре [377] было выявлено более низкая частота послеоперационной ФП на фоне терапии статинами. Однако в нескольких круп-

ных ретроспективных исследованиях не было отмечено снижение частоты развития ФП после операций; более того, указывали даже на их аритмогенные свойства. Тем не менее, по данным мета-анализа всех исследований в хирургической практике (3 рандомизированных контролируемых исследования и 10 наблюдательных исследований в совокупности у 17643 пациентов), ОШ развития любой ФП при лечении статинами составило 0,78 (95% ДИ 0,67–0,90;  $p < 0,001$ ), а впервые выявленной – 0,66 (95% ДИ 0,51–0,84;  $p < 0,001$ ) [193]. Промонстрирована зависимость эффекта статинов от дозы.

#### Вторичная профилактика

Сообщалось, что эффективность статинов в профилактике пароксизмальной или недавно развившейся ФП выше, чем в профилактике рецидивирующей персистирующей ФП или ФП после абляции левого предсердия [374]. Рандомизированные контролируемые исследования не подтвердили пользу статинов после кардиоверсии [378]. По данным мета-анализа, эффективность статинов в профилактике ФП зависела от типа исследования и выборки больных [379,380]. Более выраженный эффект наблюдался в более ранних, наблюдательных исследованиях.

Таким образом, данные, подтверждающие эффективность статинов в первичной или вторичной профилактике ФП (за исключением послеоперационной), недостаточны для того, чтобы дать однозначные рекомендации. В настоящее время нет общего мнения по поводу интенсивности и длительности лечения статинами или выбора препарата.

#### 4.4.4. Полиненасыщенные жирные кислоты

Омега-3, или n-3 ПНЖК (в основном эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты) – универсальные компоненты биологических мембран. Эти кислоты оказывают стабилизирующее действие на мембраны, подавляют вызванное растяжением укорочение рефрактерного периода сердца, снижают флуоресцентную анизотропию мембран и окислительный стресс [373]. Кроме того, ПНЖК оказывают прямое электрофизио-

логическое действие на некоторые ионные каналы, включая натриевые и ультрабыстрые калиевые каналы, и обмен натрия и кальция. В экспериментах ПНЖК уменьшали электрическое ремоделирование предсердий и их структурные изменения [374].

#### Первичная профилактика

**Общая популяция.** Результаты эпидемиологических исследований оказались противоречивыми [374]. Хотя в исследованиях Cardiovascular Health Study и Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study было выявлено достоверное снижение риска развития ФП на 30–35% на фоне увеличения потребления ПНЖК, другие крупные популяционные исследования не подтвердили эти данные. Более высокая эффективность в профилактике ФП определенной кислоты, например, докозагексаеновой, не доказана.

**Послеоперационная ФП.** Хотя в двух открытых исследованиях использование ПНЖК привело к достоверному снижению частоты ФП после операции коронарного шунтирования, эти результаты не были подтверждены в двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных исследованиях [281,382]. Различий между группами по времени, в течение которого продолжалась ФП, и длительности госпитализации не было.

#### Вторичная профилактика

Данные об эффективности ПНЖК во вторичной профилактике ФП ограничены и противоречивы. В одном ретроспективном исследовании применение добавок, содержащих ПНЖК, ассоциировалось со снижением частоты рецидивов ФП после изоляции легочных вен. Предварительные результаты двух небольших рандомизированных контролируемых исследований показали, что лечение ПНЖК, начатое за 1–4 недели до ЭКВ, не влияло на частоту рецидивов аритмии в течение от 6 месяцев до 2 года. Продолжаются несколько проспективных рандомизированных клинических исследований. В настоящее время нет надежных фактов, позволяющих дать какие-либо рекомендации по применению ПНЖК для первичной или вторичной профилактики ФП.

## 5. Особые группы больных

### 5.1. Сердечная недостаточность

Некоторые механизмы развития сердечной недостаточности могут способствовать появлению ФП, так как они создают субстрат или пусковой механизм для возникновения аритмии [59,383]. ФП – мощный и независимый фактор риска развития сердечной недостаточности. Эти состояния часто сочетаются друг с другом [48], частично вследствие общности факторов риска. Развитие ФП у больного с сердечной недостаточностью часто приводит к ухудшению его состояния, предрасполагает к развитию эпизодов декомпенсации, увеличивает риск тромбоэмболических осложнений и ухудшает отдаленный прогноз. При начале лечения пациентов с сердечной недостаточностью и ФП следует учитывать следующие аспекты [60]:

(1) Необходимо выявлять и по возможности устранять потенциальные предрасполагающие и вторичные причины.

(2) Следует оптимизировать терапию сердечной недостаточности.

Как и при других состояниях, для контроля частоты желудочкового ритма предпочтительно применение бета-адреноблокаторов, а не сердечных гликозидов, так как первые снижают ЧСС не только в покое, но и при физической нагрузке. Комбинация дигоксина и бета-адреноблокатора может контролировать частоту желудочкового ритма в покое более эффективно, чем монотерапия.

Терапия бета-адреноблокаторами по отдельности или в комбинации с дигоксином ассоциировалась с более низкой смертностью по сравнению с лечением одним дигоксином [384]. Бета-адреноблокаторы оказывают благоприятное влияние на смертность и заболеваемость у больных с систолической сердечной недостаточностью. Недавно при мета-анализе было выявлено снижение частоты развития ФП



Таблица 54

**Рекомендации по контролю частоты сердечных сокращений у больных с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Препаратами первой линии для контроля частоты желудочкового ритма у пациентов с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса ЛЖ являются бета-адреноблокаторы.	I	A	384, 387
Если монотерапия не обеспечивает адекватный контроль ЧСС, следует добавить дигоксин	I	B	387, 388
У гемодинамически нестабильных больных с острой сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса ЛЖ лечение рекомендуется начинать с амиодарона.	I	B	389
При отсутствии дополнительных проводящих путей для контроля ЧСС у больных с ФП и острой систолической сердечной недостаточностью альтернативой амиодарону является дигоксин.	I	C	
У больных с постоянной ФП и показаниями к ресинхронизации сердца (функциональный класс III–IV по NYHA, фракция выброса ЛЖ $\leq 35\%$ и продолжительность QRS $\geq 130$ мс) для контроля ЧСС следует рассмотреть целесообразность аблации атрио-вентрикулярного узла, если другие меры не эффективны или противопоказаны.	IIa	B	231, 235, 236, 390
У больных с сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса ЛЖ можно рассмотреть возможность назначения недигидропиридинового антагониста кальция.	IIb	C	
У больных с сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса ЛЖ в качестве альтернативы недигидропиридиновому антагонисту кальция можно рассматривать бета-адреноблокатор.	IIb	C	
Недигидропиридиновые антагонисты кальция не рекомендуется применять для контроля ЧСС у больных с систолической сердечной недостаточностью.	III	C	

Таблица 55

**Рекомендации по контролю ритма у больных с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
ЭКВ рекомендуется больным с ФП и сохраняющимися ишемией миокарда, артериальной гипотонией и застоем в легких, если высокая частота желудочкового ритма не снижается под влиянием лекарственных средств.	I	C	
У больных с ФП и тяжелой сердечной недостаточностью (III–IV функциональные классы по NYHA) или нестабильной сердечной недостаточностью ( $\leq 4$ недель) для удержания синусового ритма следует применять только амиодарон.	I	C	
Применение амиодарона целесообразно для медикаментозной кардиоверсии или улучшения результатов ЭКВ у больных с ФП.	IIa	B	61,196, 203,391
У больных с сердечной недостаточностью и персистирующей ФП, сопровождающейся симптомами, которые сохраняются несмотря на адекватный контроль ЧСС, может рассматриваться целесообразность ЭКВ и контроля ритма сердца.	IIb	B	216, 218, 220, 392
Целесообразность катетерной аблации (изоляция легочных вен) может быть рассмотрена у больных с сердечной недостаточностью и рефрактерными симптомами ФП.	IIb	B	219,220

на 27% у пациентов с систолической сердечной недостаточностью, получавших бета-адреноблокаторы [385].

Хотя дилтиазем эффективно уменьшает ЧСС при физической нагрузке, он подавляет сократимость миокарда и увеличивает риск сердечной недостаточности. Тем не менее, у больных с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса ЛЖ дилтиазем в комбинации с дигоксином более эффективно контролирует ЧСС в течение 24 ч и при нагрузке, чем монотерапия дигоксином или недигидропиридиновым антагонистом кальция (табл. 54).

Стратегия контроля ритма не имела преимуществ перед стратегией контроля ЧСС у больных с ФП [216]. Катетерная аблация левого предсердия у больных с сердечной недостаточностью в отдельных случаях может привести к улучшению функции ЛЖ, толерантности к физической нагрузке и качества жизни (раздел 4.3.5.3 и табл. 55) [219,220].

Профилактика тромбоэмболических осложнений рассматривается в разделе 4.1, однако сердечная недостаточ-

ность на фоне систолической дисфункции ЛЖ сама по себе является фактором риска инсульта и тромбозов, а при наличии ФП обычно показана терапия пероральными антикоагулянтами. Применение ацетилсалициловой кислоты в сочетании с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется из-за повышенного риска кровотечений, а также имеющихся данных о повышении частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности при лечении ацетилсалициловой кислотой.

**5.2. Спортсмены**

В популяционных исследованиях выявлена U-образная зависимость между интенсивностью физической активности и частотой ФП. Она может свидетельствовать о том, что положительные антиаритмические эффекты физических нагрузок могут нивелироваться при резком увеличении физической активности [393]. У профессиональных спортсменов, в том числе бывших, и людей, активно занимающихся видами спорта на выносливость

Таблица 56

## Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у спортсменов

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
При применении блокаторов натриевых каналов для купирования аритмии ("таблетка в кармане") не следует заниматься спортом, пока сохраняется аритмия и в течение 1-2 периодов полувыведения антиаритмического препарата.	IIa	C	
У спортсменов с документированным трепетанием предсердий следует рассмотреть целесообразность аблации перешейка, особенно если планируется терапия флекаинидом или пропafenоном.	IIa	C	
Для профилактики рецидивов ФП у спортсменов можно рассмотреть целесообразность проведения аблации.	IIa	C	
Если у спортсмена установлена специфическая причина ФП (например, гипертиреоз), то до ее устранения пациенту не рекомендуется участвовать в соревновании или заниматься спортом.	III	C	
При наличии признаков нарушения гемодинамики (например, головокружения) не рекомендуется продолжать заниматься спортом.	III	C	

ради развлечения, частота ФП увеличивается в 2–10 раз [394,395]. Причины выявленной зависимости, вероятно, имеют как функциональное (повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, нагрузка объемом при физическом усилии, ваготония в покое), так и структурное (гипертрофия и дилатация предсердий) происхождение. Роль препаратов, увеличивающих работоспособность, не установлена.

Добиться снижения ЧСС до целевых значений у спортсменов трудно. Бета-адреноблокаторы плохо переносятся (или их применение даже запрещено в некоторых соревновательных видах спорта), а дигоксин и недигидропиридиновые антагонисты кальция не способны адекватно снизить ЧСС при ФП во время физической нагрузки. Если ЧСС во время ФП при максимальном физическом усилии у данного спортсмена приемлема и при этом отсутствуют гемодинамические нарушения (головокружение, обморок, внезапная усталость), занятия спортом можно возобновить.

Использовать монотерапию блокаторами калиевых каналов для лечения ФП у спортсменов следует с осторожностью [396]. Эти препараты могут вызвать развитие трепетания предсердий с проведением 1:1 при высокой симпатической активности. Поэтому у спортсменов с документированным трепетанием предсердий может потребоваться аблация [398]. После успешной аблации по поводу ФП часто требуется продолжать медикаментозное лечение ("гибридная" терапия).

У некоторых спортсменов с пароксизмальной ФП для неотложного восстановления синусового ритма можно применять флекаинид или пропafenон (подход "таблетка в кармане"; раздел 4.2.1.2) [179]. Такие больные не должны заниматься спортом до тех пор, пока сохраняется аритмия, и в течение 1–2 периодов полувыведения антиаритмического препарата. В некоторых случаях может рассматриваться целесообразность немедикаментозных методов лечения, таких как катетерная аблация (табл. 56) [397].

