

## «СТАРЫЕ» И «НОВЫЕ» ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

А. Л. Комаров

НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Фибрилляция предсердий (ФП) без поражения клапанного аппарата сердца – наиболее распространенное нарушение сердечного ритма. По данным экспертов Европейского кардиологического общества (ЕКО), частота ФП среди взрослого населения развитых стран составляет 1,5–2% [1]. Распространенность данной патологии значительно увеличивается с возрастом, достигая 10% у лиц старше 75–85 лет. Как известно, ФП является прогностически неблагоприятным фактором, ассоциированным с увеличением риска развития сердечной недостаточности, сосудистой смерти и тромбоэмболий (ТЭ), большая часть которых приходится на церебральный сосудистый бассейн и сопровождается тяжелым инвалидизирующим инсультом. В целом частота тромбоэмболических осложнений у больных с ФП составляет около 5% в год. Однако при наличии множественных сопутствующих факторов риска, определяемых в соответствии с существующими клиническими шкалами (CHADS<sub>2</sub> или CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), она может достигать 15–18% [1, 2].

Высокая частота развития тромбоэмболий при ФП делает патогенетически оправданным проведение длительной антитромботической терапии. В соответствии с обновленными в 2012 г. рекомендациями ЕКО [3] такое лечение должно быть назначено при отсутствии противопоказаний всем больным ФП с умеренным и высоким риском развития инсульта (количество баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2).

До недавнего времени препаратами выбора для профилактики кардиоэмболическо-

го ИИ у больных высокого риска были только антагонисты витамина К (АВК), в первую очередь – варфарин. Так, еще в 1994 г. метаанализ 5 рандомизированных исследований, объединивший почти 4000 больных с ФП, показал, что применение варфарина снижает относительный риск развития ИИ на 68% по сравнению с плацебо [4]. Назначение антикоагулянтной терапии предотвращало возникновение ИИ в среднем у 31 из 1000 пролеченных в течение года больных. При этом частота крупных кровотечений была относительно невысока – 1,3%.

Хорошо известно, что подобные результаты могут быть достигнуты только при поддержании МНО в терапевтическом диапазоне, отражающем адекватность антикоагуляции (2,0–3,0 при отсутствии протезированных клапанов сердца). Наличие узкого терапевтического окна, требующего тщательного контроля МНО, является одним из главных недостатков варфарина. Весьма показательным является метаанализ исследований SPORTIF III и V, в котором эффективность и безопасность варфарина оценивались в зависимости от достижения целевых значений МНО [5]. Суммарная частота ишемических событий и кровотечений у больных с хорошим контролем МНО (доля значений в терапевтическом диапазоне > 75%) составила 4,3% по сравнению с 9,3% больных, имевших целевой уровень МНО менее, чем в 60% изменений. На основании этих результатов экспертами ЕКО сделан вывод о необходимости поддержания терапевтических значений МНО на протяжении как минимум 60% (оптимально – 70%) всего вре-

мени лечения варфарином [1]. Однако добиться этого удастся далеко не всегда. Так, в крупных рандомизированных исследованиях последних лет (RE-LY [6], ROCKET-AF [7], ARISTOTLE [8]) доля значений МНО в терапевтическом диапазоне на терапии варфарином не превышала 55–64%. В российской части исследования RE-LY она оказалась еще ниже – 53% [9].

Высокая вариабельность МНО обусловлена зависимостью фармакокинетики и фармакодинамики варфарина от множества клинических факторов (возраст, сопутствующая патология, пищевой рацион, лекарственные взаимодействия и т.д.) [10]. Известно также, что около трети европейцев имеют генетические особенности, влияющие на метаболизм S-изомера данного препарата в печени с помощью цитохрома P450 2C9 и на молекулу мишень – витамин К-эпоксид редуктазу [10, 11]. Квалифицированный патронаж больных с учетом клинических и генетических факторов возможен, как правило, лишь в специализированных коагуляционных клиниках [10, 12–14]. В условиях реальной амбулаторной практики уровень МНО удастся стабильно поддерживать в терапевтическом диапазоне примерно у 40% больных. Логично, что приверженность врачей и пациентов к терапии АВК невысока. По данным отечественных и зарубежных регистров, варфарин и другие АВК назначаются только половине больных, имеющих показания к такому лечению [15–18].

