

Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций:

Голицын С.П. (д.м.н., Россия) – сопредседатель, Панченко Е.П. (д.м.н., Россия) – сопредседатель, Кропачева Е.С. (к.м.н., Россия), Лайович Л.Ю. (к.м.н., Россия), Майков Е.Б. (д.м.н., Россия), Миронов Н.Ю. (к.м.н., Россия) – координатор, Шахматова О.О. (к.м.н., Россия)

Комитет экспертов:

Абдрахманов А.С. (д.м.н., Казахстан), Азизов В.А. (д.м.н., Азербайджан), Джишамбаев Э.Д. (д.м.н., Киргизия), Закиров Н.У. (д.м.н., Узбекистан), Часнойть А.Р. (к.м.н., Беларусь)

Оглавление

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций:.....	1
1. Предисловие.....	3
2. Этиология и эпидемиология фибрилляции предсердий	5
3. Определение и классификация фибрилляции предсердий	5
4. Патогенетические механизмы фибрилляции предсердий	7
5. Клинические проявления у больных фибрилляцией предсердий	9
6. Диагностика и скрининг фибрилляции предсердий.....	10
7. Обследование больных фибрилляцией предсердий	11
8. Лечение.....	13
8.1. Общие принципы.....	13
8.2. Контроль частоты сердечных сокращений с использованием лекарственных препаратов.....	14
8.3. Восстановление синусового ритма	15
8.4. Предупреждение рецидивов фибрилляции предсердий с использованием антиаритмических препаратов (поддерживающая антиаритмическая терапия).....	20
8.5. Роль неантиаритмических препаратов в предупреждении рецидивов фибрилляции предсердий	21
8.6. Немедикаментозное лечение ФП	22
8.6.1. Показания к катетерной аблации	22
8.6.2. Подготовка больных к катетерной аблации	23
8.6.3. Техника катетерной аблации	24
8.6.4. Аблация атриовентрикулярного соединения и стимуляция желудочков.....	27

8.6.5. Фибрилляция и тепетание предсердий при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ).....	28
8.6.6. Хирургическая и гибридная абляция при ФП.....	29
8.6.7. Лечение пациентов с трепетанием предсердий (ТП)	30
9. Профилактика инсульта и системных эмболий у больных фибрилляцией предсердий	36
9.1. Стратификация риска инсульта и системных тромбоэмболий у больных фибрилляцией предсердий..	36
9.2. Анти тромботические препараты, применяющиеся для профилактики инсульта/тромбоэмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий	37
9.2.1. Ацетилсалициловая кислота	37
9.2.2. Комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела	38
9.2.3. Антагонисты витамина К.....	38
9.2.4. Прямые пероральные антикоагулянты	43
9.3. Алгоритм назначения пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий	44
9.4. Оценка риска кровотечений.	46
9.5. Немедикаментозные способы профилактики ишемического инсульта у больных фибрилляцией предсердий	50
9.5.1 Хирургические методы изоляции УЛП	50
9.5.2 Эндovasкулярные методы изоляции УЛП.....	51
9.6. Особые случаи анти тромботической терапии у больных фибрилляцией предсердий	54
9.6.1. Анти тромботическая терапия у больных ФП и ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой	54
9.6.2. Возобновление терапии антикоагулянтами у пациента ФП, перенесшего внутривенное кровотечение.....	56
9.6.3. Анти тромботическая терапия у больных ФП, переживших острый коронарный синдром или подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам.....	57
9.7. Антикоагулянтная терапия и инвазивные вмешательства.....	60
9.8. Кровотечения, возникшие на фоне приема пероральных антикоагулянтов	62
9.8.1. Лечение кровотечений, возникших на фоне приема пероральных антикоагулянтов	62
9.8.2. Возобновление анти тромботической терапии после кровотечения.	65
9.9. Антикоагулянтное сопровождение кардиоверсии.....	67
9.10. Антикоагулянтная терапия до, во время и после процедуры радиочастотной и криоабляции по поводу фибрилляции предсердий	73
Библиография	81

Перечень сокращений

CAFÉ – complex atrial fractionated electrograms – комплексные фрагментированные предсердные электрограммы
EHRA – European heart rhythm association – Европейская ассоциация специалистов по лечению нарушений ритма сердца
ESC – Европейское общество кардиологов
ААП – антиаритмический препарат
АВ – атриовентрикулярный
АВК – антагонисты витамина К
АВС – активированное время свертывания
АД – артериальное давление
АКГ – антикоагулянт
АКТ – антикоагулянтная терапия

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АСК – ацетилсалициловая кислота
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БРА – блокатор рецепторов ангиотензина
ВСС – внезапная сердечная смерть
ДПП – дополнительный проводящий путь
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИИ – ишемический инсульт
ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор
КАГ – коронароангиография
КВ – кардиоверсия
КПК – концентрат протромбинового комплекса
ЛВ – легочные вены
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МНО – международное нормализованное отношение
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НМГ – низкомолекулярный гепарин
НОАК – новые оральные антикоагулянты
НФГ – нефракционированный гепарин
ОКС – острый коронарный синдром
ППАКГ – прямые пероральные антикоагулянты
РКИ – рандомизированные контролируемые испытания
РЧА – радиочастотная абляция
Синдром ВПУ – синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СЭ – системные тромбоэмболии
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТП – трепетание предсердий
ТЭО – тромбоэмболические осложнения
УЛП – ушко левого предсердия
ФВ – фракция выброса
ФП – фибрилляция предсердий
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЧП-ЭХОКГ – чреспещеводная эхокардиография
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭИТ – электроимпульсная терапия
ЭКС – электрокардиостимулятор
ЭФИ – электрофизиологическое исследование
ЭХОКГ – эхокардиография

1. Предисловие

В настоящем документе представлены актуальные на сегодняшний день рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (ФП). Рекомендации разрабатывались для помощи 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 ФП.

При разработке данных рекомендаций все участники рабочей группы руководствовались принципами доказательной медицины. Для оценки практической значимости и обоснованности предложенных подходов использованы следующие классы рекомендаций и уровни доказательности данных (табл. 1 и 2).

Таблица 1. Классы рекомендаций

Класс	Определение
Класс I	Данный метод лечения/диагностический подход должен быть использован, польза от его применения существенно превышает сопутствующие риски
Класс IIa	Применение данного метода лечения/диагностического подхода целесообразно, польза от его применения превышает сопутствующие риски
Класс IIb	Данный метод лечения/диагностический подход может быть использован в определённых ситуациях, польза от его применения превышает сопутствующие риски или сопоставима с ними
Класс III	Данный метод лечения/диагностический подход не должен быть использован, т.к. он не оказывает пользы или может причинить вред.

Таблица 2. Уровни доказательности данных

Уровень	Доказательная база
Уровень А	Доказательства получены в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях или мета-анализах этих исследований
Уровень В	Доказательства получены в одном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании или крупных не рандомизированных исследованиях
Уровень С	В основе клинической рекомендации лежит мнение (соглашение) экспертов/или результаты небольших исследований, данные регистров

Для получения более подробной информации участники рабочей группы рекомендуют читателям также ознакомиться с актуальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ФП Всероссийского научного общества аритмологов [1], Европейского общества кардиологов (ESC) [2], Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов [3].

Различия систем здравоохранения оказания медицинской помощи в разных регионах, а также популяционно-демографические особенности затрудняют разработку рекомендаций, которые могли бы полностью выполняться во всех странах. Эти отличия включают в себя в том числе доступность лекарственных препаратов и средств немедикаментозного лечения, что является особенно актуальным для Российской Федерации и стран СНГ. В частности, в нашем распоряжении имеется ряд оригинальных отечественных антиаритмических препаратов: лаптаконитина гидробромид (торговое название «Аллапинин»), диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (торговое название «Этацин»), 4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорид (торговое название «Рефралон»), которые не используются в других странах.

2. Этиология и эпидемиология фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная форма тахикардии, встречающаяся в общей популяции в 2% случаев. Вероятность возникновения ФП существенно увеличивается с возрастом. ФП выявляется у 3,8% лиц старше 60 лет и у 9% лиц старше 80 лет [4].

Выделяют ФП, связанную с поражением сердечных клапанов (чаще ревматический стеноз митрального клапана или протез митрального клапана, реже – поражение трикуспидального клапана), и не связанную с клапанной патологией.

При отсутствии клапанного поражения, основными причинами возникновения ФП являются: гипертоническая болезнь, ИБС, первичные заболевания миокарда, гипертиреоз, феохромоцитома, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела, апноэ сна, гипокалиемия, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ), а также другие суправентрикулярные реципрокные тахикардии [5-6]. Имеются сведения о генетической предрасположенности к ФП [7-10]. Описано более частое возникновение ФП у больных бронхолегочными заболеваниями [11]. При ФП в большинстве случаев развивается процесс структурного ремоделирования предсердий, проявляющийся увеличением размеров предсердий при эхокардиографическом исследовании и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, морфологически представленный фиброзом, воспалительной инфильтрацией, гипертрофией кардиомиоцитов и их некрозом [12-13]. В 30% случаев при тщательном клинико-инструментальном обследовании не удается выявить каких-либо кардиальных или несердечных факторов развития ФП [14-15].

3. Определение и классификация фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий представляет собой суправентрикулярную тахикардию, характеризующуюся хаотической электрической активностью предсердий с высокой частотой (от 300 до 700 в минуту – волны ff на рис. 1) и нерегулярным ритмом желудочков (при условии отсутствия полной атриовентрикулярной [АВ] блокады).

В зависимости от частоты ритма желудочков во время бодрствования различают:

- нормосистолический вариант ФП (частота в диапазоне от 60 до 100 в минуту);
- тахисистолический вариант ФП (частота более 100 в минуту, см. рис. 1-А);
- брадисистолический вариант ФП (частота менее 60 в минуту, см. рис. 1-Б).

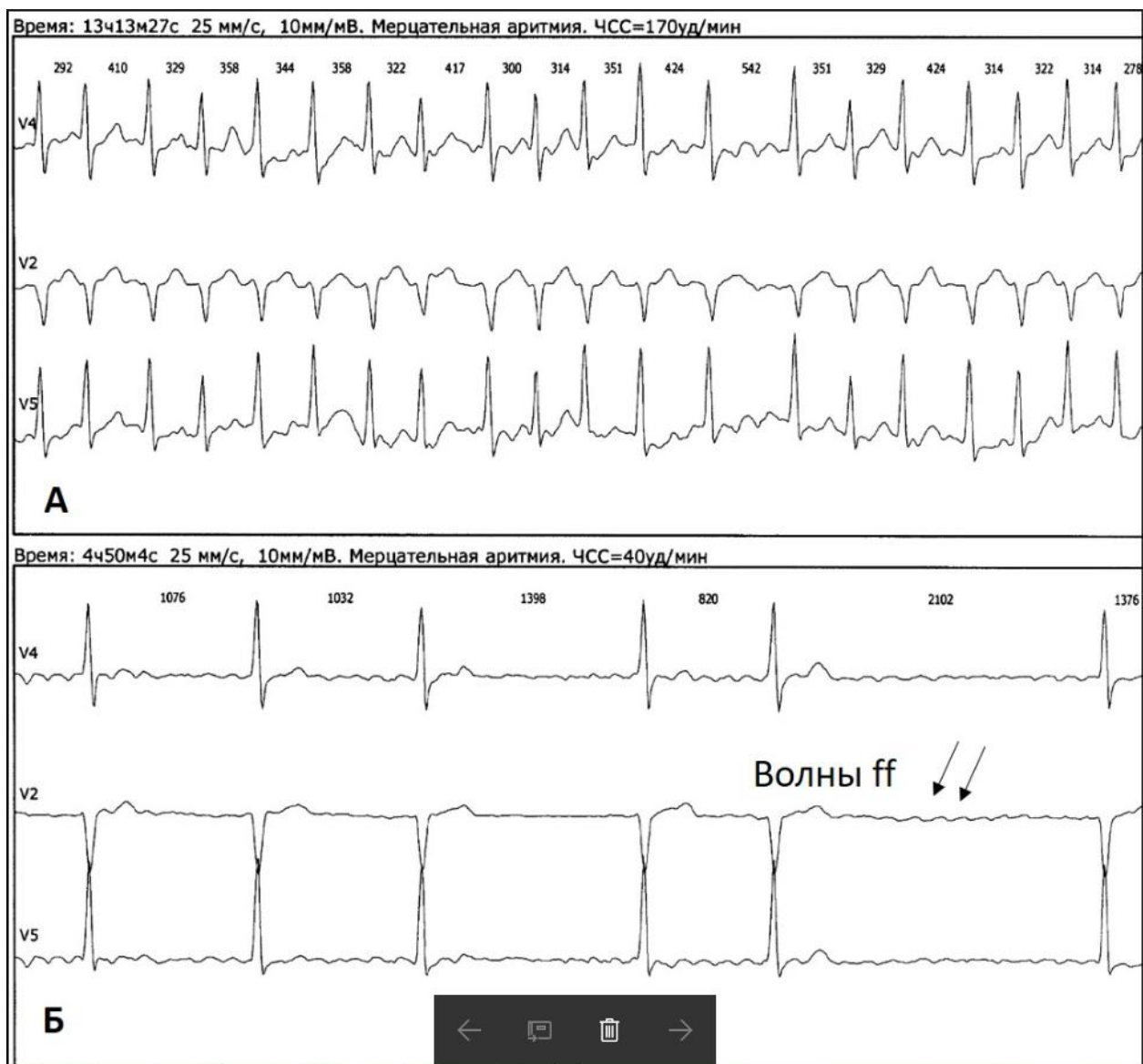


Рисунок 1. Фибрилляция предсердий. А. – тахисистолический вариант, Б. – брадисистолический вариант. Стрелками обозначены волны ff.

В зависимости от уровня физической активности, степени эмоционального напряжения, а также под действием лекарственных препаратов и ряда других факторов, влияющих на функциональные характеристики АВ узла, обычно наблюдаются обратимые переходы одного варианта ФП в другой.

Современная классификация выделяет 5 типов ФП, из которых последние 4 обозначают еще и как формы клинического течения: (1) впервые диагностированная (выявленная), (2) пароксизмальная, (3) персистирующая, (4) длительно персистирующая и (5) постоянная или хроническая.

1) Впервые диагностированная (выявленная) ФП – любая впервые зарегистрированная ФП вне зависимости от длительности аритмии.

2) Пароксизмальная ФП – повторно возникающая (2 и более эпизода) ФП, самостоятельно прекращающаяся в течение 7-и суток от начала приступа. К

пароксизмальной также относят ФП, купированную с помощью медикаментозной или электрической кардиоверсии до 48 часов от начала аритмии.

3) Персистирующая ФП – впервые выявленная или повторно возникающая ФП длительностью более 7 суток, не способная к спонтанному прерыванию и требующая для своего устранения проведения электрической или медикаментозной кардиоверсии.

4) Длительно персистирующая – ФП продолжительностью более года, если принимается решение о восстановлении синусового ритма с помощью кардиоверсии или радикального интервенционного (катетерная абляция) и/или хирургического лечения.

5) Постоянная ФП – аритмия продолжительностью более 7 суток, если попытки ее устранения неэффективны или по тем или иным причинам принимается решение об отсутствии необходимости восстановления и сохранения синусового ритма. Последнее подразумевает отказ от проведения кардиоверсии или других способов интервенционного или хирургического лечения, направленного на нормализацию сердечного ритма.

Обычно установлению постоянной формы предшествует период рецидивирования пароксизмов. Нередко у одного и того же больного на различных этапах заболевания могут сочетаться различные формы аритмии. В таких случаях в диагнозе указывается преобладающая форма ФП.

Нередки случаи, когда у лиц с ФП не удается выявить основного заболевания сердца или иных предрасполагающих факторов развития аритмии. Традиционно таким больным диагноз формулировался как идиопатическая ФП (или «lone atrial fibrillation» в англоязычной литературе) [15]. В настоящее время не рекомендуется прибегать к данной формулировке, а использовать указанную выше классификацию ФП.

4. Патогенетические механизмы фибрилляции предсердий

Для возникновения устойчивой ФП необходимо наличие трёх составляющих: 1) пусковых (триггерных) факторов аритмии, 2) аритмогенного субстрата аритмии, обеспечивающего самостоятельное поддержание ФП, а также 3) индивидуальных модулирующих влияний, повышающих восприимчивость аритмогенного субстрата к триггерным факторам ФП [16-17].

В подавляющем большинстве случаев (95%) пусковым фактором (триггером) ФП является патологическая электрическая активность в устьях легочных вен. Электрофизиологическими механизмами подобной очаговой активности является триггерная активность или повторный вход возбуждения (re-entry) в мышечных волокнах, выстилающих устья легочных вен в местах их впадений в предсердия [18-20]. На ЭКГ эта

активность проявляется в виде частой ранней предсердной экстрасистолия по типу «Р на Т» и/или пробежками предсердной тахикардии (рис. 2).

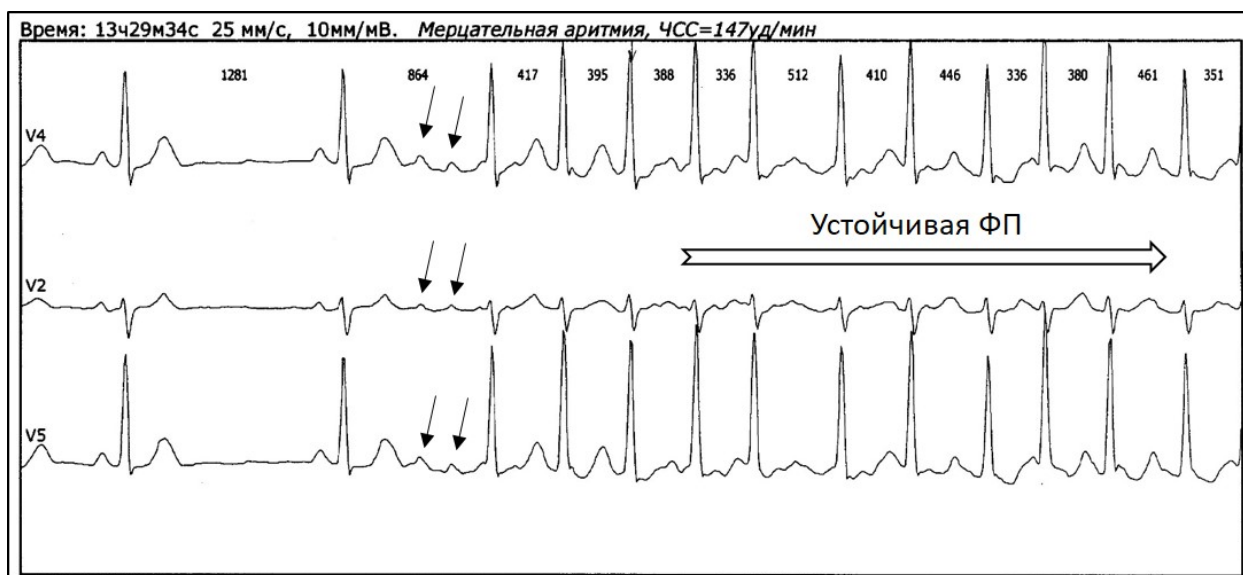


Рисунок 2. Возникновение фибрилляции предсердий вследствие частой эктопической активности из устья легочной вены. Обозначения: стрелками обозначена частая эктопическая активность из устья легочной вены

Более редкими триггерными факторами ФП являются экстрасистолы из полых вен, а также предсердные экстрасистолы из различных отделов обоих предсердий. ФП может быть индуцирована электростимуляцией предсердий при проведении внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ).

Аритмогенный субстрат ФП представляет собой структурно и функционально изменённый (ремоделированный) миокард предсердий, обеспечивающий стойкое самостоятельное поддержание ФП. Под ремоделированием понимают совокупность патологических процессов, возникающих в предсердиях в ответ на возникновение ФП или/и в результате действия других этиологических факторов. Ремоделирование начинается с нарушения ионных клеточных механизмов формирования импульса и заканчивается структурно-функциональной деградацией предсердного миокарда и атриомегалией. Основными структурными изменениями миокарда предсердий, предрасполагающими к возникновению субстрата ФП, являются фиброз, воспаление, апоптоз и гипертрофия кардиомиоцитов. Функциональные нарушения в предсердном миокарде включают в себя возникновение неоднородности скоростей проведения импульсов в разных направлениях, а также дисперсию процессов реполяризации в предсердном миокарде. Прогрессирование ФП и резистентность аритмии к лекарственному и интервенционному лечению, как правило, определяется выраженностью процессов ремоделирования предсердий [21-22].

5. Клинические проявления у больных фибрилляцией предсердий

Типичными симптомами ФП являются: усиленное, как правило, неритмичное сердцебиение, перебои в работе сердца, одышка, повышенная утомляемость, плохая переносимость физических нагрузок и потливость. Для оценки значимости клинических проявлений ФП рекомендуется использовать шкалу симптомов EHRA (European heart rhythm association – Европейской ассоциации специалистов по лечению нарушений ритма сердца; табл. 3 и 4) [23]. В соответствии с ней 25-40% пациентов имеют бессимптомное или мало симптомное течение ФП, в то время как 15-30% отмечают наличие сильно выраженной или лишаяющей трудоспособности симптоматики [24-25].

Таблица 3. Шкала симптомов EHRA

Класс EHRA	Описание
I	ФП не вызывает симптомов
IIa	Нормальная повседневная деятельность не нарушается от симптомов, связанных с ФП
IIb	Умеренно выраженные проявления – ощущения, связанные с ФП, беспокоят пациента, но нормальная повседневная деятельность не нарушается
III	Выраженные клинические проявления – нормальная повседневная активность нарушается из-за симптомов, вызванных ФП
IV	Инвалидизирующие клинические проявления. Нормальная повседневная активность невозможна

Таблица 4. Рекомендации использования модифицированной шкалы симптомов EHRA

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Рекомендуется использование модифицированной шкалы EHRA в клинической практике и научной работе для оценки симптомов, вызванных ФП	I	C	26, 27

ФП является причиной трети всех госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. Основные причины госпитализаций при ФП – необходимость неотложного купирования ФП в связи с тягостной симптоматикой, реже – в связи с острой гемодинамической нестабильностью, острым коронарным синдромом, появлением и нарастанием сердечной недостаточности, тромбоэмболические осложнения. ФП сопряжена с двукратным возрастанием риска смерти, прежде всего кардиальной, независимо от наличия других факторов риска [28].

Наиболее опасными осложнениями ФП являются тромбоэмболические, в том числе транзиторная ишемическая атака (ТИА) головного мозга, ишемический кардиоэмболический инсульт (возникновение ФП у больных без поражения клапанов сердца увеличивает риск инсульта в 5 раз, а при наличии клапанного порока – в 17 раз), тромбоэмболии сосудов конечностей и инфаркты внутренних органов. Кроме того, ФП

может быть причиной когнитивных дисфункций, включая сосудистую деменцию. У больных с ФП ухудшается качество жизни, снижается толерантность к физическим нагрузкам, нередко появляется и/или прогрессирует дисфункция левого желудочка с развитием сердечной недостаточности [29-31].

6. Диагностика и скрининг фибрилляции предсердий

Диагноз ФП ставится на основании регистрации аритмии на ЭКГ. Нередко для подтверждения диагноза пароксизмальной ФП требуется длительное мониторирование ЭКГ (от 24 ч до 7 дней), использование портативных ЭКГ-регистраторов с возможностью передачи ЭКГ по телефону, а также имплантируемые регистраторы ЭКГ с «петлевой памятью». Для постановки диагноза необходима регистрация эпизода аритмии, продолжительностью более 30 секунд. Программная стимуляция предсердий в условиях ЭФИ для подтверждения диагноза ФП не проводится в силу низкой чувствительности и специфичности метода в отношении воспроизводимости клинически значимой ФП [32-33].

Характерными ЭКГ-признаками ФП являются: отсутствие зубцов Р, наличие разноамплитудных, полиморфных волн ff, переходящих одна в другую без чёткой изолинии между ними, а также абсолютная хаотичность и нерегулярность ритма желудочков (см. рис. 1). Последний признак не регистрируется при ФП на фоне АВ-блокады III степени (при т.н. феномене Фредерика).

Приблизительно в четверти случаев аритмия может протекать бессимптомно и выявляется случайно при медицинском осмотре, что указывает на целесообразность скрининга ФП у пациентов высокого риска. Клинические рекомендации по диагностике и скринингу ФП представлены в таблице 5.

Таблица 5. Рекомендации по диагностике и скринингу ФП

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Для верификации диагноза ФП необходимо документирование аритмии с помощью ЭКГ	I	B	34
Целенаправленный скрининг для выявления ФП путем пальпаторной оценки пульса или регистрации ЭКГ рекомендуется у людей старше 65 лет	I	B	35-37
У пациентов, перенесших ТИА или ишемический инсульт, рекомендуется скрининг с помощью регистрации кратковременной ЭКГ с последующим мониторированием ЭКГ в течение как минимум 72 ч для выявления ФП	I	B	38-39
Рекомендуется изучение диагностической информации электрокардиостимуляторов (ЭКС) и имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) на регулярной основе для выявления эпизодов частого предсердного ритма. Пациентам с эпизодами частого предсердного ритма необходимо подтверждение диагноза ФП посредством регистрации ЭКГ/мониторирования ЭКГ перед назначением лечения по поводу ФП	I	B	40-41

Пациентам, перенесшим ишемический инсульт, целесообразно мониторингирование ЭКГ с использованием неинвазивных мониторов или имплантируемых петлевых регистраторов для выявления бессимптомной ФП	IIa	B	42-43
Систематический ЭКГ скрининг для выявления ФП, может быть использован у пациентов с высоким риском инсульта или старше 75 лет	IIb	B	44-46

7. Обследование больных фибрилляцией предсердий

ФП часто развивается у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которые ранее не были диагностированы, поэтому всем пациентам с впервые выявленной ФП (за исключением, возможно, ситуаций, когда развитие ФП имеет чётко определённый причинный фактор, например, злоупотребление алкоголем, тиреотоксикоз), необходимо развёрнутое кардиологическое обследование.

У всех пациентов с ФП необходимы тщательный сбор анамнеза, уточнение сопутствующих заболеваний, определение формы ФП и оценка риска инсульта (см. ниже), оценка выраженности клинических проявлений ФП и ее осложнений, таких как тромбоэмболии и дисфункция левого желудочка.

Регистрация ЭКГ в момент жалоб больного на неритмичное сердцебиение рекомендуется для уточнения предполагаемого, но неустановленного диагноза ФП. Изменение интервалов ЭКГ и их динамика имеют большое значение при оценке безопасности медикаментозной антиаритмической терапии.

Для уточнения возможной причины развития ФП целесообразны общеклинический анализ крови (исключение острого воспалительного процесса), биохимический анализ крови (оценка функции почек и электролитных нарушений), определение сывороточной концентрации тиреотропного гормона (исключение тиреотоксикоза).

Трансторакальная эхокардиография рекомендуется у всех пациентов для выявления структурной патологии сердца (клапанные пороки) и оценки толщины миокарда, размера полости и систолической функции левого желудочка (ЛЖ), размера предсердий, функции правых отделов сердца. Чреспищеводная эхокардиография используется для более детальной оценки клапанного аппарата сердца для исключения интракардиального тромбоза (особенно ушка левого предсердия) перед кардиоверсией [47].

Амбулаторное мониторингирование ЭКГ проводится для выявления предполагающейся ФП, оценки эффективности и безопасности медикаментозной антиаритмической терапии и урежающей ритм терапии.

Пациентам с клиническими проявлениями стенокардии целесообразно проведение обследования для подтверждения или исключения диагноза ишемической болезни сердца, проводимое в соответствии с клиническими рекомендациями.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца с контрастированием целесообразна для оценки анатомии лёгочных вен перед планируемым инвазивным вмешательством (катетерной аблацией – см. ниже). Данный метод также позволяет дать оценку анатомии и атеросклеротических поражений коронарных артерий, обнаружить тромбы в полостях или ушках предсердий.

В целях исключения перенесённого ишемического инсульта, с учётом клинических проявлений, изменений в неврологическом статусе, может быть целесообразна МРТ головного мозга.

Рекомендации по первичному обследованию больных ФП представлены в таблице 6.

