

Антитромботическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий. Сообщение 2

Кафедра военно-полевой терапии в БГМУ, 432 ГВКМЦ

Новые субстанции

На сегодняшний день антагонисты витамина К (АВК) являются стандартной терапией для эффективной профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Однако продолжается поиск альтернативных стратегий, не требующих постоянного мониторинга и коррекции дозы антикоагулянта.

Как возможная альтернатива дериватам кумарина у пациентов с ФП ещё недавно рассматривался ксимелагатран – прямой оральный ингибитор тромбина. В виду стабильного фармакокинетического профиля и низкого взаимодействия с другими медикаментами, а также продуктами питания, нет необходимости такого частого контроля показателей свертываемости крови, как в случае с варфарином. Оба препарата сравнивались в двух больших проспективных рандомизированных исследованиях SPORTIF III [10] и SPORTIF V [3]. Прием фиксированной, не требующей коагуляционного контроля дозы ксимелагатрана оказался столь же эффективным для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных ФП, как и хорошо контролируемый по международному нормализованному отношению (МНО) прием варфарина. Частота геморрагических инсультов и больших внутримозговых кровоизлияний также достоверно не различалась при приеме варфарина и ксимелагатрана, но число всех геморрагий было достоверно меньше в группе последнего (37% в год против 47% в год) [3]. Однако применение ксимелагатрана достоверно чаще сопровождалось повышением уровня печеночных аминотрансфераз (в 3 раза и более от нормы), чем прием варфарина (6,0% против 0,8%). Из-за этих побочных эффектов ксимелагатран не получил одобрения FDA (The Food and Drug Administration - управление по контролю над использованием пищевых продуктов и лекарственных препаратов в США). После пересмотра данных SPORTIF и других исследований консультативный комитет FDA заключил, что риск применения ксимелагатрана превышает его пользу.

Перспективным казалось применение идрапаринукса – синтетического пентасахариды, селективно ингибирующего активированный X фактор. Препарат за счет длительного периода полувыведения потенциально способен оказывать профилактический эффект при подкожном введении один раз в неделю без контроля коагуляции. В международном рандомизированном открытом испытании Amadeus проверялась гипотеза о том, что применение фиксированной дозы идрапаринукса у больных с ФП будет не менее эффективно для профилактики тромбоэмболий, чем традиционная терапия АВК. У пациентов с неклапанной ФП длительная терапия идрапаринуксом в дозе 2,5 мг в неделю оказалась не менее эффективной, чем терапия АВК, в отношении профилактики инсульта и системных эмболий. Тем не менее, применение идрапаринукса сопровождалось значительным увеличением риска клинически значимых

кровотечений, что привело к досрочному прекращению испытания. Возможно, индивидуальная коррекция дозы идропаринукса с учетом возраста пациента и функции почек, будет обладать лучшим соотношением эффективности/безопасность. Однако такой подход следует изучения в будущих исследованиях [18].

Возможно, альтернативой варфарину сможет стать новый пероральный антикоагулянт дабигатран этексилат. Это пролекарство, которое сывороточной эстеразой трансформируется в дабигатран – сильный прямой ингибитор тромбина.

30 августа 2009 года на конгрессе Европейского общества кардиологов в Барселоне впервые были доложены результаты крупного многоцентрового рандомизированного исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), в котором сравнивалась эффективность и безопасность варфарина и дабигатрана в профилактике инсульта у пациентов с ФП [8].

Результаты исследования показали, что у больных с ФП и риском инсульта применение дабигатрана в дозе 110 мг два раза в сутки сопровождалось сходным с варфарином уровнем инсульта и системной эмболии, но достоверно реже (на 20%) вызывало массивные кровотечения. Дабигатран, назначенный в дозе 150 мг два раза в сутки, достоверно (на 34%) снижал частоту инсульта и системной эмболии в сравнении с варфарином под строгим контролем МНО, при одинаковой частоте массивных кровотечений. Убедительные преимущества дабигатрана наблюдались и по другим конечным точкам. На фоне приема препарата в обеих дозах (150 мг и 110 мг 2 раза в день) достоверно реже, чем в группе варфарина отмечались внутричерепные кровотечения (на 74% и 69% соответственно), а также на 15% снижался относительный риск сосудистой смертности при приеме препарата в дозе 150 мг дважды в день. В отношении безопасности обе дозы в сравнении с варфарином показали достоверное снижение риска жизнеугрожающих кровотечений, внутричерепных кровотечений и риска кровотечений в целом. Важно отметить, что прием дабигатрана не сопровождался гепатотоксичностью.

