

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

А.Ю. Рычков*, Н.Ю. Хорькова, А.А. Близняков

Филиал Научно-исследовательского института кардиологии Сибирского отделения РАМН «Тюменский кардиологический центр». 625026, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Антитромботическая терапия при неклапанной фибрилляции предсердий: проблемы и перспективы

А.Ю. Рычков*, Н.Ю. Хорькова, А.А. Близняков

Филиал Научно-исследовательского института кардиологии Сибирского отделения РАМН «Тюменский кардиологический центр». 625026, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Адекватное применение варфарина отсутствует в реальной клинической практике, несмотря на убедительные данные клинических исследований о возможности эффективного снижения частоты тромбоэмболических осложнений, ассоциированных с неклапанной фибрилляцией предсердий, в частности ишемического инсульта. В ближайшее время ожидается подтверждение эффективности и внедрение комплекса мер, связанных с влиянием на свертывающую систему крови и предоставляющих принципиально новые возможности снижения риска ишемических событий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, профилактика инсульта, варфарин, антитромботическая терапия.

РФК 2010;6(4):522-527

Antithrombotic therapy in nonvalvular atrial fibrillation: problems and prospects

A.Y. Rychkov*, N.Y. Khor'kova, A.A. Bliznyakov

Branch of the Research Institute of Cardiology of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Science "Tyumen Cardiology Center". Melnikaite ul. 111, Tyumen, 625026 Russia

Appropriate use of warfarin is not in routine clinical practice despite convincing data of clinical studies on the possibility of effective reduction in frequency of thromboembolic complications associated with nonvalvular atrial fibrillation, particularly ischemic stroke. Confirmation of the efficacy and implementation of measures related to the effect on blood clotting and providing basically new possibilities to reduce the risk of ischemic events expected in the near future.

Key words: atrial fibrillation, stroke prevention, warfarin, antithrombotic therapy.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):522-527

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rychkov@cardio.tmn.ru

Введение

Более двадцати лет назад, в 1989 году, результаты исследования AFASAK убедительно показали, что применение варфарина у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) может существенно снизить частоту эмболических событий, в первую очередь – ишемических инсультов [1, 2]. Позднее полученные результаты подтвердились в серии из 18 трайлов и их мета-анализе [3]. С 2001 года показания к назначению варфарина в группе высокого риска входят в международные [4], с 2005 года в национальные Российские рекомендации по лечению ФП [5], а с 2009 года и в Российские рекомендации по антитромботической терапии [6].

К сожалению, реального улучшения ситуации в широкой сети практического здравоохранения пока не

наблюдается, то есть до сих пор актуальна проблема внедрения результатов исследований в клиническую работу. В связи с этим представляется целесообразным обсудить вопросы адекватности применения варфарина в медицинской практике и перспективных направлений повышения качества профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП.

Применение варфарина в группе высокого риска

По данным опубликованных фармакоэпидемиологических исследований, частота назначения варфарина пациентам с ФП колеблется от 13% в Китае [7] до 42% в Шотландии [8] и 43,5% в Дании [9]. В 1999-2003 годах варфарин назначался на 37% визитов пациентов с ФП к практическим врачам в США [10]. Но группы пациентов достаточно разнородны как по варианту течения ФП, так и по степени риска возникновения ишемических событий. Значительно большее значение имеет частота назначения варфарина в группе высокого риска у пациентов с индексом CHADS₂, равным или более 2, что оценивалось в отдельных исследованиях, проведенных в разных странах.

Анализируя терапию у 558 пациентов с неклапан-

Сведения об авторах:

Рычков Александр Юрьевич, д.м.н., заведующий отделением нарушений ритма сердца НОИМИ Филиала НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр»

Хорькова Наталья Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник того же отделения

Близняков Алексей Александрович, аспирант того же отделения

ной ФП, поступивших в три клиники США в экстренном порядке, A.F.Scott и соавторы [11] выявили, что группа больных высокого риска по критериям SPAF составила 52%. Из них варфарин был назначен ранее только 55% пациентов вне зависимости от возраста и пола, а 23% больных не получали и ацетилсалициловую кислоту. При этом варфарин получали 34% пациентов, не имевших достаточных показаний для назначения антикоагулянтов, но из них 32% не получали ацетилсалициловую кислоту.