Таблица 6. Рекомендации по первичному обследованию пациентов с ФП

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Полное обследование, включая тщательный сбор анамнеза, клиническое обследование и диагностику сопутствующих заболеваний рекомендуется у всех пациентов с ФП, особенно у пациентов с впервые выявленной аритмией и у больных, у кого отмечается резкая отрицательная динамика в виде увеличения частоты рецидивирования приступов и их продолжительности	I	C	48
Трансторакальная эхокардиография рекомендуется у всех пациентов с ФП для исключения/подтверждения структурного заболевания сердца, выявления систолической дисфункции ЛЖ, обусловленной ФП, а также для оценки размеров камер сердца	I	C	49
Для уточнения возможной причины развития ФП целесообразны общеклинический анализ крови (исключение острого воспалительного процесса), биохимический анализ крови (оценка функции почек и электролитных нарушений), определение сывороточной концентрации тиреотропного гормона (исключение тиреотоксикоза)	I	C	50
Оценка функции почек по уровню креатинина сыворотки и клиренса креатинина рекомендуется у всех пациентов с ФП для выявления болезни почек и коррекции доз лекарственных препаратов	I	A	51-52
Для всех пациентов с ФП, получающих новые оральные антикоагулянты, целесообразна ежегодная оценка функции почек для выявления развития или оценки прогрессирования хронической болезни почек	IIa	B	53
Амбулаторное мониторирование ЭКГ целесообразно для уточнения связи клинических проявлений с пароксизмами ФП. Также оно рекомендуется для оценки эффективности и безопасности медикаментозной антиаритмической и урежающей ритм терапии;	IIa	C	54
Тщательный опрос для выявления клинических симптомов и, при необходимости, обследование для подтверждения/исключения синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна должно проводиться у всех пациентов с ФП	IIa	B	55-56

8. Лечение

8.1. Общие принципы

Лечение ФП включает в себя как мероприятия, направленные на улучшение прогноза пациента (антикоагулянтная терапия, коррекция сердечно-сосудистой патологии, так и мероприятия, направленные на облегчение симптомов (контроль частоты и контроль ритма)). Важно подчеркнуть, что наибольшее влияние на прогноз заболевания оказывают комплекс общих рекомендаций и антикоагулянтная терапия, что обязательно должно быть разъяснено пациенту, так как польза от этих мероприятий может быть не очевидна для пациента. Следует отметить, что эффективность лекарственной антиаритмической терапии и интервенционных методов лечения ФП является умеренной, и существенно уступает эффективности катетерной аблации при пароксизмальных суправентрикулярных тахикардиях. Объяснение пациентам ожидаемой эффективности проводимого лечения позволяет предотвратить неоправданные ожидания и может повысить приверженность к лечению.

В случае установления потенциально обратимой причины ФП (например, выявление электролитных нарушений, обнаружение пороков клапанов сердца и др.), устранение этой причины может способствовать восстановлению синусового ритма и предупреждению рецидивов ФП в дальнейшем (табл. 7).

Таблица 7. Рекомендации по этиотропному лечению фибрилляции предсердий

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
У пациентов с ФП, развившейся на фоне тиреотоксикоза, коррекция тиреоидного статуса способствует снижению частоты сердечных сокращений на фоне аритмии и восстановлению синусового ритма	I	B	60
Коррекция гипоксемии и ацидоза должна рассматриваться в качестве начального лечения у пациентов с ФП, развившейся на фоне острого или обострения хронического заболевания легких	IIa	C	57
У пациентов с ожирением и ФП меры по снижению массы целесообразны для уменьшения выраженности симптомов и частоты рецидивов ФП	IIa	B	58-59
Лечение обструктивного апноэ сна целесообразно для предупреждения рецидивов ФП	IIa	B	61-62
Ранняя оперативная коррекция порока митрального клапана целесообразна при тяжелой митральной регургитации, сохранной функции ЛЖ и впервые выявленной ФП, даже при отсутствии симптомов, особенно, если возможна пластика клапана	IIa	C	63
Митральная вальвулотомия целесообразна у пациентов с тяжелым митральным стенозом, подходящей анатомией и впервые выявленной ФП	IIa	C	63

Принципиально, существуют две стратегии лечения больных ФП:

- 1) «контроль частоты» – снижение частоты сокращений желудочков на фоне сохраняющейся ФП, предполагающий воздержание от собственно противоаритмического лечения; при этом сама по себе ФП может иметь пароксизмальное, персистирующее или постоянное течение;
- 2) «контроль ритма» – восстановление (при необходимости) и как можно более длительное сохранение синусового ритма посредством лекарственного и/или немедикаментозного противоаритмического лечения. Проведение противоаритмического лечения не избавляет от необходимости «контроля частоты», так как всегда существует вероятность рецидива ФП, которая не должно протекать с избыточно высоким ритмом желудочков.

Следует отметить, что крупные клинические исследования не показали преимуществ какой-либо из этих стратегий в отношении продолжительности жизни и сердечно-сосудистых осложнений. Выбор стратегии лечения ФП определяется индивидуально, в зависимости от характера течения аритмии, степени выраженности клинических проявлений, наличия сопутствующих заболеваний, переносимости различных групп препаратов и при обязательном учёте мнения лечащего врача и предпочтения пациента.

8.2. Контроль частоты сердечных сокращений с использованием лекарственных препаратов

Такая тактика более предпочтительна у больных с бессимптомной или малосимптомной ФП, с неэффективностью предшествующих попыток профилактического антиаритмического лечения и затажном течении аритмии (персистирующая и постоянная формы). У пациентов с недавно возникшими пароксизмами ФП, имеющими установленную причину, данная тактика может способствовать выигрышу времени, улучшая самочувствие пациента, в то время как устранение причинного фактора (например, коррекция электролитных нарушений, компенсация дыхательной недостаточности, лечение тиреотоксикоза) может приводить к отсроченному восстановлению синусового ритма.

Препаратами первого ряда обычно являются бета-адреноблокаторы и блокаторы медленных кальциевых каналов – верапамил и дилтиазем (противопоказаны при сниженной фракции выброса левого желудочка). При неэффективности возможно добавление дигоксина (необходимо учитывать, что совместное назначение с верапамилом увеличивает токсичность). Монотерапия дигоксином используется редко в связи с длительностью развития терапевтического эффекта и меньшим, по сравнению с бета-

адреноблокаторами, снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС) на фоне физической активности.

В случае неэффективности других лекарственных препаратов, а также в случае ФП у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка возможно применение амиодарона (необходимо учитывать возможность восстановления синусового ритма, а также вероятность развития побочных эффектов препарата в случае длительного приёма).

Рекомендации по тактике медикаментозного контроля ЧСС представлены в таблице 8.

Таблица 8. Рекомендации по тактике контроля частоты сердечных сокращений с использованием лекарственных препаратов

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Бета-блокаторы, дигоксин, дилтиазем, или верапамил рекомендуются для контроля ЧСС при ФП у пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 40\%$.	I	B	64-66
Бета-адреноблокаторы и/или дигоксин рекомендуются для контроля ЧСС при ФП у пациентов с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $< 40\%$.	I	B	64-66
В качестве начальной цели рекомендуется снижение частоты пульса в состоянии покоя < 110 уд./мин.; дальнейшее снижение ЧСС целесообразно при плохой переносимости аритмии и/или снижении ФВЛЖ, развитии клинических проявлений застойной сердечной недостаточности	IIa	B	67
Комбинированная терапия (включающая различные препараты, влияющие на ЧСС) целесообразна, если при использовании одного лекарственного препарата целевых значений ЧСС достичь не удаётся	IIa	C	64-66
У пациентов с нестабильной гемодинамикой или значительно сниженной ФВ ЛЖ возможно применение амиодарона для контроля ЧСС при оказании неотложной помощи	IIb	B	3
У пациентов с постоянной формой ФП (т.е. тем, кому не планируется восстановление синусового ритма), антиаритмические препараты I и III классов не должны постоянно использоваться с целью контроля ЧСС	III	A	2
Верапамил, дилтиазем и дигоксин при внутривенном введении противопоказаны при пароксизмах ФП у больных синдромом ВПУ, поскольку они могут ухудшать проведение по пучку Кента	III	A	68-70

8.3. Восстановление синусового ритма

Восстановление синусового ритма целесообразно при выраженных клинических проявлениях и плохой переносимости аритмии, при невозможности адекватного контроля частоты желудочковых сокращений и в ситуациях, когда адекватный контроль частоты желудочковых сокращений не сопровождается улучшением состояния (например, сохраняются выраженные симптомы ФП или развиваются проявления сердечной недостаточности).

В относительно редких случаях неконтролируемой тахисистолии, сопровождающейся развитием прогрессирующей сердечной и/или коронарной недостаточности или сохранении этих проявлений, несмотря на обеспечение адекватного урежения частоты желудочковых сокращений, может возникать необходимость в

восстановлении синусового ритма по жизненным показаниям, несмотря на длительность аритмии более 48 часов и отсутствие адекватной антикоагулянтной терапии.

ФП сопровождается риском образования тромбов в ушках и полостях предсердий и развитием кардиоэмболических осложнений. Поэтому тактика оказания помощи определяется не только клиническими проявлениями, но и длительностью текущего пароксизма. Восстановление синусового ритма любым способом без предшествующей антикоагулянтной подготовки может быть проведено только в случае, если длительность текущего пароксизма не превышает 48 часов. У больных с бессимптомными пароксизмами ФП и в ситуациях, когда пациент затрудняется назвать длительность текущего пароксизма, рекомендуется воздержаться от незамедлительного восстановления синусового ритма.

Многие пароксизмы ФП могут купироваться самостоятельно в течение нескольких часов, поэтому при обращении пациента с недавно возникшим пароксизмом и отсутствии у него гемодинамической нестабильности, первоначальное применение препаратов, урежающих частоту сокращений желудочков, будет способствовать улучшению состояния пациента и может позволить избежать необходимости медикаментозной или электрической кардиоверсии. Поскольку одним из факторов, провоцирующих ФП, является нарушение электролитного баланса (например, вследствие кишечной инфекции, алкогольного отравления или применения диуретических препаратов), на данном этапе может быть целесообразным внутривенное введение препаратов калия (при отсутствии противопоказаний — тяжёлой почечной недостаточности, гиперкалемии и др.).

В ситуациях, когда развитие ФП обусловлено каким-либо преходящим и потенциально обратимым фактором (высокая лихорадка, тиреотоксикоз, алкогольная интоксикация и др.), лечение основного заболевания также может способствовать самостоятельному восстановлению синусового ритма. Восстановление синусового ритма посредством медикаментозной или электрической кардиоверсии при этом нецелесообразно в связи с высоким риском раннего рецидива ФП до устранения её причины (нормализации тиреоидного статуса, снижения температуры тела и т.д.).

Купирование затяжных пароксизмов ФП (длительностью более 48 ч.) и восстановление синусового ритма при персистирующей форме заболевания должно проводиться на фоне адекватной антикоагулянтной терапии (предшествующий приём не менее 3-х недель, либо необходимо исключение наличия тромбов в полостях и ушках по данным чреспищеводного эхокардиографического исследования). После восстановления синусового ритма существует риск формирования тромбов *denovo* на фоне временного нарушения функции предсердий (феномен «оглушенного предсердия»), в связи с чем все

пациенты должны получать антикоагулянтную терапию не менее 4-х недель, независимо от риска кардиоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-Vasc (см. ниже).

Существуют 2 способа восстановления синусового ритма – электроимпульсная терапия (ЭИТ) и медикаментозная кардиоверсия. Эффективность ЭИТ составляет 70-90%. Процедуру проводят под кратковременным наркозом, в связи с чем её выполняют натошак. Чаще всего используют бифазные синхронизированные разряды, мощностью 150 Дж. При неэффективности возможно повторное нанесение разряда 170 Дж. Для купирования трепетания предсердий (ТП) обычно используют разряды меньшей мощности (от 50 Дж). В связи с быстротой восстановления ритма ЭИТ является методом выбора в ситуациях, когда аритмия сопровождается гемодинамической нестабильностью. Применение ЭИТ на фоне поддерживающей антиаритмической терапии (чаще всего, антиаритмическими препаратами III класса) повышает эффективность процедуры и снижает риск рецидивов ФП после восстановления синусового ритма.

За исключением рефралона (см. ниже), эффективность большинства антиаритмических препаратов, используемых для медикаментозной кардиоверсии, уступает эффективности ЭИТ, однако при этом способе не требуется применение наркоза/седации. Выбор препарата должен осуществляться с учётом возможных противопоказаний и побочных эффектов препарата, сведений об эффективности препаратов в купировании предшествующих пароксизмов, информации о принимаемых пациентом лекарственных препаратах. Используемый для купирования препарат также обладает предотвращающим аритмию действием в отношении возможных ранних рецидивов. Используемые для купирования антиаритмические препараты могут способствовать трансформации ФП в ТП, что может сопровождаться повышением частоты желудочковых сокращений и ухудшением состояния пациента (вплоть до развития гемодинамической нестабильности), в связи с чем процедуру медикаментозной кардиоверсии предпочтительно проводить в условиях блока интенсивной терапии.

Прокаинамид (новокаинамид), препарат IA класса, чаще всего применяется в качестве препарата для купирования пароксизмов ФП. Несмотря на давность его использования, крупных клинических испытаний его эффективности и безопасности не было. Препарат противопоказан при наличии структурного заболевания сердца, тяжёлых нарушениях проводимости. Среди побочных эффектов следует отметить снижение АД, риск желудочкового аритмогенного действия. Имеются сведения о снижении эффективности при увеличении длительности времени купируемого пароксизма.

Пропафенон, препарат IC класса, при внутривенном введении обладает высокой эффективностью в купировании пароксизмов ФП и достаточно быстрым действием (как

правило, пароксизмы купируются в течение 30 минут - 2 ч. после введения препарата). Пероральный приём пропafenона в дозе 450-600 мг также эффективно купирует пароксизмы ФП, но в течение более длительного времени (обычно в течение 2-6 ч.). Такой способ применения пропafenона получил название "таблетка в кармане". Учитывая более высокий риск побочных эффектов препарата при приёме в большей дозе, применение стратегии «таблетка в кармане» рекомендуется только в том случае, если безопасность приёма большей дозы препарата была ранее оценена в условиях стационара. Пропafenон противопоказан больным ИБС и пациентам со структурным заболеванием сердца. В связи с бета-блокирующим действием у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой в редких случаях может провоцировать бронхоспазмы. Может вызывать трансформацию ФП в ТП, что может сопровождаться повышением ЧСС и ухудшением состояния больного.

Внутривенная инфузия амиодарона, препарата III класса, также высоко эффективна (до 90% при пароксизмах, длительностью не более 48 часов) в восстановлении синусового ритма, но купирование происходит на несколько часов позднее, чем при введении прокаинамида или пропafenона. Препарат обеспечивает снижение частоты сокращений желудочков во время пароксизма ФП, данный эффект развивается быстрее.

Рефралон – новый разработанный в России антиаритмический препарат III класса, вводимый внутривенно. Препарат применяют в стартовой дозе 10 мкг/кг (медленное введение в течение 3-5 минут). При сохранении аритмии в течение 15 минут возможны повторные введения препарата по схеме: 10 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг через 15 минутные интервалы. Максимальная суммарная доза составляет 30 мкг/кг. В целях повышения безопасности возможно деление первой вводимой дозы на 2 введения (схема: 5 мкг/кг – 5 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг). Введение препарата прекращается на любом из этапов в случаях: восстановления синусового ритма; снижения ЧСС <50 уд./мин; увеличения длительности интервала QT_c ≥500 мс; развития проаритмических эффектов.

Рефралон, в отличие от других антиаритмических препаратов, позволяет восстанавливать синусовый ритм не только при пароксизмальной, но и при персистирующей формах ФП, при этом эффективность препарата сопоставима с ЭИТ (около 90%). Действует около 24 ч. (в большинстве случаев купирование отмечается в течение 3-х часов). Основным нежелательным эффектом, как и у остальных препаратов III класса, – увеличение продолжительности интервала QT и риск аритмогенного действия (torsade de pointes; риск составляет около 1%) в связи с этим рефралон может быть использован только в условиях блоков интенсивной терапии, с телеметрическим контролем ЭКГ до 24 часов.

Отдельного рассмотрения заслуживают пароксизмы ФП и ТП у больных синдромом ВПУ, поскольку в случае низкой рефрактерности добавочных путей проведения, пароксизмы протекают с очень высокой ЧСС, сопровождаются гемодинамической нестабильностью и могут трансформироваться в опасные для жизни желудочковые аритмии, в связи с чем могут потребовать незамедлительного проведения ЭИТ.

При пароксизмах ФП или ТП с проведением по пучку Кента, не сопровождающихся гемодинамической нестабильностью, внутривенное введение прокаинамида или амиодарона может быть использовано для купирования аритмии. Кроме того, угнетая проведение по добавочному пути проведения, эти препараты снижают ЧСС во время пароксизма, что также способствует улучшению состояния больного.

Поскольку верапамил, дилтиазем и дигоксин при внутривенном введении могут улучшать проведение по пучку Кента, данные препараты противопоказаны при пароксизмах ФП у больных синдромом ВПУ [68-70].

Рекомендации по восстановлению синусового ритма представлены в таблице 9.

Таблица 9. Рекомендации по восстановлению синусового ритма

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Электрическая кардиоверсия рекомендуется для восстановления синусового ритма у больных с острой гемодинамической нестабильностью	I	B	1-3
Восстановление синусового ритма (посредством ЭИТ или медикаментозной кардиоверсии) рекомендуется у пациентов с пароксизмальной, персистирующей или длительно персистирующей формами ФП, при наличии клинических проявлений, как часть стратегии контроля ритма	I	B	1-3
Применение Рефралона может быть использовано, как альтернатива плановой ЭИТ с целью восстановления синусового ритма, в том числе при персистирующем и длительно персистирующем течении ФП и ТП	I	B	71-75
У пациентов без ИБС или структурной патологии сердца для фармакологической кардиоверсии непродолжительных пароксизмов ФП рекомендуется пропafenон	I	A	76-77
За исключением ФП, сопровождающейся гемодинамической нестабильностью, при выборе между ЭИТ и медикаментозной кардиоверсией следует руководствоваться предпочтениями пациента и врача	IIa	C	1-3
Предварительное лечение амиодароном, соталолом или пропafenоном следует рассматривать для повышения эффективности электрической кардиоверсии и профилактики рецидивов ФП	IIa	B	1-3
У отдельных пациентов с непродолжительным (до 48 часов) пароксизмом ФП и без сопутствующего структурного заболевания сердца или ИБС для восстановления синусового ритма целесообразен однократный пероральный приём пропafenона в дозе 450-600 мг (подход «таблетка в кармане») при условии предварительной оценки безопасности такого лечения под контролем ЭКГ в условиях стационара	IIa	B	78-79
У больных с ИБС и/или структурным заболеванием сердца для медикаментозной кардиоверсии ФП рекомендуется амиодарон	I	A	80

8.4. Предупреждение рецидивов фибрилляции предсердий с использованием антиаритмических препаратов (поддерживающая антиаритмическая терапия)

Назначение антиаритмических препаратов (ААП) с целью предупреждения рецидивов ФП (пароксизмальной и персистирующей, после кардиоверсии) используется при наличии ярко выраженных симптомов аритмии, которые плохо поддаются устранению средствами контроля частоты сердечных сокращений. Такая профилактика проводится путем регулярного длительного применения антиаритмических препаратов I класса (аллапинин 75-150 мг/сут, пропafenон 450-1200 мг/сут, этацизин 150 мг/сут и др.) и III класса (соталол 160-320 мг/сут, амиодарон 200 мг/сут).

ААП I класса противопоказаны больным со структурными заболеваниями сердца, с нарушенной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка 40% и менее), с любыми проявлениями сердечной недостаточности, любыми формами ишемической болезни сердца (независимо от клинических проявлений заболевания и проведения реваскуляризации), а также при гипертрофии миокарда левого желудочка, равной или превышающей 15 мм по данным эхокардиографического исследования.

Соталол может быть использован для профилактики рецидивов ФП у пациентов со структурным заболеванием сердца, ИБС. Препарат не рекомендуется применять при наличии выраженной гипертрофии миокарда (у этих пациентов часто отмечается увеличение продолжительности интервала QT, в связи с чем повышается риск желудочкового аритмогенного действия препарата), хронической сердечной недостаточности и почечной недостаточности.

Единственным препаратом, разрешённым к применению с целью профилактики рецидивов ФП у больных сердечной недостаточностью, является амиодарон. В остальных случаях амиодарон не должен использоваться в качестве препарата первого выбора вследствие значительного количества несердечных побочных эффектов.

ААП могут способствовать усугублению нарушений проводимости сердца и оказывать проаритмическое действие даже у пациентов, не имеющих противопоказаний к их применению. Вот почему при назначении медикаментозной антиаритмической терапии обязательно должен проводиться контроль эффективности и безопасности лечения, включающий серийный контроль ЭКГ в первые сутки лечения и, желательное, холтеровского мониторирования ЭКГ.

Рекомендации по проведению поддерживающей антиаритмической терапии представлены в таблице 10.

Таблица 10. Рекомендации по предупреждению рецидивов фибрилляции предсердий с использованием антиаритмических препаратов

Рекомендация	Класс	Уровень	Источники
Выбор ААП должен быть тщательным, учитывающим наличие сопутствующих заболеваний, риск побочных эффектов препаратов и предпочтения пациента	I	A	1-3
Аллапинин, этацинин, пропafenон или соталол рекомендуются для предупреждения рецидивов ФП у пациентов без структурного заболевания сердца	I	A	1-3
Амиодарон рекомендуется для предупреждения рецидивов ФП у пациентов с сердечной недостаточностью	I	B	1-3
Амиодарон является более эффективным в предотвращении рецидивов ФП, чем другие ААП, но обладает внесердечными побочными эффектами, риск развития которых увеличивается по мере увеличения дозы препарата и сроков его приёма. По этой причине другие ААП и интервенционное лечение ФП следует рассматривать в первую очередь	IIa	C	1-3
Пациенты, принимающие поддерживающую антиаритмическую терапию, должны проходить периодическое обследование с целью оценки безопасности проводимого лечения	IIa	C	1-3
Для оценки безопасности лечения в первые сутки приёма антиаритмической терапии рекомендуется серийный контроль ЭКГ с оценкой длительности интервалов PQ, QRS и QT, предпочтительно также проведение холтеровского мониторирования ЭКГ на 2-3 сутки лечения	IIa	B	1-3
Имплантация ЭКС и назначение поддерживающей антиаритмической терапии целесообразно у пациентов с рецидивирующим течением ФП, сопровождающейся выраженными клиническими проявлениями, при наличии дисфункции синусового узла или нарушении предсердно-желудочкового проведения, при наличии противопоказаний или отказу от интервенционного лечения ФП	IIa	B	1-3
Проведение поддерживающей антиаритмической терапии в «слепом периоде» (90 дней) после интервенционного лечения ФП целесообразно для поддержания синусового ритма в связи с высоким риском ранних рецидивов ФП	IIa	B	1-3
Поддерживающая антиаритмическая терапия противопоказана пациентам со значимой дисфункцией синусового или АВ узлов (без постоянного ЭКС), удлинением интервала QT (>480мс для ААП III класса)	III (вред)	C	1-3

8.5. Роль неантиаритмических препаратов в предупреждении рецидивов фибрилляции предсердий

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [АПФ] и блокаторы рецепторов ангиотензина [БРА]) препятствуют развитию ФП у больных сердечной недостаточностью и гипертонической болезнью (особенно при наличии гипертрофии левого желудочка). Имеются ограниченные сведения о том, что применение этих препаратов может способствовать повышению эффективности кардиоверсии и поддерживающей антиаритмической терапии. Назначение этих препаратов больным ФП без сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (гипертонической болезни, постинфарктного кардиосклероза, сердечной недостаточности) не рекомендовано (табл. 11).

Таблица 11. Рекомендации по использованию неантиаритмических препаратов с целью предупреждения рецидивов фибрилляции предсердий

Рекомендация	Класс	Уровень	Источники
Ингибиторы АПФ, БРА и бета-блокаторы целесообразны для профилактики ФП у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка	IIa	A	81-82
Ингибиторы АПФ или БРА целесообразны для профилактики ФП у пациентов с гипертонической болезнью, особенно при гипертрофии левого желудочка	IIa	B	83
Лечение ингибиторами АПФ или БРА может рассматриваться у больных с ФП, рецидивирующей после кардиоверсии или на фоне приема ААП	IIb	B	84
Ингибиторы АПФ или БРА не рекомендуются для предупреждения рецидивов ФП у больных без сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (гипертонической болезни, постинфарктного кардиосклероза, сердечной недостаточности)	III (вред)	B	1-3

8.6. Немедикаментозное лечение ФП

С момента первого описания триггеров в легочных венах, инициирующих пароксизмальную ФП [85], катетерная абляция ФП из специализированной экспериментальной процедуры превратилась в распространенный метод лечения и профилактики рецидивов ФП [86-87].

8.6.1. Показания к катетерной абляции

Катетерная абляция рекомендуется больным с симптомной пароксизмальной ФП [класс показаний I, A] или симптомной персистирующей ФП [класс показаний IIa, B], резистентной по крайней мере к одному антиаритмическому препарату I или III класса [88]. Подобная практика обосновывается результатами рандомизированных исследований, в которых абляция приводила к улучшению контроля ритма сердца по сравнению с антиаритмическими средствами. При мета-анализе исследований, выполненных преимущественно на больных с пароксизмальной ФП, также было продемонстрировано явное преимущество катетерной абляции перед антиаритмической терапией [89-90].

Результаты исследований, в которых напрямую сопоставляли антиаритмические средства или катетерную радиочастотную абляцию (РЧА) в качестве методов лечения первой линии у пациентов с пароксизмальной ФП, ограничены [91], однако имеющиеся данные указывают на более высокую эффективность абляции [92]. Учитывая высокую вероятность контроля ритма сердца с помощью катетерной абляции у больных с пароксизмальной ФП и минимальными признаками поражения сердца, а также относительную безопасность этого метода (если процедура выполняется в центре, имеющем достаточный опыт), абляция может рассматриваться как метод лечения первого ряда, т.е. без предшествующего приема ААП [класс рекомендаций IIa, B/C]. Недостаточно

данных об эффективности катетерной аблации при длительно персистирующей (более 1 года) ФП [класс рекомендаций IIb, C] [88].

Исследования CASTLE [93], AATAC [94], CAMERA-MRI [95] показали преимущество катетерной аблации перед медикаментозным лечением у больных с ФП со сниженной фракцией выброса ЛЖ и сердечной недостаточностью. У пациентов после катетерной аблации достоверно повышалась ФВ, снижались число госпитализаций и смертность. У данной категории больных катетерная аблация показана с классом рекомендаций IIa (B) [96]. Следует отметить, что в последнем крупном рандомизированном исследовании SABANA, в котором у 1/3 пациентов с ФП была сердечная недостаточность II-III класса по Нью-Йоркской классификации, преимуществ катетерной аблации по снижению рисков смерти, инсульта и кровотечений, по сравнению с антиаритмической терапией, продемонстрировано не было [97].

В настоящее время наиболее распространёнными видами интервенционного лечения ФП является внутрисердечная катетерная РЧА и баллонная криоаблация (криоизоляция) легочных вен.

8.6.2. Подготовка больных к катетерной аблации

Предоперационная подготовка к изоляции легочных вен имеет важнейшее значение для безопасного проведения процедуры и должна включать:

- 1) Обязательные методы обследования пациента (жалобы, анамнез, клинические и биохимические анализы крови, коагулограмму, ЭКГ, эхокардиографию (ЭХОКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ).
- 2) Дополнительные методы обследования – анализ крови на гормоны щитовидной железы, компьютерную томографию сердца с контрастированием (при возможности), ЭКГ стресс-тест или стрессэхокардиографию, а также коронароангиографию, при необходимости.
- 3) Обязательная антикоагулянтная терапия – антагонисты витамина К (целевые значения МНО 2-2,5) или новые оральные антикоагулянты (НОАК) (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) за 3-4 недели до операции. У молодых пациентов с эктопической (фокусной) формой ФП и невысоким риском тромбоэмболических осложнений (CHADS₂VASC (см. ниже) – 0-2 балла) длительность антикоагулянтной терапии может быть сокращена, при условии исключения тромбоза левого предсердия с помощью чреспищеводного или внутрисердечного ЭХОКГ или компьютерной томо-ангиографии. С целью уменьшения риска кровотечений возможна отмена НОАК за 24 часа (ривароксабан) или за 12 часов

(апиксабан, дабигатран) [98-100].