Целесообразность антикоагулянтной терапии определяют с учетом наличия факторов риска тромбоэмболических осложнений (раздел 4.1). Однако антикоагулянты нельзя применять у спортсменов, если существует угроза ударов и столкновений.

### 5.3. Пороки клапанов сердца

ФП часто развивается у больных с пороками клапанов сердца. Увеличение размера левого предсердия от-

мечается на раннем этапе прогрессирующего митрального порока сердца и развитие пароксизмальной или постоянной ФП считают показанием к раннему чрескожному или хирургическому вмешательству на митральном клапане [84]. ФП часто развивается также на поздних стадиях порока аортального клапана, когда дилатация ЛЖ и увеличение конечного диастолического давления отражаются на функции левого предсердия.

Лечение ФП у больных с пороком клапана сердца проводят по стандартной схеме, хотя обычно отдают предпочтение стратегии контроля ЧСС, учитывая низкую вероятность стойкого восстановления синусового ритма (табл. 57). У пациентов с пороками клапанов сердца имеется высокий риск развития тромбозов, поэтому "порог" для назначения антикоагулянтов должен быть низким (раздел 4.1).

### 5.4. Острый коронарный синдром

ФП развивается у 2–21% больных с ОКС [57]. Широкое применение чрескожных вмешательств на коронарных артериях, особенно в острую фазу, привело к снижению частоты развития ФП. Лечение ингибиторами АПФ, БРА или бета-адреноблокаторами, начатое на ранние сроки инфаркта миокарда, также, вероятно, способствует снижению частоты ФП [64]. ФП чаще развивается у пациентов пожилого возраста, а также у больных с сердечной недостаточностью, более высокой ЧСС при поступлении в стационар и дисфункцией ЛЖ. Ее частота не зависит от способа реперфузионного лечения (тромболитическая терапия, чрескожное коронарное вмешательство или отсутствие реперфузионной терапии) [58]. ФП у больных с острым коронарным синдромом ассоциируется с увеличением госпитальной летальности и поздней смертности и повышенным риском ишемического инсульта во время госпитализации и после выписки. Рекомендации по ведению пациентов с ОКС и ФП основываются преимущественно на мнении экспертов, так поскольку соответствующие клинические исследования не проводились.

Больным с острым коронарным синдромом может быть проведена неотложная ЭКВ, если ФП сочетается с рефрактерной ишемией или нарушением гемодинамики. Для уменьшения ЧСС и снижения потребности миокарда в кислороде может быть показано внутривенное введение бета-адреноблокатора или

Таблица 57

**Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий больных с пороками клапанов сердца**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Больным с митральным стенозом и ФП (пароксизмальной, персистирующей или постоянной) показана терапия антагонистами витамина К (варфарином) с целевым МНО 2,0-3,0.	I	C	
Больным с ФП и клинически значимой митральной регургитацией показана терапия антагонистами витамина К (варфарином) с целевым МНО 2,0-3,0.	I	C	
При впервые возникшей ФП у больных с бессимптомным средне-тяжелым или тяжелым митральным стенозом следует рассмотреть целесообразность чрескожной баллонной дилатации митрального отверстия, если отсутствует тромб в левом предсердии.	IIa	C	
Целесообразность раннего оперативного вмешательства на митральном клапане следует рассматривать у больных с тяжелой митральной регургитацией, сохранной функцией ЛЖ и впервые возникшей ФП даже при отсутствии симптомов, особенно если может быть выполнена реконструктивная операция.	IIa	C	

недигидропиридинового антагониста кальция. Внутривенное введение дигоксина и/или амиодарона является альтернативой для больных с тяжелой дисфункцией ЛЖ и сердечной недостаточностью (табл. 58). Антикоагулянтная терапия у больных с ФП и острым коронарным синдромом рассматривается в разделе 4.1.

**5.5. Сахарный диабет**

Сахарный диабет и ФП часто сочетаются друг с другом, так как ассоциируются с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией и дисфункцией ЛЖ, а также дисфункцией вегетативной нервной системы и нарушением функции ионных каналов. По данным популяционных исследований, частота сахарного диабета у больных с ФП составляет 13%. Сахарный диабет – независимый фактор риска развития ФП (ОР 1,4–1,8). Наличие сахарного диабета ухудшает прогноз с увеличением риска смерти и сердечно-сосудистых осложнений у больных с ФП. Целесообразно устранить имеющиеся факторы риска, включая контроль АД, использование статинов и т. д. (табл. 59) Важное значение сахарного диабета отмечается во всех схемах стратификации риска инсульта, и у больных сахарным диабетом рекомендуется антитромботическая терапия (см. раздел 4.1).

**5.6. Пожилые**

Распространенность ФП у больных в возрасте 80 лет составляет около 10%, а в возрасте ≥85 лет достигает 18%. В исследовании SAFE, проводившемся в условиях общей практики [46], было показано, что эффективным методом скрининга ФП являются осмотр врача и выполнение ЭКГ при наличии нерегулярного пульса. У всех пациентов в возрасте >75 лет ежегодный риск тромбоэмболических осложнений превышает 4%, что является основанием для предпочтительного использования антагонистов витамина К, если риск кровотечений не слишком высокий. Среди отдельных компонентов индекса CHADS<sub>2</sub> возраст ≥75 лет ассоциируется с более высоким риском инсульта и смерти, чем артериальная гипертония, сахарный диабет или сердечная недостаточность (см. индекс CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в разделе 4.1.1). В целом переносимость антагонистов витамина К у пожилых людей приемлемая [96].

В рандомизированных контролируемых исследованиях применение препаратов этой группы у больных с ФП приводило к устойчивому снижению частоты

ишемического инсульта и сердечно-сосудистых осложнений и сопровождалось небольшим увеличением риска серьезных кровотечений. Поэтому антагонисты витамина К у пожилых людей по совокупному эффекту имели явное преимущество перед ацетилсалициловой кислотой. Напротив, эффективность антитромбоцитарных средств в профилактике ишемического инсульта, как оказалось, уменьшается с возрастом, и фактически отсутствовала в возрасте 77 лет (раздел 4.1).

Пожилым редко проводят ЭКВ, поскольку удержать синусовый ритм часто бывает трудно [399]. Для контроля ЧСС эффективны бета-адреноблокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция. Бета-адреноблокаторы следует применять с осторожностью у пожилых больных с ХОБЛ.

Пожилые больные с ФП значительно отличаются от пациентов более молодого возраста. Эти различия включают:

- Уязвимость, многочисленные сопутствующие заболевания, как сердечно-сосудистые, так и несердечные.
- Высокая заболеваемость и распространенность ФП.
- Более высокий риск тромбоэмболических осложнений и кровотечений.
- Более частое наличие постоянной, а не рецидивирующей (пароксизмальной и/или персистирующей) ФП.
- Частое наличие атипичных симптомов и жалоб.
- Меньшая чувствительность частоты желудочкового ритма к действию симпатического отдела вегетативной нервной системы (“старая” проводящая система).
- Выше вероятность аритмогенного действия лекарств (сниженная функция почек и печени).
- Большая частота недиагностированной ФП.

**5.7. Беременность**

ФП редко возникает во время беременности у женщин без ФП и заболевания сердца в анамнезе. У пациенток с ранее диагностированной ФП во время беременности в 52% случаев развиваются рецидивы аритмии. При ФП во время беременности чаще возникают осложнения у плода. У пациенток без врожденных или приобретенных пороков сердца ФП обычно хорошо переносится во время беременности.

Таблица 58

**Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у больных с острым коронарным синдромом**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Больным с ОКС и ФП следует провести ЭКВ, если отмечаются тяжелое нарушение гемодинамики, рефрактерная ишемия или не удается добиться адекватного контроля ЧСС с помощью лекарственных средств.	I	C	
Для замедления частого желудочкового ритма у больных с ФП и ОКС рекомендуется внутривенное введение амиодарона.	I	C	
Для замедления частого желудочкового ритма у больных с ФП и ОКС рекомендуется внутривенное введение бета-адреноблокаторов.	I	C	
Для замедления частого желудочкового ритма у больных с ФП и ОКС следует рассмотреть возможность внутривенного введения недигидропиридиновых антагонистов кальция (верапамила, дилтиазема), если отсутствуют клинические признаки сердечной недостаточности.	IIa	C	
Для замедления частого желудочкового ритма у больных с ФП и ОКС, сопровождающейся сердечной недостаточностью, можно рассмотреть возможность внутривенного введения дигоксина.	IIb	C	
Применение флекаинида или пропафенона у больных с ФП и ОКС не рекомендуется.	III	B	272

**Средства, урежающие сердечный ритм**

Бета-адреноблокаторы проникают через плаценту и вызывают различные нежелательные эффекты, включая задержку внутриутробного развития, подавление функции системы дыхания у новорожденного, брадикардию и гипогликемию, особенно если лечение начинают на ранних сроках беременности (в частности, в первые 12–24 недели). У детей беременных женщин с артериальной гипертензией, получавших пропранолол, не было отмечено врожденных пороков [400], однако сообщалось о задержке роста. Применение атенолола в первом триместре, но не в более поздние сроки беременности, сопровождалось задержкой роста плода. При мета-анализе исследований, в которых оценивался риск применения бета-адреноблокаторов у беременных с артериальной гипертензией, было выявлено пограничное увеличение числа новорожденных, которые оказались “меньше, чем гестационный возраст”.

Дигоксин свободно проникает через плаценту, а интоксикация сердечными гликозидами у матери сопровождалась смертью плода. Опыт применения верапамила и дилтиазема ограничен, однако их пероральное применение для контроля ЧСС обычно безопасно.

**Восстановление синусового ритма**

Флекаинид применяли для купирования аритмий у плода; при этом он не вызывал нежелательных эффектов. Амиодарон оказывал негативное влияние на плод при использовании у беременных, поэтому его следует применять только в неотложных ситуациях. Назначения любых лекарственных средств следует по возможности избегать в первом триместре беременности, когда происходит органогенез.

**Электрическая кардиоверсия**

Описаны несколько случаев успешной ЭКВ у беременных с ФП. Нежелательных эффектов у плода при этом не выявили. Энергия разряда сопоставима у беременных и небеременных женщин.

**Антикоагуляция**

Антагонисты витамина К могут быть тератогенными и во многих случаях в первом триместре их следует заменить на нефракционированный или низкомолекулярный гепарин [400]. По данным одного систематизированного обзора, врожденные пороки отмечались в 6,4% случаев, когда варфарин применяли на протяжении всей беременности, и отсутствовали, когда его заменяли

на гепарин между 6-й по 12-й неделями беременности. Варфарин легко проникает через плаценту, а у плода может наблюдаться передозировка даже при терапевтическом значении МНО у женщины.

Низкомолекулярные гепарины не проникают через плаценту. Они широко применялись для лечения и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности без негативного влияния на плод. Чтобы поддерживать адекватную антикоагуляцию, в третьем триместре советуют регулярно проводить лабораторные тесты (например, каждые 10–14 дней), при необходимости корректируя дозу препаратов, поскольку у некоторых женщин для сохранения адекватного антикоагулянтного эффекта могут потребоваться высокие дозы антагонистов витамина К и гепарина.

Если у женщины с ФП и искусственным клапаном сердца решено прекратить прием антагонистов витамина К на 6–12-й неделях беременности, необходимо осуществлять постоянную внутривенную инфузию лечебной дозы нефракционированного гепарина или подкожно вводить индивидуально подобранную дозу нефракционированного или низкомолекулярного гепарина. Лечение антагонистами витамина К может быть возобновлено во втором триместре; при этом ожидается небольшое увеличение тератогенного риска.

Рекомендации по лечению ФП у беременных представлены в в таблице 60.

**5.8. Послеоперационная фибрилляция предсердий**

ФП – наиболее часто осложнение операций на сердце (30% после операции коронарного шунтирования, 40% после операций на клапанах сердца и 50% при сочетании этих вмешательств). Ее частота достигает пика на 2–4-й день после операции. По данным анализа 58 исследований, включавших в совокупности 8565 больных, было показано, что профилактика и/или лечение послеоперационной ФП бета-адреноблокаторами, соталолом или амиодароном, а также, менее убедительно предсердная стимуляция, снижают риск неблагоприятных исходов (ФП, инсульт и длительность госпитализации) (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,37–0,51) [401].

