

## Антитромботическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий

Кафедра военно-полевой терапии в БГМУ, 432 ГВКМЦ

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой частой тахиаритмией, встречается у 0,4% населения. Основными сопутствующими заболеваниями этого нарушения ритма, преобладающего в пожилом и старческом возрасте, являются: у 50-60% - артериальная гипертензия (АГ), 20-40% - ишемическая болезнь сердца (ИБС), 10-15% - клапанные пороки сердца. До 25 лет ФП встречается редко. В 30-45% пароксизмальной ФП и в 20-25% персистирующей ФП у пациентов до 60 лет не выявляют очевидной причины ФП (идиопатическая, lone).

При наличии ФП в 2 раза повышается риск смерти, основной причиной которой является эмболический инсульт, развивающийся чаще всего после 60 лет (табл.1).

Таблица 1. Частота изучавшихся неблагоприятных событий и их отдельных компонентов в зависимости от используемого подхода к лечению больных с ФП и пола (в %)

Изучавшиеся события	Мужчины			Женщины		
	контроль за частотой	контроль за ритмом	абсолютные различия	контроль за частотой	контроль за ритмом	абсолютные различия
Любые неблагоприятные события	21,1	17,2	+4,0 (от -4,0 до 11,9)	10,5	32,6	-21,4 (от -32,3 до -10,5)
Смерть от сердечно - сосудистых причин	9,3	4,7	+4,6 (от -0,2 до +9,4)	3,2	10,3	-7,2 (от -13,3 до -1,0)
Сердечная недостаточность	5,0	3,6	+1,4 (от -2,3 до +5,2)	1,1	6,2	-5,1 (от -9,6 до -0,6)
Тромбоэмболические осложнения	7,5	5,9	+1,5 (от -3,2 до +6,2)	2,1	11,3	-9,2 (от -15,5 до -3,1)
Кровотечение	6,2	4,7	+1,5 (от -2,8 до +5,7)	2,1	1,0	+1,1 (от -1,9 до +4,1)
Серьезные побочные эффекты антиаритмических препаратов	1,2	1,8	-0,5 (от -2,8 до +1,7)	-	9,3	-9,3 (от -14,4 до -4,2)
Имплантация электрокардиостимулятора	0,6	1,8	-1,2 (от -3,1 до +0,8)	2,1	5,2	-3,0 (от -7,6 до +1,5)

ФП, как рецидивирующая, так и постоянная, является частой причиной тромбоэмболии, которая в 75% случаев проявляется церебральными катастрофами. По данным ретроспективного популяционного исследования, проведенного в графстве Олмстед (Миннесота), кумулятивная частота

ишемического инсульта (ИИ) в течение 15 лет у больных с изолированной ФП (пациенты в возрасте моложе 60 лет, у которых отсутствовали клинические и эхокардиографические проявления заболеваний сердца и легких) составила 1,3% [30]. Однако если у пациента была АГ с увеличением размеров левого желудочка (ЛЖ) этот риск возрастал до 28% в течение 11 лет [8]. В целом у пациентов с неревматической ФП риск развития инсульта выше в 5,6 раза, чем у людей с синусовым ритмом. При ФП клапанного генеза риск возрастает в 17,6 раза [29]. Около 20-25% всех ИИ обусловлены кардиогенными эмболиями вследствие ФП. Кардиоэмболические инсульты в среднем более инвалидизирующие, чем инсульты другой природы [24]. Обычно эмболы попадают в мозговые сосуды среднего калибра - среднемозговую артерию и крупные ветви вертебро-базилярной системы. Вместе с тем, до 25% ИИ у пациентов с ФП связаны с АГ, цереброваскулярными заболеваниями, другими источниками тромбоэмболии или атероматозом проксимальной аорты [7].

Тромбоэмболия легочной артерии является обычно причиной, а не следствием ФП. Тем не менее, тромбы в правом предсердии находят на аутопсии в 7,5% случаев, а риск легочной тромбоэмболии при наличии ФП значительно возрастает до 8-31% [17].