- 4) Катетерная абляция может выполняться на фоне приема препаратов группы НОАК: дабигатрана [класс рекомендаций I, A] и ривароксабана [класс рекомендаций I, B]. В ходе катетерной абляции применяется в/в гепарин под контролем АСТ (время образования кровяного сгустка) не менее 300-350 сек.
- 5) Возобновление терапии НОАК рекомендуется не позднее 3-5 часов после окончания катетерной абляции после исключения гемоперикарда и риска других потенциальных кровотечений [88].

8.6.3. Техника катетерной абляции

Важнейшей, а в значительном числе случаев и достаточной целью катетерной абляции как при пароксизмальной, так и при персистирующей форме ФП, является полная изоляция устьев легочных вен (ЛВ) [класс рекомендаций I, A] как основного триггерного фактора ФП [88]. Эта цель может быть достигнута с использованием катетерной изоляции устьев легочных вен с использованием радиочастотной энергии (РЧА) или баллонной криоабляции (рис. 3). Также изоляция легочных вен может быть достигнута при расширенной (антральной) циркулярной изоляции легочных вен с использованием систем навигационного нефлюороскопического 3D-картирования.

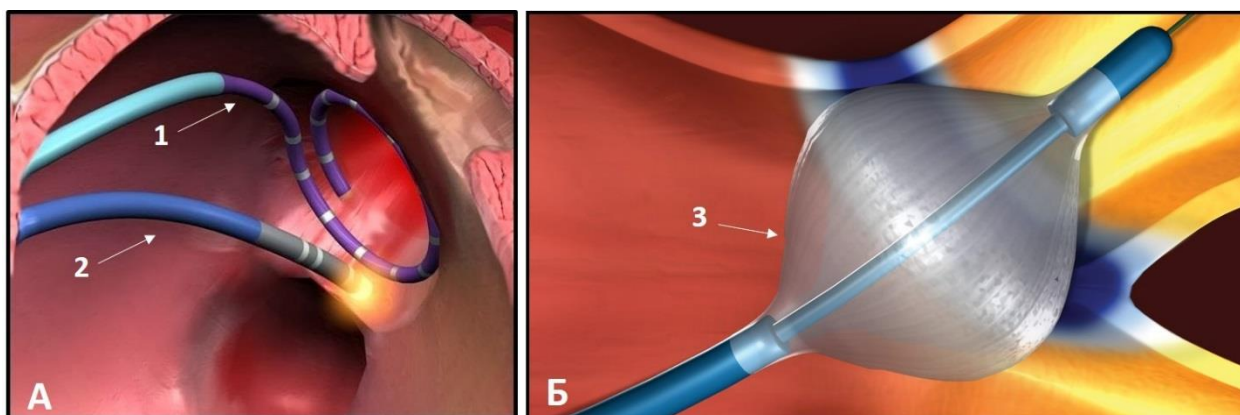


Рисунок 3. Изоляция устья легочной вены методом: А – радиочастотной катетерной абляции; Б – баллонной катетерной криоабляции

Стрелками обозначены: 1 – циркулярный катетер для регистрации электрической активности из устья легочной вены; 2 – катетер для РЧА; 3 – баллонный катетер для криоабляции, установленный в устье легочной вены.

При пароксизмальной форме ФП использование как радиочастотной энергии, так и криоабляции в сравнительном исследовании «FIRE&ICE» (2016 г.) демонстрирует одинаковую эффективность – около 65% случаев сохранения синусового ритма без использования антиаритмических средств в течение года после вмешательства [101]. В

случае рецидива ФП, что в большинстве случаев связано с неполной изоляцией легочных вен или отсроченным восстановлением проведения триггерной активности из лёгочных вен в левое предсердие, может быть выполнена повторная катетерная изоляция устьев легочных вен. Это повышает суммарную эффективность в сохранении синусового ритма до 80% и более. Больным с персистирующей формой ФП в качестве первого катетерного вмешательства (радиочастотного или криоаблации) также рекомендуется изоляция легочных вен [88].

У больных с персистирующей и длительно персистирующей ФП эффективность катетерной изоляции легочных вен ниже, чем у больных с пароксизмальной формой. С целью повышения эффективности вмешательств у этой категории больных предпринимались попытки расширенных воздействий в левом предсердии (помимо изоляции ЛВ), включающих в себя линейную аблацию (модификацию) субстрата (миокарда ЛП), зон т.н. САФÉ «комплексных фрагментированных электрограмм» в ЛП, аблации парасимпатических ганглиев, роторов. Хотя результаты, полученные в отдельных центрах, оказались обнадеживающими, в проспективных рандомизированных исследованиях (STARAF, REAFIRM) [102-103] эффективность подобных вмешательств не была подтверждена. В настоящее время данные воздействия на «субстрат» ФП с целью повышения эффективности РЧА в качестве рутинной практики убедительного обоснования не имеют [класс рекомендаций IIb, B/C].

Эффективность катетерной аблации наиболее высока у лиц моложе 65 лет, без признаков органического поражения сердца, гипертонической болезни и апноэ сна, имеющих нормальный или незначительно увеличенный объем левого предсердия. У этих пациентов катетерная аблация может рассматриваться в качестве первого этапа противоаритмического лечения. Эффективность вмешательства у таких категорий больных может превышать 80%.

Вопрос о пользе катетерной аблации у лиц с бессимптомным течением ФП любой формы до конца не решен. У данной категории больных вопрос о вмешательстве должен решаться с учетом индивидуальных рисков и предпочтений пациента [класс рекомендаций IIb, C].

Рекомендации по катетерной и хирургической аблации при ФП обобщены в таблице 12.

Таблица 12. Рекомендации по катетерной и хирургической аблации при ФП

Рекомендации по катетерной аблации	Класс	Уровень	Источник
Катетерная аблация показана при симптомной пароксизмальной ФП, резистентной к I или более ААП I или III класса	I	A	88

Катетерная абляция целесообразна при симптомной персистирующей ФП, резистентной к 1 или более ААП I или III класса	IIa	B	88
Катетерная абляция целесообразна у больных с сердечной недостаточностью и сопутствующей ФП	IIa	B	96
Катетерная абляция может рассматриваться при симптомной длительно персистирующей (>1 года) ФП	IIb	C	88
Абляция «субстрата ФП» (линейная абляция, абляция SAFE – комплексных фрагментированных электрограмм, ганглиев ЛП) могут рассматриваться в качестве дополнительных этапов катетерной абляции	IIb	B	102-103
Катетерная абляция может рассматриваться при бессимптомном течении пароксизмальной и персистирующей ФП	IIb	C	88
Рекомендации по хирургической абляции			
Хирургическая абляция показана при операциях на «открытом сердце», т.к. протезирование митрального клапана, аортокоронарное шунтирование и др. при неэффективности антиаритмических препаратов	I	B	88
Хирургическая абляция целесообразна при персистирующей и длительно персистирующей ФП в отсутствие иных показаний для операции на «открытом сердце» при неэффективности предшествующих 1 или более внутрисердечных катетерных абляций	IIa	B	88
Хирургическая абляция может рассматриваться при пароксизмальной ФП в отсутствие иных показаний для операции на «открытом сердце» при неэффективности предшествующих 1 или более внутрисердечных катетерных абляций	IIb	B	88

Проведение катетерной абляции ФП сопряжено с риском тяжелых и потенциально фатальных осложнений, включая инсульт (<1%), тампонаду сердца (1-2%), повреждения сосудов (2-4%), хронический парез диафрагмального нерва (1-2%), стенозы лёгочных вен (<1%), предсердно-пищеводные фистулы (<0.5%) и др. Частота летальных исходов <0,2%. Кроме того, в 5-20% по данным МРТ после абляции выявляются бессимптомные эмбологенные очаги в головном мозге. В связи с этим катетерная абляция ФП должна выполняться специалистами, имеющими достаточный опыт проведения подобных вмешательств, которые смогут своевременно диагностировать и корригировать возможные осложнения процедуры, а сама операция должна проводиться в специализированном медицинском центре на регулярной основе.

В периоперационном периоде и не менее 3 месяцев после вмешательства всем больным, даже в случае отсутствия рецидивов ФП, должна проводиться антикоагулянтная терапия. Перед принятием решения об инвазивном вмешательстве пациент должен получить полную и достоверную информацию о пользе, рисках и альтернативных возможностях лечения ФП.

У больных с ФП, направляемых на хирургическое лечение сердечной патологии (замена клапанов, аортокоронарное шунтирование и др.), в качестве дополнительного

вмешательства «на открытом сердце» может выполняться т.н. операция «Лабиринт», предполагающая хирургическую изоляцию лёгочных вен и фрагментацию миокарда обоих предсердий при помощи т.н. техники «разреза и шва», или интраоперационная абляция с использованием специальных биполярных радиочастотных катетеров или специальных катетеров для внутрисердечных криотермических воздействий (см. табл. 12). Хирургические методы лечения ФП позволяют обеспечивать более надёжный контроль ритма при персистирующей и длительно персистирующей ФП (в 70-90% случаев в отдаленной перспективе) по сравнению с традиционными катетерными вмешательствами. В то же время, интраоперационные вмешательства сопряжены с более высоким риском осложнений (до 6-10%).

8.6.4. Абляция атриовентрикулярного соединения и стимуляция желудочков

Абляция атриовентрикулярного (АВ) соединения и имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) обеспечивает высокоэффективный контроль частоты ритма желудочков у больных с ФП, улучшая качество жизни этих пациентов, но не оказывая значимого влияния на прогноз. Создание полной или частичной (модификация АВ проведения) предсердно-желудочковой блокады достигается с помощью катетерной деструкции атриовентрикулярного узла или пучка Гиса с помощью радиочастотного тока.

Абляция АВ соединения обоснована, когда контроль за частотой сердечных сокращений при ФП не достижим с использованием препаратов, оказывающих влияние на предсердно-желудочковую проводимость (с.м. выше). Абляция АВ соединения может выполняться при любом варианте клинического течения ФП, но наиболее часто проводится при постоянной (перманентной) форме ФП, т.е. в тех случаях, когда сохранение синусового ритма невозможно или признано нецелесообразным.

Имплантируемый ЭКС должен быть наделен частотно-адаптивной функцией. Однокамерная стимуляция желудочков в режиме VVIR применяется при постоянной форме ФП, двухкамерная стимуляция предсердий и желудочков (DDDR) – у пациентов с периодами синусового ритма. Решение о необходимости имплантации ресинхронизирующего устройства или автоматического кардиовертера-дефибриллятора определяется наличием соответствующих дополнительных показаний (табл. 13).

Таблица 13. Рекомендации по абляции атриовентрикулярного соединения больных с фибрилляцией предсердий для контроля ЧСС

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
--------------	-------	---------	----------

Целесообразность аблации АВ узла для контроля ЧСС следует рассматривать, если частота желудочкового ритма не контролируется лекарственными средствами, не удастся предупредить рецидивы ФП с помощью антиаритмических препаратов, или последние вызывают серьезные побочные эффекты, а катетерная или хирургическая аблация ФП не показана, оказалась неэффективной или ее возможность была отвергнута	IIa	B	105-106
Аблация АВ узла целесообразна у больных с постоянной ФП и показаниями к ресинхронизации сердца (сердечная недостаточность III-IV функциональных классов по NYHA, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, при величине ФВЛЖ \leq 35% и продолжительности комплекса QRS \geq 130мс)	IIa	B	104
Целесообразность аблации АВ узла следует рассматривать у больных, резистентных к ресинхронизирующей терапии, у которых высокая ЧСС при ФП не позволяет проводить эффективную бивентрикулярную стимуляцию, а амиодарон неэффективен или противопоказан	IIa	C	107-108
Аблация АВ узла целесообразна у пациентов с любой формой ФП, резко сниженной функцией ЛЖ (ФВ \leq 35%) и тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс по NYHA). После аблации АВ узла следует рассмотреть целесообразность бивентрикулярной стимуляции	IIa	C	107-108
Аблация АВ узла может рассматриваться для контроля ЧСС у пациентов с предполагаемой аритмогенной кардиомиопатией, невозможностью контроля частоты желудочковых сокращений лекарственными средствами, если аблация триггеров/субстрата ФП не показана, оказалась неэффективной или невозможной	IIb	C	1-3, 88
Целесообразность аблации АВ 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 вызывает побочные реакции	IIb	C	1-3, 88
Катетерная аблация АВ узла не показана без предшествующих попыток медикаментозного лечения с целью контроля ЧСС или катетерной аблации ФП с целью поддержания синусового ритма	III	C	1-3

8.6.5. Фибрилляция и тепетание предсердий при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ)

Наличие синдрома ВПУ повышает вероятность возникновения пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий. Кроме того, наличие дополнительного проводящего пути (ДПП) решающим образом сказывается на характере электрокардиографических и клинических проявлений этих аритмий.

Пациенты с предвозбуждением желудочков и ФП/ТП имеют повышенный риск ускоренного проведения через ДПП, приводящий к высокой частоте сокращения желудочков (рис. 4), с потенциальной вероятностью трансформации ФП/ТП в фибрилляцию желудочков и развитию внезапной сердечной смерти (ВСС). Частота ВСС у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта составляет от 0,15 до 0,39% в течение 3-22 лет. При ФП у пациентов с признаками антеградного проведения по ДПП, рекомендуется катетерная аблация дополнительного пути [109-110]. Эта процедура является безопасной и эффективной и может рассматриваться как стратегия профилактики ВСС [I, B] [111-112]. У больных с ФП и наличием ДПП, перенесших ВСС, рекомендуется экстренная катетерная аблация ДПП [109]. Документированные эпизоды ФП с коротким RR интервалом (<250 мс) являются одним из факторов риска ВСС при синдроме ВПУ. Целесообразность аблации должна обсуждаться у пациентов с синдромом ВПУ и высоким

риском ФП, у спортсменов, занимающихся соревновательными видами спорта, а также у представителей опасных видов профессий, таких как водители общественного транспорта, пилоты и др.



Рисунок 4. Фибрилляция предсердий у больного с синдромом ВПУ с проведением по п. Кента. Частота сокращений желудочков 160-250 в минуту.

8.6.6. Хирургическая и гибридная абляция при ФП

Хирургическая абляция показана при симптомной ФП, резистентной к антиаритмической терапии препаратами I или III классов (любой формы течения, кроме постоянной) в случае, если больному планируется оперативное лечение «на открытом сердце» (табл. 12а): протезирование митрального, аортального, трикуспидального клапанов; закрытие септальных дефектов, аортокоронарное шунтирование или их комбинация [класс рекомендаций I, B]. Хирургическая абляция в ходе операции «на открытом сердце» может быть выполнена и у пациентов с любой формой ФП и без опыта приема антиаритмических препаратов [класс рекомендаций IIa, B].

Хирургическая абляция при отсутствии иных показаний для хирургического вмешательства на открытом сердце у больных с персистирующей и длительно персистирующей, симптомной ФП может быть рекомендована в случае неэффективности ААП, предшествующих безуспешных попыток (1 или более) катетерных абляций [класс

рекомендаций Ia, B]. При тех же условиях у больных с пароксизмальной симптомной ФП хирургическая абляция может рассматриваться с классом рекомендаций Ib, B (табл. 12а).

Показания и классы рекомендаций при гибридных торакоскопических вмешательствах у больных с различными формами ФП идентичны показаниям для хирургических вмешательств, перечисленным выше [88].

8.6.7. Лечение пациентов с трепетанием предсердий (ТП)

Цели ведения пациентов с ТП схожи с лечением ФП [113]. На основе имеющихся данных, риск инсульта у пациентов с трепетанием предсердий сопоставим с таковым при ФП [114]. Кроме того, многие пациенты с ТП имеют сопутствующую ФП [115-116].

ТП относится к предсердным тахикардиям, обусловленным циркуляцией волны возбуждения по топографически обширному контуру (т.н. «макро-риэнтри»), как правило, вокруг крупных анатомических структур в правом или левом предсердии. В зависимости от топографии макро-риэнтри аритмии выделяют два основных вида ТП:

- **типичное** или «**истмус-зависимое**» ТП,
- **атипичное** ТП.

При **типичном** ТП циркуляция импульса происходит вокруг кольца трикуспидального клапана (рис. 5). Характерной особенностью данного типа ТП является обязательное повторное прохождение волны возбуждения по так называемому «кавотрикуспидальному истмусу» (КТИ) – области правого предсердия между местом впадения в него нижней полой вены и фиброзным кольцом трикуспидального клапана, что послужило основанием называть типичное ТП «истмус-зависимым». При наиболее частом варианте типичного ТП волна ре-энтри вокруг трикуспидального клапана распространяется против часовой стрелки (при взгляде из правого желудочка). При более редком варианте типичного ТП волна возбуждения распространяется в обратном направлении – т.е. по часовой стрелке.

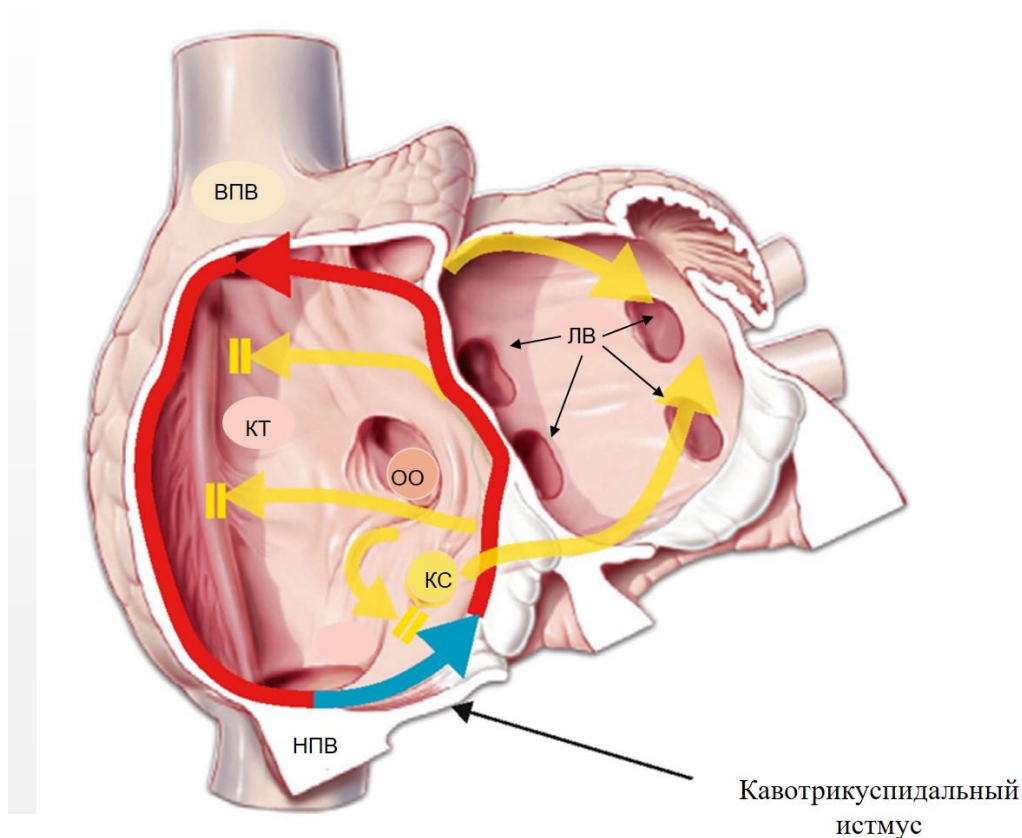


Рисунок 5. Схема типичного трепетания в правом предсердии. Красными и синими стрелками обозначено распространение волны ре-энтри типичного трепетания «против часовой стрелки», синяя стрелка – область замедленного проведения в области КТИ, желтыми стрелками – распространение возбуждения в правом и левом предсердиях. Обозначения: ВПВ – верхняя полая вена, НПВ – нижняя полая вена, КТ – терминальный гребень (cristaterminalis), ОО – овальное окно, КС – устье коронарного синуса, ЛВ – легочные вены.

К атипичному или «истмус-независимому» ТП относятся все остальные виды предсердного макро-риэнтри, не включающие в состав цепи повторного входа возбуждения область кавотрикуспидального истмуса. Примерами атипичного ТП являются циркуляция электрических импульсов вокруг митрального клапана, лёгочных вен, зон фиброза, а также вокруг других невозбудимых структур в предсердиях, сформировавшихся, в том числе, после РЧА и оперативных вмешательств на открытом сердце (рис. 6).

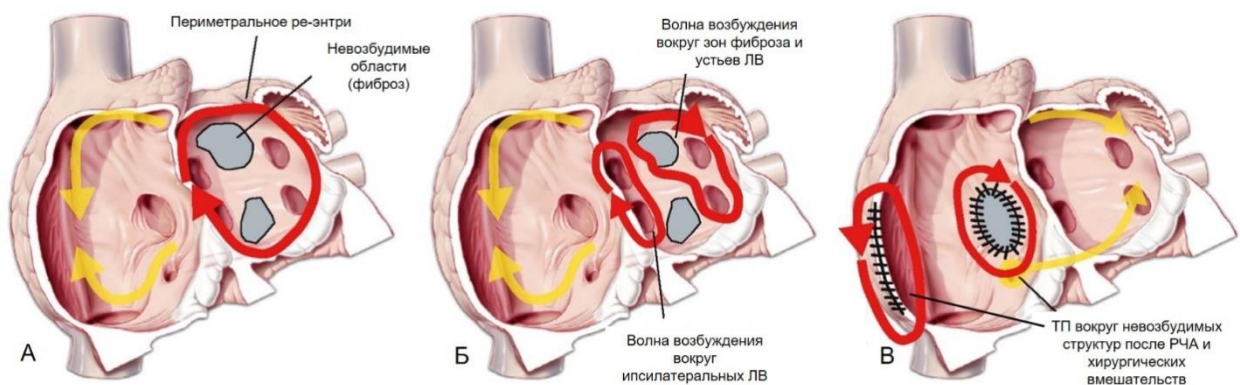


Рисунок 6. Варианты атипичного трепетания: А – перимитральное трепетание, Б – трепетание вокруг легочных вен, В – т.н. «инцизионное трепетание», возникающее после катетерных и хирургических вмешательств.

Из-за высокой частоты предсердной импульсации, которая, как правило, превышает уровень “точки Венкебаха” АВ-узла, ТП практически всегда протекает с АВ-блокадой II степени и определённой, нередко меняющейся кратностью предсердно-желудочкового проведения. При постоянной кратности АВ-проведения говорят о правильной форме ТП (рис. 7), при непостоянной кратности – о неправильной форме ТП (рис. 8).



Рисунок 7. Типичное истмус-зависимое ТП (вариант «по часовой стрелке») с частотой (волн F) до 260 в минуту и проведением на желудочки 2:1.

В зависимости от частоты ритма желудочков выделяют нормосистолический вариант ТП (средняя частота в диапазоне от 60 до 100 в минуту), брадисистолический

вариант ТП (частота менее 60 в минуту) и тахисистолический варианты ТП (частота более 100 в минуту).

Возникновение ТП является следствием нарушения процессов проведения электрического возбуждения по миокарду правого или левого предсердия, вызванного, в свою очередь, различными патологическими процессами, создающими условия для стойкой циркуляции электрического импульса по большой петле повторного входа возбуждения (макрори-энтри).

На ЭКГ трепетание предсердий представляет собой правильный высокоамплитудный предсердный ритм с высокой частотой (обычно от 250 до 400 в минуту) и отсутствием чёткой изоэлектрической линии между предсердными комплексами (волнами F) хотя бы в одном ЭКГ-отведении.

Ведущим электрокардиографическим признаком типичного ТП являются «пилообразные» предсердные волны «F» с наибольшей амплитудой в отведениях II, III и aVF, а также с отсутствием изолинии между ними в этих или других отведениях ЭКГ. Важно отметить, что при частом варианте циркуляции импульсов вокруг трикуспидального клапана – по направлению «против часовой стрелки», волны F в отведениях II, III и aVF – отрицательные (рис. 8), при редком варианте циркуляции импульса в направлении «по часовой стрелке» – они положительные в этих же ЭКГ отведениях (см. рис. 7).

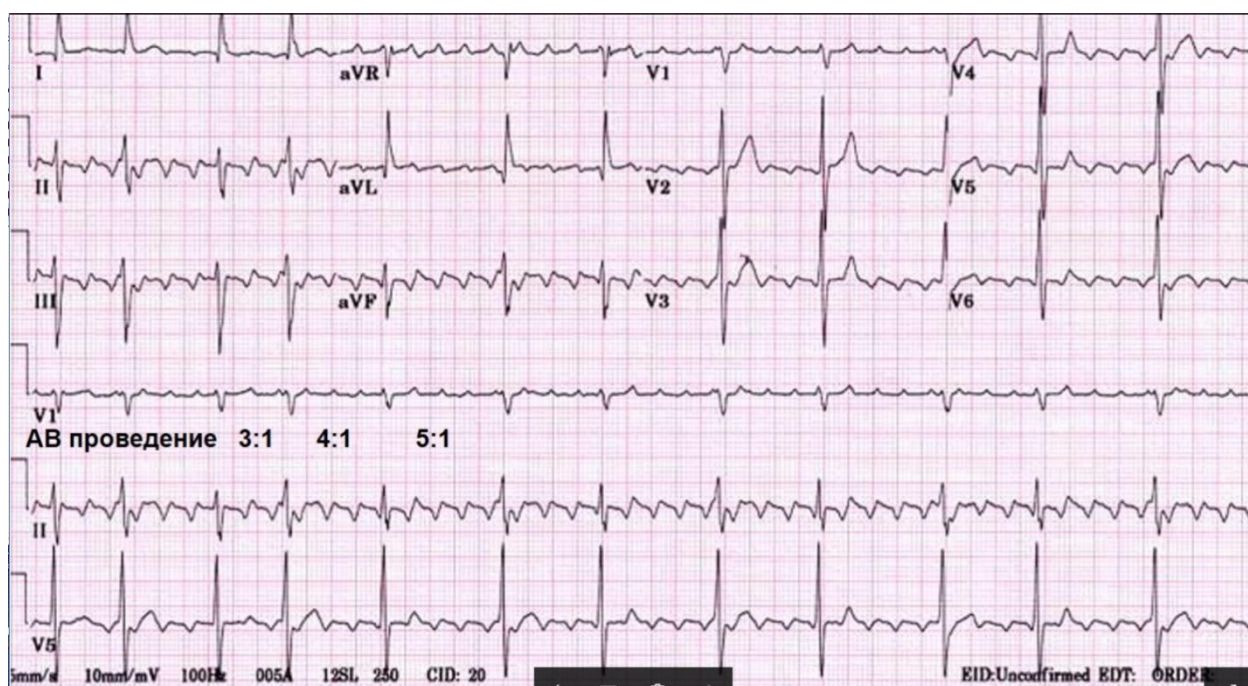


Рисунок 8. Типичное истмус-зависимое ТПс частотой волн FF 250 в минуту (вариант «против часовой стрелки») с изменяющейся кратностью предсердно-желудочкового проведения от 3:1 до 5:1 - т.н. «неправильная» форма ТП.

Атипичное ТП обычно представляет собой волнообразную, реже – пилообразную предсердную активность, отличающуюся по своей ЭКГ-морфологии от типичного ТП (рис. 9). В некоторых случаях атипичного ТП дискретные волны F могут вообще отсутствовать на стандартной ЭКГ, для точной диагностики типа ТП требуется проведение чреспищеводного или внутрисердечного ЭФИ.

Спонтанные пароксизмы ТП инициируются предсердными экстрасистолами, а при проведении ЭФИ они могут быть индуцированы и прекращены электрическими стимулами.

Трепетание предсердий (как и фибрилляция предсердий) по характеру течения подразделяется на пароксизмальную, персистирующую или постоянную форму. Клинические проявления ТП зависят от частоты ритма желудочков и тяжести основной сердечной патологии и аналогичны выше описанным для предсердных тахикардий.