Новые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан и аликсабан) не требуют контроля свертываемости крови, что делает их привлекательной альтернативой варфарину. По данным рандомизированных испытаний [6–8], все эти лекарства имеют как минимум сравнимую с варфарином эффективность в отношении профилактики ИИ и системных ТЭ и большую безопасность, выражающуюся в первую очередь в снижении риска развития геморрагического инсульта. К сожалению, новые пероральные антикоагулянты не могут решить всех проблем длительного антитромботического лечения [2, 3]. Так, назначение этих препаратов,

в отличие от варфарина, противопоказано при выраженной почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) и при наличии механических клапанов сердца. Отсутствует доказательная база о применении новых антикоагулянтов при сопутствующей ИБС. Существенные ограничения связаны также с невозможностью лабораторной оценки их антикоагулянтного действия и отсутствием «антидота», что особенно актуально в острых клинических ситуациях (ОКС, инсульт, экстренная операция и т.д.).

Следует понимать, что ни тщательный контроль МНО, ни замена варфарина на новые антикоагулянты не могут гарантировать отсутствие геморрагических осложнений на фоне лечения. Абсолютными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии считаются перенесенный геморрагический инсульт и выраженная тромбоцитопения [1, 10]. Временная отмена антикоагулянтов (по крайней мере на 2–4 недели) требуется в остром периоде ИИ и при состоявшемся крупном кровотечении [1, 19]. Наконец, достаточно сложным представляется осуществление длительной тромбопрофилактики у больных ФП с сопутствующей аневризмой аорты или внутрисерпных сосудов, при рецидивирующих крупных кровотечениях на фоне приема антикоагулянтов, при потребности в двойной или тройной антитромботической терапии и т.п.

Все вышеизложенное явилось предпосылкой для поиска немедикаментозных способов профилактики ТЭ у больных с ФП. Как известно, основным источником эмболий при данной патологии является ушко левого предсердия (УЛП), анатомические особенности которого способствуют созданию условий, максимально благоприятствующих тромбообразованию [20, 21] (рис. 1).

Данный факт часто учитывался хирургами, выполнявшими иссечение или изоляцию («прошивание» устья) УЛП в процессе коронарного шунтирования или операции на клапанах сердца у больных с ФП. В существующей литературе данные об эффективности такого лечения разноречивы и ограничиваются описанием от-

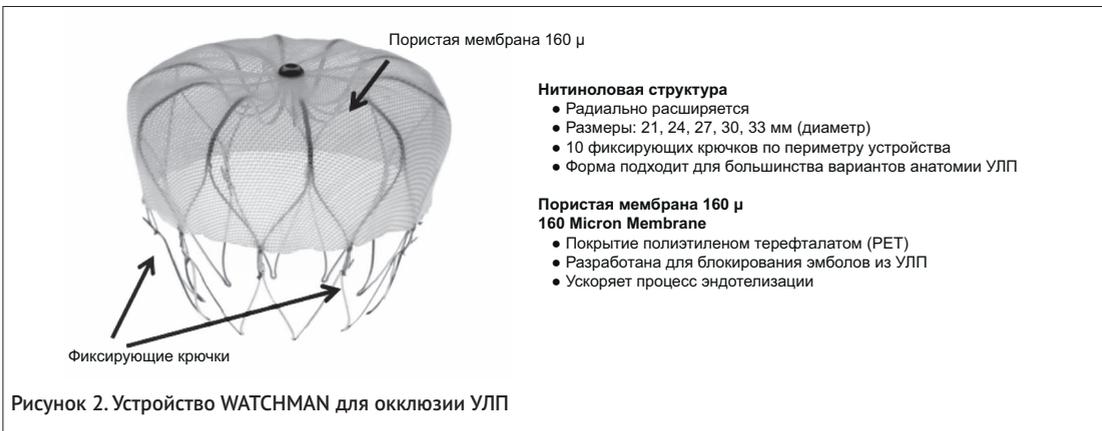


Рисунок 1. Тромбоз ушка ЛАП у больного с ФП (ЧП ЭХО КГ)