**Профилактика послеоперационной ФП**

Бета-адреноблокаторы наиболее эффективны, если их применять и до и после операции на сердце по срав-



Таблица 59

**Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у больных сахарным диабетом**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
У больных с ФП и сахарным диабетом рекомендуется контролировать все сердечно-сосудистые факторы риска, включая АД, уровень липидов в крови и др.	I	C	

Таблица 60

**Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у беременных**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
ЭКВ может быть выполнена во всех триместрах беременности. Она рекомендуется при нестабильной гемодинамике на фоне ФП и высоком риске, связанном с аритмией, для матери или плода.	I	C	
Больным с ФП и высоким риском тромбэмболических осложнений рекомендуется антитромботическая профилактика на протяжении всей беременности. Препарат (гепарин или антагонисты витамина К) выбирают с учетом триместра беременности.	I	C	
Антагонисты витамина К рекомендуется применять со II триместра беременности. Их следует отменить за 1 мес. до предполагаемых родов.	I	B	400
Подкожное введение низкомолекулярного гепарина в терапевтических дозах, подобранных с учетом массы тела, рекомендуется в первом триместре и на последнем месяце беременности. Альтернативой может быть нефракционированный гепарин (следует добиться увеличения активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5 раза по сравнению с контрольной величиной).	I	B	400
Для контроля ЧСС следует рассмотреть возможность применения бета-адреноблокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция. В первом триместре беременности необходимо соотносить пользу от бета-адреноблокаторов и потенциальный риск для плода.	IIa	C	
Для устранения недавно развившейся ФП (если необходимо восстановление синусового ритма, а ЭКВ неприемлема) у беременных со стабильной гемодинамикой, не страдающих заболеванием сердца, можно рассмотреть целесообразность внутривенного введения флекаинида или ибутилида.	IIb	C	
Если показан контроль ЧСС, а бета-адреноблокаторы или недигидропиридиновые антагонисты кальция противопоказаны, можно рассмотреть возможность использования дигоксина.	IIb	C	

нению с только до- или послеоперационным использованием [401–403]. Отмена бета-адреноадреноблокатора – достоверный фактор риска развития послеоперационной ФП, поэтому ее следует избегать. По крайней мере за 1 неделю до вмешательства следует начать лечение бета<sub>1</sub>-адреноблокатором, не обладающим внутренней симпатомиметической активностью.

Профилактическое применение амиодарона снижало частоту послеоперационной ФП (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,42–0,59), существенно сокращало длительность госпитализации, снижало частоту инсульта и послеоперационных желудочковых тахикардий, но не влияло на послеоперационную смертность [403]. Частота ФП в группе амиодарона была ниже, чем в группе плацебо (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,34–0,69), в том числе у больных в возрасте <65 лет и ≥65 лет, больных, перенесших коронарное шунтирование или операцию на клапане сердца с коронарным шунтированием или без него, а также пациентов, получавших и не получавших бета-адреноблокаторы перед операцией. Нежелательные эффекты периоперационного профилактического внутривенного введения амиодарона включают в себя увеличенную вероятность развития брадикардии и гипотонии после вмешательства [404]. При мета-анализе 14 рандомизированных контролируемых исследований не была подтверждена связь между снижением риска развития ФП после операции и суммарной дозой амиодарона [405]. Благоприятный эффект амиодарона был также подтвержден результатами другого мета-анализа [402].

Соталол снижал частоту послеоперационной ФП на 64% по сравнению с плацебо, однако он не влиял на длительность госпитализации, риск инсульта или

смертность [402]. Применение соталола повышает риск развития брадикардии и желудочковой тахикардии типа tdp, особенно при наличии электролитных нарушений, поэтому в хирургической практике его применяют редко.

Гипомагниемия – независимый фактор риска послеоперационной ФП. При мета-анализе 20 рандомизированных исследований, включавших в совокупности 2490 больных, было показано, что профилактическое внутривенное введение магния снижает вероятность развития послеоперационной ФП (ОШ 0,54; 95% ДИ 0,38–0,75) [406]. Клиническое значение этого метода лечения недостаточно хорошо установлено.

Применение статинов сопровождается снижением риска послеоперационной ФП на 22–34% (раздел 4.4).

В нескольких ретроспективных исследованиях ингибиторы АПФ и БРА не оказывали влияние на частоту ФП после операций на сердце. Кроме того, при их применении существует потенциальный риск ухудшения функции почек в ранние сроки после операции.

Кортикостероиды обладают мощными противовоспалительными свойствами. Их эффективность в профилактике ФП изучалась в кардиоторакальной хирургии. По данным мета-анализа, лечение кортикостероидами сопровождалась снижением частоты послеоперационной ФП на 26–45% и уменьшением длительности госпитализации [407]. Эффект был более выраженным при использовании средних доз кортикостероидов (50–210 мг эквивалента дексаметазона), чем у больных с более низкими или высокими дозами.

Таблица 61

**Рекомендации по профилактике и лечению послеоперационной фибрилляции предсердий**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Для профилактики ФП после операций на сердце рекомендуется использовать бета-адреноблокаторы внутрь, если нет противопоказаний.	I	A	401,402
У больных, получающих бета-адреноблокаторы (или другие пероральные антиаритмические препараты для контроля ФП), лечение рекомендуется продолжать до дня операции.	I	B	402,411
Пациентам с ФП без нарушений гемодинамики рекомендуется контроль частоты желудочкового ритма.	I	B	404
У пациентов с послеоперационной ФП и нестабильной гемодинамикой рекомендуется восстановление синусового ритма с помощью ЭКВ.	I	C	
У больных с высоким риском послеоперационной ФП следует рассмотреть целесообразность профилактического применения амиодарона перед операцией.	IIa	A	401-403
Если послеоперационная ФП сохраняется $\geq 48$ ч, то при отсутствии противопоказаний следует рассмотреть возможность антикоагулянтной терапии.	IIa	A	410
Если восстановлен синусовый ритм, продолжительность применения антикоагулянтов должна составлять как минимум 4 недели или дольше при наличии факторов риска инсульта.	IIa	B	410
Для удержания синусового ритма у больных с рецидивирующей или рефрактерной послеоперационной ФП следует рассмотреть целесообразность применения антиаритмических препаратов.	IIa	C	
Для профилактики ФП после операций на сердце может рассматриваться целесообразность применения соталола, хотя он способен оказывать аритмогенное действие.	IIb	A	401
Для профилактики ФП после операций на сердце можно рассмотреть целесообразность биатриальной стимуляции.	IIb	A	401
Для снижения частоты возникновения ФП после операций на сердце может рассматриваться целесообразность применения кортикостероидов, однако они могут давать нежелательные эффекты.	IIb	B	407

Учитывая возможное неблагоприятное влияние кортикостероидов на метаболизм глюкозы и заживление раны, а также повышенный риск инфекций, целесообразность их применения для профилактики ФП представляется спорным.

При мета-анализе 8 исследований было показано, что профилактическая стимуляция предсердий снижает частоту послеоперационной ФП независимо от места или алгоритма стимуляции (ОШ 0,57; 95% ДИ 0,38–0,84) [401], однако в других исследованиях эффективность этого метода подтверждена не была [408]. Нарушение функции предсердных электродов или неадекватная чувствительность может способствовать нанесению проаритмических экстрастимулов на предсердия, что повышает вероятность развития ФП.

**Другие средства**

В небольших исследованиях изучались дигоксин, верапамил, дилтиазем и напроксен. Полученные результаты противоречивы.

**Лечение послеоперационной ФП**

У большинства больных со стабильной гемодинамикой синусовый ритм восстанавливается спонтанно в течение 24 ч. В первую очередь следует по возможности устранить предрасполагающие факторы (обезболивание, улучшение гемодинамики, отмена внутривенных средств инотропного действия, коррекция электролитных и метаболических нарушений, анемии и гипоксии) [409].

При наличии выраженных симптомов или невозможности адекватного контроля ЧСС может быть выполнена кардиоверсия. ЭКВ эффективна в 95% случаев, однако чаще проводят медикаментозную кардиоверсию. Было показано, что амиодарон и ибутилид по эффективности превосходят плацебо в восстановлении синусового ритма у больных с послеоперационной ФП (раздел 4.2.1.3).

Коротко действующие бета-адреноблокаторы (например, эсмолол) особенно полезны при нестабильной

гемодинамике. Могут применяться также другие средства, блокирующие атрио-вентрикулярный узел, такие как недигидропиридиновые антагонисты кальция, однако дигоксин менее эффективен на фоне высокого адренергического тонуса.

Препараты, применяемые для контроля ЧСС у больных с послеоперационной ФП, перечислены в табл. 27.

В ряде исследований было отмечено увеличение риска инсульта после операций на сердце. Антикоагуляция гепарином или антагонистами витамина К обоснована, если ФП сохраняется более 48 ч [410]. Перед кардиоверсией следует соблюдать стандартные меры предосторожности, касающиеся использования антикоагулянтов (раздел 4.1).

Рекомендации по профилактике и лечению послеоперационной ФП представлены в табл. 61.

**5.9. Гипертиреоз**

ФП развивается у 10–25% больных гипертиреозом, особенно у мужчин и пожилых. Основная цель лечения – восстановление нормальной функции щитовидной железы, которое может сопровождаться спонтанным восстановлением ритма. Если выбрана стратегия контроля ритма сердца, перед кардиоверсией следует нормализовать функцию щитовидной железы, чтобы снизить риск развития рецидивов аритмии. Антиаритмические средства и ЭКВ обычно неэффективны при сохранении тиреотоксикоза.

Бета-адреноблокаторы могут эффективно снизить ЧСС. В случае тиреоидного шторма возможно их внутривенное введение; при этом могут потребоваться высокие дозы. Альтернативой могут служить недигидропиридиновые антагонисты кальция, такие как дилтиазем и верапамил (табл. 62).

Несмотря на отсутствие доказательств, при наличии факторов риска инсульта рекомендуется использовать пероральные антикоагулянты для профилактики системных

Таблица 62

**Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у больных гипертиреозом**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Больным с активным заболеванием щитовидной железы рекомендуется антитромботическая терапия с учетом наличия других факторов риска инсульта.	I	C	
Для контроля частоты желудочкового ритма у пациентов с ФП на фоне тиреотоксикоза рекомендуется применение бета-адреноблокаторов, если нет противопоказаний.	I	C	
Если применение бета-адреноблокатора не возможно, для контроля ЧСС у больных с ФП и тиреотоксикозом рекомендуется назначение недигидропиридинового антагониста кальция (дилтиазема или верапамила).	I	C	
Если желателен контроль ритма сердца, перед кардиоверсией необходимо нормализовать функцию щитовидной железы, иначе велика вероятность рецидива.	I	C	
После нормализации функции щитовидной железы рекомендации по антитромботической профилактике соответствуют таковым у больных без гипертиреоза.	I	C	

тромбоэмболий. Остается неясным, повышена ли вероятность тромбоэмболий у больных с ФП, ассоциирующейся с тиреотоксикозом в анамнезе (леченным), при отсутствии факторов риска.

В клинической практике часто отмечается развитие гипертиреоза (а также бессимптомных изменений показателей функции щитовидной железы) после лечения амиодароном. Выделяют два варианта гипертиреоза, вызванного амиодароном: I типа (повышенная продукция Т4 и Т3, вызванная йодом) и II типа (деструктивный тиреоидит, сопровождающийся преходящим выделением Т4 и Т3 с последующим снижением функции щитовидной железы). Хотя лечение амиодароном может быть продолжено на фоне эффективной заместительной терапии гормонами щитовидной железы, в случае развития гипертиреоза его следует отметить. Тиреотоксикоз может также развиваться после отмены амиодарона.

**5.10. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта**

В отличие от атрио-вентрикулярного узла, большинство дополнительных проводящих путей не задерживают проведение электрических импульсов, поэтому у больных с синдромом преждевременного возбуждения желудочков и ФП существует угроза быстрого проведения импульсов через дополнительные пучки, что может привести к большой частоте желудочковых сокращений и внезапной сердечной смерти вследствие фибрилляции желудочков. Соответственно, у этой категории больных ФП рассматривается как угрожающая жизни аритмия. Информация о медикаментозном контроле ЧСС у пациентов с дополнительными проводящими путями рассматривается в разделе 4.3.3.