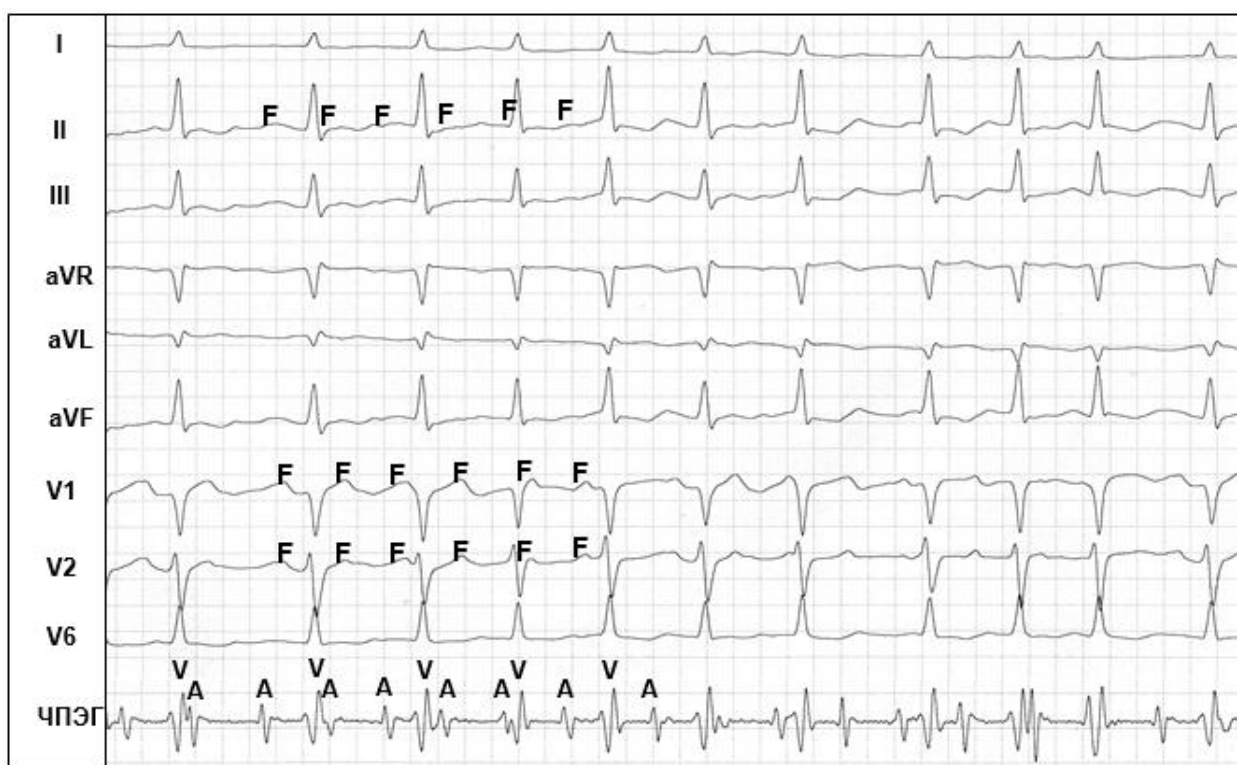


Рисунок 9. Атипичное трепетание предсердий, неправильная форма с частотой предсердной импульсации FF=300 в минуту и проведением на желудочки 2:1 и 3:1. Обозначения: ЧПЭГ – чреспищеводная электрограмма, А – осцилляции предсердий, V – осцилляции желудочков.

При длительности ТП (как и ФП) свыше 48 часов у пациентов увеличивается вероятность тромбообразования в предсердиях (прежде всего в ушке левого предсердия), что создаёт угрозу развития тромбоэмболических осложнений. При наличии сопутствующих факторов риска тромбоэмболических осложнений (по шкале CHADS₂-

VASC₂) этим больным показана длительная терапия непрямymi антикоагулянтами. Вопросы профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП и ТП подробно представлены в соответствующем разделе данных рекомендаций.

Для купирования приступов ТП используют внутривенное введение прокаинамида, пропafenона, рефралона, соталола или амиодарона, а также чреспищеводную электростимуляцию предсердий. Для восстановления синусового ритма при персистирующей форме ТП (как и при персистирующей ФП) может применяться медикаментозная кардиоверсия с использованием антиаритмического препарата III класса рефралона. В случаях, когда ТП сопровождается выраженными нарушениями гемодинамики (артериальная гипотензия, острая коронарная или сердечная недостаточность), методом выбора для прекращения аритмии является неотложная электрическая кардиоверсия. Электрическая кардиоверсия также используется в плановом порядке при неэффективности попыток медикаментозного восстановления ритма сердца (см. выше). При продолжительности эпизода ТП более 48 часов восстановление синусового ритма требует профилактики развития «нормализационных» тромбоэмболических осложнений. Используемые с этой целью профилактические подходы аналогичны применяемым при фибрилляции предсердий и рассмотрены ниже.

В целях снижения частоты ритма желудочков при тахисистолическом варианте ТП используются β -адреноблокаторы, дигоксин и их комбинация, а также верапамил, которые в острых ситуациях используются внутривенно, а также внутрь, с целью длительного обеспечения контроля частоты работы сердца.

Методом выбора при лечении больных с повторными пароксизмами типичного ТП и при персистирующем типичном ТП является проведение катетерной аблации кавотрикуспидального истмуса. Данное вмешательство позволяет добиваться радикального устранения аритмии у подавляющего большинства (около 95%) пациентов с типичным трепетанием предсердий. Не менее чем у 15-20% пациентов после успешной аблации кавотрикуспидального истмуса наблюдаются другие наджелудочковые тахиаритмии, чаще всего – пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП).

Аблация кавотрикуспидального перешейка при истмус-зависимых ТП (по часовой стрелке или против часовой стрелки) позволяет предотвращать рецидивы ТП у 90-95% больных [117]. Эта процедура эффективно снижает рецидивы ФП у отдельных пациентов [118-119] и поможет избежать ненужных госпитализаций [120]. Аблация перешейка является относительно безопасным и более эффективным методом, чем антиаритмическая лекарственная терапия, и рекомендуется при рецидивирующем течении трепетания предсердий. Катетерная аблация левопредсердной макро-риентри тахикардии является

более сложной процедурой, с более низким уровнем эффективности и высоким уровнем послеоперационных рецидивов.

Рекомендации по лечению трепетания предсердий представлены в таблице 14.

Таблица 14. Рекомендации по профилактике и лечению трепетания предсердий (ТП)

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Для пациентов с трепетанием предсердий рекомендуется антитромботическая терапия с тем же профилем риска, что используется для ФП	I	A	117
Абляция кавотрикуспидального перешейка в лечении типичного ТП рекомендуется для пациентов с неэффективной антиаритмической лекарственной терапией или в качестве первой линии лечения с учетом предпочтений пациента	I	B	119
Учащающую стимуляцию предсердий при трепетании следует рассматривать как альтернативу электрической кардиоверсии при наличии в лечебном учреждении соответствующей аппаратуры и опыта	IIa	B	117
Если ТП было зарегистрировано до абляции ФП, целесообразно выполнение одномоментной катетерной абляции кавотрикуспидального перешейка и катетерной абляции ФП	IIa	C	120

9. Профилактика инсульта и системных эмболий у больных фибрилляцией предсердий

Важнейшей проблемой для больных с ФП является повышение риска ишемического инсульта (ИИ) и системных тромбоэмболий (СЭ), которые чаще всего имеют кардиоэмболическое происхождение, что связано с тромбообразованием в ушке, реже полости левого предсердия [121-122]. Механизмами, способствующими развитию тромбоза, являются замедление кровотока, дисфункция эндотелия, а также системная и локальная активация системы свёртывания крови [123-125]. В структуре всех тромбоэмболических осложнений у больных с ФП более 90% приходится на ИИ.

Инсульт является второй по частоте причиной смертности в мире, а около 80% инсультов имеют ишемическую природу. Среди ишемических инсультов кардиоэмболический имеет наиболее плохой прогноз, что обусловлено высокой смертностью и развитием стойкой инвалидизации [126-128].

9.1. Стратификация риска инсульта и системных тромбоэмболий у больных фибрилляцией предсердий

Для принятия решения о необходимости профилактики инсульта у каждого пациента необходимо оценить риск развития данного осложнения. Подходы к стратификации риска инсульта за последние годы претерпели ряд изменений. Основой стратификации на сегодняшний день является шкала CHA₂DS₂-VASc [1-2]. Возраст ≥ 75 лет и ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/системные эмболии в анамнезе оцениваются в 2 балла, а остальные факторы риска (хроническая сердечная

остаточность/дисфункция левого желудочка, артериальная гипертензия, возраст 65-74 года, сахарный диабет и наличие сосудистого заболевания: инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, атеросклеротическая бляшка в аорте) – в 1 балл (табл. 15).

Таблица 15. Факторы риска инсульта и системных эмболий у больных ФП и их значимость в баллах (шкала CHA₂DS₂-VASc)

Факторы риска	Баллы
«С» Хроническая сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка	1
«Н» Артериальная гипертензия	1
«А» Возраст ≥ 75 лет	2
«D» Диабет	1
«S» Ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/системные эмболии в анамнезе	2
«VASc» Сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, атеросклеротическая бляшка в аорте)	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

Риск инсульта считается низким у больных ФП, не набравших ни одного балла по шкале CHA₂DS₂-VASc. Эти пациенты не нуждаются в антикоагулянтной терапии (АКТ). В целом, пользу от назначения антикоагулянтной терапии можно ожидать при наличии 1 балла у мужчин и 2-х баллов у женщин. Однако в исследованиях, доказавших эффективность антикоагулянтов (АКГ) у больных ФП, включали больных с более высоким риском инсульта, поэтому в настоящее время мы располагаем строгими доказательствами эффективности АКТ для мужчин с суммой баллов ≥ 2 , а для женщин ≥ 3 .

Среди потенциальных факторов риска инсульта для пациентов мужского пола, имеющих 1 балл, и женщин, имеющих 2 балла, в настоящее время изучается роль биомаркеров (высококчувствительных тропонинов Т и I и N-концевого предшественника мозгового натриуретического пептида) в качестве дополнительных факторов риска инсульта [2].

9.2. Анти тромботические препараты, применяющиеся для профилактики инсульта/тромбоэмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

9.2.1. Ацетилсалициловая кислота

Первичная профилактика ИИ у больных ФП с помощью ацетилсалициловой (АСК) оценивалась в восьми крупных рандомизированных исследованиях, [AFASAK-1, ВААТАF, SPAF I-III, SPINAF, САFA], объединенный метаанализ которых [129] показал,

что АСК снижает относительный риск ишемического инсульта, системных эмболий и смерти на 28% по сравнению с отсутствием антитромботической терапии.

Однако по своей эффективности АСК проигрывает пероральным антикоагулянтам, как варфарину, так и апиксабану, сравнение с которым было предусмотрено исследованием AVERROES [130], показавшим, что апиксабан на 55% эффективнее АСК в отношении предотвращения риска ИИ/СЭ при практически сравнимой частоте крупных кровотечений. Результаты этого исследования послужили последним основанием для исключения аспирина из перечня рекомендуемых антитромботических препаратов для профилактики ИИ/СЭ у больных с неклапанной ФП в европейских и российских рекомендациях 2016-2017 гг. [1-2].

9.2.2. Комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела

Эффективность двойной антитромбоцитарной терапии клопидогрелем и АСК изучалась в исследовании ACTIVE, ветвь «А» которого предполагала сравнение двойной антиагрегантной терапии с монотерапией АСК, а в ветви «W» комбинация клопидогрела с АСК сравнивалась с варфарином [131-132].

В ветви «W» было продемонстрировано преимущество варфарина над двойной антитромбоцитарной терапией в отношении снижения риска инсульта, тромбоэмболий, инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых причин, при сопоставимой частоте кровотечений, в том числе и крупных. Двойная антитромбоцитарная терапия по сравнению с монотерапией АСК оказалась на 11% эффективнее, в первую очередь за счет уменьшения частоты ишемических инсультов, однако частота крупных кровотечений в группе двойной терапии была существенно выше. В связи с упомянутыми данными, а также принимая во внимание появление эффективных и безопасных прямых пероральных антикоагулянтов (ППАКГ), применение двойной антитромбоцитарной терапии с целью профилактики инсульта и системных эмболий у больных ФП не рекомендуется [1-2].

9.2.3. Антагонисты витамина К

Долгое время антагонисты витамина К (АВК), в частности варфарин, являлись единственными пероральными антикоагулянтами, доказавшими свою эффективность в профилактике инсульта у больных ФП.

Убедительные доказательства были получены в шести рандомизированных клинических исследованиях [AFASAK-1, SPAF-1, BAATAF, SPINAF, EAFT и SAFA], объединенный мета-анализ которых [129] выявил снижение относительного риска инсульта на 2/3, а риск смерти на 1/4 по сравнению с плацебо или назначением АСК.

Механизм действия АВК связан с угнетением образования в печени четырёх витамин К зависимых факторов свёртывания крови, что в итоге результируется уменьшением образования тромбина – ключевого фермента свёртывания крови.

Однако наличие узкого терапевтического окна, необходимость мониторингования и трудности с поддержанием Международного Нормализованного Отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне ограничивают применение варфарина в широкой клинической практике. В последнее время повысились требования к адекватности антикоагуляции, создаваемой варфарином. Показатель ТТR, отражающий долю (%) измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон, должен составлять не менее 70%.

С целью прогнозирования возможности удержания МНО в терапевтическом диапазоне европейскими экспертами в 2016 году было предложено использовать индекс SAME-TT₂R₂, см. таблицу 16 [133].

Таблица 16. Шкала SAME-TT₂R₂ для оценки прогноза поддержания ТТR>70% у больных, принимающих АВК.

Аббре-виатура	Показатель		Баллы
S	Sex female	Женский пол	1
A	Age <60	Возраст <60 лет	1
ME	Medical history	Более 2-х сопутствующих заболеваний (артериальная гипертония, сахарный диабет, ИБС, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, ХСН, ИИ в анамнезе, заболевания печени/почек)	1
T	Treatment	Взаимодействующие лекарства (амиодарон)	1
T	Tobacco use (doubled)	Курение	2
R	Race (doubled)	Раса (не белая)	2

Сокращения: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИИ – ишемический инсульт

Перед выбором антикоагулянта у больного ФП, без опыта их приёма, предлагается подсчитать сумму баллов по шкале SAME-TT₂R₂. По мнению авторов, сумма баллов выше 2-х ассоциирована с высокой вероятностью возникновения сложностей с подбором МНО, и таким пациентам стоит сразу назначить ППАКГ (см. рис 10). Следует отметить, что данный индекс не был валидизирован в крупных когортах, и насколько оправдано его широкое использование, до конца не ясно.

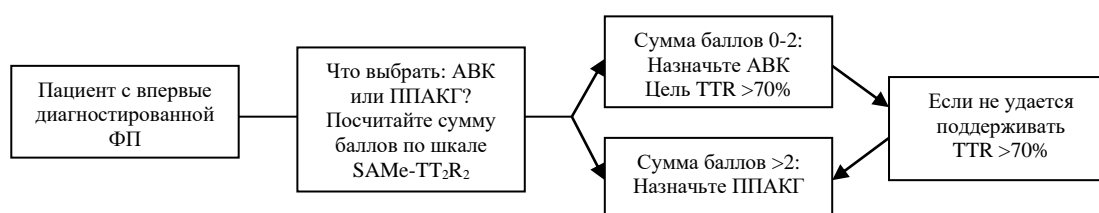


Рисунок 10. Алгоритм выбора антикоагулянта у больного ФП без опыта антикоагулянтной терапии [133]

9.2.3.1. Практические аспекты терапии варфарином

Терапия варфарином требует подбора индивидуальной терапевтической дозы с достижением целевых значений МНО. Алгоритм подбора доз варфарина приведен в таблице 17. Варфарин принимают один раз в день, в одно и то же время. Первый раз контроль МНО необходимо осуществлять на 3-4 сутки, далее контроль МНО необходимо осуществлять каждые 2-4 дня. Доза варфарина считается подобранной при получении двух близких последовательных значений МНО в целевом диапазоне. Значения МНО в разных лабораториях (в том числе и при измерении портативным коагулометром) могут отличаться друг от друга, при этом допустимая степень отличия составляет не более 20%. Целесообразно на этапе подбора дозы пользоваться одной и той же лабораторией. Меньшие стартовые дозы (2,5-3,75 мг) рекомендуются больным: старше 75 лет, имеющим низкую массу, хроническую сердечную/почечную недостаточность, в раннем послеоперационном периоде, при исходном нарушении функции печени, при совместном приеме амиодарона. После подбора индивидуальной дозы варфарина контроль МНО можно осуществлять 1 раз в месяц. Настоящие рекомендации позволяют удлинить период между изменениями МНО у больного, находящегося длительно на постоянной дозе варфарина и не имеющего колебаний МНО до 1 раза в 6 недель.

Таблица 17. Алгоритм подбора дозы варфарина (таблетки по 2,5 мг)

Примечание. Наряду с ассоциацией с рядом клинических параметров (пожилой

Первые 2-3 дня – 2 таблетки (5 мг) однократно в одно и то же время		
3-4 день	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на 1/4 табл. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО 1,5-2,0	Оставить суточную дозу без изменений. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО ≥2,0	Пропустить 1-2 приёма варфарина. Возобновление терапии при МНО 2,0-2,5 в дозе 1 табл. Контроль МНО через 1-2 дня.
	МНО >3,0	Пропустить 2 приёма варфарина. Возобновление терапии при МНО 2,0-2,5 в дозе 1/2 табл. Контроль МНО через 1-2 дня.
5-6 день	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 табл. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО 1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 табл. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО 2,0-2,5	Оставить суточную дозу без изменений. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО 2,5-3,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 таблетки. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО >3,0	Пропустить 1-2 приёма варфарина. Возобновление терапии при МНО 2,0-2,5 в дозе 1 таблетка. Контроль МНО через 1-2 дня.
7-8 день	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 таблетки. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО 1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 таблетки. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО 2,0-3,0	Оставить суточную дозу без изменений. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО >3,0	Пропустить 1-2 приёма варфарина. Возобновление терапии при МНО 2,0-2,5. Уменьшить дозу на 1/2 таблетки. Контроль МНО через 1-2 дня.
В дальнейшем контроль МНО 1 раз в 2-3 дня с использованием алгоритма 7-8-го дня.		

возраст, нарушение функции печени/почек, сопутствующая терапия амиодароном), выявлена связь дозы варфарина с этнической принадлежностью, что позволяет рассматривать снижение стартовой дозы варфарина для этих пациентов с 5 до 2,5-3,75 мг в сутки.

Необходимо стремиться к поддержанию МНО в целевом диапазоне 2,0-3,0 у всех, в том числе у пожилых пациентов. Принятые ранее безопасными значения равные 1,6-2,2 для пожилых больных в настоящее время считаются неоправданно низкими в связи с двукратным увеличением риска инсульта при значениях МНО <2,0.

К более низким значениям МНО (2,0-2,5) следует стремиться при приеме варфарина в комбинации с антитромбоцитарными препаратами (ацетилсалициловая кислота или клопидогрел) или при возобновлении терапии после кровотечения.

Такого понятия как «средняя доза варфарина» не существует. Пациенты различаются по величине поддерживающей дозы, что обусловлено целым рядом как клинических, так и генетических факторов.

Говорить об истинной резистентности к варфарину возможно, если доза варфарина ≥20 мг в сутки не приводит к достижению целевых значений МНО. Число таких случаев по литературным данным среди больных, принимающих варфарин, не превышает 1%.

Практические врачи часто боятся увеличивать дозу варфарина более 7,5 мг, что является неоправданным, поскольку риск кровотечений не зависит напрямую от величины дозы варфарина, а обусловлен наличием потенциальных источников кровотечений и чрезмерной гипокоагуляцией. Более опасными в отношении развития геморрагических осложнений являются пациенты, которым для достижения целевых значений МНО требуются небольшие дозы варфарина (не более 2,5 мг), что связано с генетически обусловленным нарушением метаболизма варфарина.

9.2.3.2. Лекарственные взаимодействия варфарина

Варфарин является препаратом, которому присущи множественные межлекарственные взаимодействия, поэтому при назначении сопутствующей терапии, с целью исключения нежелательных лекарственных взаимодействий, предпочтение следует отдавать препаратам, не влияющим на антикоагулянтный эффект варфарина (табл. 18.).

Однако, если препарат, влияющий на метаболизм варфарина, заменить нечем, то назначить его можно. В этом случае необходимо проконтролировать МНО через 3-5 дней после начала терапии и при необходимости изменить дозу варфарина. Важно помнить, что ряд биологически активных добавок может взаимодействовать с варфарином, поэтому во избежание риска развития чрезмерной гипокоагуляции их лучше их избегать. Принимать поливитамины можно, за исключением препаратов, содержащих большую дозу витамина К (в РФ такие препараты не зарегистрированы).

Однократное употребление большого количества алкоголя усиливает действие варфарина и повышает риск геморрагических осложнений. Хроническое употребление алкоголя наоборот снижает антикоагулянтный эффект. В связи с этим пациенту, принимающему варфарин, лучше воздерживаться от употребления алкоголя.

Таблица 18. Межлекарственные взаимодействия варфарина

Усиливают действие варфарина	Ослабляют действие варфарина
АНТИБИОТИКИ Пенициллины, цефалоспорины 2-3-го поколения, монолактамы, эритромицин Тетрациклин, метронидазол	СЕДАТИВНЫЕ и ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ барбитураты карбамезепин
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ Амиодарон, пропafenон, хинидин Дизопирамид	
НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА	ЦИТОСТАТИКИ азатиоприн циклоспорин
АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ	
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ циметидин омепразол	ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ сукральфат антациды
ИЗОНИАЗИД ЛОВАСТАТИН	РИФАМПИЦИН
АЛЛОПУРИНОЛ	
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ	БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

<i>Гинко Билоба, экстракт чеснока, дягиль, экстракт папайи, витамин Е, дяволков коготь (входит в состав БАД для лечения артрита), шалфей краснокорневищный (входит в состав Болюсов Хуато), зверобой</i>	Женьшень, Коэнзим Q10
--	-----------------------

9.2.3.3. Пищевые взаимодействия варфарина

Употребление в пищу продуктов, богатых витамином К, снижает эффективность варфарина, что проявляется снижением МНО. К продуктам с высоким содержанием витамина К (300-600мкг/100гр) относятся темно-зеленые овощи, особенно верхние свежие листочки: молодая капуста, шпинат, листья мангольда, салат-латук, брюссельская капуста. Значительное количество витамина К содержится в майонезе за счет растительных масел (соевого, пальмового). Промежуточное положение по содержанию витамина К занимают продукты, содержащие от 100 до 300 мкг витамина К на 100 грамм продукта (фасоль, салат Айсберг, зеленый лук). Молочные продукты, хлебобулочные изделия, чай, кофе, остальные овощи (огурцы, помидоры) и фрукты содержат незначительное количество витамина К (менее 100 мкг/100 грамм продукта) и их можно употреблять без специальных ограничений. При термической обработке большая часть витамина К разрушается. Практический опыт говорит о том, что наиболее важным является не отказ от употребления в пищу свежих овощей, а соблюдение примерно одинакового пищевого рациона на протяжении всего периода лечения варфарином.

9.2.4. Прямые пероральные антикоагулянты

К прямым пероральным антикоагулянтам (ППАКГ) относят ингибиторы Ха фактора свёртывания крови (ривароксабан, апиксабан и незарегистрированный в РФ эдоксабан) и прямой ингибитор тромбина дабигатран.

Все ППАКГ отличаются от АВК быстротой наступления (около двух часов) предсказуемого антикоагулянтного эффекта, близким периодом полужизни в крови (около 12 часов), фиксированной дозой и отсутствием необходимости в рутинном лабораторном контроле. У всех ППАКГ имеется почечный путь выведения из организма, наиболее выраженный у дабигатрана (до 80%).

Дабигатрана этаксилат (далее дабигатран) был сравнен с варфарином в исследовании RE-LY, ривароксабан в исследовании ROCKET-AF, а апиксабан в исследовании ARISTOTLE, и именно результаты этих исследований легли в основу существующих рекомендаций по антитромботической терапии у больных ФП [134-136]. При наличии особенностей у каждого ППАКГ, все три зарегистрированные в РФ препарата в исследованиях 3 фазы продемонстрировали общие черты, заключающиеся, как минимум, в сравнимой с варфарином эффективности в отношении профилактики инсульта и тромбозов, лучшей безопасности в виде снижения риска геморрагических

инсультов и в наличии тенденции к снижению общей смертности. Следует подчеркнуть, что дизайн исследований предусматривал сравнение с варфарином, а между собой ППАКГ не сравнивались, что не дает возможности утверждать о преимуществах какого либо из них.

Результаты исследований показали, что эффективность дабигатрана 150 мг и апиксабана в отношении снижения риска инсульта и артериальных тромбоэмболий имеет преимущества перед варфарином, а эффективность Дабигатрана 110 мг и ривароксабана не отличается от варфарина. Частота крупных кровотечений у больных, получавших дабигатран в дозе 150 мг и ривароксабан, была одинакова с варфарином. Преимущества по сравнению с варфарином в отношении крупных кровотечений были отмечены у больных, принимавших апиксабан и дабигатран в дозе 110 мг.

Анализ структуры больших кровотечений показал, что обе дозы дабигатрана, ривароксабан и апиксабан имеют преимущества перед варфарином в отношении снижения частоты развития внутричерепных кровотечений, т.е. данное преимущество отмечается у всех ППАКГ. Тем не менее, у больных, получавших дабигатран в дозе 150 мг x 2р и ривароксабан, отмечено больше кровотечений из желудочно-кишечного тракта по сравнению с варфарином.

Апиксабан оказался единственным ППАКГ, достоверно снижающим риск смерти от всех причин по сравнению с варфарином. Данное преимущество, скорее всего, было обусловлено одновременным превосходством перед варфарином в отношении риска инсультов, СЭ и крупных кровотечений.

9.3. Алгоритм назначения пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий

Алгоритм назначения антикоагулянтов у больных ФП представлен на рисунке 11.

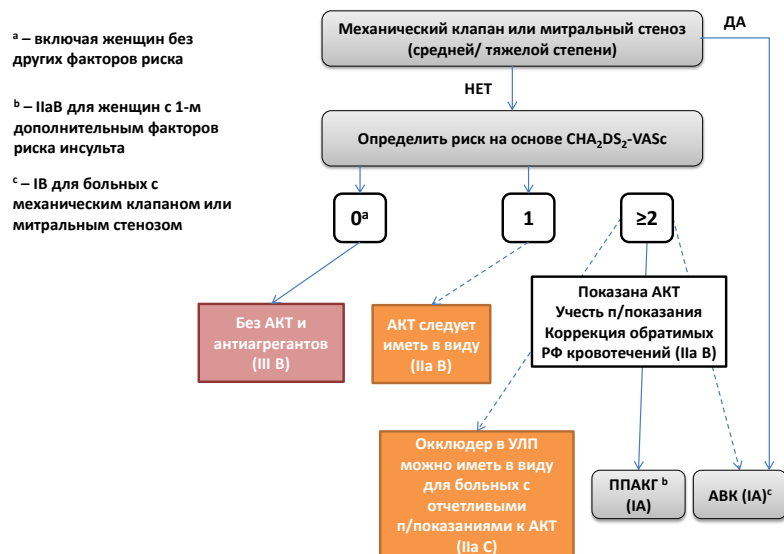


Рисунок 11. Алгоритм назначения антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий. ФР – факторы риска, АКТ – антикоагулянтная терапия, УЛП – ушко левого предсердия, АВК – антагонисты витамина К, ППАКГ – прямые пероральные антикоагулянты

Ключевые положения по вопросам профилактики инсульта у больных фибрилляцией предсердий

- Пероральные антикоагулянты рекомендованы больным мужского пола с суммой баллов по CHA₂DS₂-VASc ≥ 2
- Пероральные антикоагулянты рекомендованы больным женского пола с суммой баллов по CHA₂DS₂-VASc ≥ 3
- Необходимость назначения пероральных антикоагулянтов следует рассмотреть у мужчин с CHA₂DS₂-VASc = 1 и у женщин с CHA₂DS₂-VASc = 2, учитывая индивидуальные особенности и предпочтения больного
- При отсутствии факторов риска инсульта и системных эмболий у мужчин и женщин с ФП следует избегать назначения пероральных антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов
- В случае назначения АВК следует стремиться к тщательному контролю TTR. В случае низких значений TTR (менее 70%) вопреки хорошей приверженности к лечению, при отсутствии противопоказаний (искусственные клапаны) следует перейти на ППАКГ
- ППАКГ (при отсутствии противопоказаний к их назначению) предпочтительнее АВК у больных неклапанной ФП без опыта приёма антикоагулянтов

- У больных со средним и тяжёлым митральным стенозом или механическим искусственным клапаном рекомендованы только антагонисты витамина К (МНО \geq 2,0-3,0)
- Монотерапия антитромбоцитарными препаратами не рекомендована для профилактики инсульта у больных ФП, не смотря на имеющийся риск инсульта
- Комбинация пероральных антикоагулянтов с антитромбоцитарными препаратами повышает риск кровотечений и при отсутствии иных показаний к её назначению, данную комбинацию следует избегать

9.4. Оценка риска кровотечений

Основной проблемой при длительной терапии антикоагулянтами являются геморрагические осложнения, которые могут свести на нет все преимущества от антикоагулянтов у больных с ФП. Поэтому при принятии решения о профилактике тромбозэмболических осложнений необходимо оценить соотношение рисков инсульта и крупных кровотечений, особенно внутримозговых, являющихся наиболее опасными осложнениями АКГ, способными вызвать инвалидность и даже смерть пациента.