дельных клинических случаев или небольших когортных исследований [22]. Известно единственное рандомизированное испытание, включившее 215 больных ИБС с сопутствующей ФП, подвергнутых коронарному шунтированию [23]. Частота ИИ составила 11,6% в течение года после стандартной операции шунтирования и только 2,6% при дополнительной изоляции УЛП (сведения об антикоагулянтном лечении в сравниваемых группах, к сожалению, не представлены). Несмотря на отсутствие убедительной доказательной базы, эксперты ЕКО [3] сочли возможным рекомендовать иссечение либо изоляцию УЛП у больных с ФП, подвергаемых открытой операции на сердце (класс доказанности IIb).

По вполне понятным причинам такое лечение не может быть применено к подавляющему большинству больных с неклапанной ФП. Альтернативой открытой операции, вероятно, может стать эпикардиальное клипирование УЛП, выполняемое при торакокопии. Во всем мире пока проведено всего лишь около 150 торакоскопических процедур [24, 25]. Значительно шире применяются эндоваскулярные вмешательства на УЛП с использованием различных окклюдрующих устройств. В настоящее время доступными для коммерческого использования в Европе являются устройства WATCHMAN (производитель Boston Scientific, США) и Amplatzer Cardiac Plug (производитель St. Jude Medical, США) [3, 26, 27]. Имплантация обоих устройств выполняется путем катетеризации венозной системы с последующим доступом в левое предсердие через межпредсердную перегородку. Существует возможность подбора диаметра того или иного окклюдера в зависимости от формы и размера УЛП, определяемых при чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭХО КГ) и контрастных исследованиях.

На сегодняшний момент наибольший опыт имплантаций накоплен с устройством WATCHMAN. Как показано на *рисунке 2*, это устройство представляет собой саморасширяющийся эластичный проволочный каркас из сплава никеля и титана (нитинол), покрытый пористой мембраной.



В пилотных программах [28–33] был продемонстрирован приемлемый профиль эффективности и безопасности процедуры эндоваскулярной окклюзии УЛП, что послужило основанием для организации в 2005 г. крупного рандомизированного проспективного исследования PROTECT AF [34], в котором устройство WATCHMAN сравнивалось с длительной терапией варфарином. В исследование включались больные с клапанной ФП, имеющие хотя бы один фактор риска развития ИИ по шкале CHADS<sub>2</sub>. Критериями исключения являлись: снижение фракции левого желудочка (< 30%), невозможность терапии варфарином либо показания к его приему, отличные от ФП. Также не включались больные с высоким риском развития атеротромботического ИИ – имеющие подвижные бляшки в аорте и/или симптомное атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы. На этапе скрининга больным выполнялось ЧП ЭХО КГ для исключения специфичных для данного исследования противопоказаний – тромбоза ушка ЛП, аневризмы межпредсердной перегородки и открытого овального окна со сбросом крови слева направо.