Важно отметить, что риск тромбоэмболии не зависит от того пароксизмальная форма ФП у пациента или персистирующая. В исследовании STAF ежегодная частота ИИ у больных с пароксизмальной формой и постоянной ФП была сопоставима и составляла 3,2% и 3,3% соответственно [24]. У пациентов, перенесших тромбоэмболии или инсульт (транзиторную ишемическую атаку), частота развития повторного инсульта достигала 10-12% в год [5].

В таблице 2 представлены сведения об относительном риске ИИ при наличии определенных клинических факторов риска по результатам мета-анализа пациентов контрольных групп, не получавших антитромботические средства в 5 рандомизированных исследованиях.

Таблица 2. Факторы риска развития ишемического инсульта и системных эмболий у больных с неревматической ФП

<b>Факторы риска</b>	<b>Относительный риск</b>
Перенесенные инсульт или транзиторная ишемическая атака	2,5
Сахарный диабет	1,7
Артериальная гипертензия	1,6
Сердечная недостаточность	1,4
Пожилой возраст (на каждое десятилетие)	1,4
<i>Результаты мета-анализа 5 рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность нервичной профилактики [6]</i>	

Таким образом, у больных с неревматической ФП самым мощным независимым фактором риска тромбоэмболических осложнений является инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе, которые достоверно ассоциируются с ИИ во всех 5 исследованиях (относительный риск составлял от 1,9 до 3,7).

Помимо тромбоэмболий в анамнезе независимыми факторами риска кардиогенных эмболий у пациентов с неревматической ФП являются: АГ, сердечная недостаточность (СН), пожилой возраст и сахарный диабет (СД) 2 типа. Ассоциация таких факторов риска, как женский пол, гипертироз, гипертрофическая кардиомиопатия, систолическое АД выше 160 мм рт. ст. и дисфункция ЛЖ с ИИ была подтверждена не во всех исследованиях [22].

Помимо клинических, выделяют эхокардиографические (ЭхоКГ) факторы риска. Благодаря техническому усовершенствованию аппаратуры и внедрению в практику чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) метод ЭХОКГ сегодня играет важную роль как в установлении причины ФП (ревматические пороки сердца, гипертрофическая кардиомиопатия), так и позволяет получить дополнительную информацию о риске развития тромбоэмболий [38].

По данным трансторакальной ЭХОКГ о высоком риске тромбоэмболических осложнений свидетельствуют: систолическая дисфункция ЛЖ и механическая дисфункция левого предсердия (ЛП). Однако трансторакальная ЭхоКГ не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью в плане выявления предсердных тромбов, из-за трудностей с визуализацией ушка левого предсердия. Напротив ЧПЭхоКГ обладает высокой чувствительностью и специфичностью в плане диагностики предсердных тромбов [31] и кроме того, позволяет выявить феномен спонтанного эхоконтрастирования в ЛП, оценить пиковую скорость в ушке ЛП, выявить атероматозные бляшки в грудной аорте. Доказано, что назначение антикоагулянтов в таких случаях эффективно снижает риск инсульта у больных с ФП.

Важнейшие клинические и эхокардиографические факторы системных кардиологических эмболий представлены в таблице 3.

Таблица 3. Основные клинические факторы риска системных кардиогенных эмболий у больных с ФП

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ревматические пороки сердца</li> <li>• Возраст более 75 лет</li> <li>• Тромбоэмболии или инфаркт мозга в анамнезе</li> <li>• Артериальная гипертензия</li> <li>• Сахарный диабет II тип</li> <li>• Хроническая сердечная недостаточность</li> </ul>
<p><b>Основные эхокардиографические факторы риска системных кардиогенных эмболий у больных с ФП</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Систолическая дисфункция левого желудочка</li> <li>• Тромбы в полости левого предсердия (включая его ушко)</li> <li>• Пиковая скорость кровотока ушке левого предсердия менее 20 см/с</li> <li>• Увеличение левого предсердия более 45 мм (50 мм)</li> <li>• Феномен спонтанного эхоконтрастирования</li> <li>• Механическая дисфункция левого предсердия</li> <li>• Атеросклероз (атероматоз) грудной аорты</li> </ul>