По результатам SCAF-study [12], исследования, выполненного в многопрофильной клинике Стокгольма, показания для назначения варфарина по критериям CHADS2 имели 67% из 2 796 пациентов с фибрилляцией или трепетанием предсердий, лечившихся как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Частота проведения антикоагулянтной терапии в группе высокого риска составила 54% (65% при постоянной и персистирующей и 36% при пароксизмальной форме ФП). К факторам, повышающим вероятность назначения варфарина, авторы отнесли наличие ишемического инсульта в анамнезе, имплантированный искусственный водитель ритма, наличие пороков сердца и наблюдение специалистов-кардиологов, а не врачей общего профиля. Такие критерии, как застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия и сахарный диабет, учитывались недостаточно. Кроме пароксизмального характера течения ФП адекватной терапии препятствовал возраст пациентов более 80 лет.

Анализ электронных баз данных о назначении терапии врачами общей практики показывает, что частота назначения варфарина пациентам высокого риска составляет 43,5-56,5% [13, 14], хотя частота применения антикоагулянтов при выписке из клиники может достигать 81,9% [15]. Среди факторов, способствующих назначению варфарина, можно выделить возраст, мужской пол, сердечную недостаточность и перенесенный ранее инсульт [16].

По данным Канадского регистра RCSN [17], из 597 пациентов, поступивших с ишемическим инсультом впервые, варфарин до госпитализации получали только 39,9% и 29,0% не принимали и антиагреганты; в группе из 323 пациентов с повторным инсультом — 57,3% и 15,2%, соответственно. Следует отметить, что у всех пациентов до госпитализации были критерии высокого риска по шкале CHADS2 и в анализ включались только больные, не имеющие противопоказаний и способные получать контролируемую антикоагулянтную терапию (без деменции, тяжелой инвалидности и т.п.), т.е. «идеальные» кандидаты для первичной и вторичной профилактики. Возраст, пол и другие характеристики пациентов, за исключением перенесенного ранее ишемического инсульта или преходящего на-

рушения мозгового кровообращения, на частоту назначения варфарина не влияли.

Таким образом, несмотря на то, что анализировались разнородные группы пациентов, приведенные данные убедительно демонстрируют позицию практических врачей, назначающих варфарин крайне осторожно, без достаточного учета рекомендуемых показаний и, вероятно, с переоценкой противопоказаний. Особенно часто недооценивались артериальная гипертензия и сахарный диабет — заболевания, являющиеся бесспорными факторами риска и имеющие высокую распространенность в старшей возрастной группе.

Ради справедливости необходимо отметить, что в развитых странах Европы в последние годы ситуация улучшается. По данным регистра AFNET, проводимого в Германии [18], частота назначения антикоагулянтов в группе высокого риска может быть признана вполне адекватной. С февраля 2004 по март 2006 в регистр было включено всего 8 935 пациентов с ФП, из них только 9,2% могли быть отнесены к группе низкого риска и 10,6% имели противопоказания для назначения варфарина. Из остальных 7 194 пациентов высокого риска 67,5% получали антикоагулянтную терапию, что соответствует Европейским данным (67%) [19] для специализированных клиник, опубликованным ранее. Но и в регистре AFNET принимали участие в основном ведущие университетские клиники и кардиологи Германии. Не получали варфарин 28,4% пациентов группы высокого риска, что во многом определяется сложностью применения препарата и зависит от таких факторов, как возможность регулярного мониторинга МНО, индивидуальные особенности и предпочтения пациентов. Антикоагулянты были назначены половине (49,4%) пациентов, не имеющих показаний к терапии по критериям риска при ФП, но общее количество таких больных было незначительным, и, вероятно, во многих случаях назначение определялось сопутствующими состояниями (тромбоз глубоких вен и т.п.).