Вопросы, которые остаются после публикации результатов исследования RE-LY:

- Нежелательным явлением, которое чаще отмечалось в группах дабигатрана, оказалась диспепсия: около 11% против 5,8% в группе варфарина. По этой причине около 21% пациентов прекратили приём дабигатрана.
- В группах приема дабигатрана отмечалось больше желудочно-кишечных кровотечений. В этой связи возникает необходимость защиты желудка. Каким препаратом? У какой категории больных?
- Частота инфаркта миокарда (ИМ) была несколько выше в группах приема дабигатрана. Как назначать препарат больным с ФП, перенесшим ИМ? Назначать дополнительно аспирин? А какой при этом риск кровотечений?
- Препарат применялся у ограниченного контингента больных (не изучен у больных с пороками и искусственными клапанами сердца). Как быть с этой категорией больных?
- Целесообразность назначения препарата пациентам с хорошо подобранной дозой варфарина (стабильным МНО)?

В Республике Беларусь показание для применения дабигатрана у больных с ФП не зарегистрировано и препарат в дозировке 150 мг на рынке отсутствует. При

этом препарат несопоставимо дороже варфарина (стоимость двух упаковок дабигатрана в дозе 150 мг, необходимых на месяц приема, будет составлять около 700 тысяч белорусских рублей).

31 августа 2010 г. на ежегодном конгрессе Европейского общества кардиологов в Стокгольме были доложены результаты двойного слепого, рандомизированного, контролируемого исследования AVERROES. По сообщению исследователей, новый пероральный антикоагулянт аписабан, избирательно ингибирующий фактор Ха, снижает риск развития инсульта более чем в 2 раза в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (АСК), причем без существенного увеличения частоты массивных кровотечений.

По статистике около 40-50% пациентов с ФП обладают непереносимостью варфарина или отказываются принимать этот препарат, что ставит их в зависимость от менее эффективного аспирина. Целью исследования AVERROES была оценка эффективности аписабана для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП и риском развития инсульта, по различным причинам не подходящих для терапии АВК. В исследование включались пациенты (средний возраст составил 70 лет) с документированной ФП и по крайней мере одним фактором риска развития инсульта (средний балл по шкале CHADS2 составил 2,0). Все они были рандомизированы в 2 группы: аписабана 5 мг два раза в сутки (2,5 мг два раза для отдельных пациентов) или АСК (81-324 мг в день). Частота инсульта или системной эмболии составила 4,0% в год в группе АСК и 1,7% в год в группе аписабана. Частота больших кровотечений составила 1,2% в год в группе АСК и 1,5% в год - аписабана. Частота геморрагического инсульта - 0,2% в год в обеих группах. Не выявлено признаков гепатотоксичности или других побочных эффектов.

Таким образом, аписабан уменьшал частоту инсультов и системной эмболии у пациентов, отобранных по признаку невозможности проведения у них терапии варфарином, на 57% в сравнении с аспирином. Существенного различия в уровне клинически значимых не массивных кровотечений также не наблюдалось.

В настоящее время проводится исследование ARISTOTLE, в рамках которого аписабан сравнивается непосредственно с варфарином. Ожидается, что его результаты будут опубликованы в следующем году.

Рынок препаратов, призванных заменить варфарин, экспертами фармакологической отрасли оценивается примерно в 10-20 млрд. долларов США ежегодно. 20 сентября 2010 года FDA одобрило использование дабигатрана для профилактики инсульта и тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий на основании результатов исследования RE-LY. Однако результаты исследования AVERROES улучшают перспективы ещё одного из новых таблетированных антикоагулянтов - аписабана.