В настоящее время существует несколько алгоритмов стратификации риска ИИ у больных с ФП, разработанных по результатам проспективных контролируемых

исследований, в которых изучалась эффективность антитромботической терапии. Выделены критерии, позволяющие разделить пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска. Наиболее популярен в настоящее время алгоритм CHADS<sub>2</sub> (С – сердечная недостаточность, Н – артериальная гипертензия, А – возраст, D - сахарный диабет 2 типа, S – ишемический инсульт или ТИА в анамнезе), который предполагает использование бальной системы. Два балла присваивают при наличии инсульта или ТИА в анамнезе, при наличии АГ, СД, СН или возраста старше 75 лет – 1 балл (табл. 4) [18,44].

Предсказательное значение этого алгоритма изучалось у 1733 больных с ревматической ФП в возрасте от 65 до 95 лет, которые не получали варфарин после выписки из стационара.

Таблица 4. Критерии риска ИИ у больных с ФП

Критерии		Индекс
Инсульт или ТИА в анамнезе		2
Возраст старше 75 лет		1
Артериальная гипертензия		1
Сахарный диабет		1
Сердечная недостаточность		1
Больные (n=1733)	Скорректированный риск инсульта, % в год (95 % ДИ)	Индекс CHADS <sub>2</sub>
120	1,9 (1,2-3,0)	0
463	2,8 (2,0-3,8)	1
523	4,0 (3,1-5,1)	2
337	5,9 (4,6-7,3)	3
220	8,5 (6,3-11,1)	4
65	12,5 (8,2-17,5)	5
5	18,2 (10,5-27,4)	6
Скорректированный риск инсульта рассчитывали с помощью многофакторного анализа [18,44].		

Подходы к антитромботическому лечению больных с ФП основанные на оценке риска тромбоэмболических осложнений представлены в таблице 5.

Таблица 5. Антитромботическое лечение больных с ФП, основанное на оценке риска тромбоэмболических осложнений

Особенности больного	Антитромботическое лечение
Моложе 60 лет и нет болезни сердца ("изолированная" ФП)	Аспирин (325 мг/сут) или отсутствие лечения
Моложе 60 лет, есть болезнь сердца, но нет факторов риска	Аспирин (325 мг/сут)
60 лет и старше, нет факторов риска	Аспирин (325 мг/сут)
60 лет и старше + диабет или ИБС	Варфарин (МНО 2-3) ± аспирин 81-162 мг/сут*
75 лет и старше, особенно женщины	Варфарин (МНО около 2)
Факторы риска	
Сердечная недостаточность	Варфарин (МНО 2-3)
ФВ левого желудочка менее 0,35	Варфарин (МНО 2-3)
Тиреотоксикоз	Варфарин (МНО 2-3)
Гипертония	Варфарин (МНО 2-3)
Ревматический митральный стеноз	Варфарин (МНО 2,5-3,5 или выше)
Протез клапанов сердца	Варфарин (МНО 2,5-3,5 или выше)
Артериальные тромбозы в анамнезе	Варфарин (МНО 2,5-3,5 или выше)
Тромб в левом предсердии при повторной ЧП ЭхоКГ	Варфарин (МНО 2,5-3,5 или выше)
<i>Примечание. ФВ – фракция выброса; МНО – международное нормализованное отношение. *Целесообразность следования этой рекомендации неочевидна, она основывается на согласии экспертов.</i>	

Рекомендации ACC/AHA/ESC по антитромботической терапии с целью профилактики тромбозов у больных с ФП в зависимости от факторов риска (ФР) действующие в настоящее время представлены в таблице 6 [3].