**Внезапная смерть и стратификация риска**

Частота внезапной сердечной смерти у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта составляет от 0,15 до 0,39% в течение 3–22 лет. Выделяют ряд факторов риска внезапной смерти: минимальная длительность интервала RR <250 мс при спонтанной или индуцированной ФП, клинически явная тахикардия в анамнезе, наличие множественных дополнительных путей проведения и аномалия Эбштейна.

Наджелудочковые аритмии, такие как предсердная тахикардия или трепетание предсердий, у больных с дополнительными проводящими путями могут сопровождаться проведением 1:1 с быстрой активации желудочков и развитием фибрилляции желудочков.

Поскольку эффективность катетерной аблации дополнительных путей составляет около 95%, это вмешательство ситают методом выбора у больных с признаками антероградного проведения [412]. Больным, перенесшим внезапную сердечную смерть, при наличии явных дополнительных проводящих путей необходимо провести неотложную аблацию. В этих случаях успешная катетерная аблация позволяет устранить риск внезапной сердечной смерти, поэтому после успешного вмешательства имплантация кардиовертера-дефибриллятора не требуется. Целесообразность аблации следует обсуждать у пациентов с явным синдромом преждевременного возбуждения желудочков и высоким риском ФП, а также у представителей опасных профессий, таких как водители общественного транспорта, пилоты, а также у спортсменов, занимающихся соревновательными видами спорта.

Показания к катетерной аблации явных дополнительных проводящих путей при отсутствии клинических симптомов остаются спорными (особенно у детей) [413]. У большинства больных с бессимптомным синдромом преждевременного возбуждения желудочков прогноз благоприятный; внезапная сердечная смерть редко оказывается первым проявлением заболевания. Примерно у 20% таких пациентов наблюдается частый желудочковый ритм при ФП, вызванной во время электрофизиологического тестирования. В динамике у отдельных пациентов развиваются клинически явные аритмии или внезапная сердечная смерть. Предсказуемое значение положительных результатов инвазивного электрофизиологического теста считают низким и недостаточным для широкого применения этого исследования при отсутствии клинической симптоматики. Решение о катетерной аблации дополнительных проводящих путей при бессимптомном течении синдрома преждевременного возбуждения желудочков следует принимать индивидуально после детального обсуждения с больным (и его родственниками) естественного течения заболевания и риска внезапной сердечной смерти по сравнению с осложнениями самой аблации (табл. 63).

**5.11. Гипертрофическая кардиомиопатия**

У больных с гипертрофической кардиомиопатией риск развития ФП выше, чем в общей популяции

Таблица 63

**Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Для профилактики внезапной сердечной смерти у больных с ФП рекомендуется катетерная абляция дополнительных проводящих путей.	I	A	41
После перенесенной внезапной сердечной смерти пациентов с проведением по дополнительным путям необходимо немедленно направить в специализированный центр для катетерной абляции.	I	C	
Представителям рискованных профессий (пилоты, водители общественного транспорта), у которых на ЭКГ определяются признаки проведения по дополнительным путям, рекомендуется катетерная абляция, даже если этот феномен бессимптомен.	I	B	41
Пациентам с явным, но бессимптомным проведением по дополнительным путям по данным ЭКГ и высоким риском развития ФП показана катетерная абляция.	I	B	413
При отсутствии симптомов катетерная абляция дополнительных проводящих путей может быть выполнена только после обсуждения с пациентом пользы и риска вмешательства.	Ila	B	413

Таблица 64

**Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у больных гипертрофической кардиомиопатией**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Больным с гипертрофической кардиомиопатией и впервые возникшей ФП рекомендуется электрическая или медикаментозная кардиоверсия.	I	B	415
При отсутствии противопоказаний больным с гипертрофической кардиомиопатией и ФП рекомендуется терапия пероральными антикоагулянтами (МНО 2,0-3,0), если не противопоказаний.	I	B	415
Для восстановления и удержания синусового ритма у больных с гипертрофической кардиомиопатией следует рассмотреть целесообразность применения амиодарона (или дизопирамида в сочетании с бета-адреноблокатором).	Ila	C	
Если ФП сопровождается симптомами и рефрактерна к лекарственным средствам, следует рассмотреть целесообразность катетерной абляции.	Ila	C	
У больных с гипертрофической кардиомиопатией и рефрактерной ФП может быть рассмотрена возможность абляции (в сочетании с миоэктомией перегородки при наличии показаний).	Ila	C	

(около 20–25%; ежегодная заболеваемость 2%). ФП – важнейший фактор клинического ухудшения при гипертрофической кардиомиопатии. При отсутствии тромба в левом предсердии пациентам с острым приступом ФП показана электрическая или медикаментозная кардиоверсия. Наиболее эффективным средством профилактики пароксизмальной ФП и рецидивов аритмии может быть амиодарон. Роль дронадарона не установлена. Дизопирамид в сочетании с бета-адреноблокатором вызывает снижение градиента давления в выносящем тракте левого желудочка. При хронической ФП контроль ЧСС обычно можно обеспечить с помощью бета-адреноблокаторов и верапамила. В отдельных случаях может быть полезной абляция атрио-вентрикулярного узла и имплантация постоянного водителя ритма, чтобы способствовать поздней активации межжелудочковой перегородки. При отсутствии противопоказаний больным гипертрофической кардиомиопатией и пароксизмальной, персистирующей или постоянной ФП показана терапия пероральными антикоагулянтами.

Исходы абляции ФП у больных гипертрофической кардиомиопатией благоприятные, однако вмешательство менее эффективно, чем в общей популяции пациентов с ФП. Абляция левого предсердия при пароксизмальной ФП значительно более эффективна, чем при персистирующей аритмии. Риск рецидива высокий у пациентов с выраженной дилатацией предсердий и тяжелой диастолической дисфункцией. Частота восстановления синусового ритма после РЧА у больных

с гипертрофической кардиомиопатией и рефрактерной ФП, сохранявшейся несмотря на лечение различными антиаритмическими препаратами, включая амиодарон, составила 67%. Вмешательство привело к значительному улучшению функционального класса сердечной недостаточности по NYHA в течение 3 лет.

Опыт хирургической абляции у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией ограничен. В самой большой серии наблюдений 10 пациентов перенесли операцию лабиринт-III в сочетании с миоэктомией при наличии обструкции выносящего тракта ЛЖ. Увеличения послеоперационной летальности отмечено не было. В течение в среднем 15 месяцев у значительной доли пациентов сохранялся синусовый ритм [414]. Хотя имеющиеся данные противоречивы, представляется, что миоэктомия в целом дает благоприятный эффект у больных гипертрофической кардиомиопатией (табл. 64).

Решение о имплантации кардиовертера-дефибрилятора больным с ФП следует принимать с осторожностью, учитывая более высокий риск ложного срабатывания прибора, особенно в течение первого года после вмешательства.

**5.12. Заболевание легких**

ФП часто встречается у больных с хроническими заболеваниями легких и имеет неблагоприятное прогностическое значение (развитие гипоксии на фоне обострений). Ключевое значение имеют лечение заболевания легких и коррекция метаболических нарушений, по-



Таблица 65

**Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у больных с заболеванием легких**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
У больных с ФП, развившейся во время острого заболевания легких или обострения хронической болезни легких, лечение следует начинать с коррекции гипоксемии и ацидоза.	I	C	
Если у больного с заболеванием легких ФП вызывает нарушение гемодинамики, следует провести ЭКВ.	I	C	
Для контроля частоты желудочкового ритма при ФП у пациентов с обструктивной болезнью легких следует рассмотреть целесообразность использования недигидропиридиновых антагонистов кальция (дилтиазема или верапамила).	IIa	C	
В качестве альтернативы для контроля ЧСС при ФП следует рассмотреть возможность применения селективных бета <sub>1</sub> -адреноблокаторов (например, бисопролола) в небольших дозах.	IIa	C	
Пациентам с бронхоспастическим синдромом, у которых развилась ФП, не рекомендуется назначать теофиллин и бета-адреномиметики.	III	C	
Неселективные бета-адреноблокаторы, соталол, пропafenон и аденозин не рекомендуется использовать у больных с обструктивной болезнью легких, у которых развилась ФП.	III	C	

скольку антиаритмические средства и ЭКВ скорее всего будут не эффективны при сохранении нарушенной функции легких. При тяжелой ХОБЛ часто развивается мультифокальная предсердная тахикардия, которую можно спутать с ФП.

Бронходилататоры, особенно теофиллины и агонисты бета-адренорецепторов, могут спровоцировать развитие ФП; контролировать частоту желудочкового ритма в таких случаях бывает трудно. Неселективные бета-адреноблокаторы, соталол, пропafenон и аденозин обычно противо-

показаны больным с бронхоспазмом, поэтому предпочтительно назначение недигидропиридиновых антагонистов кальция. Селективные бета<sub>1</sub>-адреноблокаторы (например, бисопролол) в небольших дозах часто хорошо переносятся и эффективны. Для восстановления синусового ритма возможно внутривенное введение флекаинида. При наличии нарушений гемодинамики показана ЭКВ (табл. 65). В рефрактерных случаях для контроля частоты желудочкового ритма могут потребоваться абляция атрио-вентрикулярного узла и стимуляция желудочков.

**Литература**

- Fuster V., Ryden L. E., Cannom D. S., et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). JACC 2006; 48: 854-906.
- Оганов П. Г., Салимов В. А., Бокерия Л. А., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии 2010; № 59: 53-77.
- Camm A. J., Kirchhof P., Lip G. Y.H., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31: 2369-2429.
- Wann S., Curtis A. B., January C. T., et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 123: 104-123.
- Wann L. S., Curtis A. B., Ellenbogen K. A., et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 123: 1144-1150.
- Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J.J., et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981-992.
- Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J., et al., for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883-891.
- Connolly S. J., Camm A. J., Halperin J. L., et al. Dronedronone in high-risk permanent atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 2268-2276.
- Camm A. J., Lip G. Y.H., 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. Eur Heart J 2012; 31: 2369-2429.
- Stewart S., Hart C. L., Hole D. J., McMurray J. J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart 2001; 86: 516-521.
- Go A. S., Hylek E. M., Phillips K. A., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001; 285: 2370-2375.
- Kirchhof P., Auricchio A., Bax J., et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETWORK (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J 2007; 28: 2803-2817.
- Lip G. Y., Golding D. J., Nazir M., et al. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. Br J Gen Pract 1997; 47: 285-289.
- Miyasaka Y., Barnes M. E., Gersh B. J., et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation 2006; 114: 119-125.
- Heeringa J., van der Kuip D. A., Hofman A., et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J 2006; 27: 949-953.
- Naccarelli G. V., Varker H., Lin J., Schulman K. L. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. Am J Cardiol 2009; 104: 1534-1539.
- Lloyd-Jones D.M., Wang T. J., Leip E. P., et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation 2004; 110: 1042-1046.
- Stewart S., Hart C. L., Hole D. J., McMurray J.J. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Paisley study. Am J Med 2002; 113: 359-364.