Тем не менее, несмотря на активную разработку новых пероральных антикоагулянтов, варфарин продолжает оставаться препаратом выбора для длительной профилактики тромбоэмболических осложнений в реальной клинической практике.

Немедикаментозные методы профилактики тромбоэмболии

Сегодня активно разрабатываются немедикаментозные методики профилактики

тромбоэмболии у больных с ФП, которые имеют противопоказания к назначению АВК. Одним из методов является облитерация ушка левого предсердия (ЛП), где в основном происходит образование тромбов [6]. Помимо прямого хирургического вмешательства разработаны новые методы с использованием внутрисосудистых катетеров [16]. Эффективность подобных вмешательств зависит в основном от полноты блокады кровотока в ушке ЛП, которая может быть оценена с помощью чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ). До недавнего времени считалось, что необходимо проведение дополнительных исследований для сравнения эффективности и безопасности механических методов профилактики тромбообразования и антикоагулянтной терапии в связи с отсутствием отдаленных результатов в течение нескольких лет после операции. В 2008 году закончено проспективное рандомизированное контролируемое исследование PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) – первое крупное испытание устройства для закрытия ушка ЛП WATCHMAN (рисунок 1) у больных с ФП неклапанной этиологии. В исследование, проведенное в 59 центрах США и Европы, включались пациенты с пароксизмальной, персистирующей или постоянной формой ФП, если они имели, по крайней мере, один балл по шкале CHADS2 [11].

Оказалось, что у больных с ФП неклапанной этиологии чрескатетерная имплантация устройства для закрытия ушка ЛП оказалась не менее эффективной в профилактике инсульта, сердечно-сосудистой смерти и системной эмболии, чем традиционная терапия варфарином. Частота нежелательных явлений была выше в группе вмешательства. В основном, это были операционные осложнения, которые не повлекли долгосрочных последствий у большинства пациентов. Таким образом, закрытие ушка ЛП может рассматриваться как альтернатива хроническому приему варфарина в профилактике инсульта у больных ФП.

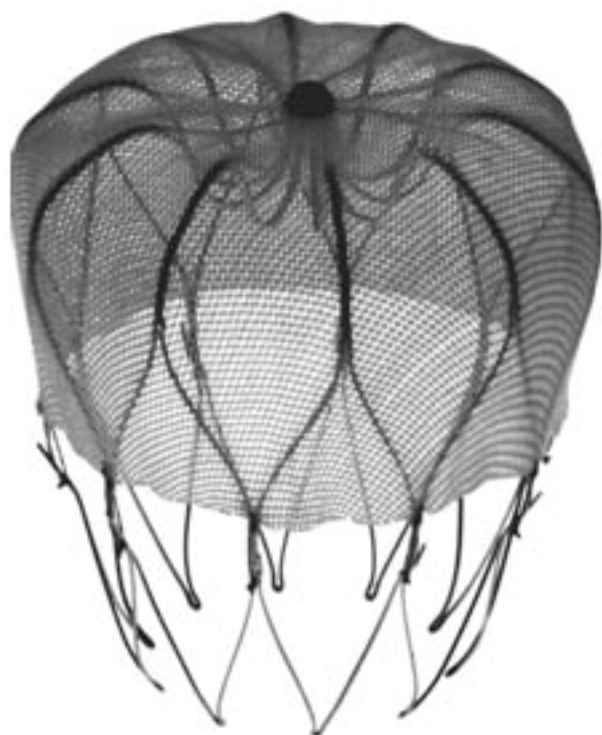


Рис 1. Устройство для закрытия ушка ЛП WATCHMAN. В проксимальном отделе саморасправляющийся нитиноловый каркас покрыт проницаемой полиэтиленовой мембраной толщиной 160 мкм. По среднему периметру имеется ряд зубцов для фиксации. Диаметр устройства – от 21 до 33 мм. Устройство имплантируется транссептально в устье ушка ЛП под контролем флюороскопии и ЧПЭхоКГ.