Для оценки риска кровотечений у больных ФП предлагались разные шкалы, среди которых наиболее известна шкала HAS-BLED (табл. 19) [1-2].

Таблица 19. Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLEED

Буква*	Клиническая характеристика [#]	Число баллов
H	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	Лекарства или алкоголь (по 1 баллу)	1 или 2
Максимум 9 баллов		

* Первые буквы английских названий

[#] «H» – Гипертония – систолическое АД >160 мм рт. ст., «A» – нарушение функции почек или печени: диализ, трансплантация почки или сывороточный креатинин \geq 200 ммоль/л; 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.), «S» – инсульт в анамнезе; «B» – кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, например, геморрагический диатез, анемия и т.д., «L» – лабильное МНО – нестабильное/высокое МНО или <60% измерений МНО в пределах целевого диапазона, «E» – возраст старше 65 лет, «D» – лекарства/алкоголь – сопутствующий прием антитромбоцитарных, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), или злоупотребление алкоголем.

До 2016 года шкала HAS-BLED рекомендовалась экспертами для оценки риска кровотечений у больных ФП перед началом терапии антикоагулянтами. Больные, набравшие ≥ 3 баллов, считались больными с высоким риском кровотечений. В 2016 году европейские эксперты отказались от шкалы HAS-BLED в пользу оценки модифицируемости факторов риска кровотечений, что связано с неоправданным назначением антикоагулянтов в рутинной клинической практике [137]. Основная задача врача перед назначением АКТ – скорректировать модифицируемые факторы риска, а при наличии не модифицируемых факторов – выбрать наиболее безопасный антикоагулянт (табл. 20).

Таблица 20. Факторы риска кровотечений у больных фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянты [138]

Модифицируемые факторы риска
Артериальная гипертензия (особенно если САД >160 мм рт. ст.)
Лабильное МНО или время пребывания МНО в целевом диапазоне менее 60% (для принимающих антагонисты витамина К (АВК))
Сопутствующий прием препаратов, повышающих риск кровотечения (антиагреганты или НПВС)
Злоупотребление алкоголем (≥ 8 порций в неделю)
Частично модифицируемые факторы риска
Анемия
Нарушенная функция почек
Нарушенная функция печени
Снижение числа тромбоцитов или нарушение их функции
Не модифицируемые факторы риска
Возраст (>65 лет), (≥ 75 лет)*
Большое кровотечение в анамнезе
Инсульт в анамнезе
Почечная патология, требующая диализа, либо трансплантация почки
Цирроз печени
Злокачественное новообразование
Генетические факторы
Биомаркеры – факторы риска кровотечений

Высокочувствительный тропонин
Фактор роста и дифференцировки 15
Уровень креатинина сыворотки/расчетное значение клиренса креатинина

Сокращения: АД – артериальное давление, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, TTR – время нахождения в целевом диапазоне, GDF-15 – фактор роста и дифференцировки 15.

Перед назначением любого антитромботического препарата необходимо оценить потенциальные источники кровотечений. Особое внимание стоит обращать на наличие эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочекаменной болезни и воспалительных заболеваний мочеполовой системы, хронического геморроя, злокачественных новообразований, миомы матки, аневризмы аорты и ее ветвей, включая интракраниальные артерии и т.п. (план обследования перед назначением АКТ указан в таблице 21). В сложных случаях решение о назначении антитромботических препаратов должно приниматься консилиумом специалистов заинтересованных специальностей.

Таблица 21. План обследования больного перед назначением антикоагулянтной терапии

Обязательные исследования	Дополнительные исследования
1. Общий анализ крови (уровень гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов).	1. Эзофагогастродуоденоскопия, при необходимости колоноскопия
2. Биохимический анализ крови (гепатоспецифические ферменты, креатинин, мочевины, общий белок).	2. УЗИ почек в случае выявления эритроцитурии
3. Коагулограмма (протромбин с расчетом МНО, АЧТВ)	3. Компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография для больных, недавно перенесших инсульт, а также при выраженном остаточном неврологическом дефиците с целью исключения геморрагического инсульта и сосудистых мальформаций
4. Анализ кала на скрытую кровь (как скрининг кровопотери через ЖКТ).	4. Осмотр гинеколога
5. Общий анализ мочи (для исключения эритроцитурии)	5. Осмотр окулиста (для исключения геморрагических осложнений на сетчатке глаза)

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, МНО – международное нормализованное отношение, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

Как снизить риск кровотечений больных, получающих пероральные антикоагулянты?

1. Обязательное обследование для верификации потенциальных источников кровотечений, исключения анемии и определения функции печени и почек.
2. У пациентов с ФП и стабильной ИБС в большинстве случаев достаточно монотерапии антикоагулянтами.

3. ППАКГ продемонстрировали меньшую частоту геморрагических осложнений в сравнении с варфарином у пациентов с ФП, поэтому больным, не имеющим опыта лечения пероральными антикоагулянтами, следует отдавать предпочтение назначению ППАКГ, а не варфарина.
4. У пациентов с анамнезом кровотечения из верхних отделов ЖКТ, эрозивно-язвенным поражением этих отделов целесообразно применять апиксабан или варфарин, а не ривароксабан или дабигатран 150 мг.
5. Всем пациентам, принимающим антикоагулянты, необходима оценка функции почек исходно и в динамике. Экспертами для оценки функции почек рекомендовано пользоваться формулой расчета Кокрофта-Гаулта. Опираясь на значение клиренса креатинина, необходимо выбирать оптимальный ППАКГ или корректировать дозу.
6. При величине клиренса креатинина менее 15 мл/мин ППАКГ противопоказаны, варфарин разрешён, однако его использование также затруднено в связи с крайне высоким риском кровотечения у данной категории больных. Дабигатран противопоказан при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин.
7. Контроль скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не менее 1 раза в год необходимо регулярно осуществлять у всех больных, получающих пероральные антикоагулянты, а пациентам ≥ 75 лет не реже 1 раза в 6 месяцев. У больных с величиной СКФ < 60 мл/мин рекомендовано пользоваться формулой расчета кратности контроля функции почек: 1 раз в N месяцев, где $N = \text{клиренс креатинина}/10$. Необходимо предусмотреть дополнительное проведение анализов, если какое-либо интеркуррентное заболевание могло повлиять на функцию почек.
8. У получающих АВК добиваться целевых значений МНО. Разъяснять пациентам особенности пищевых и фармакологических взаимодействий варфарина. При отсутствии возможности поддерживать величину ТТТ (время пребывания в терапевтическом диапазоне МНО) $\geq 70\%$ переводить пациентов на ППАКГ.
9. Первый контрольный визит к врачу пациента, начинающего прием ППАКГ, должен быть осуществлен через 1 месяц для оценки переносимости препарата, риска кровотечений, принятия решения о дополнительных анализах и при необходимости корректировки дозы препарата. Дальнейшее наблюдение осуществляется с интервалом 1-6 месяцев, принимая во внимание возраст, функцию почек, риск кровотечений и сопутствующие заболевания.
10. При назначении ППАКГ необходимо стремиться к назначению полной дозы препаратов (дабигатран 150 мг x 2 раза/день, ривароксабан 20 мг в сутки, апиксабан 5 мг x 2 раза/день), ограничивая использование сниженной дозы специальными показаниями: дабигатран 110 мг x 2 раза/день в случае возраста ≥ 80 лет, сопутствующего приема

верапамила, повышенного риска желудочно-кишечных кровотечений и у больных с СКФ <50 мл/мин при повышенном риске кровотечений; ривоксабан 15 мг в сутки при значении СКФ ≤50 мл/мин, аписабан 2,5 мг х 2 раза/день при наличии, по крайней мере, 2-х признаков из трех – возраст ≥80лет, вес ≤60кг или СКФ 15-29 мл/мин).

11. У получающих антитромботическую терапию пациентов необходимо строго контролировать АД.
12. Необходимо активно разъяснять пациентам опасность злоупотребления алкоголем.
13. В случае применения антикоагулянтов противопоказаны внутримышечные инъекции.
14. Необходимо минимизировать сопутствующее применение глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных средств (с высоким риском кровотечений связано использование напроксена/пироксикама, а наименьшим ulcerогенным действием обладает парацетамол и ибупрофен).
15. Выбор правильной периоперационной тактики, избегая немотивированной смены антикоагулянтов, в том числе в качестве «терапии моста» (см. главу «Антикоагулянтная терапия и инвазивные вмешательства»).

9.5. Немедикаментозные способы профилактики ишемического инсульта у больных фибрилляцией предсердий

Чаще всего источником кардиоэмболии является ушко левого предсердия (УЛП; до 91% случаев при неклапанной ФП, 57% – при клапанной форме ФП) [139], что является основанием для разработки все новых инвазивных вмешательств, направленных на исключение УЛП из кровотока. Выделяют хирургические, эндоваскулярные и гибридные методы изоляции УЛП.

9.5.1. Хирургические методы изоляции УЛП

К настоящему моменту разработаны различные оперативные техники изоляции УЛП. Все они предполагают закрытие устья УЛП с или без иссечения самого УЛП. Закрытие устья УЛП проводится эндокардиально или эпикардиально, в том числе с использованием дополнительных устройств [140]. Однако все эти процедуры имеют ряд ограничений, в первую очередь – возможная неполная изоляция УЛП. Остаточное соустье между ушком и полостью ЛП в среднем сохраняется у трети больных. Образовавшееся соустье сохраняет риск тромбоэмболий, как минимум на прежнем уровне или даже повышает его. Более надежным методом считается ампутация УЛП, однако это вмешательство может осложняться тампонадой сердца и ишемией миокарда. Повышение эффективности изоляции УЛП достигается за счет внедрения в практику специальных

устройств, например – *атравматичных клипс ArtiClip* (Atricure, WestChester, OH, USA), которые могут использоваться как при хирургическом вмешательстве на открытом сердце, так и при миниинвазивных торакоскопических вмешательствах [141]. Также для резекции УЛП могут использоваться хирургические степплеры (например, EndoGIA, Medtronic, USA) [142]. Чаще всего они применяются при комбинированном торакоскопическом вмешательстве – изоляции легочных вен и резекции УЛП.

На сегодняшний день доказательства преимуществ хирургической изоляции УЛП в отношении развития тромботических осложнений у пациентов с ФП крайне ограничены [143]. Более того, есть данные, что подобное вмешательство может даже увеличивать риск послеоперационной ФП (без увеличения риска ТЭО) [144].

Таким образом, у пациентов с ФП, которым проводится кардиохирургическая операция, может быть рассмотрен вопрос о хирургической изоляции УЛП [2]. Выбранный метод должен обеспечивать максимально полную изоляцию УЛП без формирования остаточного соустья.

9.5.2. Эндоваскулярные методы изоляции УЛП

Данный тип вмешательств предполагает имплантацию в УЛП специального устройства – окклюдера, закрывающего соустье между ЛП и УЛП. В настоящее время в РФ для коммерческого использования доступно два типа устройств – *Watchman* (BostonScientific, Natwick, MA, USA) и *AmplatzerCardiacPlug* в модификации *Amulet* (Abbot, USA), Plymouth, MA, USA). Следует отметить, что результаты РКИ, оценивающие эффективность и безопасность имплантации окклюдеров в сравнении с варфарином (PROTECT-AF, PREVAIL), доступны только для устройства Watchman [145].

Имплантация окклюдера может быть рассмотрена при наличии противопоказаний к длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и высоким риском тромбозмболических осложнений [2].

Таблица 22. Показания к имплантации устройств, окклюзирующих ушко левого предсердия у пациентов с ФП (по [146] с изменениями)

Невозможность длительной антикоагулянтной терапии (абсолютные или относительные противопоказания)	
Высокий риск кровотечений	
Анамнез большого кровотечения, причины которого не могут быть устранены (на фоне антикоагулянтной терапии или без нее)	Например: - внутричерепные кровоизлияния - кровотечения в жизненно важные органы (спинной мозг, полость перикарда, глазное яблоко и т.п.) - иные большие кровотечения (чаще всего желудочно-кишечные)
Высокий риск кровотечения в связи с наличием сопутствующих заболеваний	Например: - диффузная амилоидная ангиопатия интракраниальных артерий - ангиодисплазия в кишечнике - тяжелая почечная недостаточность/гемодиализ

	- ряд заболеваний крови, характеризующихся повышенным риском кровотечения
Невозможность назначения пероральных антикоагулянтов по иным причинам (не связанным с повышенным риском кровотечений)	
	Например: - непереносимость препаратов - документированная низкая приверженность к лечению, несмотря на все необходимые разъяснения со стороны врача - документированная вариабельность МНО у пациента, который может принимать только АВК (несмотря на коррекцию потенциальных причин колебания МНО) - профессии высокого риска, связанные с большой вероятностью травматизации - выбор пациента

Отбор и предварительное обследование пациентов.

Перед имплантацией окклюдера необходимо выполнить ЧП-ЭхоКГ для исключения тромбоза, а также уточнения строения и размеров УЛП. Тромбоз УЛП является противопоказанием к имплантации окклюдера. При ЧП-ЭхоКГ, в том числе, оцениваются такие параметры, как ориентация и длина УЛП, форма и размер устья УЛП, количество долей и особенности строения гребенчатых мышц. В ряде ситуаций при наличии технической оснащенности выполняют трехмерную ЧП-ЭХОКГ. Во многих клиниках в стандартный протокол предоперационного обследования входит также мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастным усилением. В последнее время появились работы о целесообразности проведения 3D-МСКТ с печатью слепка УЛП на 3D-принтере.

Строение УЛП определяет возможность имплантации окклюдера и потенциальную успешность этой процедуры. В настоящее время на основании КТ-картины описано несколько вариантов строения УЛП, из которых наиболее распространенными являются следующие: ‘куриное крыло’ (48%), ‘кактус’ (30%), ‘ветряной носок’ (19%) и ‘брокколи’ (или «цветная капуста») [147]. Последний вариант строения ассоциируется с наибольшими трудностями при установке окклюдера.

Размер окклюдирующего устройства определяется максимальным диаметром устья УЛП. Диаметр устройства должен быть на 10-20% больше диаметра устья УЛП, что обеспечивает достаточную компрессию на стенки камеры и, соответственно, большую стабильность окклюдера.

Имплантация окклюдирующего устройства

Имплантация окклюдеров производится в условиях рентгеноперационной под контролем рентгеноскопии и ЧП-ЭхоКГ (или внутрисердечной Эхо-КГ). Во время

процедуры после пункции межпредсердной перегородки вводят гепарин (стартовая доза 100 Ед/кг, целевые значения активированного времени свертывания >250 сек); при необходимости этот показатель следует контролировать каждые 30 минут. После имплантации введение гепарина не показано. Есть данные об успешном применении бивалирудина в качестве антикоагулянтной поддержки имплантации окклюдеров.

Критерии технического успеха имплантации окклюдеров: 1) изоляция УЛП; 2) отсутствие осложнений, связанных с устройством (эмболизация устройством, эрозия в месте прилегания устройства, клинически значимое стенозирование прилежащих структур сердца – митрального клапана, легочных вен, легочной артерии, огибающей коронарной артерии, поражение иных структур сердца при миграции устройства, тромбоз устройства, разрушение устройства, инфицирование устройства с развитием эндокардита и т.п.); 3) отсутствие краевого потока крови более 5 мм по данным цветного доплеровского картирования при ЧП-ЭхоКГ [146].

Ведение пациентов после имплантации окклюдеров

После вмешательства пациенту показано интенсивное наблюдение; следует оценить неврологический статус, контролировать местный статус, учитывая возможность формирования гематомы или кровотечения из места пункции бедренной вены. Непосредственно перед переводом пациента из рентгеноперационной оценивают состояние перикардальной полости. Следует назначить антибиотикопрофилактику в соответствии с локальным протоколом. В течение последующих 6 месяцев показано проведение стандартной профилактики бактериального эндокардита.

Окклюдер является инородным телом, на поверхности которого могут формироваться тромбы. До момента эндотелизации устройства пациенту следует получать антитромботическое лечение.

После имплантации устройства WATCHMAN пациентам следует принимать варфарин (МНО 2,0-3,0) и аспирин 75 мг/сутки в течение как минимум 45 дней после процедуры (длительность определяется сроками эндотелизации поверхности устройства). Через 45 дней с помощью ЧП-ЭхоКГ проверяют позиционирование окклюдера. В случае оптимальной установки устройства (полная окклюзия устья УЛП, краевой поток не более 5 мм) и отсутствия тромботических масс на поверхности окклюдера варфарин может быть отменен. В период до 6 месяцев после имплантации следует назначать клопидогрел 75 мг в сочетании с аспирином, далее – аспирин неопределенно долго. В случае неадекватного позиционирования устройства следует продолжить лечение варфарином до уменьшения потока менее 5 мм [148]. Таким образом, если следовать стандартному протоколу,

устройство Watchman предназначено для пациентов, которым варфарин может быть назначен на непродолжительное время.

После имплантации устройства ACP Amulet назначают комбинацию аспирина 75 мг и клопидогрела 75 мг на срок от 3 до 6 месяцев с дальнейшим переходом на монотерапию антиагрегантом [147].

Учитывая, что окклюдизирующие УЛП устройства предназначены для пациентов с противопоказаниями к антикоагулянтам, в реальной клинической практике после имплантации окклюдеров пациентам зачастую не назначают эти препараты, сокращают срок двойной антиагрегантной терапии, ограничиваются монотерапией антитромбоцитарными препаратами или даже вовсе не назначают антитромботическое лечение [150]. В качестве антикоагулянтной поддержки в некоторых центрах назначают ППАКГ [151]. Все эти подходы пока не изучены в рамках рандомизированных исследований, что требует разработки локальных протоколов для каждой клиники.

Независимо от типа устройства, через 45 суток от момента имплантации для оценки позиционирования устройства, степени окклюзии УЛП, величины краевого потока, наличия тромба на поверхности устройства проводят контрольную ЧП-ЭхоКГ. В случае спорных результатов ЧП-ЭхоКГ можно выполнить МСКТ с контрастированием, которая позволяет уточнить величину краевого потока, а также определить степень эндотелизации устройства для решения вопроса об оптимальных сроках отмены антикоагулянтов. При выявлении тромба или большой величины краевого потока целесообразно продлить проводимую антитромботическую терапию. Вероятность наличия тромба на поверхности окклюдера говорит о том, что перед выполнением кардиоверсии у таких пациентов следует проводить ЧП-ЭхоКГ.

9.6. Особые случаи антитромботической терапии у больных фибрилляцией предсердий

9.6.1. Антитромботическая терапия у больных ФП и ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой

Опыт применения антикоагулянтов у больных ФП в первые дни ишемического инсульта невелик. В основу принятия решения о времени начала / возобновления терапии пероральными антикоагулянтами положена оценка величины очага поражения мозга и тяжести неврологического дефицита (уровень сознания, двигательную активность, чувствительность, речь и т.д.), определенная суммой баллов по шкале инсульта Национального Института Здоровья США [1-2]. В соответствии с такой позицией эксперты рекомендуют не прерывать прием антикоагулянтов у больных с ТИА и

начинать/ возобновлять АКГ у больных с подтвержденным ИИ в период от 3 до 12 дней в зависимости от стабильности неврологического статуса и данных нейровизуализации. Эксперты подчёркивают необходимость проведения нейровизуализации в динамике для исключения геморрагической трансформации у больных тяжёлыми и инсультами средней тяжести (см. рисунок 12).

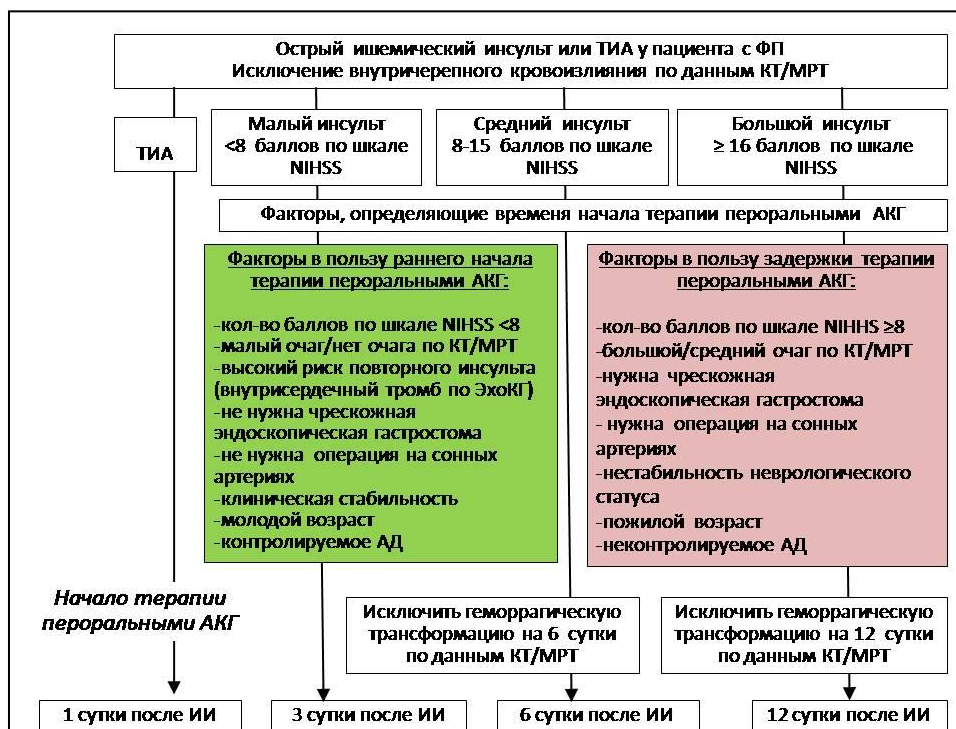


Рисунок 12. Алгоритм начала или возобновления терапии пероральными антикоагулянтами у больных ФП и острым ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой. Сокращения и обозначения: NIHSS – шкала оценки тяжести инсульта национального института здоровья США (National Institute of Health Stroke Scale), АКГ – антикоагулянты, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, АД – артериальное давление, ИИ – ишемический инсульт, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФП – фибрилляция предсердий

У пациентов с противопоказанием к назначению антикоагулянтов в ранние сроки ишемического инсульта следует помнить о возможности назначения аспирина. В случае развития инсульта у больного, принимавшего антикоагулянты, следует оценить его приверженность к терапии антикоагулянтами в момент возникновения инсульта, и если инсульт развился вопреки адекватной терапии антикоагулянтом, его следует поменять. По мнению экспертов у пациентов ФП, перенесших ишемический инсульт, назначение ППАКГ имеет преимущество перед АВК или аспирином.

9.6.2. Возобновление терапии антикоагулянтами у пациента ФП, перенесшего внутричерепное кровоизлияние

Специально организованных исследований, целью которых был бы ответ на вопрос можно ли и если можно, то когда возобновлять антикоагулянтную терапию после внутричерепного кровоизлияния, нет. Пациенты с анамнезом внутричерепного кровоизлияния исключались из рандомизированных клинических исследований, сравнивавших варфарин и ПШАКГ.

Мнение экспертов, отраженное в последних европейских рекомендациях по лечению больных ФП [1-2], говорит о том, что после внутричерепного кровоизлияния АКГ у больного с ФП может быть возобновлена через 4-8 недель при наличии установленной причины кровотечения, или когда фактор риска, послуживший причиной кровотечения, можно лечить и контролировать. Принимать решение о возобновлении антикоагулянтной терапии следует мультидисциплинарной командой, состоящей из неврологов, кардиологов, нейрохирургов и специалистов по нейровизуализации. Кроме того, необходимо информировать пациента и членов его семьи о риске и пользе от возобновления терапии антикоагулянтами. При выборе антикоагулянта разумно выбрать препарат, обладающий минимальным риском кровотечений. У пациентов с неклапанной ФП после перенесенного внутричерепного кровоизлияния ПШАКГ могут быть предпочтительнее АВК. При возобновлении антикоагулянтной терапии у таких пациентов следует по возможности избегать комбинаций с антиагрегантами, у получающих АВК поддерживать уровень МНО в пределах 2-2,5, время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне должно быть не менее 65-70%; ПШАКГ следует назначать в минимальных дозах, эффективных с точки зрения профилактики инсульта и системных эмболий. Следует тщательно контролировать уровень артериального давления, особенно у пациентов с локализацией кровоизлияния, типичной для гипертонической ангиопатии (базальные ганглии, таламус, ствол головного мозга). Также пациентам необходимо исключить прием алкоголя, который значительно увеличивает риск внутричерепного кровоизлияния.

Алгоритм принятия решения о возобновлении терапии антикоагулянтами после внутричерепного кровоизлияния, рекомендованный европейскими экспертами в 2016 году, представлен на рисунке 13.



Рисунок 13. Алгоритм принятия решения о возможности возобновления антикоагулянтной терапии у пациента, перенесшего внутричерепное кровоизлияние

Сокращения: АКТ – антикоагулянтная терапия, АКГ – антикоагулянты, АГ – артериальная гипертония, АВК – антагонисты витамина К, ВЧК – внутричерепное кровоизлияние, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ППАКГ – прямые пероральные антикоагулянты, ИИ – ишемический инсульт, УЛП – ушко левого предсердия, ФП – фибрилляция предсердий.

9.6.3. Антитромботическая терапия у больных ФП, переживших острый коронарный синдром или подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам

ФП тесно связана с ишемической болезнью сердца (ИБС). Анализ регистра REACH, включившего более 60.000 больных со стабильными проявлениями атеротромбоза, показал, что у данной категории пациентов частота ФП составляет 10,7% [152]. С целью снижения риска возникновения тромботических осложнений после ЧКВ, в том числе тромбоза стента, назначают двойную антитромбоцитарную терапию, включающую аспирин и блокатор P2Y12 рецепторов тромбоцитов. Антитромбоцитарной терапии недостаточно для снижения риска инсульта у больных ФП, что является основанием для того, чтобы больному ФП, перенесшему ОКС или подвергнутому плановому ЧКВ, была назначена тройная антитромботическая терапия. Результаты многочисленных мета-анализов, объединивших пациентов с ФП, установили, что тройная антитромботическая терапия, состоящая из ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и пероральных антикоагулянтов, в 2-4 раза опаснее двойной антитромботической терапии в отношении

риска крупных и фатальных кровотечений [153-155]. У пациентов, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию, фатальным бывает каждое десятое кровотечение, среди которых внутричерепные и желудочно-кишечные геморрагии встречаются почти с одинаковой частотой.

Празугрел и тикагрелор в составе тройной терапии не изучены, есть основания полагать, что более мощные антиагреганты потенциально более опасны в отношении риска кровотечений, и поэтому в составе тройной терапии рекомендован только клопидогрел [156].

Доза АВК в составе тройной антитромботической терапии должна быть минимально эффективной (МНО 2,0-2,5), а TTR (время пребывания МНО в целевом диапазоне) не менее 65-70%.