19. Hylek E. M., Go A. S., Chang Y., et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019–1026.
20. Knecht S., Oelschlaeger C., Duning T., et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008; 29: 2125–2132.
21. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 967–975.
22. Thrall G., Lane D., Carroll D., Lip G. Y. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006; 119: 448 e1–e19.
23. Nieuwlaet R., Capucci A., Camm A. J., et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2422–2434.
24. Nabauer M., Gerth A., Limbourg T., et al. The Registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11: 423–434.
25. Sanchez P. L., Fernandez-Aviles F. Structural heart disease: a new chapter in cardiovascular disease. ESC Monographic issue: Structural Heart Disease. Ed. Ruiz C. E. *Eur Heart J* 2010; 31 (suppl. E): e1.
26. Maron B. J., Towbin J. A., Thiene G., et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807–1816.
27. Goette A., Bukowska A., Dobrev D., et al. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J* 2009; 30: 1411–1420.
28. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation – a translational appraisal. *Physiol Rev* 2010; in press.
29. Daoud E. G., Bogun F., Goyal R., et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996; 94: 1600–1606.
30. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F., et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1180–1184.
31. Haissaguerre M., Jais P., Shah D. C., et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659–666.
32. Fox C. S., Parise H., D'Agostino R. B. Sr, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004; 291: 2851–2855.
33. Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C., et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference "Research perspectives in AF". *Eur Heart J* 2009; 30: p2969–2977c.
34. Nikulina S. Yu., Shulman V. A., Shesternaya P. A., et al. Association of ADRB1 gene polymorphism with atrial fibrillation. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 2010; 14: 249–253.
35. Hodgson-Zingman D. M., Karst M. L., Zingman L. V., et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008; 359: 158–165.
36. Olson T. M., Michels V. V., Ballew J. D., et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005; 293: 447–454.
37. Chen Y. H., Xu S. J., Bendahhou S., et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003; 299: 251–254.
38. Gudbjartsson D. F., Holm H., Gretarsdottir S., et al. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet* 2009; 41: 876–878.
39. Packer D. L., Bardy G. H., Worley S. J., et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986; 57: 563–570.
40. Watson T., Shantsila E., Lip G. Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373: 155–166.
41. Blomstrom-Lundqvist C., Scheinman M. M., Aliot E. M., et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias – 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 develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *JACC* 2003; 42: 1493–14531.
43. Kirchhof P., Lip G. Y., Van Gelder I. C., et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Europace* 2012; 14: 8–27.
44. Healey J. S., Connolly S. J., Gold M. R., et al.; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012; 366: 120–129.
45. Binici Z., Intzilakis T., Nielsen O. W., et al. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 2010; 121: 1904–1911.
46. Fitzmaurice D. A., Hobbs F. D., Jowett S., et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 335: 383.
47. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Raftery J, Davies M, Lip G. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess* 2005; 9: iii–iv, ix–x, 1–74.
48. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007; 115: 3050–3056.
49. Calkins H., Brugada J., Packer D. L., et al. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2007; 9: 335–379.
50. Jabaudon D., Sztajzel J., Sievert K., et al. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004; 35: 1647–1651.
51. Hindricks G., Piorkowski C., Tanner H., et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005; 112: 307–313.
52. Israel C. W., Gronefeld G., Ehrlich J. R., et al. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 47–52.
53. Ziegler P. D., Koehler J. L., Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm* 2006; 3: 1445–1452.
54. Binici Z., Intzilakis T., Nielsen O. W., et al. Excessive Supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 2010; 121: 1904–1911.
55. Brignole M., Vardas P., Hoffman E., et al. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009; 11: 671–687.

56. Hindricks G., Pokushalov E., Urban L., et al. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation – results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 141–147.
57. Dorian P., Guerra P. G., Kerr C. R., et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 218–224.
58. Klein A. L., Grimm R. A., Murray R. D., et al. Stoddard MF. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411–1420.
59. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388–2442.
60. Haverkamp W., Breithardt G., Camm A. J., et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1216–1231.
61. Singh B. N., Singh S. N., Reda D. J., et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861–1872.
62. Hughes M., Lip G. Y. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99: 295–304.
63. Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69: 546–554.
64. Schmitt J., Duray G., Gersh B. J., Hohnloser S. H. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009; 30: 1038–1045.
65. Gage B. F., Waterman A. D., Shannon W., et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864–2870.
66. Lip G. Y. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl 1):344–351.
67. Gage B. F., Waterman A. D., Shannon W., et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864–2870.
68. Karthikeyan G., Eikelboom J. W. The CHADS2 score for stroke risk stratification in atrial fibrillation – friend or foe? *Thromb Haemost* 2010; 104:45–48.
69. Keogh C., Wallace E., Dillon C., et al. Validation of the CHADS2 clinical prediction rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011; 106: 528–538.
70. Lin L. Y., Lee C. H., Yu C. C., et al. Risk factors and incidence of ischemic stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation – a nationwide database analysis. *Atherosclerosis* 2011; 217: 292–295.
71. Olesen J. B., Fauchier L., Lane D. A., et al. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2012; 141: 147–153.
72. Olesen J. B., Lip G. Y., Lane D. A., et al. Vascular disease and stroke risk in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Am J Med* 2012; 125: 826.e13–23.
73. van Walraven C., Hart R. G., Connolly S., et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2009; 40: 1410–1416.
74. Olesen J. B., Lip G. Y., Hansen M. L., et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Br Med J* 2011; 342.
75. Potpara T. S., Polovina M. M., Licina M. M., et al. Reliable identification of “truly low” thromboembolic risk in patients initially diagnosed with “lone” atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 319–326.
76. Olesen J. B., Torp-Pedersen C., Hansen M. L., Lip G. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0–1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107: 1172–1179.
77. Lip G. Y., Nieuwlaat R., Pisters R., et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263–272.
78. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69: 546–554.
79. Hughes M., Lip G. Y. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99: 295–304.
80. Friberg L., Rosenqvist M., Lip G. Y. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33: 1500–1510.
81. AF-Investigators. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1316–1320.
82. Banerjee A., Taillandier S., Olesen J. B., et al. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 295–301.
83. Friberg L., Benson L., Rosenqvist M., Lip G. Y. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012; 344: e3522.
84. Avgil Tsadok M., Jackevicius C. A., Rahme E., et al. Sex differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation. *JAMA* 2012; 307: 1952–1958.
85. Olesen J. B., Fauchier L., Lane D. A., et al. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2012; 141: 147–153.
86. Potpara T. S., Polovina M. M., Licina M. M., et al. Reliable identification of “truly low” thromboembolic risk in patients initially diagnosed with “lone” atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 319–326.
87. Olesen J. B., Torp-Pedersen C., Hansen M. L., Lip G. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0–1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107: 1172–1179.
88. Van Staa T. P., Setakis E., Di Tanna G. L., et al. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 39–48.
89. Abu-Assi E., Otero-Ravin A.F., Allut Vidal G., et al.; on behalf of Grupo Barbanza researchers. Comparison of the reliability and validity of four contemporary risk stratification schemes to predict thromboembolism in non-anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. Published online ahead of print 19 November 2011.
90. Boriani G., Botto G. L., Padeletti L., et al. Italian AT-500 Registry Investigators. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke* 2011; 42: 1768–1770.
91. Lip G. Y., Nieuwlaat R., Pisters R., et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263–272.
92. Chao T. F., Lin Y. J., Tsao H. M., et al. CHADS (2) and CHA (2) DS (2) -VASc scores in the prediction of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation after catheter ablation. *JACCI* 2011; 58: 2380–2385.
93. Marinigh R., Lane D. A., Lip G. Y. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *JACC* 2011; 57: 1339–1348.
94. 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: 857–867.

95. Sato H., Ishikawa K., Kitabatake A., et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006; 37: 447–451.
96. Mant J., Hobbs F. D., Fletcher K., et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493–503.
97. Rash A., Downes T., Portner R., et al. A randomised controlled trial of warfarin vs. aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007; 36: 151–156.
98. Connolly S. J., Pogue J., Hart R., et al. 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: 1903–1912.
99. Connolly S. J., Pogue J., Hart R. G., et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066–2078.
100. Lip G. Y. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 602–606.
101. Olesen J. B., Lip G. Y., Lindhardsen J., et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a “real world” nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 106: 739–749.
102. Ogilvie I. M., Welner S. A., Cowell W., Lip G. Y. Ischaemic stroke and bleeding rates in “real-world” atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011; 106: 34–44.
103. Connolly S. J., Eikelboom J., Joyner C., et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817.
104. Connolly S. J., Pogue J., Hart R. G., et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066–2078.
105. Seshasai S. R., Wijesuriya S., Sivakumaran R., et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 209–216.
106. Ahrens I., Lip G. Y., Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 2010; 104: 49–60.
107. Ruff C. T., Giugliano R. P., Antman E. M., et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective Anticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010; 160: 635–641.
108. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
109. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., et al., for the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly Identified Events in the RE-LY Trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–1876.
110. Hohnloser S. H., Oldgren J., Yang S., et al. Myocardial Ischemic Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Dabigatran or Warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) Trial. *Circulation* 2012; 125: 669–676.
111. Ezekowitz M. D., Valentine L., Connolly S., et al. Dabigatran and Warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010; 122: 2246–2253.
112. Wallentin L., Yusuf S., Ezekowitz M. D., et al. Efficacy and Safety of Dabigatran compared with Warfarin at different levels of INR control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975–983.
113. 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.
114. Diener H. C., Connolly S., Ezekowitz M. D., et al. Efficacy and Safety of Dabigatran compared with Warfarin Dabigatran in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1157–1163.
115. Huisman M. V., Lip G., Diener H. C., et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012; 107: 1077–1084. Doi:10.1160/TH11-10-0718.
116. Lip G. Y.H., Larsen T. B., Skjoth F., Rasmussen L. H. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *JACC* 2012; 60: 738–746.
117. De Caterina R., Husted S., Wallentin L., et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *JACC* 2012; 59:1413–1425.
118. Freeman J. V., Zhu R. P., Owens D. K., et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011; 154: 1–11.
119. Sorensen S. V., Kansal A. R., Connolly S., et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* 2011; 105: 908–919.
120. Pink J., Lane S., Pirmohamed M., Hughes D. A. Dabigatran etexilate vs. warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ* 2011; 343: d6333.
121. Shah S. V., Gage B. F. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation* 2011; 123: 2562–2570.
122. Banerjee A., Lane D. A., Torp-Pedersen C., Lip G. Y. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) vs. no treatment in a “real world” atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107: 584–589.
123. Douxfils J., Mullier F., Robert S., et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012; 107: 985–997.
124. van Ryn J., Stangier J., Haertter S., et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116–1127.
125. Tripodi A. Measuring the anticoagulant effect of direct factor Xa inhibitors. Is the anti-Xa assay preferable to the prothrombin time test? *Thromb Haemost* 2011; 105:735–736.
126. Barrett Y. C., Wang Z., Frost C., Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1263–1271.
127. Pengo V., Crippa L., Falanga A., et al.; Italian Federation of Thrombosis Centers. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost* 2011; 106: 868–876.
128. Eerenberg E. S., Kamphuisen P. W., Sijpkens M. K., et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573–1579.
129. Marlu R., Hodaj E., Paris A., et al. Effect of nonspecific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran, rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012; 108: 217–224.
130. Sie P., Samama C. M., Godier A., et al.; Working Group on Perioperative Haemostasis; French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104: 669–676.
131. Omran H., Bauersachs R., Rubenacker S., Goss F., Hammerstingl C. The HAS-BLED score predicts bleedings during



- bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRIDging REGistRy (BORDER). *Thromb Haemost* 2012; 108: 65–73.
132. Winkle R. A., Mead R. H., Engel G., et al. The use of dabigatran immediately after atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 23: 264–268.
  133. Lakkireddy D., Reddy Y. M., Di Biase L., et al. Feasibility and safety of dabigatran vs. warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial Fibrillation results from a multicenter prospective registry. *JACC* 2012; 59: 1168–1174.
  134. Eikelboom J. W., Wallentin L., Connolly S. J., et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–2372.
  135. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Roldan V., et al. Should we recommend oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting with a high HAS-BLED bleeding risk score? *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 459–466.
  136. Lip G. Y., Huber K., Andreotti F., et al.; Consensus Document of European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting. *Eur Heart J* 2010; 31: 1311–1318.
  137. Huber K., Airaksinen K. J., Cuisset T., et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: similarities and dissimilarities between North America and Europe. *Thromb Haemost* 2011; 106: 569–571.
  138. Faxon D. P., Eikelboom J. W., Berger P. B., et al. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost* 2011; 106: 572–584.
  139. Mega J. L., Braunwald E., Wiviott S. D., et al.; ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9–19.
  140. Alexander J. H., Lopes R. D., James S., et al.; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365: 699–708.
  141. Matute M. C., Masjuan J., Egido J. A., et al. Safety and outcomes following thrombolytic treatment in stroke patients who had received prior treatment with anticoagulants. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33: 231–239.
  142. Connolly S. J., Pogue J., Eikelboom J., Flaker G., et al.; ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008; 118: 2029–2037.
  143. Gallagher A. M., Setakis E., Plumb J. M., et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011; 106: 968–977.
  144. Morgan C. L., McEwan P., Tukiendorf A., et al. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* 2009; 124: 37–41.
  145. Connolly S. J., Eikelboom J. W., Ng J., et al.; ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) Steering Committee and Investigators. Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonists are unsuitable. *Ann Intern Med* 2011; 155: 579–586.
  146. Lip G. Y., Andreotti F., Fauchier L., et al. Bleeding risk assessment, management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Europace* 2011; 13: 723–746.
  147. Gage B. F., Yan Y., Milligan P. E., et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151: 713–719.
  148. Pisters R., Lane D. A., Nieuwlaat R., et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–1100.
  149. Fang M. C., Go A. S., Chang Y., et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 395–401.
  150. Roldan V., Marin F., Manzano-Fernandez S., et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a “real world” anticoagulated atrial fibrillation population. *Chest*. Published online ahead of print 21 June 2012. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-0608>-doi:10.1378/ chest.12-0608.
  151. Apostolakis S., Lane D. A., Guo Y., et al. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA and HAS-BLED bleeding risk prediction scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The AMADEUS study. *JACC* 2012; 60: 861–867.
  152. Lip G. Y., Frison L., Halperin J. L., Lane D. A. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly) score. *JACC* 2011; 57: 173–180.
  153. Olesen J. B., Lip G. Y., Hansen P. R., et al. Bleeding risk in “real world” patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1460–1467.
  154. Gallego P., Roldan V., Torregrosa J. M., et al. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 312–318.
  155. Lane D. A., Lip G. Y. H. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in non-valvular atrial fibrillation. *Circulation* 2012; 126: 860–865.
  156. Friberg L., Rosenqvist M., Lip G. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: A report from the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Circulation* 2012; 125: 2298–2307.
  157. Hansen M. L., Sørensen R., Clausen M. T., et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1433–1441.
  158. Zhao H. – J., Zheng Z-T., Wang Z. – H., et al. “Triple Therapy” Rather Than “Triple Threat”. A Meta-analysis of the Two Antithrombotic Regimens After Stent Implantation in Patients Receiving Long-term Oral Anticoagulant Treatment. *Chest* 2011; 139: 260–270.
  159. Murray R. D., Deitcher S. R., Shah A., et al. Potential clinical efficacy and cost benefit of a transesophageal echocardiography-guided low-molecular-weight heparin (enoxaparin) approach to antithrombotic therapy in patients undergoing immediate cardioversion from atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 200–208.
  160. Stellbrink C., Nixdorff U., Hofmann T., et al.; on Behalf of the ACE (Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin) Study Group. Safety and Efficacy of Enoxaparin Compared With Unfractionated Heparin and Oral Anticoagulants for Prevention of Thromboembolic Complications in Cardioversion of Nonvalvular Atrial Fibrillation. The Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) Trial. *Circulation* 2004; 109: 997–1003.
  161. Potpara T. S., Polovina M. M., Licina M. M., et al. Reliable identification of “truly low” thromboembolic risk in patients initially diagnosed with “lone” atrial fibrillation: The Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 319–326.
  162. Singer D. E., Chang Y., Fang M. C., et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009; 151: 297–305.
  163. De Caterina R., Connolly S. J., Pogue J., et al. Mortality predictors and effects of antithrombotic therapies in atrial fibrillation: insights from ACTIVE-W. *Eur Heart J* 2010; 31: 2133–2140.
  164. Hylek E. M., D’Antonio J., Evans-Molina C., et al. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006; 37: 1075–1080.

165. Fox K. A., Piccini J. P., Wojdyla D., et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387–2394.
166. Wilke T., Groth A., Mueller S., et al. Oral anticoagulation use by patients with atrial fibrillation in Germany. Adherence to guidelines, causes of anticoagulation under-use and its clinical outcomes, based on claims-data of 183,448 patients. *Thromb Haemost* 2012; 107: 1053–1065.
167. van Walraven C., Hart R. G., Connolly S., et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2009; 40: 1410–1416.
168. Corley S. D., Epstein A. E., DiMarco J.P., et al.; AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; 109: 1509–1513.
169. 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: 546S–592S.
170. Klein A. L., Grimm R. A., Murray R. D., et al.; Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411–1420.
171. Cox J. L. Cardiac surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 250–262.
172. Bayard Y. L., Omran H., Neuzil P., et al. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. *EuroIntervention* 2010; 6: 220–226.
173. Park J. W., Bethencourt A., Sievert H., et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 77: 700–706.
174. Holmes D. R., Reddy V. Y., Turi Z. G., et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage vs. warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009; 374: 534–542.
175. Whitlock R. P., Healey J. S., Connolly S. J. Left atrial appendage occlusion does not eliminate the need for warfarin. *Circulation* 2009; 120: 1927–1932; discussion 32.
176. Dawson A. G., Asopa S., Dunning J. Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10: 306–311.
177. Reddy V. Y., Holmes D., Doshi S. K., et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011; 123: 417–424.
178. Poldermans D., Bax J. J., Boersma E., et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 92–137.
179. Alboni P., Botto G. L., Baldi N., et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the “pill-in-the-pocket” approach. *N Engl J Med* 2004; 351: 2384–2391.
180. Kowey P. R., Dorian P., Mitchell L. B., et al. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 652–659.
181. Roy D., Pratt C. M., Torp-Pedersen C., et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008; 117: 1518–1525.
182. Camm A. J., Capucci A., Hohnloser S., et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent onset atrial fibrillation. *JACC* 2010; in press.
183. Сулимов В. А., Гиляров. М. Ю. Применение нового отечественного антиаритмического препарата III класса нибентана для устранения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал* 2002; № 6: 49–55.
184. Шубик Ю. В., Медведев М. М., Ривин А. Е. Нибентан: препарат для фармакологической кардиоверсии при персистирующей форме фибрилляции предсердий. *Кардиология* 2005; № 2: 19–24.
185. Попов С. В., Аубакирова Г. А., Антонченко И. В. и др. Эффективность антиаритмического препарата III класса нибентана у больных с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии* 2003; 31: 10–14.
186. Брегадзе И. Н., Майков Е. Б., Бильдинов О. А. и др. Эффективность и безопасность нибентана при медикаментозной кардиоверсии у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий: роль ограничения доз препарата и применения магния сульфата. *Кардиология* 2007; 3: 48–55.
187. Halpern S. W., Ellroot G., Singh B. N., Mandel W. J. Efficacy of intravenous procainamid infusion in converting atrial fibrillation to sinus rhythm. Relation to left atrium size. *Brit Heart J* 1980; 44: 589–595.
188. Fenster P. E., Comess K. A., Marsh A., et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm by acute intravenous procainamide infusion. *Am Heart J* 1983; 106: 501–504.
189. Kochiadakis G. E., Igoumenidis N. E., Solomou M. C., et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm using acute intravenous procainamide infusion. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12: 75–81.
190. Kochiadakis G. E., Igoumenidis N. E., Hamilos M. E., et al. A comparative study of the efficacy and safety of procainamide versus propafenone versus amiodarone for the conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1721–1725.
191. Stiell I. G., Clement C. M., Symington C., et al. Emergency department use of intravenous procainamide for patients with acute atrial fibrillation or flutter. *Acad Emerg Med* 2007; 14: 1158–1164.
192. Чазов Е. И., Голицын С. П. Руководство по нарушениям ритма сердца. ГЭОТАР-Медиа, 2008.
193. Reisinger J., Gatterer E., Lang W., et al. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J* 2004; 25: 1318–1324.
194. Khan I. A. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *JACC* 2001; 37: 542–547.
195. Martinez-Marcos F.J., Garcia-Garmendia J.L., Ortega-Carpio A., et al. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2000; 86: 950–953.
196. Chevalier P., Durand-Dubief A., Burri H., et al. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC* 2003; 41: 255–262.
197. Vardas P. E., Kochiadakis G. E., Igoumenidis N. E., et al. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest* 2000; 117: 1538–1545.
198. Bianconi L., Castro A., Dinelli M., et al. Comparison of intravenously administered dofetilide versus amiodarone in the acute termination of atrial fibrillation and flutter. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2000; 21: 1265–1273.
199. Stambler B. S., Wood M. A., Ellenbogen K. A. Antiarrhythmic actions of intravenous ibutilide compared with procainamide during human atrial flutter and fibrillation: electrophysiological determinants of enhanced conversion efficacy. *Circulation* 1997; 96: 4298–4306.
200. Востриков В. А. Эффективность и безопасность электроимпульсной терапии фибрилляции предсердий. В кн.: Методы нелинейного анализа в кардиологии и онкологии. Под редакцией Р. З. Назирова. Из-во Университет книжный дом, 2010, стр. 73–79.
201. Kirchhof P., Eckardt L., Loh P., et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1275–1279.
202. Oral H., Souza J. J., Michaud G. F., et al. Facilitating transthoracic

- cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999; 340: 1849–1854.
203. Manios E. G., Mavrakis H. E., Kanoupakis E. M., et al. Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17: 31–39.
  204. Bianconi L., Mennuni M., Lukic V., et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *JACC* 1996; 28: 700–706.
  205. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodaron to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000; 342: 913–920.
  206. Кадырова М. М. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук "Антиаритмические и гемодинамические эффекты аллапинина у больных с мерцательной аритмией до и после восстановления синусового ритма в сравнении с хинидином бисульфатом". Москва, 1990.
  207. Бунин Ю. А., Фирстова М. И., Енукашвили Р. П. Поддерживающая антиаритмическая терапия после восстановления синусового ритма у больных с постоянной формой мерцательной аритмии. *Материалы 5-го Всероссийского съезда кардиологов. Челябинск, 1996: 28.*
  208. Gulamhusein S., Ko P., Carruthers S. G., Klein G. J. Acceleration of the ventricular response during atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome after verapamil. *Circulation* 1982; 65: 348–354.
  209. Fetsch T., Bauer P., Engberding R., et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1385–1394.
  210. Cosio F. G., Aliot E., Botto G. L., et al. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode. *Europace* 2008; 10: 21–27.
  211. Kirchhof P. Can we improve outcomes in atrial fibrillation patients by early therapy? *BMC Med* 2009; 7: 72.
  212. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–1833.
  213. Van Gelder I. C., Hagens V. E., Bosker H. A., et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834–1840.
  214. Carlsson J., Miketic S., Windeler J., et al., and the STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690–1696.
  215. Opolski G., Torbicki A., Kosior D. A., et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004; 126: 476–486.
  216. Roy D., Talajic M., Nattel S., et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667–2677.
  217. Ogawa S., Yamashita T., Yamazaki T., et al. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J* 2009; 73: 242–248.
  218. Hohnloser S. H., Kuck K. H., Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789–1794.
  219. Hsu L. F., Jais P., Sanders P., et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2373–2383.
  220. Khan M. N., Jais P., Cummings J., et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359: 1778–1785.
  221. Hohnloser S. H., Crijns H. J., van Eickels M., et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668–678.
  222. Wilber D. J., Pappone C., Neuzil P., et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 333–340.
  223. Talajic M., Khairy P., Levesque S., et al. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *JACC* 2010; 55: 1796–1802.
  224. Van Gelder I. C., Groenveld H. F., Crijns H. J., et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362: 1363–1373.
  225. Singh B. N., Connolly S. J., Crijns H. J., et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987–999.
  226. Segal J. B., McNamara R.L., Miller M. R., et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000; 49: 47–59.
  227. Hou Z. Y., Chang M. S., Chen C. Y., et al. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995; 16: 521–528.
  228. Redfeard D. P., Krahn A. D., Skanes A. C., et al. Use of medications in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 955–963.
  229. Davy J. M., Herold M., Hognlund C., et al. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008; 156: 527.e1–527.e9.
  230. Murgatroyd F. D., Gibson S. M., Baiyan X., et al. Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999; 99: 2765–2770.
  231. Gasparini M., Auricchio A., Metra M., et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008; 29: 1644–1652.
  232. Ozcan C., Jahangir A., Friedman P. A., et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1043–1051.
  233. Weerasooriya R., Davis M., Powell A., et al. The Australian intervention randomized control of rate in atrial fibrillation trial (AIRCRAFT). *JACC* 2003; 41: 1697–1702.
  234. Upadhyay G. A., Choudhry N. K., Auricchio A., et al. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *JACC* 2008; 52: 1239–1246.
  235. Auricchio A., Metra M., Gasparini M., et al. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 232–238.
  236. Dong K., Shen W. K., Powell B. D., et al. Atrioventricular nodal ablation predicts survival benefit in patients with atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2010; Feb 17 [Epub ahead of print].
  237. Kirchhof P., Andresen D., Bosch R., et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet* 2012; 380: 238–246.
  238. Ahmed S., Rienstra M., Crijns H. J., et al.; CONVERT Investigators. Continuous vs. episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1784–1792.
  239. Connolly S. J. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999; 100: 2025–2034.
  240. Lafuente-Lafuente C., Mouly S., Longas-Tejero M.A., Bergmann J. F. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD005049.
  241. McNamara R.L., Bass E. B., Miller M. R., et al. Management of new onset atrial fibrillation (evidence report/Technology assessment). In: Agency for Healthcare Research and Quality. 2001, Publication No. AHRQ 01-E026.
  242. Соколов С. Ф., Джагангиров Ф. Н. Антиаритмический препарат аллапинин: обзор результатов клинического изучения. *Кардиология* 2002; № 7: 96–102.