Среди пациентов, участвовавших в регистре AFFECTS, проведенном в США в 2005-2007 годах, варфарин получали 73% пациентов подгруппы контроля ЧСС и 66% пациентов подгруппы контроля ритма в группе высокого риска с индексом CHADS2, равным и более двух. В то же время, в группе низкого риска с индексом CHADS2 менее двух варфарин был назначен 60% и 49% больных, соответственно. При этом врачи-исследователи перед началом работы проходили специальный тренинг по ведению больных в соответствии с международными рекомендациями [20].

Адекватность контроля значения МНО

Важной особенностью применения варфарина является обязательный строгий контроль МНО. Вероятность развития ишемического инсульта имеет четкую

обратно-пропорциональную зависимость от уровня МНО. В сравнении с МНО=2,0 при значении МНО=1,7 риск возрастает в два раза, при МНО=1,5 – в три, а при МНО=1,3 – в шесть раз [20]. И даже в случае возникновения инсульта риск 30-дневной летальности при МНО в границах 1,5-1,9 практически такой же, как при МНО менее 1,5, то есть почти в два раза выше, чем при МНО=2,0 [22]. Сегодня не вызывает сомнений, что тяжесть течения и летальность при ишемическом инсульте у пациентов с ФП определяется адекватностью контроля МНО [23]. В свою очередь, увеличение МНО более 3,0, как и недостаточная частота контроля, ассоциированы с кровотечениями, возникающими на фоне терапии варфарином [24]. Однако, учитывая особенности механизма действия непрямых антикоагулянтов, соблюдение режима адекватной степени коагуляции является весьма сложной задачей.

Baker W.L. и соавторы [25] по результатам 8 клинических исследований, выполненных в США и включавших 22 237 пациентов, 41 199 «пациенто-лет» наблюдения, провели мета-анализ качества контроля уровня МНО при назначении варфарины пациентам с ФП. Целевой уровень МНО отмечен только на 55% (95% CI 51%-58%) визитов. Даже в специализированных центрах антикоагуляции эффективное снижение свертываемости было достигнуто только в 63% (95% CI 58%-68%) наблюдений.

Дополнительный анализ исходов у пациентов, получавших варфарин в исследованиях SPORTIF III и SPORTIF V [26], показал, что в подгруппе пациентов с недостаточным контролем (МНО в рамках терапевтического уровня < 60% времени наблюдения, 1 190 пациентов) выше смертность и частота кровотечений, даже чем в группе умеренной эффективности контроля (60-75%, 1207). А в сравнении с группой эффективного контроля (> 75%, 1190) больше частота инфарктов миокарда, инсультов и системных эмболий. Обращает на себя внимание факт, что группа эффективного контроля составляла только треть пациентов. Из факторов, способствующих адекватности терапии, можно отметить постоянный характер ФП и прием варфарины до начала исследования.

Систематический анализ результатов важнейших исследований [27], опубликованных к январю 2008 года, показал, что время пребывания пациентов в терапевтическом диапазоне МНО (2,0-3,0) с высокой достоверностью отрицательно коррелирует как с частотой больших кровотечений, так и с частотой тромбозомболических событий. При этом процент измерений МНО, подтверждающих адекватное снижение коагуляции, составлял $66,5 \pm 12,9\%$ в 15 рандомизированных клинических трайлах и $52,8 \pm 9,1\%$ в 27 ретроспективных исследованиях ($p=0,02$). Таким образом, даже у пациентов, включенных в современные ис-

следовательские программы и наблюдаемых в специализированных центрах, профилактическое назначение варфарины в течение 1/3 времени оказывается малоэффективным.