Антикоагулянты и кардиоверсия Патофизиологическое обоснование

По опубликованным данным, если длительность ФП составляет менее 48 часов, риск возникновения тромбоэмболических осложнений при восстановлении синусового ритма не превышает 0,9-1,1%, а при назначении гепарина - 0,8% [1]. Это позволяет проводить кардиоверсию без предварительного приема АВК. Восстановление синусового ритма без предшествующей антикоагулянтной терапии при длительности ФП более 48 часов сопровождается возрастанием риска тромбоэмболических осложнений до 5-7% [15].

Причиной тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП неклапанной этиологии в большинстве случаев являются внутрисердечные тромбы, локализующиеся в левом предсердии, а чаще (до 90%) - в его ушке. Отсутствие полноценной систолы предсердий, нарушение их сократительной функции при ФП приводит к замедлению скорости кровотока в ушке левого предсердия и стазу крови. Эти факторы, наряду с дисфункцией эндотелия и нарушениями в системе гемостаза и реологии крови, занимают ведущее место в патогенезе образования тромбов и, соответственно, тромбоэмболии у больных этой категории.

По данным литературы, при проведении ТЭхоКГ внутрисердечные тромбы перед кардиоверсией выявляются в среднем у 15 % (2,1-18%) пациентов с ФП [15]. Но даже при исключении тромбов в ЛП, вероятность развития тромбоэмболий после проведения успешной кардиоверсии сохраняется. Важно, что тромбоэмболические осложнения могут развиваться спустя несколько дней и даже недель после восстановления ритма. За это ответственно, возникающее после кардиоверсии, «оглушение миокарда» ЛП, точнее его ушка, так называемый atrial stunning. Под этим подразумевают временное снижение сократимости миокарда предсердий, предположительно ушка ЛП, после кардиоверсии. Этот феномен развивается как после электрической и медикаментозной кардиоверсии, так и после спонтанного восстановления синусового ритма. Дисфункция левого предсердия наиболее выражена непосредственно после кардиоверсии. Улучшение сократительной функции предсердий обычно происходит в течение нескольких дней, хотя иногда для этого требуются более длительные сроки. В частности продолжительность существования этого феномена зависит от того, сколько времени прошло от момента возникновения ФП до восстановления синусового ритма. При продолжительности ФП до 2 недель, оглушение миокарда ЛП может сохраняться около 24 часов, при продолжительности ФП от 2 до 6 недель - около недели, а при длительности ФП более 6 недель - до 3 недель [9, 12]. Известно, что более

80% тромбоэмболии после кардиоверсии регистрируются в первые 3 дня и почти все - в течение 10 дней [5].

Динамический характер дисфункции ЛП после кардиоверсии, который возникает вне зависимости от ее вида (электрическая, медикаментозная или спонтанная), послужил основанием для продолжения терапии АВК в течение 3-4 недель после восстановления синусового ритма. Хотя оглушение миокарда может быть менее выраженным при определенных состояниях или при короткой продолжительности ФП, однако антикоагуляцию рекомендуется проводить во время кардиоверсии и в течение, по крайней мере, 4 недель после нее у всех больных, у которых длительность ФП составляет более 48 ч или неизвестна, включая пациентов с изолированной ФП (если нет противопоказаний).

Рекомендации по проведению антикоагулянтной терапии до и после кардиоверсии

Тактика купирования ФП существенно зависит от длительности аритмии. Проспективные исследования показали, что риск эмболии после проведения кардиоверсии после многодневной подготовки варфарином снижается до 1% [2]. Антикоагуляция препятствует образованию внутрипредсердных тромбов или дальнейшему росту уже существующих тромбов. Вследствие чего сокращается риск эмболизации при восстановлении сократимости предсердий после кардиоверсии. На этом основании, согласно Рекомендаций АСС/АНА [2] у пациентов с ФП, длительностью более 2 суток назначается терапия АВК на 3-4 недели до и после кардиоверсии. При ФП длительностью менее 48 часов нуждаемость пациентов в антикоагулянтной терапии менее очевидна, хотя в литературе описаны случаи выявления тромбов в предсердиях и даже случаи тромбоэмболий при проведении кардиоверсии [2]. По-видимому, целесообразна 3-недельная антикоагулянтная терапия перед кардиоверсией у тех пациентов с длительностью ФП до 48 часов, у которых имеются факторы риска тромбоэмболии, например, ревматические пороки сердца, спонтанный эхоконтраст в полости ЛП, сердечная недостаточность или тромбоэмболии в анамнезе (ICSI, 2007). В остальных случаях на сегодняшний день имеет смысл полная гепаринизация перед проведением кардиоверсии с последующим назначением АВК на 3-4 недели (АССР, 2008).