Таблица 6. Антитромботическая терапия у больных с ФП (Рекомендации ACC/AHA/ESC 2006)

Категория риска	Рекомендуемая терапия	
Нет факторов риска	аспирин 81-325 мг/сутки	
1 ФР средней значимости	аспирин 81-325 мг/сутки или варфарин (МНО 2.0-3.0, цель - 2.5)*	
1 ФР высокой значимости или ≥ 1 ФР средней значимости	варфарин (МНО 2.0-3.0, цель - 2.5)	
<b>Менее значимые или «слабые» ФР</b>	<b>ФР средней значимости</b>	<b>ФР высокой значимости</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Женский пол</li> <li>• Возраст 65-74 лет</li> <li>• ИБС</li> <li>• Тиреотоксикоз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст ≥ 75 лет</li> <li>• АГ</li> <li>• СН</li> <li>• ФВ ≤ 35%</li> <li>• СД</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ИИ/ТИА/артериальные эмболии в анамнезе</li> <li>• Митральный стеноз</li> <li>• Протезированные клапаны</li> </ul>
<i>* при наличии искусственного клапана сердца целевое МНО превышает 2.5</i>		

Риск тромбозов у больных с трепетанием предсердий (ТП) сегодня изучен недостаточно, хотя считается, что он выше, чем у людей с синусовым ритмом, и ниже, чем у больных с персистирующей или постоянной формой ФП. Хотя в целом риск развития тромботических осложнений при ТП несколько ниже, чем при ФП, его следует оценивать на основании тех же критериев.

#### Профилактика тромботических событий

До 90-х годов прошлого столетия антитромботическую терапию с целью профилактики системных эмболий у пациентов с ФП назначали в основном при наличии ревматических пороков сердца, либо протезированных клапанов сердца [46]. Публикация результатов 24 рандомизированных исследований, в которые были включены более 20 тысяч больных с неревматической ФП, явилась причиной изменения взглядов на роль антитромботической терапии и ознаменовала эру активного назначения антикоагулянтов у данной категории больных.

#### Антагонисты витамина К

Известны две группы антагонистов витамина К (АВК): производные индандиона (финилин) и кумарина. К дериватам кумарина относятся варфарин и аценокумарол. По мнению экспертов, кумариновые производные имеют преимущество перед индандионовыми, в первую очередь, из-за более стабильного и предсказуемого антикоагулянтного ответа и удобного (1 раз в сутки) приема. Кроме того, основная часть доказательной базы эффективности АВК составляют исследования, в которых в качестве антикоагулянта использовался варфарин [1]. Поэтому в большинстве случаев эксперты рекомендуют прием АВК, имеют в виду варфарин. Назначение финилина возможно лишь в ситуации непереносимости производных кумарина. Начало действия АВК наступает через 12-72 часа. Антикоагуляционный эффект реализуется за счет ингибирования эпоксидредуктазы и редуктазы витамина К, что приводит к снижению образования витамин К-зависимых факторов свертывания – протромбина II, VII, IX и X факторов.

Кроме того АВК уменьшают образование в печени белков противосвертывающей системы – протеинов С и S. При этом снижение уровня естественного антикоагулянта – протеина С опережает снижение содержания витамин К - зависимых факторов свертывания крови.

Однако, необходимо обратить внимание на следующее:

- Не следует назначать высокие стартовые дозы варфарина (10 мг и более), которые приводят к быстрому снижению протеина С и могут служить причиной тромботических осложнений на старте терапии.
- Необходимо также помнить, что эффекты АВК в полной мере проявляются примерно через 5 суток и у больных высокого риска на период насыщения АВК необходимо назначать гепарин.

Результаты антикоагуляционной терапии при первичной и вторичной профилактике тромботических осложнений

В 5 крупных рандомизированных исследованиях (AFASAK I, SPAF I, VAATAF, SAFA, SPINAF), проведенных с 1989 по 1992 годы изучен эффект АВК в первичной профилактике тромботических событий у больных с неревматической ФП [9,13,35,39,40,41,43]. Мета-анализ этих исследований показал высокую эффективность АВК в профилактике тромботических

осложнений у больных данной категории [6]. Относительный риск инфаркта мозга на фоне приема варфарина в подобранной дозе по сравнению с плацебо снижался на 68% (4,5% в год в группе плацебо против 1,4% в год в группе приема варфарина). С учетом исследования EAFT, в котором изучали эффективность вторичной профилактики у больных, перенесших инсульт или ТИА [36], суммарный риск снизился на 61% по сравнению с плацебо (рис. 1) [20].