В реальной клинической практике ситуация оценивается неоднозначно. Целевой уровень МНО был отмечен в 60,9% визитов в специализированной клинике [28], 43,7% визитов пациентов у врачей общей и семейной практики [29], у 39% [11] и даже 28,6% [30] больных, поступивших в стационар в экстренном порядке. Хотя в когортных исследованиях время пребывания в терапевтическом диапазоне может достигать 68% [31].

Вполне логично, что, по данным регистра RCSN [17], упоминавшегося выше, из 39,9% пациентов, поступивших с ишемическим инсультом впервые и получавших варфарин до госпитализации, в 74,2% случаев МНО было ниже терапевтического уровня и в среднем составляло 1,6 (IQR от 1,2 до 2,0). В группе больных с повторным инсультом субтерапевтический уровень МНО при поступлении наблюдался в 68,3% случаев, средний показатель МНО также составлял 1,6 (IQR от 1,2 до 2,3). Таким образом, адекватную терапию получали только 10% пациентов, нуждавшихся в первичной, и 18% – нуждавшихся во вторичной профилактике.

Сегодня считается, что контроль терапии может быть признан адекватным, если пациент находится в пределах эффективной антикоагуляции не менее 70-75% времени [26, 27], т.е. не менее чем в 70-75% измерений, МНО в пределах от 2,0 до 3,0. Однако такое качество терапии редко достигается даже в клинических исследованиях.

Новые возможности антитромботической терапии

В настоящее время наиболее перспективными препаратами считаются средства, влияющие на общий путь коагуляции: ингибиторы тромбина и блокаторы Ха фактора свертываемости крови. Тем не менее, наряду с разработкой пероральных антикоагулянтов прямого действия продолжают и исследования новых антагонистов витамина К, обладающих меньшим лекарственным и пищевым взаимодействием, чем варфарин, в частности препарата АТИ-5923 [32], и выявлены новые возможности комбинированной терапии антиагрегантами.

Опубликованные в 2009 году результаты международного многоцентрового рандомизированного исследования RE-LY [33] показали высокую эффективность применения перорального прямого ингибитора тромбина – дабигатрана (dabigatran) – при фибрилляции предсердий. Под наблюдением находились 18 113 больных (средний возраст 71 год, мужчины 63,6%, сум-

ма баллов по критериям CHADS₂ — 2,1), которые были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на слепой прием дабигатрана в двух дозировках (по 110 и 150 мг дважды в сутки) и открытый прием варфарина с целью поддержания уровня МНО от 2,0–3,0. Длительность исследования составила в среднем 2 года. Первичными конечными точками были инсульт или системная эмболия. Исследование RE-LY показало, что дабигатран не уступает варфарину в возможности профилактики инсульта и системных тромбоэмболий при фибрилляции предсердий. Так, применение дабигатрана в дозе 110 мг два раза в сутки сопровождалось сходным с варфарином уровнем инсульта и системной эмболии (1,53% vs 1,69% в год, ОР — 0,91; 95% ДИ 0,74–1,11; $p=0,34$), при этом риск массивных кровотечений был даже ниже (2,71% vs 3,36%, ОР — 0,80, $p=0,003$). Дабигатран, назначенный в дозе 150 мг дважды в сутки, в сравнении с варфарином достоверно сильнее снижал частоту инсульта и системной эмболии (1,11% vs 1,69% в год, ОР — 0,66; 95% ДИ 0,53–0,82; $p<0,001$), но вызывал сходные по частоте массивные кровотечения (3,11% vs 3,36%, ОР — 0,93, $p=0,31$). Кроме того, в обеих подгруппах дабигатрана отмечалось снижение частоты внутричерепных кровоизлияний в сравнении с варфарином (0,23% и 0,30% vs 0,74% в год, $p<0,001$). По уровню общей смертности и смерти от сосудистых причин межгрупповых различий не наблюдалось.