При ЧПЭхоКГ после длительной антикоагулянтной терапии в 7,7% выявляются тромбы в ЛП, однако, по данным исследования LOCS, это не повлияло на частоту тромбоэмболии после электрической кардиоверсии.

Проведение антикоагуляции необходимо во всех случаях и не зависит от вида запланированной кардиоверсии (медикаментозная или электрическая). Это значит, что перед началом антиаритмической терапии, которая может привести к самопроизвольному восстановлению синусового ритма, необходимо добиться адекватной гипокоагуляции.

В случае экстренной кардиоверсии при ФП длительностью более 48 часов и гемодинамическими осложнениями (стенокардия, инфаркт миокарда, шок, отек легких) назначают инфузию гепарина и одновременно непрямые антикоагулянты с последующей отменой гепарина через 4-5 дней после развертывания эффекта непрямого антикоагулянта.

Тактика антикоагулянтной терапии при ФП показана на рисунке 2.

Длительность фибрилляция предсердий

Более 48 часов
или неизвестна

Менее 48 часов

3-х недельная терапия АВК (МНО 2.0-3.0)
в ЛП и в его ушке
Наличие противопоказаний
к восстановлению
синусового ритма

Отсутствие тромбов

Гепарин + кардиоверсия

Кардиоверсия
терапия

Гепарин + кардиоверсия

4-х недельная

АВК (МНО 2.0-3.0)

4-х недельная терапия
АВК (МНО 2.0-3.0)
АВК (МНО 2.0-3.0)
АВК (МНО 2.0-3.0)

4-х недельная терапия
Постоянный прием



Рис 2. Тактика антикоагулянтной терапии при ФП.

При трепетании предсердий (ТП), как и при ФП, после кардиоверсии

наблюдается замедленное опорожнение ушка ЛП, что создает угрозу развития тромбоэмболии [8]. Поэтому в настоящее время следует у пациентов с ТП перед проведением кардиоверсии проводить аналогичную подготовку АВК, как и у больных с ФП.

Кардиоверсия под контролем ТЭхоКГ

Традиционная схема антикоагуляции перед проведением кардиоверсии имеет ряд недостатков:

- около 85 % пациентов не имеют внутрисердечных тромбов;
- восстановление синусового ритма откладывается минимум на 3 недели, что негативно воспринимается пациентами, плохо переносящими ФП;
- продолжающаяся ФП приводит к изменению электрофизиологических свойств миокарда предсердий, к так называемому электрическому ремоделированию, которое способствует сохранению ФП [20]. Вследствие этого возникают затруднения как при проведении плановой кардиоверсии, так и рецидивы ФП сразу после восстановления синусового ритма.
- во время 3-недельной терапии варфарином перед плановой кардиоверсией повышается риск геморрагических осложнений. У 1-2% пациентов развиваются тяжелые геморрагические осложнения, требующие неотложной госпитализации, гемотрансфузии, либо даже неотложного оперативного вмешательства. Ещё у 6-18% диагностируются осложнения в виде носовых кровотечений, гематурии, меноррагий [19]. Опасность геморрагических осложнений приводит часто к тому, что лечащий врач либо отменяет варфарин, либо уменьшает его прием до субтерапевтических доз, не обеспечивающих должную гипокоагуляцию, а иногда просто ограничивается назначением аспирина. По имеющимся данным, 25% всех пациентов и около 50% пожилых пациентов несмотря на наличие прямых показаний не получали антикоагулянты [7,17].