243. Абдалла Аднан, Рулин В. А., Мазур Н. А. и др. Фармакокинетика и фармакодинамика нового отечественного антиаритмического препарата аллапинина. Фармакол. и токсикол. 1988; № 5: 47–49.
244. Курбанов Р. Д., Абдуллаев Т. А. Фармако-динамика и эффективность аллапинина у больных с нарушениями ритма сердца. Клин. Мед. 1988; № 10: 52–55.
245. Сыркин А. Л., Иванов Г. Г., Аксельрод А. С. и др. Прогнозирование эффективности поддерживающей антиаритмической терапии при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2010; № 4: 84–87.
246. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: МИА, 2005.
247. Соколов С. Ф., Голицын С. П., Малахов В. И. и др. Влияние аллапинина на функцию предсердно-желудочковой проводящей системы сердца. Кардиология 1988; № 11: 90–95.
248. Каверина Н. В., Лысковцев В. В., Сенова З. П. и др. Этацизин: фармакологические свойства и перспективы клинического применения. Кардиология 1984; № 5: 52–57.
249. Недоступ А. В., Благова О. В. Этацизин: место в лечении аритмий. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2009; № 4: 62–68.
250. Кукес В. Г., Шугушев Х. Х., Гнеушев Е. Т. и др. Фармакокинетика и фармакодинамика нового антиаритмического препарата этацизина при приеме внутрь. Сов. медицина 1985; № 4: 81–82.
251. Лозинский Л. Г., Замотаев И. П., Керимова Р. Э. и др. Результаты лечения пароксизмальной мерцательной аритмии этацизином. Кардиология 1989; № 7: 37–40.
252. Шугушев Х. Х., Сметнев А. С., Розенштраух Л. В. и др. Первый опыт клинического применения нового отечественного антиаритмического препарата – диэтиламинового аналога этмозина – у больных с различными нарушениями ритма сердца. Кардиология 1982; № 5: 71–75.
253. Юрвичус И. А., Розенштраух Л. В., Ундровинас А. И. и др. Действие нового антиаритмического препарата этмозина на силу сокращения, трансмембранный потенциал действия и быстрый входящий натриевый ток предсердной мышцы лягушки. Кардиология 1978; 9: 118–125.
254. Suddoway L. A., Schwartz S. L., Barbey J. T., Woosley R. L. Clinical pharmacokinetics of moricizine. Am J Cardiol 1990; 65: 21D-25D; discussion 68D-71D.
255. Woosley R. L., Morganroth J., Fogoros R. N., et al. Pharmacokinetics of moricizine HCl. Am J Cardiol. 1987; 60: 35F-39F.
256. Mahler S. A., Borland R. M. Clinical development of moricizine as an antiarrhythmic agent. Am J Cardiol 1990; 65:11D-14D; discussion 68D-71D.
257. Morganroth J., Pratt C. M., Kennedy H. L., et al. Efficacy and tolerance of Ethmozine (moricizine HCl) in placebo-controlled trials. Am J Cardiol 1987; 60: 48F-51F.
258. Попова Е. П., Лысковцев В. В., Каверина Н. В. Электрофизиологические эффекты и антиаритмическое действие препаратов I класса этмозина и этацизина в условиях активации парасимпатической нервной системы. Вестник аритмологии 2004; 37: 57–61.
259. Шугушев Х. Х., Малахов В. И., Шестакова Н. В. Первые результаты клинического использования этацизина у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Тер. Арх. 1986; 58 (3): 49–52.
260. Connolly S. J. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. Circulation 1999; 100: 2025–2034.
261. Kirchhof P., Franz M. R., Bardai A., Wilde A. M. Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome. A systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. JACC 2009; 54: 143–149.
262. Kaab S., Hinterseer M., Nabauer M., Steinbeck G. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT-syndrome – a case-control pilot study using i. v. sotalol. Eur Heart J 2003; 24: 649–657.
263. Le Heuzey J., De Ferrari G. M., Radzik D., et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21: 597–605.
264. Kober L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J., et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med 2008; 358: 2678–2687.
265. Karlson B. W., Torstensson I., Abjorn C., et al. Disopyramide in the maintenance of sinus rhythm after electroconversion of atrial fibrillation. A placebo-controlled one-year follow-up study. Eur Heart J 1988; 9: 284–290.
266. Crijns H. J., Gosselink A. T., Lie K. I. Propafenone versus disopyramide for maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a randomized, double-blind study. PRODIS Study Group. Cardiovasc Drugs Ther 1996; 10: 145–152.
267. Канорский С. Г., Скибицкий В. В., Федоров А. В. Клиническая эффективность и возможный риск противорецидивной терапии пароксизмальной фибрилляции предсердий: необходимость учета вегетативных влияний на сердце. Вестник аритмологии 1998; № 7: 20–26.
268. Bardy G. H., Lee K. L., Mark D. B., et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005; 352: 225–237.
269. Piccini J. P., Hasselblad V., Peterson E. D., et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. JACC 2009; 54: 1089–1095.
270. Singh D., Cingolani E., Diamon G. A., Kaul S. Dronedarone for atrial fibrillation: have we expanded the antiarrhythmic armamentarium. JACC 2010; 55: 1569–1576.
271. Freemantle N., Mitchell S., Orme M., et al. Morbidity and mortality associated with anti-arrhythmic drugs in atrial fibrillation: a systematic review and mixed treatment meta-analysis (abstract). Circulation 2009; 120: S691–S692.
272. Echt D. S., Liebson P. R., Mitchell L. B., et al., Investigators and the CAST investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 1991; 324: 781–788.
273. Roy D., Talajic M., Dorian P., et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 913–920.
274. Singh S. N., Fletcher R. D., Fisher S. G., et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Anti-arrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. N Engl J Med 1995; 333: 77–82.
275. Van Gelder I. C., Crijns H. J., Van Gilst W. H., et al. Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter. Am J Cardiol 1989; 64: 1317–1321.
276. Singh B. N., Connolly S. J., Crijns H. J.G.M., et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. N Engl J Med 2007; 357: 987–999.
277. Zimetbaum P. J. Dronedarone for atrial fibrillation – an odyssey. N. Engl. J. Med. 2009; 360: 1811–1813.
278. Nieuwlaat R., Hohnloser S. H., Connolly S. J. Effects of dronedarone in patients with permanent atrial fibrillation during the ATHENA study [abstract]. Eur Heart J 2011; 32: 618.
279. Joghtaei N., Weirich G., Huber W., Buchler P., Estner H. Acute liver failure associated with dronedarone. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011; 4: 592–593.
280. Skanes A. C., Healey J. S., Cairns J. A., et al., and the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for Stroke Prevention and Rate/Rhythm Control. Can J Cardiol 2012; 28: 125–136.
281. Shah A. N., Mittal S., Sichrovsky T. C., et al. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. J Cardiovasc Electrophysiol 2008; 19: 661–667.
282. Calkins H., Reynolds M. R., Spector P., et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. Circ Arrhythm Electrophysiol 2009; 2: 349–361.



283. Noheria A., Kumar A., Wylie J. V. Jr, Josephson M. E. Catheter ablation vs anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 581–586.
284. Jais P., Cauchemez B., Macle L., et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008; 118: 2498–2505.
285. Wazni O. M., Marrouche N. F., Martin D. O., et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634–2640.
286. Pappone C., Augello G., Sala S., et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *JACC* 2006; 48: 2340–2347.
287. Бокерия Л. А., Ревшвили А. Ш., Оганов П. Г. и др. Клинические рекомендации (ВНОА, ВНОК, АССХ) по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применения имплантируемых антиаритмических устройств. Москва, 2009, "Асконлайн", 237–303.
288. Cosedis Nielsen J., Johannessen A., Raatikainen P., et al. A randomized comparison of radiofrequency ablation and anti-arrhythmia drug therapy as first line treatment in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012: in press.
289. Wazni O. M., Marrouche N. F., Martin D. O., et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as firstline treatment of symptomatic atrial fibrillation: A randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634–2640.
290. Boersma L. V., Castella M., van Boven W., et al. Atrial fibrillation catheter ablation vs. surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation* 2012; 125: 23–30.
291. Pison L., La Meir M., van Opstal J., et al. Hybrid thoraco-scopical surgical and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 54–61.
292. Weerasooriya R., Khairy P., Litalien J., et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *JACCI* 2011; 57: 160–166.
293. Ouyang F., Tilz R., Chun J., et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation* 2010;122: 2368–2377.
294. Tzou W. S., Marchlinski F. E., Zado E. S., et al. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 237–242.
295. Arya A., Hindricks G., Sommer P., et al. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace* 2010; 12: 173–180.
296. Oral H., Knight B. P., Ozaydin M., et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *JACC* 2002; 40: 100–104.
297. Lellouche N., Jais P., Nault I., et al. Early recurrences after atrial fibrillation ablation: prognostic value and effect of early reablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 599–605.
298. Pokushalov E., Romanov A., Corbucci G., et al. Does atrial fibrillation burden measured by continuous monitoring during the blanking period predict the response to ablation at 12-month follow-up? *Heart Rhythm*. Published online ahead of print 23 March 2012. doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.03.047.
299. Medi C., Sparks P. B., Morton J. B., et al. Pulmonary vein antral isolation for paroxysmal atrial fibrillation: results from long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22: 137–141.
300. Pappone C., Vicedomini G., Augello G., et al. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 808–814.
301. Tanner H., Makowski K., Roten L., et al. Complications arising from catheter ablation of atrial fibrillation: temporal trends and predictors. *Europace* 2011; 13: 646–653.
302. Wann L. S., Curtis A. B., January C. T., et al.; ACCF/AHA Task Force Members. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: 104–123.
303. Calkins H., Kuck K. H., Cappato R., et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012; 14: 528–606.
304. Wazni O., Wilkoff B., Saliba W. Catheter ablation for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 2296–2304.
305. Lee G., Sparks P. B., Morton J. B., et al. Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 163–168.
306. Arbelo E., Brugada J., Hindricks G., et al.; on behalf of the Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. ESC-EURObservational research programme: the atrial fibrillation ablation pilot study, conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14:1094–1103.
307. Hoyt H., Bhonsale A., Chilukuri K., et al. Complications arising from catheter ablation of atrial fibrillation: temporal trends and predictors. *Heart Rhythm* 2011;8:1869–1874.
308. Cappato R., Calkins H., Chen S. A., et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 32–38.
309. Shah R. U., Freeman J. V., Shilane D., et al. Procedural complications, rehospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *JACC* 2012;59:143–149.
310. Herrera Siklody C., Deneke T., Hocini M., et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *JACC* 2011;58: 681–688.
311. Di Biase L., Burkhardt J. D., Mohanty P., et al. Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: the impact of periprocedural therapeutic international normalized ratio. *Circulation* 2010; 121: 2550–2556.
312. Haeusler K. G., Kirchhof P., Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke* 2012; 43: 265–270.
313. Gaita F., Leclercq J. F., Schumacher B., et al. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 961–968.
314. Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C., et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled "research perspectives in atrial fibrillation". *Euro-pace* 2009;11: 860–885.
315. Van Gelder I. C., Haegeli L. M., Brandes A., et al. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation. *Europace* 2011; 13: 1517–1525.
316. Schmidt M., Segerson N. M., Marschang H., et al. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratios. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32: 995–999.
317. Page S. P., Siddiqui M. S., Finlay M., et al. Catheter ablation for atrial fibrillation on uninterrupted warfarin: can it be done without echo guidance? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 265–270.
318. Gautam S., John R. M., Stevenson W. G., et al. Effect of therapeutic INR on activated clotting times, heparin dosage, and bleeding risk during ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 248–254.
319. Gopinath D., Lewis W. R., Di Biase L., Natale A. Pulmonary vein antrum isolation for atrial fibrillation on therapeutic coumadin: special considerations. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 236–239.
320. Hakalahti A., Uusimaa P., Ylitalo K., Raatikainen M. J. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with therapeutic oral