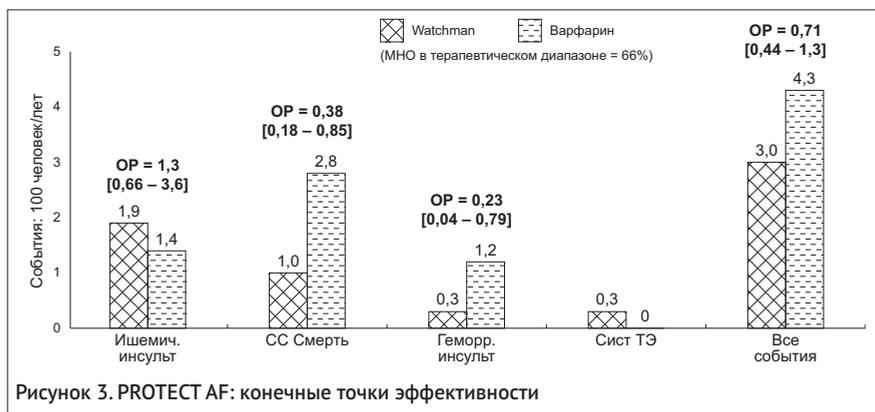
Имплантация устройства WATCHMAN проводилась на фоне внутривенного введения гепарина с переходом на терапию варфарином, прекращавшуюся через 45 дней в случае оптимального позиционирования устройства и отсутствия значимого остаточного кровотока в УЛП при контрольной ЧП ЭХО КГ. После отме-

ны варфарина назначалась двойная антитромбоцитарная терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК) и клопидогрелом на срок до 6 месяцев после вмешательства, по прошествии которого была рекомендована монотерапия АСК в течение неопределенно долгого времени. В контрольной группе больные получали варфарин (МНО 2,0–3,0). Критериями эффективности того или иного лечения были случаи инсульта (ишемического и геморрагического), сосудистой смерти и системных ТЭ, критериями безопасности – случаи крупных кровотечений и осложнений, связанных с имплантацией устройства WATCHMAN (гемоперикард, дислокация, инсульт во время процедуры и др.).

Из 707 больных, включенных в PROTECT AF, 463 человека было рандомизировано для инвазивного лечения (устройство WATCHMAN). Остальные получали стандартную антикоагулянтную терапию. Учитывая имевшиеся критерии исключения, неудивительно, что наиболее тяжелые больные в исследование не вошли. Так, около 30% больных имели всего лишь один балл по шкале CHADS<sub>2</sub>, что свидетельствует об относительно невысоком риске развития инсульта. Данный факт, безусловно, следует учитывать при интерпретации результатов исследования.

В начале 2013 г. были опубликованы данные более чем двухлетнего наблюдения за больными, включенными в PROTECT AF [35].

Как показано на *рисунке 3*, имплантация устройства WATCHMAN оказалась сопоставимой

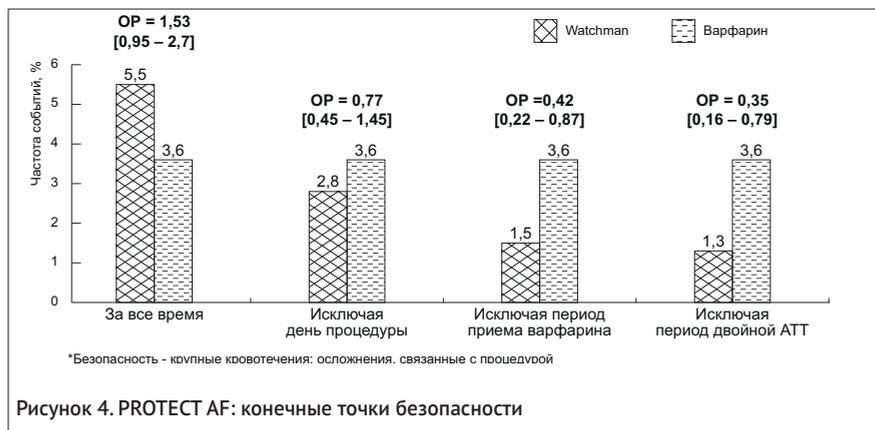


с терапией варфарином в отношении предотвращения ишемических событий – ИИ, сосудистой смерти и системных ТЭ (основные конечные точки эффективности). Явное преимущество окклюзии УЛП было продемонстрировано в отношении развития геморрагического инсульта, что представляется вполне логичным, учитывая прекращение антикоагуляции через полтора месяца после вмешательства у большинства (~90%) пациентов. Следует обратить внимание, что в группе контроля терапия АВК отвечала существующим стандартам качества (см. выше) и целевые значения МНО поддерживались на протяжении 66% всего периода наблюдения.