В этой связи использование метода ЧПЭхоКГ предоставляет возможность выявить тромбы в ЛП либо исключить их и в большинстве случаев делает многонедельную терапию АВК перед проведением кардиоверсии ненужной. В исследовании ACUTE [13] сравнили результаты кардиоверсии под контролем ЧПЭхоКГ с традиционной кардиоверсией на фоне 3-х недельного приема АВК у 1222 пациентов. При одинаковой частоте тромбоэмболических осложнений в обеих группах, в группе с ЧПЭхоКГ количество геморрагических осложнений было достоверно ниже, а количество успешных кардиоверсий достоверно выше. При этом из-за низкого количества геморрагических осложнений стоимость лечения пациентов в целом оказалась даже меньше, не смотря на изначально более высокую стоимость из-за назначения ЧПЭхоКГ [14]. Результаты ACUTE позволяют сделать вывод, что восстановление синусового ритма под контролем ЧПЭхоКГ как минимум не дороже обычной стандартной схемы с приемом варфарина в течение 3-х недель.

Необходимым условием для восстановления синусового ритма под контролем ЧПЭхоКГ являются:

- исключение предсердных тромбов;
- терапевтическая антикоагуляция к моменту проведения ЧПЭхоКГ и до момента кардиоверсии – увеличение активного частичного тромбопластинового

времени (АЧТВ) в 1,5-2 раза по сравнению с контрольным значением. Альтернативой может служить подкожное введение низкомолекулярного гепарина (например, эноксапарин 1 мг/кг 2 раза подкожно);

- терапия АВК 3-4 недели после кардиоверсии.

На рисунке 2 представлена схема подготовки и проведения кардиоверсии под контролем ЧПЭхоКГ в сравнении кардиоверсией на фоне традиционной 3-х недельной терапии варфарином.

Фибрилляция предсердий более 48 часов

Кардиоверсия

под контролем ЧПЭхоКГ Традиционная схема
подготовки к кардиоверсии

Полная гепаринизация к моменту проведения
ЧПЭхоКГ и до проведения кардиоверсии

Исключение наличия тромбов в полости ЛП
и в его ушке Тромб в полости ЛП
или в его ушке
(невозможность достоверно исключить наличие тромбов)

Электрическая кардиоверсия 3-х недельная терапия АВК (МНО 2.0-3.0)
3-х недельная терапия
АВК (МНО 2.0-3.0)

Повторное ЧПЭхоКГ

Тромб сохраняется

Тромб растворился

Электрическая
кардиоверсия

4-х недельная терапия
АВК (МНО 2.0-3.0) Постоянный прием
АВК (МНО 2.0-3.0) 4-х недельная терапия
АВК (МНО 2.0-3.0)