Вероятно, как перспективное направление профилактики тромботических осложнений при ФП в будущем может рассматриваться разработка нового класса антикоагулянтов прямого действия — пероральных прямых ингибиторов фактора Ха. Фактор Ха является первым компонентом общего пути коагуляции, то есть активируется и по внешнему и по внутреннему пути, при этом одна молекула катализирует примерно 1000 молекул тромбина. Это позволяет предположить высокую эффективность относительно небольших доз лекарственных средств, блокирующих его функцию [34–36]. Однако более выраженная антикоагуляция может сопровождаться и большей частотой геморрагических осложнений.

Характеристики эффективности и безопасности применения ингибиторов фактора Ха у пациентов с неклапанной ФП по данным клинических исследований в настоящее время не опубликованы. То есть единственной альтернативой варфарину, имеющей современную доказательную базу [37–39], является дабигатран.

Одним из альтернативных антикоагулянтам путей профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий является использование комбинированной антитромбоцитарной терапии, в частности комбинации аспирина и клопидогрела. В ис-

следовании ACTIVE оценивались эффективность и безопасность сочетания аспирина и клопидогрела для профилактики инсульта и других сосудистых событий у пациентов с фибрилляцией предсердий. Испытание ACTIVE W [40, 41] было прекращено досрочно, после того как промежуточный анализ показал, что профилактическая терапия варфарином при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий оказалась более эффективной, чем двойная антитромботическая терапия, при сходном риске больших кровотечений. Фрагмент исследования ACTIVE A [42] был посвящен сравнению двойной антитромбоцитарной терапии с монотерапией аспирином среди участников с повышенным риском инсульта, у которых терапия антагонистом витамина К была признана нецелесообразной. В испытание ACTIVE A были включены 7 554 пациентов, которые получали аспирин (рекомендуемые дозы от 75 до 100 мг в сутки) и рандомизировались на двойной слепой прием клопидогрела (75 мг в сутки) или плацебо. Первичным исходом исследования явилась комбинация больших сосудистых событий (инсульта, инфаркта миокарда, внецеребральных системных эмболий, смерти от сосудистой причины). В течение всего времени наблюдения (в среднем 3,6 лет) первичная конечная точка была отмечена у 832 пациентов группы клопидогрела и у 924 пациентов группы плацебо (6,8% vs 7,6% в год, ОР — 0,89; 95% ДИ 0,81–0,98; $p=0,01$). Эффективность двойной антитромбоцитарной терапии была достигнута, прежде всего, за счет 28% снижения риска инсульта (296 событий против 408 в группе плацебо; 2,4% vs 3,3% в год, соответственно; ОР — 0,72; 95% ДИ 0,62–0,83; $p<0,001$) и небольшого снижения риска инфаркта миокарда, не достигшего статистической значимости (90 событий против 115 в группе контроля; 0,7% vs 0,9% в год; ОР — 0,78; 95% ДИ 0,59–1,03; $p=0,08$). Большие кровотечения отмечались у 251 пациента группы клопидогрела (2,0% в год) против 162 пациентов группы плацебо (1,3% в год) (ОР — 1,57; 95% ДИ 1,29–1,92; $p<0,001$). Таким образом, в исследовании ACTIVE A показано, что у пациентов с фибрилляцией предсердий и повышенным риском инсульта, у которых прием варфарина был признан нецелесообразным, двойная антитромботическая терапия клопидогрелом и аспирином в сравнении с монотерапией аспирином уменьшала риск больших сосудистых событий прежде всего за счет снижения риска инсульта. Однако риск больших кровотечений при этом также возрастал.