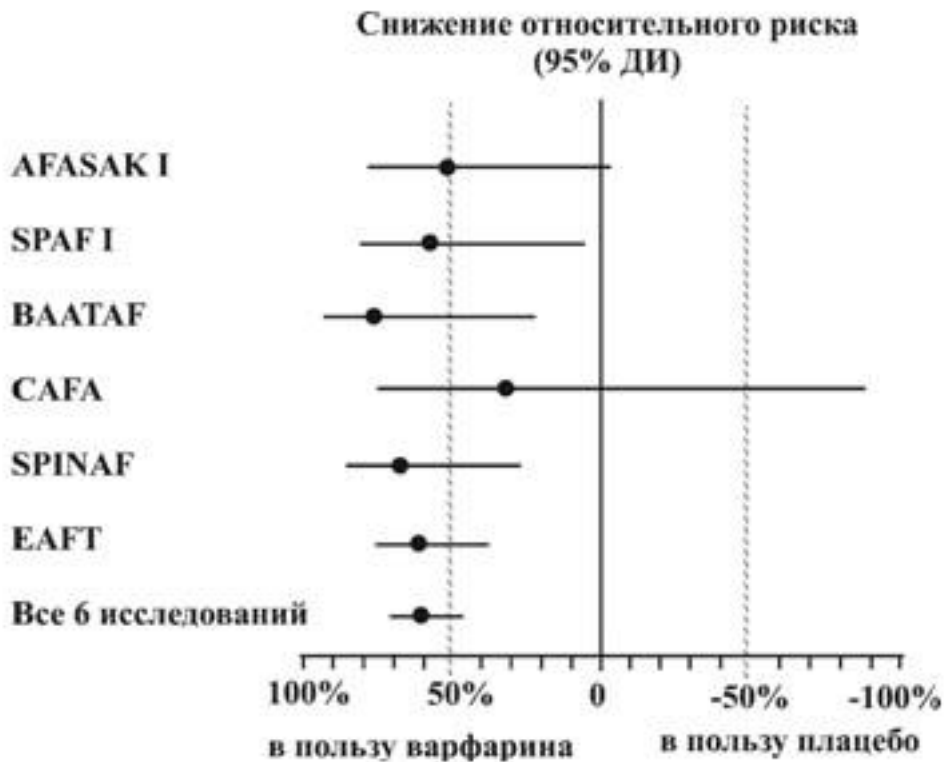


Рис. 1. Антитромботическая терапия в профилактике инфаркта мозга у больных с неревматической ФП. Варфарин в подобранной дозе в сравнении с плацебо. Вероятно, эффективность варфарина в этих исследованиях была даже недооценена, так как большое количество тромбоэмболических событий в группе приема варфарина наступило у пациентов, у которых к моменту тромбоэмболических событий не была достигнута адекватная гипокоагуляция. Риск осложнений при использовании антагонистов витамина К. Анализ результатов опубликованных исследований оставляет ряд вопросов. Так, продолжительность наблюдений в упомянутых исследованиях составляла от 1 до 2 лет (максимально 2,2 года), в то время как в клинической практике антитромботическую терапию у больных с ФП проводят в течение значительно более длительного срока. Средний возраст больных, включенных в исследования, составлял 69 лет. Поэтому остается неясным, можно ли экстраполировать относительно низкую частоту кровотечений на обычную практику, где средний возраст больных с ФП составляет 75 лет. Пациентов тщательно отбирали (из всех исследований исключались больные с высоким риском кровотечений) и наблюдали. Известно, что в повседневной практике антикоагулянтная терапия контролируется менее строго [3]. А именно интенсивность антикоагуляции наряду с возрастом пациентов и являются

основными факторами риска больших геморрагических осложнений [14,16,28,34].