До 2014 г. в составе тройной антитромботической терапии в качестве антикоагулянтного препарата рассматривался только варфарин. С 2014 г. применение ППАКГ у пациентов с ФП, подвергнутых плановому ЧКВ, было официально допущено европейскими экспертами, а начиная с 2016 г. публикуются результаты рандомизированных исследований (PIONEER AF-PCI, REDUAL-PCI, AUGUSTUS), оценивающих безопасность различных стратегий применения ППАКГ в составе многокомпонентной антитромботической терапии [157-159]. При использовании ППАКГ в составе тройной антитромботической терапии следует выбирать минимальные дозы, подтвердившие свою эффективность в рандомизированных исследованиях, послуживших основанием для их применения. Дабигатран следует использовать в дозе 110 мг 2 раза в день пожилым пациентам, больным, получающим ингибиторы гликопротеина Р (например, верапамил), а также пациентам с высоким риском кровотечений; ривароксабан следует использовать в дозе 15 мг, особенно у пациентов с высоким риском кровотечений или клиренсом креатинина 30-49 мл/мин; апиксабан назначается в дозе 5 мг 2 раза в день, а у лиц, имеющих, по крайней мере, два из трех ниже перечисленных признаков (возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, клиренс креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л)) – 2,5 мг 2 раза в день [156-157].

Необходимо подчеркнуть, что несмотря на то, что дизайн исследования PIONEER AF-PCI [158] предусматривал сравнение тройной терапии (варфарин + клопидогрел + АСК) с двойной терапией (ривароксабан 15 мг + клопидогрел), назначение двойной антитромботической терапии всем пациентам ФП сразу после ЧКВ не поддерживается действующими рекомендациями. Эксперты допускают использование сразу двойной терапии (сочетание перорального антикоагулянта и клопидогрела только в случаях очень

высокого риска кровотечения, примером которого является перенесенное большое кровотечение).

Мнение об оптимальной длительности тройной антитромботической терапии (ТАТ) после планового ЧКВ у больного ФП претерпело ряд существенных изменений за последние годы и продолжает оставаться предметом дискуссии. Факторами, способствующими удлинению ТАТ, являются использование стентов с лекарственным покрытием 1-го поколения и наличие факторов риска тромботических осложнений (таких как стентирование ствола левой коронарной артерии или проксимального сегмента передней нисходящей артерии, бифуркационное стентирование, инфаркт миокарда или тромбоз стента в анамнезе, высокий балл по шкале SYNTAX). В пользу сокращения сроков ТАТ говорят высокий риск кровотечений и низкий атеротромботический риск (определенный, в том числе, с использованием шкал REACH или SYNTAX). По общему мнению экспертов, изложенному в коллегиальном документе 2018 г., длительность ТАТ может быть от 1 до 6 месяцев, а минимальный срок может быть ограничен временем госпитализации с назначением двойной антитромботической терапии (комбинация полной дозы ППАКГ и клопидогреля) сразу после выписки больного из стационара [156]. Независимо от выбранной стратегии аспирин и клопидогрел назначаются после получения данных КАГ, непосредственно перед ЧКВ. При назначении комбинированной антитромботической терапии разумно профилактическое назначение ингибиторов протонного насоса.

Алгоритм выбора стратегии многокомпонентной антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий после ОКС или перенесших плановое ЧКВ представлена на рисунках 14 и 15.

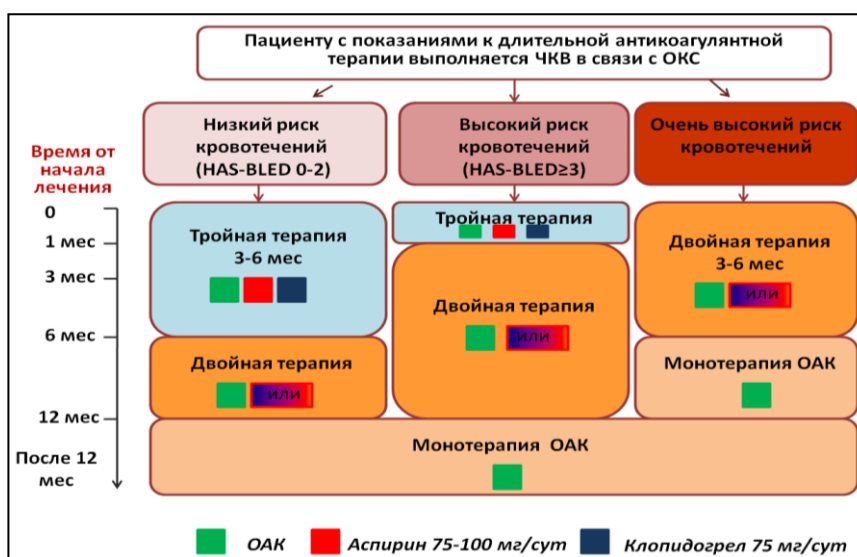


Рисунок 14. Алгоритм назначения антитромботической терапии после ЧКВ у пациентов с ОКС, получающих пероральные антикоагулянты [2,155]

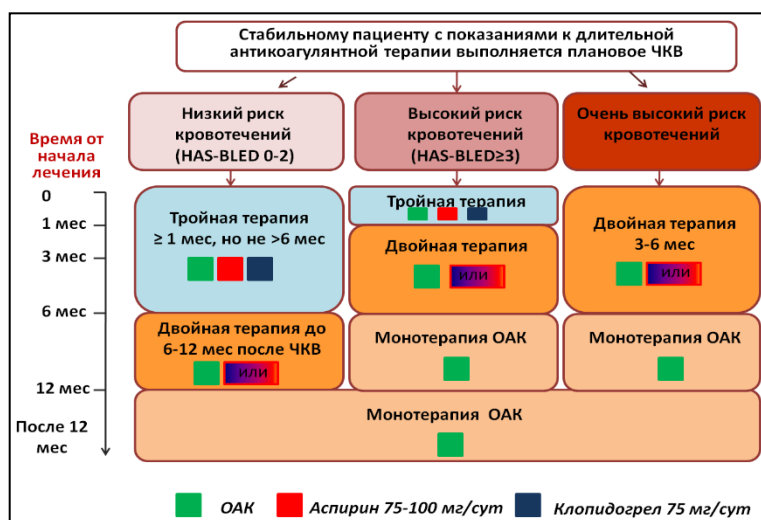


Рисунок 15. Алгоритм назначения антитромботической терапии после плановой ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС, получающих пероральные антикоагулянты [2, 155]

9.7. Антикоагулянтная терапия и инвазивные вмешательства

Современные позиции в отношении периоперационной тактики претерпели ряд изменений.

Небольшие инвазивные вмешательства (экстракция зубов, процедуры на каналах корня зуба, небольшие дерматологические операции, удаление катаракты), многие инвазивные кардиологические вмешательства (коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство лучевым доступом, имплантация кардиостимулятора) можно осуществлять, не отменяя пероральные антикоагулянты и применения местных гемостатических средств. В этом случае следует рассмотреть возможность временной отмены варфарина на срок до 48 часов (с достижением значений МНО до нижней границы терапевтического диапазона) без перехода на гепарин. Затем, вечером в день операции или на следующее утро, при условии адекватного гемостаза, лечение варфарином следует возобновить в “обычной” для больного поддерживающей дозе, без использования нагрузочной дозы.

При необходимости проведения хирургической или диагностической процедуры, сопряжённой с риском кровотечения у больного с ФП и ревматическим пороком/механическим протезом клапана сердца или высоким риска тромбозов/тромбоэмболических

осложнений (ИИ или ТИА в ближайшие 3 месяца или сумме баллов по шкале CHADS₂ 5-6), следует рассмотреть возможность временного прекращения использования антагонистов витамина К с переходом на нефракционированный или низкомолекулярный гепарин в дозах, используемых при лечении венозного тромбоза (применить “терапию моста”). 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 [1-2].

С учетом быстрого начала и предсказуемого временного интервала прекращения действия, ППАКГ не требуют переходной терапии низкомолекулярными гепаринами [156]. Однако, с учетом риска периоперационных кровотечений, при хирургических вмешательствах, ППАКГ также должны быть отменены, при этом длительность отмены зависит от риска кровотечения во время хирургического вмешательства и от функционального состояния почек (см. алгоритм в таблице 23).

При наличии сомнений в прекращении антикоагулянтного эффекта ППАКГ, 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). Однако такая стратегия никогда не изучалась в клинических исследованиях и не может быть рекомендована для рутинного применения [156].

После операции прием новых пероральных антикоагулянтов можно возобновить сразу же после достижения эффективного гемостаза.

Таблица 23. Рекомендации по периоду отмены ППАКГ при плановых инвазивных/хирургических вмешательствах

Риск кровотечений	Дабигатран		Ривароксабан		Апиксабан	
	Низкий/стандартный риск	Высокий риск кровотечения/большая хирургия	Низкий/стандартный риск	Высокий риск кровотечения/большая хирургия	Низкий/стандартный риск	Высокий риск кровотечения/большая хирургия
КК ≥80 мл/мин	≥24 часа	≥48 часов	≥24 часов	≥48 часов	≥24 часов	≥48 часов
КК 50-80 мл/мин	≥36 часов	≥72 часов	≥24 часов	≥48 часов	≥24 часов	≥48 часов
КК 30-50 мл/мин	≥48 часов	≥96 часов	≥24 часов	≥48 часов	≥24 часов	≥48 часов
КК 15-30 мл/мин	Не показан	Не показан	≥36 часов	≥48 часов	≥36 часов	≥48 часов
КК <15 мл/мин			Не показан		Не показан	

Примечание: КК – клиренс креатинина

9.8. Кровотечения, возникшие на фоне приема пероральных антикоагулянтов

9.8.1. Лечение кровотечений, возникших на фоне приема пероральных антикоагулянтов

Несмотря на длительный клинический опыт, кровотечения у больных, принимающих пероральные антикоагулянты, по-прежнему остаются основной опасностью терапии. Для больных, находящихся на длительной антикоагулянтной терапии, для оценки безопасности лечения наряду с фатальными и жизнеугрожающими, важен учет малых и клинически значимых небольших геморрагий. В крупнейшем регистре больных с фибрилляцией предсердий GARFIELD-AF было предложено деление кровотечений на большие, небольшие клинически значимые и малые [160].

Таблица 24. Определение типа кровотечений, предусмотренное регистром GARFIELD-AF [160]

Большие геморрагические осложнения	Явное кровотечение, сопровождающееся хотя бы одним из ниже перечисленного: <ul style="list-style-type: none">• снижением гемоглобина на ≥ 2 г/дл или• потребностью в гемотрансфузии ≥ 2 доз крови• имеющее клинически значимую локализацию (внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, тампонада сердца, внутрисуставное, внутримышечное с развитием синдрома сдавления, ретроперитонеальное)• фатальное
Небольшие клинически значимые геморрагические осложнения	Явное кровотечение, не достигшее критериев «большого», но потребовавшее медицинского вмешательства, изменения врачом схемы лечения или сопровождавшееся болью, дискомфортом или изменением привычной активности пациента
Малые геморрагические осложнения	Все другие кровотечения, не соответствующие критериям «больших» и «небольших клинически значимых»

Следует подчеркнуть, что частота больших кровотечений на фоне АКТ по данным последних лет не превышает 2-5% в год [161], при этом надо отметить, что частота кровотечений по данным клинических исследований, как правило, ниже таковых при использовании тех же антитромботических препаратов в реальной клинической практике. Однако априорно высокий риск кровотечений не должен быть единственным основанием для отказа от антикоагулянтов у больных ФП высокого риска.

В случае возникновения кровотечений на терапии пероральными антикоагулянтами необходимо выявить источник кровотечения, уточнить давность его существования и оценить тяжесть кровотечения. Также необходимо уточнить время последнего приёма антикоагулянта и оценить наличие других факторов, повышающих риск кровотечения (сопутствующая терапия, хроническая болезнь почек, злоупотребление алкоголем) и сопутствующую терапию. Из лабораторных показателей необходимо оценить гемоглобин, гематокрит, количество тромбоцитов, клиренс креатинина. У больных, принимающих АВК, необходимо определить МНО и АЧТВ. Коагуляционные тесты при лечении ППАКГ не дают полноценной информации, тем не менее, увеличенное

значение АЧТВ в случае приёма дабигатрана говорит о его присутствии в крови. Также при лечении дабигатраном определённую пользу может оказать разведённое тромбиновое время (тест Гемоклот), а при лечении ингибиторами Ха фактора – определение анти Ха фактор активности [156].

В основе лечения любого кровотечения лежит поиск и устранение его источника. В случае острого кровотечения речь может идти о хирургическом или эндоскопическом гемостазе, механической компрессии сосуда. В случае большого кровотечения часто требуется восстановить показатели гемодинамики путём возмещения объема жидкости, реже – применения инотропной поддержки. Гемотрансфузию не следует проводить без критической необходимости. Переливание компонентов крови не является методом коррекции показателей гемодинамики. Основанием для переливания эритроцитарной массы является снижение уровня гемоглобина менее 7 г/дл, гематокрита – менее 25%. В случае продолжающегося жизнеугрожающего кровотечения, несмотря на все выше перечисленные мероприятия, снижения уровня тромбоцитов менее 60 тыс./мкл, может быть перелита тромбоцитарная масса. В случае массивного кровотечения в дальнейшем показана длительная терапия препаратами железа. Введение эритропоэтина не оправдано с учетом повышения риска тромбозмболических осложнений.

Оптимальным способом нейтрализации действия АВК является парентеральное введение или пероральный прием витамина K1, которого в РФ нет. Доступный на отечественном фармацевтическом рынке Викасол является предшественником витамина K2, действие которого наступает очень медленно, поэтому введение Викасола для лечения острого кровотечения на фоне АВК не эффективно. Пероральный прием имеющегося в РФ препарата фитоменадион делает больного резистентным к действию непрямых антикоагулянтов в течение 7-10 дней и поэтому не должен использоваться в данных клинических ситуациях.

Предпочтительным подходом является введение концентрата протромбинового комплекса (КПК), содержащего факторы свертывания, синтез которых блокируют АВК, а также протеины С и S. Концентрация факторов свертывания в КПК в 25 раз выше, чем в плазме. Для полной нейтрализации действия АВК ($MHO \leq 1,2$) доза КПК составляет 25 МЕ/кг при исходном МНО 1,9-3,5, 35 МЕ/кг – при МНО 4,0-6,0 и 50 МЕ/кг – при МНО более 6,0.

Показано, что прием 50 г активированного угля снижает всасывание дабигатрана (если он был принят не более 2 часов назад) и, возможно, ривароксабана и апиксабана (если они были приняты не более 4-6 часов назад). Элиминацию дабигатрана можно в значительной степени увеличить путем проведения гемодиализа. Если антикоагулянт был

принят недавно, или подозревается передозировка ППАКГ, может быть проведено промывание желудка.

Тяжелые кровотечения, в том числе требующие экстренного хирургического вмешательства, требуют прекращения действия антикоагулянтов. В настоящее время одобрены к применению два препарата – специфический антидот к дабигатрану идаруцизумаб и андексанет альфа, являющийся специфическим антагонистом ингибиторов Ха фактора. Идаруцизумаб зарегистрирован в РФ с конца 2018 г. Рекомендованный режим дозирования идаруцизумаба – два болюса или две последовательные инфузии по 2,5 г препарата. Также на этапе клинических испытаний находится еще один специфический антагонист ингибиторов Ха фактора – цирапарантаг. В случае отсутствия специфических антидотов может быть использован концентрат протромбинового комплекса, предпочтительно – активированный, в дозе 50 Ед/кг массы тела (суточная доза не должна превышать 200 Ед/кг массы тела). В качестве препарата второй линии может быть использован активированный рекомбинантный фактор VII в дозе 90 мкг/кг [162-164]. Вводить специфический антидот или КПК без каких-либо предварительных анализов оправдано только у пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями (например, внутричерепными) или у тех больных, которым показано экстренное хирургическое вмешательство в связи с жизнеугрожающим состоянием (например, по поводу разрыва аневризмы аорты). Во всех прочих ситуациях следует оценить, присутствует ли антикоагулянт в крови в достаточном количестве, т.е. есть ли субстрат для введения препарата, прекращающего действие ППАКГ. Если такой препарат введен, проведение коагулологических тестов в динамике позволяют оценить эффективность прекращения действия антикоагулянта [165].

Малые кровотечения требуют лишь временной отмены антикоагулянтов (АВК до снижения МНО < 2,0, а ППАКГ на 1 день). Важно объяснить пациенту значение приверженности терапии и необоснованность отказа от приема АКТ даже в случае рецидивирования малых кровотечений.



Рисунок 16. Стратегия лечения больного ФП с активным кровотечением, возникшем на фоне приема пероральных антикоагулянтов

АКТ – антикоагулянты, ППАКГ – прямые пероральные антикоагулянты, МНО – международное нормализованное отношение, АВК – антагонисты витамина К, Тг – тромбоциты, КПК – концентрат протромбинового комплекса, СЗП – свежезамороженная плазма

9.8.2. Возобновление антитромботической терапии после кровотечения.

В соответствии с консенсусом рабочей группы по тромбозам Европейского Общества Кардиологов от 2017 г., тактика проведения антитромботической терапии после состоявшегося кровотечения определяется соотношением риска ишемических и геморрагических осложнений [165].

К категории высокого риска рецидива кровотечений относят внутрисерепное или жизнеугрожающие экстракраниальные кровотечения, возникшие без видимых провоцирующих факторов (например, травма, инвазивное вмешательство, артериальная гипертония, передозировка антитромботических препаратов), когда какие-либо методы лечения невозможны либо неэффективны или источник кровотечения найден, но неустраним. Пациенты с очень высоким риском тромбоза и одновременным очень высоким риском повторных кровотечений наиболее сложны и требуют индивидуального коллегиального принятия решения мультидисциплинарной командой. Тем не менее, если риск тромбоза выше риска повторного кровотечения, антитромботический препарат отменять не следует. К категории пациентов с высоким/ очень высоким риском ишемического инсульта относятся пациенты ФП с индексом CHA₂DS₂-VASc ≥4, больные с

механическими протезами клапанов сердца или устройствами для вспомогательного кровообращения.

В случае сопоставимого риска тромбоза и кровотечения антитромботический препарат можно отменить лишь на короткий период времени до стабилизации состояния пациента. Если риск кровотечения выше вероятности ишемических осложнений, нужно отменить препарат до стабилизации состояния пациента, а в дальнейшем – обдумать снижение числа и/или дозы длительно принимаемых антитромботических препаратов. Ниже рассмотрены наиболее распространенные в клинической практике частные случаи в соответствии с рекомендациями экспертов рабочей группы по тромбозам Европейского общества Кардиологов [165].

Антикоагулянтная терапия после внечерепного кровотечения.

- После перенесенного экстракраниального кровотечения в большинстве случаев АКТ может быть возобновлена через 1 неделю (к этому времени риск тромбоэмболических осложнений чаще всего уже превышает вероятность повторного кровотечения).
- Если для прекращения действия ППАКГ применялся антидот (например, идаруцизумаб), возобновить АКТ следует как можно раньше (предпочтительно, через 3-4 дня, если индивидуальный профиль риска это позволяет).
- При возобновлении ППАКГ следует оценить функцию почек во избежание избыточного накопления препарата и повышения риска кровотечения.
- Прием дабигатрана и ривароксабана ассоциируется с повышенным риском ЖКК. Если пациент перенес ЖКК на фоне приема этих препаратов, следует рассмотреть переход на АВК или апиксабан.
- У пациентов с механическим протезом клапана сердца (особенно в митральной позиции) отмена АВК связана с очень высоким риском тромбоза клапана и СЭ, поэтому АКТ у таких пациентов в большинстве случаев отменять не следует.

Тройная антитромботическая терапия после экстракраниального кровотечения.

- Если кровотечение происходит у пациента с неклапанной ФП, который после ЧКВ получает АКТ и два антиагреганта, следует отменить один из антиагрегантов (в первый месяц после ЧКВ не следует отменять клопидогрел). У больных, получающих варфарин, МНО следует поддерживать в диапазоне 2,0-2,5, время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне должно быть не менее 65-70%. ППАКГ следует назначать в минимальных дозах, эффективных для профилактики инсульта (дабигатран 110 мг 2 раза в сутки, остальные препараты – в полной дозе, если нет дополнительных критериев для ее снижения согласно инструкции по применению).

- У пациентов с неклапанной ФП и низким риском инсульта (CHA₂DS₂-VASc 1 у мужчин или 2 у женщин), получавшим комбинированную терапию, включающую антикоагулянты, в течение 12 месяцев после ЧКВ/ОКС, после развития кровотечения может быть назначена двойная антиагрегантная терапия.

9.9. Антикоагулянтное сопровождение кардиоверсии

Восстановление синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий может осложниться инсультом или системной тромбоэмболией [166]. Частота таких осложнений, составляет, в среднем, 5-7%, тогда как применение профилактической антикоагулянтной терапии может снизить этот риск до уровня менее 1%. Наибольший риск тромбоэмболических осложнений наблюдается в первые 72 часа после кардиоверсии (КВ), преобладающая часть неблагоприятных событий происходит в первые 10 суток [166-167]

Чаще всего тромбоэмболия происходит в момент восстановления синусового ритма за счет отрыва ранее возникших в левом предсердии и его ушке тромботических масс. Тромб отделяется от стенки предсердия по причине усиления сократительной способности миокарда на фоне синусового ритма по сравнению с фибрилляцией предсердий. Несколько реже тромбоз может развиваться в левом предсердии после восстановления синусового ритма за счет «оглушения» («stunning») миокарда предсердия, который некоторое время все еще плохо сокращается и выделяет паракринные факторы, повышающие тромбогенность эндокарда левого предсердия. Выраженность подобной транзиторной дисфункции миокарда зависит от длительности эпизода ФП.

Именно поэтому с практической точки зрения следует разделять эпизоды ФП по длительности – менее 48 часов и более 48 часов (или неизвестной длительности). Пароксизм ФП длительностью менее 48 часов ассоциируется с относительно низким риском тромбоэмболии, поэтому КВ в таком случае может быть выполнена без предварительной долгосрочной терапии антикоагулянтами.

Новые данные показывают, что КВ значительно реже осложняется тромбоэмболическими событиями, если была выполнена в промежуток времени менее 12 часов от начала эпизода нарушения ритма. Так, в исследовании I.Nuotio и соавт [168] частота тромбоэмболических осложнений при кардиоверсии, проведенной в первые 12 часов без антикоагулянтов, составила 0,3%, а в промежутках 12-24 часа и 24-48 часов – по 1,1% (p=0,004). Даже у пациентов низкого риска инсульта (CHA₂DS₂-VASc 0-1) были зарегистрированы тромбоэмболические осложнения – при кардиоверсии в первые 12 часов с частотой 0,2%, в интервале 12-24 часа – 0,4%, 24-48 часов – 0,9% (для различий

между группами $p=0,06$). В ретроспективном анализе FinCV [166] частота развития инсульта во время кардиоверсии у пациентов с величиной индекса CHA₂DS₂-VASc ≤ 1 и продолжительностью эпизода ФП менее 48 часов, не получивших антикоагулянты, составила 0,4% (10 случаев на 2772 пациентов); в то время как у получавших антикоагулянты инсультов не было. Исходя из представленных данных, любая КВ должна проводиться на фоне антикоагулянтной поддержки.

Эпизод фибрилляции предсердий длительностью более 48 часов или неизвестной давности.

Если эпизод фибрилляции предсердий длится более 48 часов или давность его возникновения не известна, то в этом случае существуют два подхода к профилактике тромбоэмболических осложнений при кардиоверсии (рис. 17). Первый – назначение антикоагулянтной терапии как минимум на 3 недели до КВ и на 4 недели после нее. На этот срок антикоагулянты назначаются независимо от риска инсульта и системной тромбоэмболии по шкале CHA₂DS₂-VASc и метода восстановления синусового ритма (электрического или медикаментозного). Используются пероральные антикоагулянты (ППАКГ или варфарин). Крайне важно убедиться, что в течение всего периода лечения обеспечивается оптимальный уровень антикоагуляции. У принимающих варфарин пациентов МНО должно находиться в целевом диапазоне 2,0-3,0. Получающие ППАКГ пациенты должны быть подробно опрошены о приверженности к лечению, их ответы следует фиксировать в медицинской документации. Если за 3 недели, предшествующие кардиоверсии, пациент пропустил хотя бы одну суточную дозу ППАКГ (для ривароксабана – 1 прием, для апиксабана и дабигатрана – 2 приема), он считается не приверженным к лечению, и 3 недели следует заново отсчитывать от того момента, когда он начал принимать препарат без пропуска суточной дозы. Если возникают сомнения в отношении приверженности к лечению, то перед кардиоверсией следует выполнить ЧП-ЭхоКГ, даже если формально предшествующая терапия ППАКГ была длительной (≥ 3 недель) [2, 169].



Рисунок 17. Алгоритм антикоагулянтной поддержки кардиоверсии у пациентов с ФП (по [170] с изменениями)

* - согласно действующим рекомендациям Европейского Общества Кардиологов 2016 [2], выполнение ЧП-ЭхоКГ в этих клинических ситуациях не является обязательным. Наиболее целесообразно выполнять это исследование у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений (и тромбоза ЛП, соответственно), а также при сомнениях в приверженности к лечению антикоагулянтами. Следует разработать протокол для каждой конкретной клиники с учетом ее технических возможностей и опыта персонала, который регламентировал бы использование ЧП-ЭхоКГ перед кардиоверсией.

ОАК – пероральные антикоагулянты, ФП – фибрилляция предсердий, НМГ – низкомолекулярные гепарины, НФГ – нефракционированный гепарин, ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ППАКГ – прямые пероральные антикоагулянты.

Если пациент уже принимает какой-либо пероральный антикоагулянт, следует продолжить его прием и оценить адекватность антикоагуляции в предшествующие 3 недели. Если пациент принимал антикоагулянты в этот период времени, и степень антикоагуляции оптимальна, кардиоверсию можно проводить сразу. В ситуации, когда пациент не получал ранее антикоагулянты, либо прервал их прием, антикоагулянт должен быть назначен *de novo*. Варфарин назначается одновременно с парентеральным введением низкомолекулярного или нефракционированного гепарина в дозах, рекомендованных для лечения венозного тромбоза (например, эноксапарин 1 мг/кг массы тела 2 раза в день, НФГ – 450 Ед/кг массы тела в сутки на 2-3 введения подкожно). Совместный приём гепарина и варфарина продолжается не менее 5 суток до тех пор, пока МНО в двух последовательных измерениях не достигнет значений ≥ 2 . После этого гепарин отменяют,

продолжают лечение варфарином. Поскольку ППАКГ начинают действовать в полном объеме через несколько часов после приема препарата, их назначают без гепарина [2]

По имеющимся на сегодня данным (субанализы исследований RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGEAF-TIMI 48, а также исследования X-VerT, ENSUREAF, EMANATE) варфарин и ППАКГ сопоставимы по эффективности в отношении предотвращения системных эмболий во время кардиоверсии [171].

При этом ППАКГ имеют преимущество в виде большей предсказуемости действия, отсутствия потери времени на подбор дозы препарата. Даже в специализированных антикоагулянтных клиниках время до кардиоверсии у «наивных» в отношении антикоагулянтов пациентов, которым были назначены ППАКГ, на 20-30% ниже, чем у больных, получавших варфарин. В среднем, с учетом данных разных клиник, время, затраченное на подбор адекватной дозы варфарина до кардиоверсии, может затягиваться до 12 недель. Таким образом, выбор ППАКГ может сократить время ожидания процедуры, делает возможным четко планировать дату ее проведения, что, в свою очередь, снизит психоэмоциональную нагрузку на пациента.

Альтернативой относительно длительному предварительному лечению антикоагулянтами может служить выполнение ЧП-ЭХОКГ для исключения наличия тромбов в левом предсердии [172]. Кроме того, КВ под контролем ЧП-ЭХОКГ может применяться в тех случаях, когда состояние пациента требует быстрого восстановления синусового ритма или укорочения длительности антикоагулянтной терапии (в связи с отказом пациента или риском кровотечений), при сомнениях в приверженности пациента к лечению антикоагулянтами либо при высокой клинической вероятности наличия тромба в ЛП и его ушке [2].