- anticoagulation treatment. *Europace* 2011; 13: 640–645. with warfarin. *Heart Rhythm* 2011; 8: 805–808
321. Latchamsetty R., Gautam S., Bhakta D., et al. Management and outcomes of cardiac tamponade during atrial fibrillation ablation in the presence of therapeutic anticoagulation with warfarin. *Heart Rhythm* 2011; 8: 805–808.
  322. Lakkireddy D., Reddy Y. M., Di Biase L., et al. Feasibility and safety of dabigatran vs. warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial Fibrillation results from a multicenter prospective registry. *JACC* 2012; 59: 1168–1174.
  323. Gaita F., Riccardi R., Caponi D., et al. Linear cryoablation of the left atrium versus pulmonary vein cryoisolation in patients with permanent atrial fibrillation and valvular heart disease: correlation of electroanatomic mapping and long-term clinical results. *Circulation* 2005; 111: 136–142.
  324. Cox J. L., Boineau J. P., Schuessler R. B., et al. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA* 1991; 266: 1976–1980.
  325. Kirchhof P., Lip G. Y., Van Gelder I. C., et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options—a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2012; 14: 8–27.
  326. Van Gelder I. C., Haegeli L. M., Brandes A., et al. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation. *Europace* 2011; 13: 1517–1525.
  327. Ngaage D. L., Schaff H. V., Mullany C. J., et al. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 434–442; discussion 442–443.
  328. Gaita F., Riccardi R., Gallotti R. Surgical approaches to atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6: 401–405.
  329. Piccini J. P., Lopes R. D., Kong M. H., et al. Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 626–633.
  330. Nair G. M., Nery P. B., Diwakaramenon S., et al. A systematic review of randomized trials comparing radiofrequency ablation with antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 138–144.
  331. Oral H., Scharf C., Chugh A., et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003; 108: 2355–2360.
  332. Pappone C., Rosanio S., Oreto G., et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102: 2619–2628.
  333. Pappone C., Rosanio S., Augello G., et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *JACC* 2003; 42: 185–197.
  334. Reynolds M. R., Zimetbaum P., Josephson M. E., et al. Cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation compared with antiarrhythmic drug therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 362–369.
  335. Stabile G., Bertaglia E., Senatore G., et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multicenter, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006; 27: 216–221.
  336. Calo L., Lamberti F., Loricchio M. L., et al. Left atrial ablation versus biatrial ablation for persistent and permanent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2504–2512.
  337. Chen M. S., Marrouche N. F., Khaykin Y., et al. Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1004–1009.
  338. Gentlesk P. J., Sauer W. H., Gerstenfeld E. P., et al. Reversal of left ventricular dysfunction following ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 9–14.
  339. Blanc J. J., Almendral J., Brignole M., et al. Consensus document on antithrombotic therapy in the setting of electrophysiological procedures. *Europace* 2008; 10: 513–527.
  340. Bertaglia E., Tondo C., De Simone A., et al. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicenter experience. *Europace* 2010; 12: 181–177.
  341. Haissaguerre M., Hocini M., Sanders P., et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 1138–1347.
  342. Hsu L. F., Jais P., Sanders P., et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2373–2383.
  343. Khan M. N., Jais P., Cummings J., et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359: 1778–1785.
  344. Lang C. C., Santinelli V., Augello G., et al. Transcatheter radiofrequency ablation of atrial fibrillation in patients with mitral valve prostheses and enlarged atria: safety, feasibility, and efficacy. *JACC* 2005; 45: 868–872.
  345. Oral H., Pappone C., Chugh A., et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006; 354: 934–941.
  346. Takahashi Y., O'Neill M.D., Hocini M., et al. Effects of stepwise ablation of chronic atrial fibrillation on atrial electrical and mechanical properties. *JACC* 2007; 49: 1306–1314.
  347. Tondo C., Mantica M., Russo G., et al. Pulmonary vein vestibule ablation for the control of atrial fibrillation in patients with impaired left ventricular function. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 962–970.
  348. Calkins H., Brugada J., Packer D. L., et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4: 816–861.
  349. Al-Khatib S.M., Calkins H., Eloff B. C., et al. Planning the Safety of Atrial Fibrillation Ablation Registry Initiative (SAFARI) as a Collaborative Pan-Stakeholder Critical Path Registry Model: a Cardiac Safety Research Consortium "Incubator" Think Tank. *Am Heart J* 2010; 159: 17–24.
  350. Calkins H., Reynolds M. R., Spector P., et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 349–361.
  351. Haissaguerre M., Jais P., Shah D. C., et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659–666.
  352. Leong-Sit P., Roux J. F., Zado E., et al. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study): six-month follow-up study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 11–14.
  353. Savelieva I., Camm A. J. Is there any hope for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atrial fibrillation? *Am Heart J* 2007; 154: 403–406.
  354. Savelieva I., Kakouros N., Kourliouros A., Camm A. J. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology Guidelines. Part I: primary prevention. *Europace* 2011; 13: 308–328.
  355. Savelieva I., Kakouros N., Kourliouros A., Camm A. J. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology Guidelines. Part II: secondary prevention. *Euro-pace* 2011; 13: 610–625.
  356. Goette A., Schon N., Kirchhof P., et al. Angiotensin II-Antagonist in Paroxysmal Atrial Fibrillation (ANTIPAF) Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 43–51.
  357. Yamashita T., Inoue H., Okumura K., et al.; J-RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine

- calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace* 2011; 13: 473–479.
358. Bianconi L., Calo L., Mennuni M., et al. n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study. *Europace* 2011; 13: 174–181.
  359. Kowey P. R., Reiffel J. A., Ellenbogen K. A., et al. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304: 2363–2372.
  360. Goette A., Staack T., Rocken C., et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1669–1677.
  361. Schneider M. P., Hua T. A., Bohm M., et al. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition a meta-analysis. *JACC* 2010; 55: 2299–2307.
  362. Healey J. S., Baranchuk A., Crystal E., et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *JACC* 2005; 45: 1832–1839.
  363. Jibrini M. B., Molnar J., Arora R. R. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2008; 15: 36–43.
  364. Anand K., Mooss A. N., Hee T. T., Mohiuddin S. M. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006; 152: 217–222.
  365. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M. A., et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 151: 985–991.
  366. Wachtell K., Lehto M., Gerds E., et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *JACC* 2005; 45: 712–719.
  367. Schmieder R. E., Kjeldsen S. E., Julius S., et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008; 26: 403–411.
  368. Madrid A. H., Bueno M. G., Rebollo J. M., et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331–336.
  369. Ueng K. C., Tsai T. P., Yu W. C., et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003; 24: 2090–2098.
  370. Tveit A., Seljeflot I., Grundvold I., et al. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1544–1548.
  371. Belluzzi F., Sernesi L., Preti P., et al. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 24–29.
  372. Disertori M., Latini R., Barlera S., et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 1606–1617.
  373. Savelieva I., Camm A. J. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 30–41.
  374. Savelieva I., Kourliouros A., Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2010; 381: 1–13.
  375. Santangeli P., Ferrante G., Pelargonio G., et al. Usefulness of statins in preventing atrial fibrillation in patients with permanent pacemaker: a systematic review. *Europace* 2010; 12: 649–654.
  376. Patti G., Chello M., Candura D., et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006; 114: 1455–1461.
  377. Liakopoulos O. J., Choi Y. H., Kuhn E. W., et al. Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 678–686 e1.
  378. Almroth H., Hoglund N., Boman K., et al. Atorvastatin and persistent atrial fibrillation following cardioversion: a randomized placebo-controlled multicentre study. *Eur Heart J* 2009; 30: 827–833.
  379. Fauchier L., Pierre B., de Labriolle A., et al. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC* 2008; 51: 828–835.
  380. Liu T., Li L., Korantzopoulos P., et al. Statin use and development of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Int J Cardiol* 2008; 126: 160–170.
  381. Saravanan P., Bridgewater B., West A. L., et al. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 3: 46–53.
  382. Heidarsdottir R., Arnar D. O., Skuladottir G. V., et al. Does treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? *Europace* 2010; 12: 356–363.
  383. Bertini M., Borleffs J. W., Delgado V., et al. Prediction of atrial fibrillation in patients with implantable cardioverter-defibrillator and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; in press.
  384. Fauchier L., Grimard C., Pierre B., et al. Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am J Cardiol* 2009; 103: 248–254.
  385. Nasr I. A., Bouzamondo A., Hulot J. S., et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; 28: 457–462.
  386. Khand A. U., Rankin A. C., Martin W., et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *JACC* 2003; 42: 1944–1951.
  387. Farshi R., Kistner D., Sarma J. S., et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *JACC* 1999; 33: 304–310.
  388. Kumar A. Intravenous amiodarone for therapy of atrial fibrillation and flutter in critically ill patients with severely depressed left ventricular function. *South Med J* 1996; 89: 779–785.
  389. Gasparini M., Regoli F., Galimberti P., et al. Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with atrial fibrillation. *Europace* 2009; 11, Suppl 5: v82–v86.
  390. Deedwania P. C., Singh B. N., Ellenbogen K., et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998; 98: 2574–2579.
  391. Shelton R. J., Clark A. L., Goode K., et al. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). *Heart* 2009; 95: 924–930.
  392. Eliahou H. E., Silverberg D. S., Reisin E., et al. Propranolol for the treatment of hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 431–436.
  393. Aizer A., Gaziano J. M., Cook N. R., et al. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1572–1577.
  394. Mozaffarian D., Furberg C. D., Psaty B. M., Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation* 2008; 118: 800–807.
  395. Mont L., Sambola A., Brugada J., et al. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23: 477–482.
  396. Heidbuchel H., Anne W., Willems R., et al. Endurance sports is a risk factor for atrial fibrillation after ablation for atrial flutter. *Int J Cardiol* 2006; 107: 67–72.

397. Heidbuchel H., Panhuyzen-Goedkoop N., Corrado D., et al. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions Part I: supraventricular arrhythmias and pacemakers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 475–484.
398. Calvo N., Mont L., Tamborero D., et al. Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes. *Europace* 2010; 12: 30–36.
399. Wyse D. G. Pharmacotherapy for rhythm management in elderly patients with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2009; 25: 25–29.
400. Bates S. M., Greer I. A., Pabinger I., et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 844S–886S.
401. Crystal E., Garfinkle M. S., Connolly S. S., et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD003611.
402. Burgess D. C., Kilborn M. J., Keech A. C. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006; 27: 2846–2857.
403. Bagshaw S. M., Galbraith P. D., Mitchell L. B., et al. Prophylactic amiodarone for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1927–1937.
404. Patel A. A., White C. M., Gillespie E. L., et al. Safety of amiodarone in the prevention of postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 829–837.
405. Buckley M. S., Nolan P. E. Jr, Slack M. K., et al. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation after cardiac surgery: meta-analysis of dose response and timing of initiation. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 360–368.
406. Miller S., Crystal E., Garfinkle M., et al. Effects of magnesium on atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Heart* 2005; 91: 618–623.
407. Ho K. M., Tan J. A. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation* 2009; 119: 1853–1866.
408. Daoud E. G., Snow R., Hummel J. D., et al. Temporary atrial epicardial pacing as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 127–132.
409. Dunning J., Treasure T., Versteegh M., Nashef S. A. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 852–872.
410. Daoud E. G. Management of atrial fibrillation in the post-cardiac surgery setting. *Cardiol Clin* 2004; 22: 159–166.
411. Mathew J. P., Fontes M. L., Tudor I. C., et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004; 291: 1720–1729.
412. Wellens H. J. Should catheter ablation be performed in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White syndrome? When to perform catheter ablation in asymptomatic patients with a Wolff-Parkinson-White electrocardiogram. *Circulation* 2005; 112: 2201–2297; discussion 2216.
413. Pappone C., Santinelli V., Manguso F., et al. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1803–1811.
414. Chen M. S., McCarthy P.M., Lever H. M., et al. Effectiveness of atrial fibrillation surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 93: 373–375.
415. Maron B. J., Olivetto I., Bellone P., Conte et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC* 2002; 39: 301–307.
416. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:397–402.
417. Lip GY, Lane DA. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? *Am J Med* 2010;123:785–789.
418. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* (2013) 15 , 625–651 doi:10.1093/europace/eut083.