В целом безопасность инвазивного подхода к лечению несколько уступала терапии варфарином: за все время наблюдения суммарная частота крупных кровотечений и осложнений, связанных с процедурой, составила 5,5% против 3,3% соответственно (рис. 4). При исключении из анализа событий, возникших в день вмешательства (по сути, такой подход предусматривал учет исключительно геморрагических осложнений), подгруппа WATCHMAN, напротив, выглядела предпочтительнее антикоагулянтного лечения. Достоверное снижение риска развития геморрагий у больных, подвергнутых окклюзии УЛП, было зарегистрировано после прекращения приема варфарина (ОР = 0,42) и после отмены двойной антитромбоцитарной терапии (ОР = 0,35).

Учитывая изложенное, крайне актуальным является повышение безопасности самой инвазивной процедуры. В начале 2013 г. был опубликован объединенный анализ осложнений имплантации окклюзирующего устройства, зарегистрированных в исследовании PROTECT AF и регистре CAP [36]. Напомним, что активная фаза исследования PROTECT AF продолжалась с февраля 2005 по июнь 2008 г. По истечении этого срока центры, участвовавшие в исследовании PROTECT AF, продолжили имплантации устройства WATCHMAN в рамках регистра CAP в период с августа 2008 по апрель 2010 г. В обсуждаемый анализ вошло 1 002 больных (542 из исследования PROTECT AF и 460 из регистра CAP), в отношении которых была предпринята попытка инвазивного вмешательства. Наиболее частыми осложнениями, зарегистрированными в программах PROTECT AF и CAP, были: гемоперикард, вызывающий нестабильность гемодинамики (3,8%); тромбоз устройства (4,2%); дислокация Watchman из УЛП ( $\approx$  0,6%), а также инсульт во время процедуры (0,9%), обусловленный воздушной и/или тромботической эмболией.

Накопление опыта оперирующих хирургов оказывало существенное влияние на исходы окклюзии УЛП. Наряду с достоверным уменьшением продолжительности процедуры с 67 до 50 минут отмечено повышение ее успешности и снижение риска развития осложнений. Так, если в начале исследования PROTECT AF



частота развития гемоперикарда составляла 6,3%, а частота всех жизнеугрожающих осложнений – 10,0%, то в регистре CAP указанные события были зарегистрированы только у 2,2% и 3,7% больных соответственно (табл. 1).

Рандомизированное исследование III фазы PREVAIL [37], начатое в августе 2010 г. и включившее на сегодняшний день 407 больных, также направлено в первую очередь на оценку основных показателей безопасности процедуры окклюзии УЛП. Его предварительные результаты, представленные на сайте <http://www.theheart.org> [38], были приурочены к открытию ежегодной сессии Американского Колледжа Кардиологов (март 2013 г.). Прежде всего необходимо отметить, что успешность окклюзии УЛП в исследовании PREVAIL достигла 95,1% (в регистре CAP – 95%). Частота первичной конечной точки, определенной как сумма событий (смерть, ИИ, системные ТЭ, периоперационные осложнения, требующие вмешательства), в первые 7 дней после имплантации устройства WATCHMAN составила 2,2%. Расширенный анализ, учитывавший все сосудистые осложнения за этот период времени, продемонстрировал увеличение частоты комбинированной конечной точки до 4,4%. Аналогичный показатель в регистре CAP составлял 4,1%.