В редакторском комментарии Alan S. Go [43] отмечает некоторые слабые стороны исследования. В частности, менее четверти участников имели документированные противопоказания к терапии варфарином. Половина пациентов была включена на основании решения врача, при этом четкого определения нецеле-

сообразности терапии варфарином не было. При этом в исследовании ACTIVE A 40% участников имели низкий риск инсульта (с индексом CHADS₂, равным 0-1) и 34% — умеренно высокий риск (с индексом CHADS₂, равным 2). Наконец, неожиданно высокий процент участников досрочно прекратил прием препаратов исследования (39% в группе клопидогрела и 37% в группе плацебо). Поскольку в реальном мире приверженность больных терапии обычно ниже, чем в клиническом исследовании, доказанной профилактической пользы двойной антитромботической терапии в обычной врачебной практике можно не получить. Суммируя имеющиеся данные, можно сделать заключение, что у пациентов с ФП и высоким или умеренным риском инсульта при отсутствии противопоказаний следует назначить адекватную терапию варфарином. В случае непереносимости такой терапии или когда адекватная антикоагуляция не может быть достигнута, а также у пациентов низкого риска следует рассмотреть возможность назначения комбинации клопидогрела и аспирина.

Снижение риска тромбоэмболических осложнений без воздействия на гемокоагуляцию

Внедрение новых антикоагулянтов выглядит перспективным, однако не исключает риска кровотечений и требует хорошей приверженности пациентов длительной терапии. По результатам эхокардиографии и аутопсии выявлено, что более чем в 90% случаев источником кардиоэмболического инсульта является тромб ушка левого предсердия [44]. На основании этих данных были созданы устройства — чрескожные окклюдеры ушка левого предсердия, позволяющие исключить тромбы данной локализации из системного кровообращения. Проспективное рандомизированное контролируемое исследование PROTECT AF — первое крупное испытание одного из таких устройств WATCHMAN у больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. В исследовании PROTECT AF [45] 707 пациентов были рандомизированы на 2 группы: в одной из них больным имплантировали окклюдер WATCHMAN и через 45 дней отменяли вар-

фарин (463 пациента); пациентам второй группы проводили длительную терапию варфарином (244 пациента). Эффективность оценивалась по количеству инсультов, сердечно-сосудистой смертности и частоте системных тромбоэмболий. Первичными конечными точками клинической безопасности были жизнеугрожающие кровотечения и хирургические осложнения, включающие перикардальный выпот, эмболизацию устройством и интраоперационный инсульт. Устройство WATCHMAN было успешно имплантировано в 88% случаев. После 1065 пациенто-лет наблюдения WATCHMAN оказался эффективнее, чем антикоагулянтная терапия варфарином. Так, в группе вмешательства частота основных сердечно-сосудистых событий составила 3,0 на 100 пациентов в год против 4,9 на 100 пациентов в год в группе контроля (отношение частот 0,62; 95% ДИ 0,35-1,25). Однако в группе WATCHMAN в сравнении с контрольной группой были хуже показатели клинической безопасности (7,4 на 100 пациенто-лет, 95% ДИ 5,5-9,7, против 4,4 на 100 пациенто-лет, 95% ДИ 2,5-6,7, ОР 1,69, 1,01-3,19) в основном за счет интраоперационных осложнений.

Таким образом, новый метод может стать реальной альтернативой пожизненной антикоагулянтной терапии, однако необходимы дальнейшие исследования для совершенствования методики и разработки более совершенных устройств с целью снижения интраоперационного риска [46, 47].

Заключение

Таким образом, несмотря на убедительные данные о возможности эффективного снижения частоты тромбоэмболических осложнений, в частности ишемического инсульта, в реальной клинической практике не обеспечивается эффективное применение варфарина, способное повлиять на частоту ишемических событий, ассоциированных с неклапанной ФП. В ближайшее время ожидается подтверждение эффективности и внедрение комплекса мер, как связанных с влиянием на свертывающую систему крови, так и предоставляющих принципиально новые направления снижения риска.