При отсутствии тромбов в полости и ушке ЛП может быть выполнена КВ. Отсутствие тромбов до кардиоверсии не отменяет необходимости проведения антикоагулянтной терапии до, во время и после восстановления ритма, поскольку тромб может сформироваться вновь в условиях «оглушения» миокарда ЛП. Для обеспечения адекватной антикоагуляции во время кардиоверсии может быть назначен варфарин (минимум за 5 суток до планируемой кардиоверсии; процедура должна проводиться на фоне МНО в диапазоне 2,0-3,0), ППАКГ (хотя бы одна доза не менее чем за 4 часа до кардиоверсии), а также НФГ в виде внутривенной инфузии или НМГ в виде подкожных инъекций в дозах, применяемых для лечения венозного тромбоза [173].

Важно подчеркнуть, что сначала обеспечивается адекватная антикоагуляция, затем проводится ЧП-ЭХОКГ, при отсутствии тромбоза как можно быстрее выполняется КВ.

Если при ЧП-ЭХОКГ выявлен тромб (или феномен спонтанного эхо-контрастирования III-IV степени), КВ не проводится. Антикоагулянтная терапия продолжается еще не менее 3 недель. Если тромб в ЛП сформировался на фоне предшествующей антикоагулянтной терапии, следует оценить ее адекватность (время пребывания МНО в целевом диапазоне для варфарина, приверженность к лечению для ППАКГ). По результатам некоторых исследований, а также на основании опыта нашей клиники, оптимальных результатов в отношении растворения тромба удается достичь при использовании НМГ (эноксапарин в дозе 1 мг/кг массы тела 2 раза в день подкожно). По истечении повторного периода лечения (не менее 10-14 дней при использовании эноксапарина) повторяют ЧП-ЭХОКГ [174].

Если тромб растворен, может быть выполнена КВ. Если тромб сохраняется, то проводить кардиоверсию нельзя. В этом случае можно выбрать тактику контроля частоты сердечных сокращений, особенно, если не достигнуты целевые показатели ЧСС. Следует обдумать смену антикоагулянта [96]

Вопрос о необходимости проведения ЧП-ЭХОКГ перед кардиоверсией после адекватной трехнедельной антикоагуляции, остается открытым. Формально эта манипуляция не является необходимой. Однако есть данные, что при таком обследовании тромб ушка ЛП выявляется в 6% случаев [175]. Важно, что в указанном исследовании тромб в ушке ЛП выявлялся через 3 недели адекватной антикоагулянтной терапии только у пациентов со сниженной функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%), у всех этих пациентов индекс CHA2DS2-VASc был ≥ 5 . У этой категории пациентов частота тромбоза ушка ЛП, несмотря на лечение, составляла 17,9%. По нашему мнению, при наличии возможности выполнить ЧП-ЭХОКГ перед кардиоверсией, в особенности плановой, это следует сделать, в первую очередь – у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

Независимо от того, какую стратегию выберет лечащий врач (ранняя КВ после ЧП-ЭХОКГ или поздняя КВ после приема антикоагулянтов в течение 3 недель), как только выявляется эпизод ФП длительностью более 48 часов, пациенту следует как можно быстрее обеспечить адекватную антикоагуляцию с помощью ППАКГ или НМГ/НФГ с дальнейшим переходом на антагонисты витамина К.

У пациентов с пароксизмом ФП и нестабильной гемодинамикой или острой ишемией миокарда, вызванной пароксизмом, вне зависимости от его длительности начало антикоагулянтной терапии не должно задерживать проведения экстренной кардиоверсии. В этом случае по нашему мнению целесообразно внутривенно ввести парентеральные антикоагулянты (НФГ или НМГ), а в дальнейшем осуществить переход на пероральные

антикоагулянты. Тем не менее, следует отметить, что специальных клинических исследований, посвященных поиску оптимальной стратегии антикоагуляции в этой ситуации, не проводилось.

После проведения кардиоверсии антикоагулянтную терапию продолжают в течение 4 недель. По истечении этого срока оценивают необходимость дальнейшей длительной антикоагулянтной терапии на основании стратификации риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc. При высоком риске тромбоэмболий (CHA₂DS₂-VASc \geq 1 у мужчин и \geq 2 у женщин) антикоагулянтную терапию продолжают неопределенно долго (пожизненно) даже в случае сохранения синусового ритма после кардиоверсии, при низком риске антикоагулянты можно отменить [2].

Эпизод ФП длительностью менее 48 часов

В случае продолжительности эпизода ФП менее 48 часов КВ может быть выполнена без предварительной длительной антикоагулянтной подготовки и ЧП-ЭХОКГ. [176].

Тем не менее, перед кардиоверсией **всем пациентам** (как высокого, так и низкого риска инсульта) должны быть назначены антикоагулянты. Если пациент не получал пероральных антикоагулянтов, то, как правило, в этой ситуации используется парентеральное введение гепарина (нефракционированного или низкомолекулярного) с последующим плановым переходом на пероральные антикоагулянты [2]. Данные о том, насколько безопасно было бы назначить пациенту одну дозу ППАКГ и выполнить кардиоверсию без ЧП-ЭХОКГ, на данный момент ограничены небольшой выборкой таких пациентов из исследования EMANATE (n=753) [177]. Европейскими экспертами такой подход пока не рекомендуется [2], тогда как рекомендации АНА/АСС 2019 г. по ведению пациентов с ФП допускают использование ППАКГ в такой клинической ситуации [96].

Если пациент уже получает пероральные АКГ, необходимо оценить адекватность антикоагуляции (оценить приверженность пациента к лечению ППАКГ, для варфарина – определить МНО), при необходимости скорректировать лечение и провести кардиоверсию.

Как мы уже писали выше, некоторый риск тромбоэмболических осложнений присутствует и в случае относительно малой продолжительности эпизода ФП. Поэтому у пациентов с очень высоким риском тромбоэмболических осложнений, сниженной ФВ ЛЖ, при сомнениях в комплаентности, по-видимому, оправдано проведение ЧП-ЭХОКГ перед кардиоверсией даже при длительности пароксизма ФП менее 48 часов.

Целесообразно разработать стандартный протокол проведения кардиоверсии в каждой конкретной клинике с учетом ее оснащенности, технических возможностей и опыта персонала, и придерживаться этого протокола в дальнейшем.

Данные о риске тромбоэмболических осложнений при трепетании предсердий ограничены. Однако есть сведения о формировании тромбов в ЛП на фоне этого нарушения ритма, а также о переходе трепетания предсердий в ФП, поэтому, по мнению большинства экспертов, при трепетании предсердий тактика назначения антикоагулянтной терапии аналогична таковой при ФП [2].

Алгоритм антикоагулянтной профилактики не зависит от способа восстановления синусового ритма – медикаментозного или электрического.

Пациентам с имплантированными устройствами для окклюзии ушка ЛП, изоляцией ушка ЛП хирургическими способами перед КВ предпочтительно выполнять ЧП-ЭХОКГ. Это связано с тем, что у перенесших эти процедуры пациентов может сохраняться соустье между полостью ЛП и его ушком. Наличие резидуального потока крови может значительно повышать риск тромбоэмболических осложнений (даже в большей степени, чем до процедуры изоляции УЛП), особенно если пациенты не получают антикоагулянтной терапии. Кроме того, при ЧП-ЭХОКГ нередко выявляется бессимптомный тромб на поверхности окклюдера, который также может быть причиной системных эмболий при кардиоверсии [178].

9.10. Антикоагулянтная терапия до, во время и после процедуры радиочастотной и криоабляции по поводу фибрилляции предсердий

Если пациент, которому планируется абляция, не получает пероральные антикоагулянты, их следует назначить минимум за 3 недели до планируемого вмешательства (особенно пациентам с высоким риском ТЭО, персистирующей формой ФП) [88]. Перед абляцией необходимо выполнить ЧП-ЭХОКГ: тромбоз ушка или полости ЛП, высокая степень спонтанного ЭХО-контрастирования является противопоказанием к абляции.

Абляция по поводу ФП ассоциируется, с одной стороны, с высоким риском тромбоэмболических осложнений, с другой – с высоким риском кровотечений (особенно, если пункция межпредсердной перегородки осуществляется без дополнительной визуализации) [88]. Такой профиль риска предполагает проведение вмешательства без отмены пероральных антикоагулянтов. Если абляция проводится на фоне терапии варфарином, МНО в день вмешательства должно составлять 2,0-2,5. Результаты исследований VENTURE-AF [179], RE-CIRCUIT [180], AXAFA-AFNET 5 [181] и

ELIMINATE-AF [182] указывают на то, что абляция может быть также выполнена на фоне лечения ППАКГ. Последний прием препарата должен произойти не менее чем за 12 часов до вмешательства.

Непосредственно во время абляции следует вводить НФГ с достижением активированного времени свертывания (АВС) 300-350 сек [183]. Следует помнить, что на фоне терапии ППАКГ для достижения целевых значений АВС доза гепарина и время от момента его введения могут быть больше (что обусловлено прямым взаимодействием между ППАКГ и тестом для определения АВС). По окончании процедуры целесообразно ввести протамина сульфат. Возобновить терапию ППАКГ можно через 3-5 часов после удаления интродьюсера при условии адекватного гемостаза и отсутствия признаков гемоперикарда [155]. Следует отметить, что проведение абляции без отмены пероральных антикоагулянтов – оптимальная тактика, минимизирующая риск тромбэмболий и кровотечений (в том числе, по сравнению с тактикой «терапии моста») [184].

После абляции пероральные антикоагулянты следует принимать минимум в течение 2 месяцев. В дальнейшем необходимость в приеме антикоагулянтов определяется стандартным алгоритмом для пациентов с ФП исходя из значений индекса CHA₂DS₂-VASc независимо от успешности абляции, т.е. проведение абляции у пациента с высоким риском тромбоэмболических осложнений не отменяет необходимости принимать антикоагулянты [180]. Это обусловлено тем, что эффективность абляций в среднем не превышает 70%, зачастую ФП приобретает бессимптомное течение, что не исключает вероятности развития инсульта или системной тромбоэмболии. Если пациент настаивает на отмене антикоагулянтов вследствие отсутствия симптомной ФП, следует провести многосуточное мониторирование ЭКГ для исключения рецидива ФП.

Основные положения по профилактике инсульта и системных тромбоэмболий у больных с фибрилляцией предсердий изложены в таблице 25.

Таблица 25. Основные рекомендации по профилактике инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий

Рекомендация	Класс	Уровень	источник
Общеположения			
Для оценки риска инсульта у больных при неклапанной фибрилляции предсердий рекомендовано использовать шкалу CHA ₂ DS ₂ -VASc	I	A	1,2
Выбор антитромботической терапии должен быть основан на соотношении абсолютных рисков инсульта/тромбоэмболии и кровотечений, а также на оценке совокупного клинического преимущества для данного пациента	I	A	1,2
Перед назначением антитромботической терапии целесообразна оценка риска кровотечения у всех пациентов с целью выявления модифицируемых факторов риска геморрагических осложнений	IIa	B	1,2,138
Постоянный прием пероральных антикоагулянтов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендован пациентам мужского пола с суммой баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	I	A	1,2
Постоянный прием пероральных антикоагулянтов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендован пациентам женского пола с суммой баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 3	I	A	1,2
Назначение пероральных АКГ с целью профилактики тромбоэмболических осложнений можно рекомендовать мужчинам с CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1, принимая во внимание индивидуальные особенности и предпочтения пациента	IIa	B	1,2
Назначение пероральных АКГ с целью профилактики тромбоэмболических осложнений можно рекомендовать женщинам с CHA ₂ DS ₂ -VASc = 2, принимая во внимание индивидуальные особенности и предпочтения пациентки	IIa	B	1,2
В случае назначения АВК рекомендовано достижение максимального времени нахождения значений МНО в пределах терапевтического диапазона (2,0-3,0), которое следует регулярно оценивать.	I	A	1,2
Пациентам с митральным стенозом умеренной или тяжелой степени либо с механическим искусственным клапаном рекомендованы только АВК (МНО \geq 2,0-3,0)	I	B	1,2
Если антикоагулянтная терапия назначается впервые, прямые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) имеют преимущество перед варфарином (при отсутствии противопоказаний к их назначению)	I	A	1,2,134-136
Если на фоне терапии варфарином МНО часто находится за пределами целевого диапазона (<65%), необходимо рассмотреть назначение ППАКГ (если нет противопоказаний). Также переход с АВК на ППАКГ возможен в соответствии с пожеланиями пациента	IIIb	A	1,2,134-136
Рутинное сочетание АКГ с антитромбоцитарными препаратами повышает риск кровотечений, поэтому не рекомендовано пациентам в отсутствии дополнительных	III	B	1,2 75

показаний			
Не рекомендовано назначение антикоагулянтной или антиагрегантной терапии у мужчин и женщин с ФП при отсутствии факторов риска тромбэмболических осложнений	III	B	1,2
Монотерапия антитромбоцитарными препаратами не рекомендована для профилактики инсульта у больных ФП	III	A	1,2
ППАКГ не рекомендованы пациентам с механическими клапанами сердца	III	B	1,2
ППАКГ не рекомендованы пациентам с умеренным и тяжёлым митральным стенозом	III	C	1,2
Профилактика тромбэмболических осложнений при кардиоверсии			
В случае планирования кардиоверсии всем пациентам, которые не получают антикоагулянты длительно, необходимо как можно быстрее начать терапию НМГ, НФГ (в дозах, одобренных для лечения венозного тромбоза) или ППАКГ	IIa	B	1,2
Если длительность эпизода ФП составляет 48 часов и более, либо если продолжительность эпизода нарушения ритма неизвестна, длительность антикоагулянтной терапии перед кардиоверсией должна составлять не менее 3 недель. С этой целью следует использовать пероральные антикоагулянты – варфарин (МНО 2,0-3,0), апиксабан, дабигатран или ривароксабан. Начало терапии варфарином должно сочетаться с лечением НФГ или НМГ до достижения МНО целевого диапазона (не менее 5 суток). Антикоагулянтная терапия показана независимо от значения индекса CHA ₂ DS ₂ -VASc и метода восстановления синусового ритма (медикаментозного или электрического)	I	B	1,2
Если планируется ранняя кардиоверсия пациенту с эпизодом ФП менее 48 часов, который не получает антикоагулянтную терапию, необходимо как можно быстрее начать введение НФГ или НМГ (в дозах, одобренных для лечения венозного тромбоза)	I	C	1,2
Если у пациента, который не получает антикоагулянтную терапию, есть показания к экстренной кардиоверсии в связи с гемодинамической нестабильностью или острой ишемией миокарда, следует как можно быстрее начать введение НФГ или НМГ (в дозах, одобренных для лечения венозного тромбоза)	I	C	1,2
После проведения любой кардиоверсии длительность антикоагулянтной терапии должна составлять не менее 4 недель. Если исходно назначались НФГ или НМГ, целесообразно перевести пациента пероральные антикоагулянты.	I	B	1,2
По истечении 4 недель после кардиоверсии следует принять решение о необходимости постоянной	I	B	1,2

антикоагулянтной терапии, основываясь на риске инсульта (индекс CHA ₂ DS ₂ -VASc). У больных с факторами риска инсульта терапию пероральными антикоагулянтами следует продолжать пожизненно, даже в случае стойкого сохранения синусового ритма после кардиоверсии			
При кардиоверсии у пациентов с трепетанием предсердий схема антикоагуляции аналогична таковой у пациентов с ФП	I	C	1,2
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	I	B	1,2
Если при чреспищеводной эхокардиографии выявлен тромб в левом предсердии, кардиоверсию выполнять нельзя. Следует продлить антикоагулянтную терапию как минимум на 3 недели	I	C	1,2
Если при повторной чреспищеводной эхокардиографии тромб не выявляется, следует провести кардиоверсию и продолжить антикоагулянтную терапию еще как минимум 4 недели	I	C	1,2,174
Если при повторной чреспищеводной эхокардиографии сохраняется тромб, кардиоверсию выполнять нельзя. Следует рассмотреть вопрос об альтернативной тактике лечения (контроле частоты сердечных сокращений)	I	C	1,2,174
Ранняя кардиоверсия у пациента с эпизодом ФП менее 48 часов может быть выполнена без проведения ЧП-ЭХОКГ	IIa	B	1,2
Прямые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) не могут быть использованы для антикоагулянтной поддержки кардиоверсии у пациентов с механическим протезом клапана сердца (уровень доказательности B) или митральным стенозом умеренно тяжелой или тяжелой степени (уровень доказательности C)	III	B/C	1,2,169, 171
Окклюзия и изоляция ушка левого предсердия			
После выполнения хирургической изоляции или окклюзии ушка ЛП пациенту с ФП и высоким риском инсульта следует продолжать прием антикоагулянтов	I	B	1,2
Окклюзия УЛП может рассматриваться как метод профилактики инсульта у пациентов с ФП, имеющих противопоказания к длительной антикоагулянтной терапии (например, больные с анамнезом жизнеугрожающих кровотечений, причину которых невозможно устранить)	IIb	B	1,2
Хирургическая окклюзия или изоляция УЛП может рассматриваться как метод профилактики инсульта у пациентов с ФП, которым планируется кардиохирургическое вмешательство	IIb	B	1,2,143

Хирургическая окклюзия или изоляция УЛП может рассматриваться как метод профилактики инсульта у пациентов, которым планируется торакоскопическая операция по поводу ФП	IIb	B	1,2,143
Вторичная профилактика инсульта у больных ФП			
Пациентам с ФП не рекомендуется назначение НФГ или НМГ сразу после ишемического инсульта	III	A	1,2
У больных ФП, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку на фоне антикоагулянтной терапии, должна быть оценена и оптимизирована приверженность терапии	IIa	C	1,2
У получающих антикоагулянты пациентов, перенесших умеренно тяжелый или тяжелый инсульт, следует прервать лечение АКГ на 3-12 дней (в зависимости от результатов оценки риска кровотечения и повторного инсульта мультидисциплинарной командой специалистов)	IIa	C	1,2
Больным ФП, перенесшим ишемический инсульт, следует рассмотреть вопрос о назначении аспирина в качестве препарата для вторичной профилактики до начала или возобновления терапии пероральными антикоагулянтами	IIa	B	1,2
Не рекомендуется проведение системного тромболиза с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, если МНО превышает 1,7 (или АЧТВ находится за пределами референсных значений у пациентов, получающих дабигатран)	III	C	1,2
ППАКГ являются более предпочтительными препаратами, чем АВК или аспирин, у пациентов с ФП, ранее перенесших инсульт	I	B	1,2
Назначение комбинированной терапии пероральными антикоагулянтами и антиагрегантами больным ФП после ишемического инсульта или ТИА не рекомендовано	III	B	1,2
После внутримозгового кровоизлияния у пациентов с ФП пероральные антикоагулянты могут быть возобновлены через 4-8 недель при условии устранения причины кровотечения и коррекции факторов риска	IIb	B	1,2
Минимизация риска кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии. Ведение пациентов с кровотечениями на фоне антикоагулянтной терапии			
Контроль уровня артериального давления у больных с артериальной гипертензией позволяет снизить риск кровотечений	IIa	B	1,2
В случае назначения дабигатрана пациентам старше 75 лет с целью снижения риска кровотечений может быть рассмотрена меньшая доза препарата (110 мг x 2 раза в день)	IIb	B	1,2
У пациентов с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения необходимо отдавать предпочтение АВК или другим ППАКГ по сравнению с дабигатраном 150 мг 2 раза в сутки, ривароксабаном 20 мг 1 раз в сутки или эдоксабаном 60 мг 1 раз в сутки	IIb	B	1,2,156
Необходимо обсуждать отказ от употребления алкоголя с	IIa	C	1,2

больными, получающими терапию пероральными антикоагулянтами. В случае необходимости следует предложить лечение			
«Терапия моста» с использованием НФГ или НМГ должна быть назначена пациентам с ФП и механическим клапаном сердца на время проведения инвазивного вмешательства, требующего отмены варфарина	I	C	96
Решение о целесообразности «терапии моста» у пациентов с ФП без механических клапанов сердца должно основываться на соотношении риска тромбоза и кровотечения, а также на длительности периода отмены варфарина	I	B	1,2,96
Рутинное определение генетически обусловленной чувствительности к варфарину не рекомендовано	III	B	1,2
Идаруцизумаб следует ввести пациенту, принимающему дабигатран, в случае жизнеугрожающего кровотечения или потребности в экстренном хирургическом вмешательстве	I	B	96,156
Возобновление антикоагулянтов после эпизода кровотечения представляется целесообразным у большинства пациентов. Подобное решение, основанное на сопоставлении риска и тяжести повторного кровотечения и тромбозов, должно приниматься мультидисциплинарной командой. Консилиуму следует оценить все возможности антикоагулянтного лечения и прочих вмешательств для профилактики инсульта, определить тактику максимальной коррекции факторов риска кровотечений и инсульта	IIa	B	1,2,96,156
Пациентам с ФП, имеющим симптомы острого серьезного тяжелого кровотечения, рекомендовано прервать терапию пероральными АКГ до устранения причины кровотечения	I	C	1,2
Рекомендации по комбинированной терапии пероральными антикоагулянтами и антиагрегантами			
После планового чрескожного коронарного вмешательства у больного с ФП и высоким риском инсульта следует рассмотреть назначение тройной антитромботической терапии (пероральные антикоагулянты в сочетании с аспирином и клопидогрелем), по крайней мере, на 1 месяц независимо от типа стента	IIa	B	1,2,185
У пациентов с ФП и высоким риском инсульта, которым проводится ЧКВ со стентированием вследствие ОКС (а также в иных клинических ситуациях, повышающих риск тромботических коронарных осложнений) следует рассмотреть назначение тройной антитромботической терапии (пероральные антикоагулянты в сочетании с аспирином и клопидогрелем) на срок 1-6 месяцев	IIa	C	1,2,185
Двойная терапия пероральными антикоагулянтами в сочетании с клопидогрелем 75 мг в сутки может быть рассмотрена как альтернатива начальной тройной	IIa	A	156,185

антитромботической терапии в случае, когда риск геморрагических осложнений превышает риск ишемических осложнений			
Все пациенты, которым выполняется ЧКВ со стентированием, перипроцедурально должны получать аспирин и клопидогрел	I	C	185
У пациентов с ФП и показаниями к тройной антитромботической терапии варфарину следует предпочесть ППАКГ	IIa	A	185
Если пациент получает АВК в комбинации с аспирином и клопидогрелом, МНО следует поддерживать в нижней части терапевтического диапазона, стремиться достичь ВТД>65%	IIa	B	1,2,156, 185
Через 12 месяцев от события, послужившего основанием для назначения комбинированной антитромботической терапии, следует рассмотреть переход на монотерапию АКГ	IIa	B	1,2,185
ППАКГ в комбинации с аспирином и/или клопидогрелом следует назначать в минимальных дозах, одобренных для профилактики инсульта	IIa	C	185
Ривароксабан в комбинации с аспирином или клопидогрелом может быть назначен в дозе 15 мг/сутки	IIb	B	185
Дабигатран в комбинации с аспирином или клопидогрелом может быть назначен в дозе 110 мг 2 раза в сутки	IIb	B	185
Тикагрелор и прасугрел не рекомендуется использовать как часть тройной антитромботической терапии в комбинации с аспирином и АКГ	III	C	156,185

Список сокращений: АВК – антагонисты витамина К, АКГ – антикоагулянты, ВТД – время в терапевтическом диапазоне, МНО – международное нормализованное отношение, НМГ – низкомолекулярный гепарин, НФГ – нефракционированный гепарин, ОКС – острый коронарный синдром, ППАКГ – прямые пероральные антикоагулянты, УЛП – ушко левого предсердия ФП – фибрилляция предсердий, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЧП-ЭХОКГ – чреспищеводная эхокардиография

Библиография

1. Ревившили А.Ш., Шляхто Е.В., Сулимов В.А., Рзаев Ф.Г., Горев М.В., Нардая Ш.Г., Шпектор А.В., Голицын С.П., Попов С.В., Шубик Ю.В., Яшин С.М., Михайлов Е.Н., Покушалов Е.А., Гиляров М.Ю., Лебедев Д.С., Андреев Д.А., Баталов Р.Е., Пиданов О.Ю., Медведев М.М., Новикова Н.А. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации. М.: Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции; 2017. 211 с.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 38, 7 October 2016, Pages 2893–2962, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
3. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2;64(21):e1-76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022. Epub 2014 Mar 28. Review. No abstract available. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2;64(21):2305-7.
4. 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.
5. 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.
6. Nieuwlaat 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.
7. 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.
8. 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.
9. Kirchhof P., Vax 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'. *EurHeartJ* 2009; 30: p2969–2977с.
10. Щербакoвa Н.В., Мешков А.Н., Бoйцов С.А. Применение метода секвенирования экзoмoв для диагностики предрасположенности к комплексным заболеваниям в профилактической медицине. *Кардиoваск. Тер. и проф.* 2013; 12(6): 24-28. [Shcherbakova N.V., Meshkov A.N., Boytsov S.A. Exome sequencing and the diagnostics of complex disease predisposition in preventive medicine. *Cardiovasc. Ther. Prof.* 2013; 12(6): 24-28 (in Russ.)]. DOI: нет.

11. Мясников Р.П., Щербакова Н.В., Куликова О.В., Мешков А.Н., Харлап М.С., Киселева А.В., Жарикова А.А., Дадали Е.Л., Семенова Н.А., Корецкий С.Н., Благова О.В., Мершина Е.А., Синицын В.Е., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Мутация гена DES в семье пробанда с миофибриллярной миопатией и развитием некомпактной кардиомиопатии, приведшей к трансплантации сердца. *Российский кардиологический журнал* 2017; 10 (150): 9–16. [Myasnikov R.P., Shcherbakova N.V., Kulikova O.V., Meshkov A.N., Kharlap M.S., Kiseleva A.V., Zharikova A.A., Dadali E.L., Semenova N.A., Koretsky S.N., Blagova O.V., Mershina E.A., Sinitsyn V. E., Drapkina O.M., Boytsov S.A. DES gene mutation in a family of proband with myofibrillary myopathy and non-compaction cardiomyopathy, resulted in cardiac transplantation. *Russ J Cardiol* 2017, 10 (150): 9–16 (in Russ.)] DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-9-16>
12. Акрамова Э.Г. Характеристика нарушений ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*. 2013; 91(2): 41-44. [Akramova E.G. Characteristic of cardiac rhythm disturbances in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical medicine*. 2013; 91(2): 41-44. (in Russ.)] DOI: нет.
13. Апарина О.П., Чихирева Л.Н., Миронова Н.А., Миронова Е.С., Бакалов С.А. Роль структурно-функциональных изменений предсердий в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий. *Терапевтический архив*. 2014;86 (1):71-77. [Aparina O.P., Chikhireva L.N., Mironova N.A., Mironova E.S., Bakalov S.A. Role of atrial structural and functional changes in the development and progression of atrial fibrillation *Ter Arkh*. 2014;86 (1):71-77. (In Russ.)] DOI: нет.
14. Акрамова Э.Г. Клиническая значимость продольной деформации левого желудочка при ишемической болезни сердца и некоронарогенной патологии. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (2): 295–302. [Akramova E.G. Clinical significance of left ventricular longitudinal deformation in coronary heart disease and non-coronary pathology. *Kazan medical journal*. 2019; 100 (2): 295–302 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/KMJ2019-295.
15. Родионова Е.С., Миронова Н.А., Апарина О.П., Рогова М.М., Зыков К.А., Голицын С.П. Роль аутоиммунных реакций в развитии нарушений ритма и проводимости сердца // *Терапевтический архив*. 2012; 4: 74–78. [Rodionova E.S., Mironova N.A., Rogova M.M., Rogova M.M., Zykov K.A., Golitsyn S.P. Role of autoimmune reactions in development of cardiac arrhythmia and conduction disturbances. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; 4: 74–78 (in Russ.)]. УДК: 616.12-008.318-092:612.017.1. DOI: нет.
16. Костюкевич М.В., Зыков К.А., Миронова Н.А., Агапова О.Ю., Шевелев А.Я., Ефремов Е.Е., Власик Т.Н., Голицын С.П. Роль аутоантител к $\beta 1$ -адренорецептору при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Кардиология*. 2016; 56 (12): 82-91. [Kostyukevich M.V., Zykov K.A., Mironova N.A., Agapova O.Y., Shevelev A.Y., Efremov E.E., Vlasik T.N., Golitsyn S.P. Role of Autoantibodies Against $\beta 1$ -Adrenergic Receptor in Cardiovascular Disease. *Kardiologiya*. 2016; 56 (12): 82-91 (In Russ.)] DOI: 10.18565/cardio.2016.12.82-91
17. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation — a translational appraisal. *Physiol Rev* 2010
18. Миронова Е.С., Миронов Н.Ю., Миронова Н.А., Новиков П.С., Новиков И.А., Лайович Л.Ю., Майков Е.Б., Голицын С.П. Электрофизиологические параметры сердца и результаты противоритмического лечения у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, идиопатической и в сочетании с гипертонической болезнью. *Кардиология*. 2019;59(8):39-46. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.8.n644> [Mironova E.S., Mironov N.Y., Mironova N.A., Novikov P.S., Novikov I.A., Layovich L.Y., Maykov E.B., Golitsyn S.P. Electrophysiological Cardiac Parameters and Results of Antiarrhythmic Treatment in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation (Lone and Associated with Arterial Hypertension). *Kardiologiya*. 2019;59(8):39-46. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.8.n644>

19. 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). *EurHeartJ* 2010; 31: 2369-2429
20. Сулимов В.А., Голицин В.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ. Москва, 2013.
21. Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю., Миронова Е.С. и др. Новые достижения в диагностике и лечении фибрилляции предсердий: от экспериментальных исследований до повседневной клинической практики. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (6): 11–18]. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000295 [Mironov N.Yu., Laiovich L.Yu., Mironova E.S., et al. Recent advances in diagnosis and management of atrial fibrillation. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (6): 11–18. (In Russ.)] DOI:10.26442/00403660.2019.06.000295.
22. Уцумуева М.Д., Миронова Н.А., Каштанова С.Ю., Стукалова О.В. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца при отборе кандидатов на сердечную ресинхронизирующую терапию. *Медицинская визуализация*. 2018;(4):20-31. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2018-4-20-31> [Utsumueva M.D., Mironova N.A., Kashtanova S.Y., Stukalova O.V. Possibilities of cardiac magnetic resonance in selection of candidates for cardiac resynchronization therapy. *Medical Visualization*. 2018;(4):20-31. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2018-4-20-31>
23. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817.
24. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of Fthromboemolic events — European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014;16:6–14.
25. Lip GY, Laroche C, Popescu MI, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Dan GA, Kalarus Z, Crijns HJ, Oliveira MM, Tavazzi L, Maggioni AP, Boriani G. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry. *Europace* 2015;17:1777–1786.
26. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127: 634–640.
27. 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.
28. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235–2243.
29. Benjamin EJ, Wolf PA, D’Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–952.
30. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–364.

31. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term casecontrol study. *Eur Heart J* 2013;34:1061–1067.
32. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;25:1385–1394.
33. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005; 112:307–313.
34. Arya A., Hindricks G., Sommer P., et al. Longterm 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.
35. Осмоловская Ю.Ф., Романова Н.В., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий. *Медицинский Совет*. 2016;(10):93-97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-93-97> [Osmolovskaya Y.F., Romanova N.V., Zhiron I.V., Tereschenko s.n. Epidemiology and management of heart failure patients with atrial fibrillation. *Medical Council*. 2016;(10):93-97. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-93-97>
36. 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.
37. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. 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.
38. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, Mahaffey KW, Gersh BJ, Hylek E, Naccarelli G, Go AS, Reiffel J, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2014;167:735–742.e2.
39. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, RichMW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151:713–719.
40. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ, RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975–983.
41. Bajaj NS, Parashar A, Agarwal S, Sodhi N, Poddar KL, Garg A, Tuzcu EM, Kapadia SR. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies. *JACC CardiovascInterv* 2014;7:296–304.
42. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014;45:520–526.
43. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly 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.

44. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;33:1500–1510.
45. 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.
46. Lewalter T, Kanagaratnam P, Schmidt B, Rosenqvist M, Nielsen-Kudsk JE, Ibrahim R, Albers BA, Camm AJ. Ischaemic stroke prevention in patients with atrial fibrillation and high bleeding risk: opportunities and challenges for percutaneous left atrial appendage occlusion. *Europace* 2014;16:626–630.
47. Bartel T, Erbel R, Acute Trial Investigators. Transoesophageal echocardiography for immediate and safe cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:2041–2044.
48. Conti A, Canuti E, Mariannini Y, Viviani G, Poggioni C, Boni V, Pini R, Vanni S, Padeletti L, Gensini GF. Clinical management of atrial fibrillation: early interventions, observation, and structured follow-up reduce hospitalizations. *Am J Emerg Med.* 2012 Nov;30(9):1962-9. doi: 10.1016/j.ajem.2012.04.022. Epub 2012 Jul 15.
49. 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.
50. Stewart S1, Ball J2, Horowitz JD3, Marwick TH4, Mahadevan G3, Wong C5, Abhayaratna WP6, Chan YK7, Esterman A8, Thompson DR2, Scuffham PA9, Carrington MJ7. Standard versus atrial fibrillation-specific management strategy (SAFETY) to reduce recurrent admission and prolong survival: pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Feb 28;385(9970):775-84. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61992-9. Epub 2014 Nov 17.
51. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993–1004.
52. Marott SC, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J* 2014;35:1205–1214.
53. Weir MR, Kreutz R. Influence of Renal Function on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy, and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Mayo Clin Proc.* 2018 Oct;93(10):1503-1519. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.06.018.
54. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, Aziz P, Balsam P, Baranchuk A, Cantillon DJ, Dilaveris P, Dubner SJ, El-Sherif N, Krol J, Kurpesa M, La Rovere MT, Lobodzinski SS, Locati ET, Mittal S, Olshansky B, Piotrowicz E, Saxon L, Stone PH, Tereshchenko L, Turakhia MP, Turitto G, Wimmer NJ, Verrier RL, Zareba W, Piotrowicz R. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2017 May;22(3). doi: 10.1111/anec.12447.
55. Scirica BM, Belardinelli L, Chaitman BR, Waks JW, Volo S, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Cheng ML, Braunwald E, Morrow DA. Effect of ranolazine on atrial fibrillation in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Europace* 2015;17:32–37.
56. Reiffel JA, Camm AJ, Belardinelli L, Zeng D, Karwowska-Prokopczuk E, Olmsted A, Zareba W, Rosero S, Kowey P, HARMONY Investigators. The HARMONY Trial: Combined Ranolazine and Dronedaron in the Management of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Mechanistic and Therapeutic Synergism. *CircArrhythmElectrophysiol* 2015;8:1048–1056.

57. Balik M, Matousek V, Maly M, Brozek T. Management of arrhythmia in sepsis and septic shock. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2017;49(5):419-429. doi: 10.5603/AIT.a2017.0061. Epub 2017 Nov 18.
58. 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. *CircArrhythmElectrophysiol* 2009; 2: 218–224.
59. Shamiss Y, Khaykin Y, Oosthuizen R, Tunney D, Sarak B, Beardsall M, Seabrook C, Frost L, Wulffhart Z, Tsang B, Verma A. Dofetilide is safe and effective in preventing atrial fibrillation recurrences in patients accepted for catheter ablation. *Europace* 2009;11:1448–1455.
60. Mazzaferri EL, Reynolds JC, Young RL, Thomas CN, Parisi AF. Propranolol as primary therapy for thyrotoxicosis. *Arch Intern Med.* 1976 Jan;136(1):50-6.
61. Simopoulos V, Tagarakis GI, Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Lenos A, Chryssagis K, Skouleringis I, Molyvdas PA, Tsilimingas NB, Aidonidis I. Ranolazine enhances the antiarrhythmic activity of amiodarone by accelerating conversion of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Angiology* 2014; 65: 294–297.
62. Koskinas KC, Fragakis N, Katritsis D, Skeberis V, Vassilikos V. Ranolazine enhances the efficacy of amiodarone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Europace* 2014;16:973–979.
63. 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.
64. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Christenson J, Heslop C, Heilbron B, McGrath L, Innes G. Safety and efficiency of calcium channel blockers versus beta-blockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness. *AcadEmerg Med.* 2013 Mar;20(3):222-30. doi: 10.1111/acem.12091.
65. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2013 Jan 15;111(2):225-30. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.09.020. Epub 2012 Oct 27.
66. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Tijssen JG, Hillege HL, Alings M, Rienstra M, Van den Berg MP, Van Gelder IC; RACE II Investigators. Digoxin in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II study. *Heart Rhythm.* 2014 Sep;11(9):1543-50. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.06.007. Epub 2014 Jun 9.
67. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010 Apr 15;362(15):1363-73. doi: 10.1056/NEJMoa1001337. Epub 2010 Mar 15.
68. Sellers TD, Bashore TM, Gallagher JJ. Digitalis in the pre-excitation syndrome. Analysis during atrial fibrillation. *Circulation.* 1977; 56:260–7.
69. Sheinman BD, Evans T. Acceleration of ventricular rate by fibrillation associated with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982; 285:999–1000.
70. Boriani G, Biffi M, Frabetti L, et al.. Ventricular fibrillation after intravenous amiodarone in Wolff-Parkinson-White syndrome with atrial fibrillation. *AmHeartJ.* 1996; 131:1214–6.
71. Миронов Н.Ю., Голицын С.П., Соколов С.Ф., Майков Е.Б., Шлевков Н.Б., Юричева Ю.А., Мареев Ю.В., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Электрофизиологические эффекты и противоаритмическая активность нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила у больных пароксизмальными

наджелудочковыми тахикардиями. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012; 75 (10): 16-21. [Mironov N.Yu., Golitsyn S.P., Sokolov S.F., Maikov E.B., Shlevkov N.B., Yuricheva Yu.A., Mareev Yu.V., Rozenshtraukh L.V., Chazov E.I. Electrophysiological Effects and Antiarrhythmic Activity of Novel Domestic Class III Antiarrhythmogenic Drug Niferidil Administered in Patients with Paroxysmal Supraventricular Tachycardia. Experimental and clinical pharmacology. 2012; 75 (10): 16-21. (in Russ.)]. Doi нет

72. Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Миронов Н.Ю., Ривин А.Е., Берман М.В., Шубик Ю.В., Зотова И.В., Затеищиков Д.А., Болотова М.Н., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Новый антиаритмический препарат III класса ниферидил как эффективное средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии. Вестник аритмологии. 2012; 70: 32-43. [Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P., Mironov N.Yu., Rivin A.E., Berman M.V., Shubik Yu.V., Zotova I.V., Zateyshchikov D.A., Bolotova M.N., Rozenshtraukh L.V., Chazov E.I. A novel III class antiarrhythmic, niferidil, as an effective medication for the sinus rhythm recovery in patients with persistent atrial fibrillation. Journal of arrhythmology. 2012; 70: 32-43. (in Russ.)] Doi нет

73. Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14(5): 664-669. [Mironov N.Yu., Vlodzyanovskiy V.V., Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P., Rosenstraukh L.V., Chazov E.I. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part I: study rationale, design and assessment of effectiveness. Ration. Pharmacother. Cardiol. 2018; 14(5): 664-669. (in Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669

74. Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Проспективно-рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14(6): 826-830. [Mironov N.Yu., Vlodzyanovskiy V.V., Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P., Rosenstraukh L.V., Chazov E.I. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part 2: assessment of safety. Ration. Pharmacother. Cardiol. 2018; 14(6): 826-830 (in Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-826-830

75. Mironov N, Vlodzyanovsky V, Yuricheva Yu, Sokolov S, Golitsyn S, Rosenstraukh L, Chazov E. Safety and effectiveness of pharmacological conversion and direct current cardioversion in persistent atrial fibrillation: results of randomized trial. J Am Coll Cardiol Volume 73, Issue 9 Supplement 1, March 2019 DOI: 10.1016/S0735-1097(19)30906-4

76. Conde D, Costabel JP, Aragon M, Lambardi F, Klein A, Corrales Barbosa A, Trivi M, Giniger A. Propafenone versus vernakalant for conversion of recent-onset atrial fibrillation. Cardiovasc Ther. 2013 Dec;31(6):377-80. doi: 10.1111/1755-5922.12036.

77. Hernández-Madrid A, Svendsen JH, Lip GY, Van Gelder IC, Dobeanu D, Blomstrom-Lundqvist C; Scientific Initiatives Committee, European Heart Rhythm Association (EHRA). Cardioversion for atrial fibrillation in current European practice: results of the European Heart Rhythm Association survey. Europace. 2013 Jun;15(6):915-8. doi: 10.1093/europace/eut143.

78. Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. Int J Cardiol 2003;87:121–128.

79. Andrade JG, MacGillivray J, Macle L, Yao RJR, Bennett M, Fordyce CB, Hawkins N, Krahn A, Jue J, Ramanathan K, Tsang T, Gin K, Deyell MW. Clinical effectiveness of a systematic "pill-in-the-pocket" approach for the management of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2018 Jan;15(1):9-16. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.002.
80. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am CollCardiol*. 2003 Jan 15;41(2):255-62.
81. Schneider MP, Hua TA, Böhm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am CollCardiol*. 2010 May 25;55(21):2299-307. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.043.
82. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther*. 2008 Jan-Feb;15(1):36-43. doi: 10.1097/MJT.0b013e31804beb59.
83. Marott SC, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2014 May;35(18):1205-14. doi: 10.1093/eurheartj/ehu507. Epub 2013 Dec 17.
84. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, Tsai CF, Lin MC, Chan KC, Chen CY, Wu DJ, Lin CS, Chen SA. 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 Dec;24(23):2090-8.
85. 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.
86. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, Laroche C, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse GH, Perez-Villacastin J, Riahi S, Taborisky M, Theodorakis G, Trines SA, Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2014;35: 1466–1478.
87. Calkins H, Kuck KH, 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.
88. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen PS, Chen SA, Chung MK, Nielsen JC, Curtis AB, Davies DW, Day JD, d'Avila A, de Groot NMSN, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao HM, Verma A, Wilber DJ, Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017 Oct;14(10):e275-e444. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012. Epub 2017 May 12.
89. 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.

90. 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. *CircArrhythmElectrophysiol* 2009; 2: 349–361.
91. 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.
92. 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.
93. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bänsch D; CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378(5):417-427. doi: 10.1056/NEJMoa1707855.
94. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, Reddy M, Jais P, Themistoclakis S, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Narducci ML, Schweikert R, Neuzil P, Sanchez J, Horton R, Beheiry S, Hongo R, Hao S, Rossillo A, Forleo G, Tondo C, Burkhardt JD, Haissaguerre M, Natale A. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2016 Apr 26;133(17):1637-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406. Epub 2016 Mar 30.
95. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, Kaye DM, McLellan AJA, Voskoboinik A, Sugumar H, Lockwood SM, Stokes MB, Pathik B, Nalliah CJ, Wong GR, Azzopardi SM, Gutman SJ, Lee G, Layland J, Mariani JA, Ling LH, Kalman JM, Kistler PM. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study. *J Am CollCardiol*. 2017 Oct 17;70(16):1949-1961. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.041. Epub 2017 Aug 27.
96. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am CollCardiol*. 2019 Jan 21. pii: S0735-1097(19)30209-8. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011. [Epub ahead of print]
97. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Moretz K, Poole JE, Mascette A, Rosenberg Y, Jeffries N, Al-Khalidi HR, Lee KL; CABANA Investigators. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design. *Am Heart J*. 2018 May;199:192-199. doi: 10.1016/j.ahj.2018.02.015. Epub 2018 Mar 7.
98. Bilchick KC, Mealar A, Gonzalez J, et al. Effectiveness of Integrating Delayed Computed Tomography Angiography Imaging for Left Atrial Appendage Thrombus Exclusion into the Care of Patients Undergoing Ablation of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016 January; 13(1): 12–19.
99. Teunissen C, Habets J, Velthuis BK, Cramer MJ, Loh P. Double-contrast, single-phase computed tomography angiography for ruling out left atrial appendage thrombus prior to atrial fibrillation ablation. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2017, 33(1): 121-128.
100. Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T, Biancari F, Airaksinen KE. Time to cardio-version for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA* 2014;312:647 – 649.
101. Kuck KH1, Brugada J1, Fürnkranz A1, Metzner A1, Ouyang F1, Chun KR1, Elvan A1, Arentz T1, Besthorn K1, Pocock SJ1, Albenque JP1, Tondo C1; FIRE AND ICE Investigators.

Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016 Jun 9;374(23):2235-45. doi: 10.1056/NEJMoa1602014. Epub 2016 Apr 4.

102. Verma A1, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque JP, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P; STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015 May 7;372(19):1812-22. doi: 10.1056/NEJMoa1408288.

103. Buch E, Share M, Tung R, Benharash P, Sharma P, Koneru J, Mandapati R, Ellenbogen KA, Shivkumar K. Long-term clinical outcomes of focal impulse and rotor modulation for treatment of atrial fibrillation: A multicenter experience. *Heart Rhythm*. 2016 Mar;13(3):636-41. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.10.031. Epub 2015 Oct 21.

104. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA, ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:333–340.

105. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, Laroche C, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse GH, Perez-Villacastin J, Riahi S, Taborsky M, Theodorakis G, Trines SA, Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2014;35: 1466–1478.

106. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360:668–678.

107. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, Lopes RD, Povsic TJ, Raju SS, Shah B, Kosinski AS, McBroom AJ, Sanders GD. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;160:760–773.

108. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *PACE* 2013;36:122–133.

109. Tischenko A, Fox DJ, Yee R, Krahn AD, Skanes AC, Gula LJ, Klein GJ. When should we recommend catheter ablation for patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome? *Curr Opin Cardiol* 2008;23:32–37.

110. Kibos A, Deharo JC, Adoubi A, Assouan X, Djiane P. [Clinical and electrophysiological study of asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2007;56:237–240.

111. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Augello G, Santinelli O, Vicedomini G, Gulletta S, Mazzone P, Tortoriello V, Pappone A, Dicandia C, Rosanio S. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1803–1811.

112. Boahene KA, Klein GJ, Yee R, Sharma AD, Fujimura O. Termination of acute atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome by procainamide and propafenone: importance of atrial fibrillatory cycle length. *J Am Coll Cardiol* 1990;16: 1408–1414.

113. Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshoj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart* 2015;101: 1446–1455.

114. Bertaglia E, Zoppo F, Bonso A, Proclemer A, Verlato R, Coro L, Mantovan R, D'Este D, Zerbo F, Pascotto P. Long term follow up of radiofrequency catheter ablation of atrial flutter: clinical course and predictors of atrial fibrillation occurrence. *Heart* 2004;90:59–63.

115. Seara JG, Roubin SR, GudeSampedro F, Barreiro VB, Sande JM, Manero MR, Grandio PC, Alvarez B, Juanatey JG. Risk of atrial fibrillation, stroke, and death after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter. *Clin Res Cardiol* 2014;103:543–552.
116. Bronis K, Metaxa S, Koulouris S, Manolis AS. Vernakalant: review of a novel atrial selective antiarrhythmic agent and its place in current treatment of atrial fibrillation. *Hosp Chronicles* 2012;7:171–181.
117. Schmieder S, Ndrepepa G, Dong J, Zrenner B, Schreieck J, Schneider MA, Karch MR, Schmitt C. Acute and long-term results of radiofrequency ablation of common atrial flutter and the influence of the right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003;24:956–962.
118. Bandini A, Golia P, Caroli E, Biancoli S, Galvani M. Atrial fibrillation after typical atrial flutter ablation: a long-term follow-up. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011; 12:110–115.
119. Dewland TA, Glidden DV, Marcus GM. Healthcare utilization and clinical outcomes after catheter ablation of atrial flutter. *PLoS One* 2014;9:e100509.
120. Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in America. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
121. N M Al-Saady, O A Obel, A J Caam “Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism” *Heart* 1999; 82:547-554.
122. Leung DY, Davidson PM, Cranney GB, Walsh WF “Tromboembolic risks of left atrial thrombus detected by transesophageal echocardiogram” *Am J Cardiol* 1997 Mar 1;79 (5):626-9.
123. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP “Relation between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo” *JACC* 1994;23:961-9
124. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study) *J Am SocEchocardiogr* 1999 Dec; 12(12):1080-7
125. Mitusch R, Siemens HJ, Garbe M et al “Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy” *ThrombHaemost* 1996 Feb;75(2):219-23
126. Neyer J., et al. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation* 2007; 115:69–171.
127. Скворцова В.И. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения. Руководство по артериальной гипертензии/ Под редакцией Чазова Е.И., Чазовой И.Е.- М.: Меди Медика, 2005. – 784 с
128. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Профилактика нарушений мозгового кровообращения. Очерки ангионеврологии / Под редакцией Суслиной З.А. – М.: Атмосфера, 2005. – 368 с
129. HartR.G., PearceL.A., AguilarM.I. “Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation” *Ann Intern Med* 2007;146:857–867.
130. Connolly S, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(9):806-817. DOI:10.1056/nejmoa1007432
131. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. “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.
132. Connolly S.J., Pogue J., EikelboomJ.,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.

133. Apostolakis S., Sullivan R.M., Olshansky B., Lip G.Y. “Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score” *Chest* 2013;144:1555–1563
134. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al “Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial” *N Engl J Med* 2010;363:1875–1876.
135. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al ROCKET AF Investigators. “Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation” *N Engl J Med* 2011;365:883–891.33.319
136. 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: 981–92.
137. Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. “Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study” *Eur Heart J* 2012;33:1500–1510.
138. Lip G, Windecker S, Huber K et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014;35(45):3155-3179. DOI:10.1093/eurheartj/ehu298
139. Blackshear, J.L. & Odell, J.A. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.* 1996; 61, 755–759
140. Chatterjee, S., Alexander, J. C., Pearson, P. J. & Feldman, T. Left atrial appendage occlusion: lessons learned from surgical and transcatheter experiences. *Ann. Thorac. Surg.* 2011; 92, 2283–2292
141. Salzberg, S.P. et al. Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 139, 1269–1274
142. Blackshear, J.L. et al. Thoracoscopicextracardiac obliteration of the left atrial appendage for stroke risk reduction in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42, 1249–1252
143. Friedman DJ, Piccini JP, Wang T, et al. Association between left atrial appendage occlusion and readmission for thromboembolism among patients with atrial fibrillation undergoing concomitant cardiac surgery. *JAMA*. 2018;319:365-74
144. Melduni RM, Schaff HV, Lee H-C, et al. Impact of left atrial appendage closure during cardiac surgery on the occurrence of early postoperative atrial fibrillation, stroke, and mortality: a propensity score-matched analysis of 10 633 patients. *Circulation*. 2017;135:366-78
145. Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S, et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke Prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am CollCardiol*. 2015;65:2614-23
146. Tzikas A, Holmes DR Jr, Gafoor S, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints, and data collection requirements for clinical studies. *Europace*. 2016;19(1):4–15. doi:10.1093/europace/euw141
147. Wang, Y. A. N. et al. Left atrial appendage studied by computed tomography to help planning for appendage closure device placement. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2010; 21, 973–982

148. Holmes D, Reddy V, Turi Z, Doshi S, Sievert H, Buchbinder M et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534–42
149. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, Omran H, Berti S, Santoro G et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention* 2016;11:1170–9
150. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am CollCardiol*. 2013;61:2551-6
151. Reddy VY, Gibson DN, Kar S, et al. Post-approval U.S. experience with left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am CollCardiol*. 2017;69:253-61
152. Lemesle G, Ducrocq G, Elbez Y et al. Vitamin K antagonists with or without long-term antiplatelet therapy in outpatients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: Association with ischemic and bleeding events. *ClinCardiol*. 2017 Oct;40(10):932-939. doi: 10.1002/clc.22750. Epub 2017 Jul 10.
153. Sørensen R, Hansen M, Abildstrom S et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *The Lancet*. 2009;374(9706):1967-1974. DOI:10.1016/s0140-6736(09)61751-7
154. Hansen M, Sørensen R, Clausen M 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(16). DOI:10.1001/archinternmed.2010.271
155. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018 Jan 14;39(3):213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
156. Steffel J, Verhamme P, Potpara T et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-1393. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136
157. Gibson C, Mehran R, Bode C et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(25):2423-2434. DOI:10.1056/nejmoa1611594
158. Cannon C, Bhatt D, Oldgren J et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(16):1513-1524. DOI:10.1056/nejmoa1708454
159. Lopes RD, Heizer G, Aronson R et al AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019 Apr 18;380(16):1509-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083. Epub 2019 Mar 17.
160. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP et al «International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD)» *AHJ* 2012; 163(1):13-19
161. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E. et al Transition of patients from blinded study drug to open-label anticoagulation: the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am CollCardiol*. 2014 Aug 12;64(6):576-84. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.028.

162. Pollack C.V. Jr., Reilly P.A., van Ryn J., et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – Full cohort analysis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 431–41.
163. Vosko M.R., Bocksrucker C., Drwiła R., et al. Real-life experience with the specific reversal agent idarucizumab for the management of emergency situations in dabigatran treated. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2017;
164. Deborah M. Siegal, M.D., John T. Curnutte, M.D., Ph.D., Stuart J. Connolly, M.D., et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity *N Engl J Med* 2015; 373:2413-2424 DOI: 10.1056/NEJMoa151099143: 306–317.
165. SigrunHalvorsen, Robert F. Storey, Bianca Rocca, et a. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, *European Heart Journal*, Volume 38, Issue 19, 14 May 2017, Pages 1455–1462, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw454>
166. Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancari F, Hartikainen JE. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am CollCardiol* 2013;62: 1187–1192
167. Berger MI, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol.* 1998 Dec 15;82(12):1545-7, A8.
168. Nuotio I, Hartikainen JE, Grönberg T et al Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA.* 2014 Aug 13;312(6):647-9. doi: 10.1001/jama.2014.3824.
169. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015 Oct;17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309. Epub 2015 Aug 31
170. A Goette, H Heidbuchel. Practical Implementation of Anticoagulation Strategy for Patients Undergoing Cardioversion of Atrial Fibrillation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 2017;6(2):50–4. DOI: 10.15420/aer.2017:3:2
171. Renda G, Zimarino M, Ricci F1, et al Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants After Cardioversion for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2016 Oct;129(10):1117-1123.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.05.007. Epub 2016 Jun 2.
172. Weigner MJ, Thomas LR, Patel U et al Early cardioversion of atrial fibrillation facilitated by transesophageal echocardiography: short-term safety and impact on maintenance of sinus rhythm at 1 year. *Am J Med.* 2001 Jun 15;110(9):694-702.
173. Wu LA, Chandrasekaran K, Friedman PA, et al Safety of expedited anticoagulation in patients undergoing transesophageal echocardiographic-guided cardioversion. *Am J Med.* 2006 Feb;119(2):142-6.
174. Jaber WA, Prior DL, Thamilarasan M, et al Efficacy of anticoagulation in resolving left atrial and left atrial appendage thrombi: A transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J.* 2000 Jul;140(1):150-6.
175. Barysienė J, Žebrauskaitė A, Petrikonytė D, et al. Findings of transoesophageal echocardiogram in appropriately anticoagulated patients with persistent atrial fibrillation prior to planned cardioversion. *BMC CardiovascDisord.* 2017 Feb 23;17(1):67. doi: 10.1186/s12872-017-0503-8
176. Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, et al Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med.* 1997 Apr 15;126(8):615-20

177. Ezekowitz MD, Pollack CV Jr, Halperin JL5 et al Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial *Eur Heart J*. 2018 Aug 21;39(32):2959-2971. doi: 10.1093/eurheartj/ehy148.
178. Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, et al. Left Atrial Appendage Closure in Atrial Fibrillation. *J Am CollCardiol*. 2018 Dec 4;72(22):2806-2807. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2196.
179. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:1805–1811
180. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;376:1627–1636.
181. Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 32, Pages 2942–2955, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy176>
182. Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, et al. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *Eur Heart J*. 2019 Apr 11. pii: ehz190. doi: 10.1093/eurheartj/ehz190. [Epub ahead of print]
183. Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations. *Br J Haematol* 2003;123:676–682
184. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the role of coumadin in preventing thromboembolism in atrial fibrillation (AF) patients undergoing catheter ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation* 2014;129:2638–2644
185. Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 2, 07 January 2019, Pages 87–165, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>