Таким образом, исследование PREVAIL подтвердило данные регистра CAP, касающие-

ся относительной безопасности процедуры окклюзии УЛП устройством WATCHMAN. Естественно, что для исследования III фазы, каким является PREVAIL, очень важными могли бы быть сведения о длительной профилактике ИИ и системных ТЭ, полученные в ходе проспективного наблюдения. Дизайн PREVAIL предполагал рандомизацию в соотношении 2:1 для имплантации окклюдера и стандартного антикоагулянтного лечения. Организаторы PREVAIL учли особенности предшествующих испытаний с устройством WATCHMAN, предусмотрев включение больных с более высоким риском ИИ. Так, около 50% пациентов, включенных в обсуждаемое исследование, были старше 75 лет, 33,8% имели сахарный диабет, 23,4% – сердечную недостаточность, 27,5% ранее переносили ИИ или транзиторную ишемическую атаку, а средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> составил 2,6.

По предварительным данным, частота развития ИИ/ТЭ оказалась неожиданно низкой и не различалась между группами инвазивного и консервативного лечения. Так, в контрольной группе (варфарина) она составила всего лишь 0,7 случаев на 100 пациентов/лет. Для сравнения в исследовании RE-LY данный показатель равнялся 1,7, а в исследовании ROCKET-AF – 2,2. Организаторы исследования PREVAIL объясняют это тем, что подавляющее большинство

Таблица 1.

**Безопасность процедуры имплантации WATCHMAN в исследовании PROTECT AF и в регистре CAP**

	PROTECT AF, n = 542 Февраль 2005 – июнь 2008 г.		Регистр CAP, n = 460 Август 2008 – апрель 2010 г.	P
	начало исследования	завершение исследования		
Продолжительность процедуры, мин	67 ± 36	58 ± 33	50 ± 21	<0,01
Неуспех процедуры,%	11,8%	9,2%	5,0%	0,001
Конечные точки безопасности* в первые 7 дней	10,0%	5,5%	3,7%	<0,01
Гемоперикард в первые 7 дней	6,3%	3,7%	2,2%	0,02
Инсульт, связанный с процедурой	1,1%	0,7%	0	0,04

\* гемоперикард/гампонада; инсульт, связанный с процедурой; тромбоз эмболия с устройства

(около 80%) пациентов не завершили запланированный период 18-месячного проспективного наблюдения. Таким образом, оценивать долгосрочную эффективность устройства WATCHMAN на основании данных PREVAIL было бы преждевременным. Очевидно, это будет возможно после завершения исследования, которое ожидается в декабре 2013 г.

Испытания инвазивных методов профилактики ИИ у больных ФП вызвали активную дискуссию. Так, один из ведущих специалистов в области антикоагулянтного лечения, Stuart Connolly, выступая на конгрессе Европейского кардиологического общества (август 2012 г), высказывался против использования окклюдизирующих устройств [39]. Эксперт справедливо отметил, что УЛП не является единственным источником тромбоемболий, поэтому профилактика ИИ во многих случаях не может ограничиваться его простой механической окклюзией, приводящей к отмене антикоагулянтов. Было также обращено внимание на недостатки исследования PROTECT AF, связанные с включением значительного числа больных низкого риска (1 балл по шкале CHADS<sub>2</sub>), которые часто не требуют агрессивного лечения. Естественно, что указанные недостатки затрудняют экстраполяцию данных PROTECT AF на более тяжелых пациентов, с которыми обычно приходится сталкиваться практическому врачу. Наконец, с точки зрения Dr. Connolly, неприемлемо высокой была частота периоперационных осложнений, в т.ч. в исследовательских центрах с большим опытом имплантаций. Все эти факторы, безусловно, учитывались экспертами FDA и Американской коллегии кардиологов, отложившими принятие решения о возможности использования окклюдизирующих устройств УЛП до получения окончательных результатов текущих клинических исследований (в первую очередь, речь может идти об исследовании PREVAIL).