Литература:

1. Petersen P., Boysen G., Godfredsen J. et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for the prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1(8631): 175-179.
2. Gattellari M., Worthington J., Zwar N. Warfarin: An Inconvenient Truth. *Stroke* 2009; 40(1): 5-7.
3. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146(12): 857-867.
4. Fuster V., Rydén L.E., Asinger R.W. et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001;104 (17): 2118-50.

5. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК. В Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., редакторы. Национальные клинические рекомендации. М.: МЕДИ-Экспо: 2009. С. 347-372.
6. Анти тромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (6): 1-20.
7. Wang Y.L., Wu D., Nguyen-Huynh M.N. et al. Antithrombotic management of ischemic stroke and transient ischemic attack in China: A consecutive cross-sectional survey. Clin Exp Pharmacol Physiol 2010; 37(8):775-81.
8. Murphy N.F., Simpson C.R., Jhund P.S. et al. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. Heart 2007; 93(5): 606-12.
9. Hansen M.L., Gadsboll N., Gislason G.H. et al. Atrial Fibrillation Pharmacotherapy After Hospital Discharge Between 1995 and 2004: A Shift Towards Beta-Blockers. Europace 2008; 10(4): 395-402.
10. Allen LaPointe N.M., Governale L., Watkins J. et al. Outpatient use of anticoagulants, rate-controlling drugs, and antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. Am Heart J 2007; 154(5): 893-8.
11. Scott P.A., Pancioli A.M., Davis L.A. et al. Prevalence of Atrial Fibrillation and Antithrombotic Prophylaxis in Emergency Department Patients. Stroke 2002; 33(11): 2664-2669.
12. Friberg L., Hammar N., Ringh M. et al. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the Stockholm Cohort-study on Atrial Fibrillation (SCAF-study). Eur Heart J 2006; 27(16): 1954-64.
13. Choudhry N.K., Soumerai S.B., Normand S.L. et al. Warfarin prescribing in atrial fibrillation: the impact of physician, patient, and hospital characteristics. Am J Med 2006; 119(7): 607-15.
14. DeWilde S., Carey I.M., Emmas C. et al. Trends in the prevalence of diagnosed atrial fibrillation, its treatment with anticoagulation and predictors of such treatment in UK primary care. Heart 2006; 92(8): 1064-70.
15. Bo S., Valpreda S., Scaglione L. et al. Implementing hospital guidelines improves warfarin use in non-valvular atrial fibrillation: a before-after study. BMC Public Health 2007; 7: 203-212.
16. Boulanger L., Kim J., Friedman M. et al. Patterns of use of antithrombotic therapy and quality of anticoagulation among patients with non-valvular atrial fibrillation in clinical practice. Int J Clin Pract 2006; 60(3): 258-64.
17. Gladstone D.J., Bui E., Fang J. et al. Potentially Preventable Strokes in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation Who Are Not Adequately Anticoagulated. Stroke 2009; 40(1): 235-240.
18. 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(4): 423-434.
19. 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(22): 2422-34.
20. Kowey P.R., Reiffel J.A., Myerburg R. et al. Warfarin and aspirin use in atrial fibrillation among practicing cardiologist (from the AFFECTS Registry). Am J Cardiol 2010; 105(8): 1130-4.
21. Hylek E.M., Skates S.J., Sheehan M.A., Singer D.E. An Analysis of the Lowest Effective Intensity of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. N Engl J Med 1996; 335 (8): 540-546.
22. Hylek E.M., Go A.S., Chang Y. et al. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2003; 349(11): 1019-1026.
23. Schwammenthal Y., Bornstein N., Schwammenthal E. et al. Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey [NASIS]). Am J Cardiol 2010; 105(3): 411-6.
24. Kucher N., Connolly S., Beckman J.A. et al. International Normalized Ratio Increase Before Warfarin-Associated Hemorrhage. Arch Intern Med 2004; 164(19): 2176-2179.