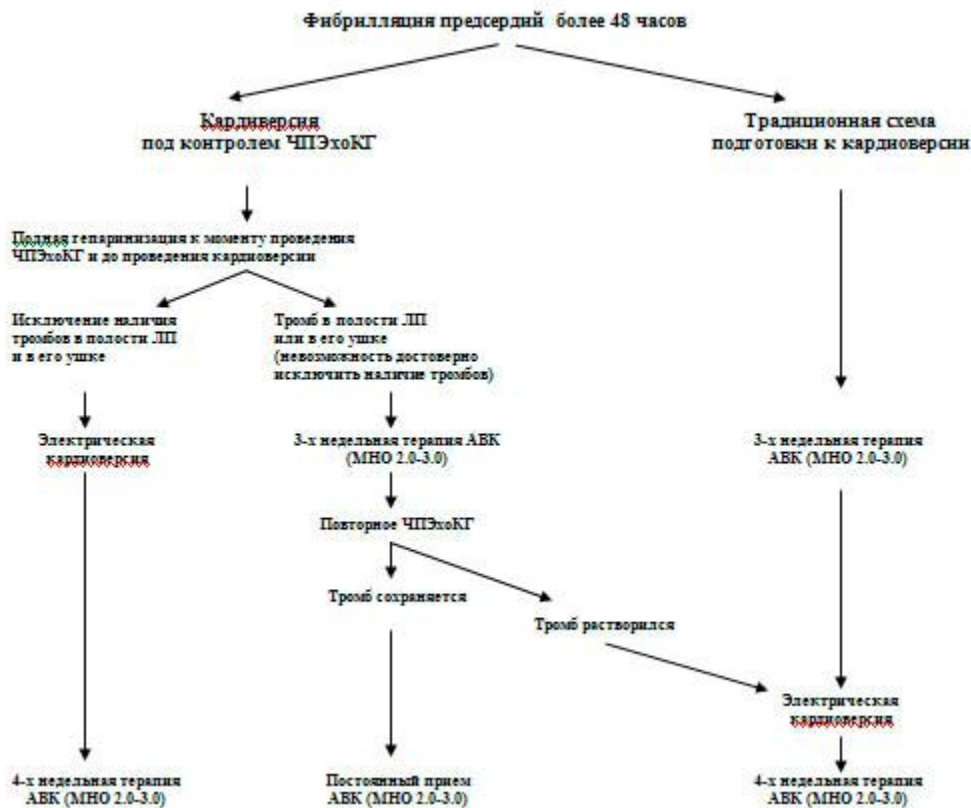


Рис 3. Сравнение традиционной схемы подготовки с кардиоверсией под контролем ЧПЭхоКГ.

Если инициальная ЧПЭхоКГ выявляет тромбы в ЛП, либо из-за интенсивного спонтанного эхоконтрастирования или выраженной трабекуляризации ушка ЛП невозможно достоверно исключить их наличие, в данном случае рекомендуется терапия АВК на 3-4 недели. По прошествии этого времени рекомендуется поведение контрольной ЧПЭхоКГ. В литературе описаны случаи тромбоэмболических осложнений после стандартной 4-недельной схемы подготовки, предположительно, из-за неполного растворения тромбов [4,19]. В случае повторного выявления тромбов кардиоверсия откладывается и решается вопрос о проведении хронической терапии АВК.

Проведение кардиоверсии под контролем ЧПЭхоКГ особенно показано пациентам с высоким риском кровотечения, относительно коротким сроком ФП (до 1 месяца) или имеющим неотложные показания к кардиоверсии (рефрактерная к медикаментозному лечению тахисистолия желудочков).

Заключение

1. Смертность и количество осложнений при ФП существенно зависят от тромбоэмболических осложнений. Поэтому проведение терапии АВК приобретает важнейшую роль в лечении этих больных. Сегодня с учетом новых данных (шкала CHA2DS2-VASc - таблица 1) при неклапанной ФП, если имеется хотя бы один фактор риска (например, возраст старше 65 лет) необходимо поддерживать МНО на уровне 2,0-3,0. При ФП, обусловленной ревматическими пороками, рекомендуется более высокий уровень гипокоагуляции. Назначение

аспирина допустимо только у пациентов с низким риском, или тогда когда назначение АВК противопоказано.

Таблица 1

CHA2DS2-VASc

Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий

Фактор риска	Баллы
Инсульт, транзиторная ишемическая атака или артериальная тромбоэмболия в анамнезе	2
Возраст >75 лет	2
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Застойная сердечная недостаточность/ дисфункция ЛЖ (в частности, ФВ <40%)	1
Сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте)	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal. Published online: August 29, 2010 .

2. У пациентов старческого возраста при назначении антикоагулянтной терапии повышенный риск геморрагических осложнений с одной стороны и более высокая частота, чем в других возрастных группах, тромбоэмболических осложнений с другой, должны тщательно взвешиваться.

3. В настоящее время действует следующее правило: при ФП длительностью более 48 часов необходимо назначение непрямых антикоагулянтов минимум на 3-4 недели до и после кардиоверсии, независимо от того каким способом (медикаментозно или с помощью электрической кардиоверсии) был восстановлен синусовый ритм. При ФП длительностью менее 48 часов после восстановления синусового ритма также необходимо рекомендовать прием непрямых антикоагулянтов на 3-4 недели.