Альтернативной позиции придерживаются другие эксперты, в частности Gordon Tomaselli (Университет Johns Hopkins, США) [38]. Выполнение механической окклюзии УЛП предлагается больным с высоким риском ин-

сульта, которые не могут принимать антикоагулянты, в первую очередь из-за геморрагических осложнений. По мнению экспертов, подобные показания к имплантации устройства имеются у 5–10% больных с ФП. Одновременно подчеркивается, что существующей в настоящее время доказательной базы явно недостаточно для того, чтобы рекомендовать рутинное использование механических окклюдизирующих устройств при возможности осуществления адекватного антикоагулянтного лечения.

Именно эта точка зрения отражена в обновленных в 2012 г. рекомендациях экспертов Европейского кардиологического общества [3], впервые признавших возможность выполнения эндоваскулярной окклюзии УЛП у больных с ФП и высоким риском инсульта, имеющих противопоказания к длительной терапии пероральными антикоагулянтами (класс доказанности IIb). В заключение отметим, что технологии, связанные с окклюзией УЛП, в т.ч. – устройством WATCHMAN, активно совершенствуются. Ожидается появление нового (более удобного и безопасного для имплантации) поколения устройства. Есть все основания полагать, что накопление дополнительных данных об эффективности и безопасности инвазивного лечения повысит уровень убедительности соответствующих экспертных рекомендаций и откроет новые возможности для дифференцированного выбора метода профилактики ИИ у больных ФП.

## Литература

1. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)//European Heart Journal. 2010. № 31. P. 2369–2429.
2. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation. A Science Advisory for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association//Stroke. 2012. DOI: 10.1161/STR.0b013e318266722a.

3. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association// European Heart Journal. 2012. № 33. P. 2719–2747.
4. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published correction appears//Arch Intern Med. 1994. № 154. P. 2254; Arch Intern Med. 1994. № 154. P. 1449–1457.
5. *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. Feb. 12. № 167 (3). P. 239–245.
6. *Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S.*, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009. № 361. P. 1139–1151.
7. *Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J.*, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011. № 365. P. 883–891.
8. *Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.*, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011. № 365. P. 981–992.
9. *Wallentin L., Yusuf S., Ezekowitz M.D.*, et al. 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. P. 975–983.
10. Oral Anticoagulant Therapy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines//CHEST. 2012. № 141 (2) (Suppl). P. e44S–e88S.
11. *Whitton D.S., Sadowski J.A., Suttie J.W.* Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. Biochemistry. 1978. № 17 (8). P. 1371–1377.
12. *Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Wintzen A.R., van der Meer F.J., Vandenbroucke J.P., Briet E.* Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 1995. № 333 (1). P. 11–17.
13. *Abdelbafi z A.H., Wheeldon N.M.* Results of an open-label, prospective study of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in an outpatient anticoagulation clinic. Clin Ther. 2004. № 26 (9). P. 1470–1478.
14. *Veeger N.J.G.M., Piersma-Wichers M., Tijssen J.G.P., Hillege H.L., van der Meer J.* Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venousthromboembolism//Br J Haematol. 2005. № 128 (4). P. 513–519.
15. *Sudlow M., Thomson R., Thwaites B.*, et al. Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulants in the community//Lancet, 1998. № 352. P. 1167–71.
16. *Brass L.M., Krumholz H.M., Scinto J.M.*, et al. Warfarin use among patients with atrial fibrillation//Stroke, 1997. № 28. P. 2382–2389.
17. *Go A.S., Hylek E.M., Borowsky L.H.*, et al. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study//Ann Intern Med. 1999. № 131. P. 927–934.
18. *Эрлих А.Д., Давыденко М.Н., Маслова Е.С., Салыхова Т.Ю.* Мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий) и антикоагулянтная терапия при ней в московской городской больнице. Однодневный скрининг. [http://www.athero.ru/AF-hosp\\_cross\\_sect-web.htm](http://www.athero.ru/AF-hosp_cross_sect-web.htm).
19. *Witt D.M., Delate T., Garcia D.A.*, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding//Arch Intern Med. 2012. Oct. 22. № 172 (19). P. 1484–1491.
20. *Blacksbear J.L., Odell J.A.* Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation//Ann Thorac Surg. 1996. № 61. P. 755–759.
21. *Атьков О.Ю., Атауллаханова Д.М., Быкова Е.С.* Возможности чреспищеводной эхокар-