25. Baker W.L., Cios D.A., Sander S.D., Coleman C.I. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. J Manag Care Pharm 2009; 15(3): 244-52.
26. White H.D., Gruber M., Feyzi J. et al. Comparison of Outcomes Among Patients Randomized to Warfarin Therapy According to Anticoagulant Control. Results From SPORTIF III and V. Arch Intern Med 2007; 167(3): 239-245.
27. Wan Y., Heneghan C., Perera R. et al. Anticoagulation Control and Prediction of Adverse Events in Patients With Atrial Fibrillation. A Systematic Review. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2008; 1(2): 84-91.
28. Kim J.H., Song Y.B., Shin D.H. et al. How Well Does the Target INR Level Maintain in Warfarin-Treated Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation? Yonsei Med J 2009; 50(1): 83-88.
29. Samsa G.P., Matchar D.B., Goldstein L.B. et al. Quality of Anticoagulation Management Among Patients With Atrial Fibrillation. Results of a Review of Medical Records From 2 Communities. Arch Intern Med 2000; 160(7): 967-973.
30. Sarawate C., Sikirica M.V., Willey V.J. et al. Monitoring anticoagulation in atrial fibrillation. J Thromb Thrombolysis 2006; 21(2): 191-8.
31. Burton C., Isles C., Norrie J. et al. The safety and adequacy of antithrombotic therapy for atrial fibrillation: a regional cohort study. Br J Gen Pract 2006; 56(530): 697-702.
32. Usman M.H., Notaro L.A., Patel H., Ezekowitz M.D. New developments in anticoagulation for atrial fibrillation. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2008; 10(5): 388-97.
33. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361(12): 1139-1151.
34. Turpie A.G. Oral, Direct Factor Xa Inhibitors in Development for the Prevention and Treatment of Thromboembolic Diseases. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27(6): 1238-1247.
35. Sobieraj-Teague M., O'Donnell M., Eikelboom J. New anticoagulants for atrial fibrillation. Semin Thromb Hemost 2009; 35(5): 515-24.
36. Piccini J.P., Lopes R.D., Mahaffey K.W. Oral factor Xa inhibitors for the prevention of stroke in atrial fibrillation. Curr Opin Cardiol 2010; 25(4): 312-20.
37. Лякишев А.А. Сравнение дабигатрана и варфарина у больных с мерцательной аритмией. Кардиология 2009; 10: 75-76.
38. Khoo C.W., Lip G.Y. Insights from the dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation (RE-LY) trial. Expert Opin Pharmacother 2010; 11(4): 685-7.
39. Rother J., Laufs U. Pravention des Schlaganfalls durch Behandlung des Vorhofflimmerns Neue Hoffnung durch Dronedaron und Dabigatran? Dtsch Med Wochenschr 2010; 135 Suppl 2: S55-8.
40. Connolly S., Pogue J., Hart R. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006; 367(9526): 1903-1912.
41. Hohnloser S.H., Pajitnev D., Pogue J. et al. Incidence of Stroke in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation in Patients Taking Oral Anticoagulation or Combined Antiplatelet Therapy. An ACTIVE W Substudy. J Am Coll Cardiol 2007; 50(22): 2156-61.
42. The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360(20): 2066-2078.
43. Go A.S. The ACTIVE Pursuit of Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 360(20): 2127-2129.
44. Manning W.J., Weintraub R.M., Waksmonski C.A. et al. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi: a prospective, intraoperative study. Ann Intern Med 1995; 123(11): 817-822.
45. Holmes D.R., Reddy V.Y., Turi Z.G. 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(9689): 534-542.
46. Leithauser B., Park J.W. Cardioembolic stroke in atrial fibrillation-rationale for preventive closure of the left atrial appendage. Korean Circ J 2009; 39(11): 443-458.
47. Cruz-Gonzalez I., Yan B.P., Lam Y.Y. Left atrial appendage exclusion: state-of-the-art. Catheter Cardiovasc Interv 2010; 75(5): 806-813.

Поступила 28.07.2010
Принята в печать 05.08.2010