4. Кардиоверсия под контролем ЧПЭхоКГ дает возможность отказаться от продолжительного приема антикоагулянтов и является в определенных случаях разумной альтернативой общепринятой схеме антикоагуляции.
5. Больным с ТП необходимо проводить антикоагулянтную терапию, как у пациентов с ФП.
6. Появление новых субстанций для антикоагулянтной терапии (дабигатран и апиксабан), которые могут стать альтернативой варфарину, требует дальнейшего изучения. Следует признать, что сегодня реальная альтернатива варфарину отсутствует.

Литература

1. Конев, А. В., Комисаренко, И. А., Дроздов, В. Н., Замиро, Т. Н. Методические рекомендации по вопросам профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий. Кафедра геронтологии и гериатрии МГМСУ, организационно-методический отдел по терапии Департамента здравоохранения г. Москвы, ЦНИИГ, 2006 г.
2. 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): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur. Heart J.*, August 2, 2006;27(16):1979–2030.
3. Albers, G. W. SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators (2005) Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial / G. W. Albers [et al.] // *JAMA* 293:690–698.
4. Arnold, A. Z. Role of prophylactic anticoagulation for direct cardioversion in patients with atrial fibrillation and flutter / A. Z. Arnold [et al.] // *J Am Coll Cardiol* 19:851–855. (1992).
5. Berger, M. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis / M. Berger, P. Schweitzer // *Am J Cardiol* 1998; 82:1545–1547, A8.
6. Blackshear, J. L. Thoracoscopic extracardiac obliteration of the left atrial appendage for stroke risk reduction in atrial fibrillation / J. L. Blackshear [et al.] // *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1249–1252.
7. Carlsson, J. For the ALKK Study Group (1996) Cardioversion of atrial fibrillation on the elderly / J. Carlsson [et al.] // *Am J Cardiol* 78:1380–1384.
8. Connolly S. J. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation / S. J. Connolly [et al.] // *N Engl J Med.* 2009; 361(12):1139–1151.
9. Dunn, M. I. Atrial mechanical performance following internal and external cardioversion of atrial fibrillation: its relationship to peripheral embolization and acute cerebrovascular accident / M. I. Dunn, J. L. Marcum // *Chest* 2002;121:1–3.
10. Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators (2003) Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor Ximelagatran compared with

- warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet* 362: 1691–1698.
11. Holmes, D. R. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial / D. R. Holmes [et al.] // *Lancet*. August 15, 2009;374(9689):534–542.
 12. Khan, I. A. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms / I. A. Khan // *Am Heart J* 2003;145: 787–794.
 13. Klein, A. L. Assessment of Cardioversion Using Transoesophageal Echocardiography Investigators Use of transoesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation / A. L. Klein [et al.]. // *N Engl J Med* 344:1468–1470. (2001).
 14. Klein, A. L. For the ACUTE investigators. Economic Analysis of a Transesophageal Echocardiography-Guided Approach to Cardioversion of Patients With Atrial Fibrillation. The ACUTE Economic Data of Eight Weeks / A. L. Klein [et al.] // *J Am Coll Cardiol* 43:1217–1224. (2004).
 15. Neuzner, J. Vorhofflimmern, Vorhofflattern: aktuelle Diagnostik und Therapie / J. Neuzner, H. F. Pitschner. Darmstadt. 2006.
 16. Ostermayer, S. H. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in highrisk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials / S. H. Ostermayer [et al.] // *J Am Coll Cardiol* 2005;46:9–14.
 17. Schlicht, J. R. Physician practices regarding anticoagulation and cardioversion of atrial fibrillation / J. R. Schlicht [et al.] // *Arch Intern Med* 156:290–294. (1996).
 18. The Amadeus Investigators. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2008; 371: 315–321.
 19. Weinberg, D. M. Anticoagulation for cardioversion in atrial fibrillation / D. M. Weinberg, G. B. J. Mancini // *Am J Cardiol* 63:745–746. (1989).
 20. Wijfels, M. C. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats / M. C. Wijfels [et al.]. *Circulation* 92:1954–1968. (1995).