- диографии в диагностике тромбоза ушка левого предсердия при мерцательной аритмии//Кардиология. 1999. № 12. Т. 39. С. 58–63.
22. *Dawson A.G., Asopa S., Dunning J.* Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 10. 2010. P. 306–311.
23. *Healey J.S., Crystal E., Lamy A., et al.* Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke//*Am Heart J* 2005. № 150. P. 288–293.
24. *Salzberg S.P., Plass A., Emmert M.Y., et al.* Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results//*J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010. № 139. P. 1269–1274.
25. *Ailawadi G., Gerdisch M.W., Harvey R.L., et al.* Exclusion of the left atrial appendage with a novel device: early results of a multicenter trial//*J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011. № 142. P. 1002–9, 1009, e1.
26. *Alli O., Holmes D.R.* Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prevention *Curr Probl Cardiol* 2012. № 37. P. 405–441.
27. *Nietlispach F., Gloekler S., Khattab A. et al.* Percutaneous left atrial appendage closure//*European Geriatric Medicine* 3. 2012. P. 308–311.
28. *Ostermayer S.H., Reisman M., Kramer P.H.* Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high risk patients with non rheumatic atrial fibrillation: results from the international multicenter feasibility trials//*J Am Card Coll Cardiol.* 2005. № 46. P. 9–14.
29. *Sievert H., Lesh M.D., Trepels T., et al.* Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation – early clinical experience//*Circulation.* 2002. № 105. P. 1887–1889.
30. *Hanna I.R., Kolm P., Martin R., Reisman M., Gray W., Block P.C.* Left atrial structure and function after percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO) six-month echocardiographic follow-up//*J Am Coll Cardiol.* 2004. № 43. P. 1868–1872.
31. *Fountain R.B., Holmes D.R., Chandrasekaran K., et al.* The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial//*Am Heart J.* 2006. № 151. P. 956–961.
32. *Sick P.B., Schuler G., Hauptmann K.E., et al.* Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation//*J Am Coll Cardiol.* 2007. № 49. P. 1490–95.
33. *El-Chami M.F., Grow P., Eilen D., et al.* Clinical outcomes three years after PLAATO implantation//*Catheter Cardiovasc Interv.* 2007. № 69. P. 704–707.
34. *Holmes D.R., Reddy V.Y., Turi Z.G. et al for the PROTECT AF Investigators.* 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. P. 534–542.
35. *Reddy V.Y., Dosbi Sh.K., Sievert H., et al on behalf of the PROTECT AF Investigators.* Percutaneous Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prophylaxis in Patients With Atrial Fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation) Trial//*Circulation.* 2013. № 127. P. 720–729.
36. *Reddy V.Y., Holmes D., Dosbi Sh.K., et al.* Safety of Percutaneous Left Atrial Appendage Closure Results From the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With AF (PROTECT AF) Clinical Trial and the Continued Access Registry//*Circulation.* 2011. № 123. P. 417–424.
37. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01182441>
38. [http://www.theheart.org/article/1515107.do?utm\\_medium=email&utm\\_source=20130404\\_monthly\\_mostPopular&utm\\_campaign=newsletter](http://www.theheart.org/article/1515107.do?utm_medium=email&utm_source=20130404_monthly_mostPopular&utm_campaign=newsletter)
39. <http://www.theheart.org/columns/trials-and-fibrillations-with-dr-john-mandrola/esc-2012-is-left-atrial-appendage-closure-the-therapy-of-choice-of-3.do>