Геморрагические осложнения, особенно внутримозговые кровотечения, на фоне приема АВК вызывают опасения и привели к тому, что в повседневной клинической практике многие пациенты не получают должных доз антикоагулянтов. По данным анализа историй болезни 38 американских клиник терапия варфарином была назначена только у 55% пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений, а 20% не получали ни аспирина ни варфарин [42]. Основной причиной не достижения целевого МНО врачи указывали несоблюдение пациентом рекомендаций и лекарственные взаимодействия. Однако большинство врачей указывало, что целевое МНО должно быть достигнуто на дозе варфарина 2,5-7,5 мг в сутки.

Внимание! Риск кровотечения обусловлен уровнем МНО и состоянием потенциальных источников, а не дозой варфарина [2].

Поэтому оптимальная дозировка, в том числе с учетом возраста пациентов, имеет огромное значение. При выборе интенсивности антикоагуляции необходимо добиться баланса между профилактическим эффектом и риском геморрагических осложнений (рис. 2) [28,34]. Анализируя частоту геморрагических осложнений, в том числе внутримозговых кровотечений, в опубликованных исследованиях, оказалось, что они наступали преимущественно при МНО более 3,0. С другой стороны, при ретроспективном анализе исследований, как по первичной, так и по вторичной профилактике тромбоэмболий при МНО меньше 2,0 антикоагуляционный эффект был недостаточным. Эффективность профилактики ишемического инсульта у больных с ФП, была самая высокая, если МНО составляет 2,0-3,0 [27].

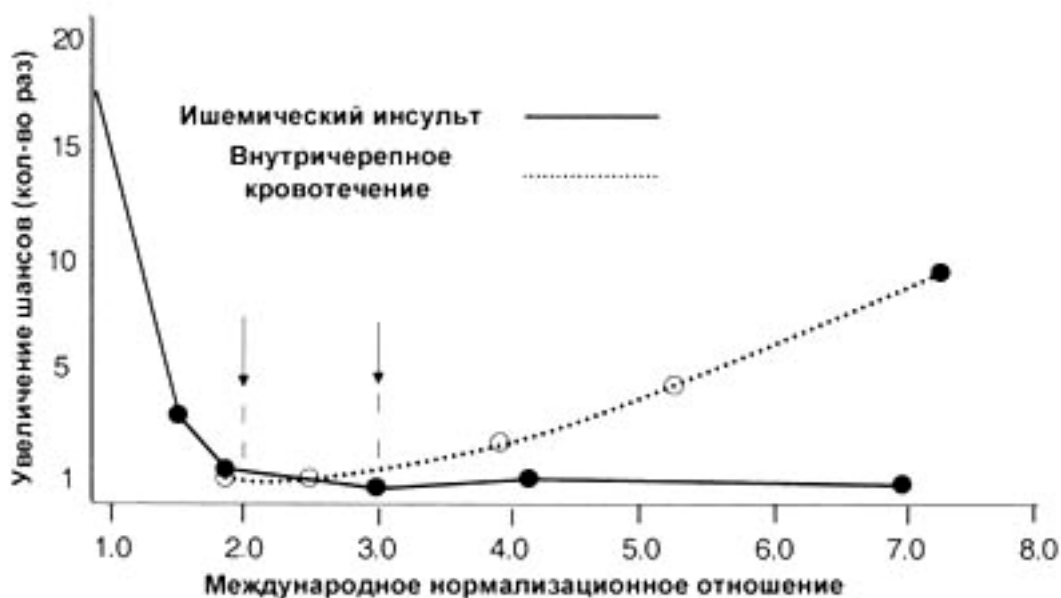


Рис. 2. Скорректированное отношение шансов развития инфаркта мозга и внутримозговых кровотечений в зависимости от интенсивности антикоагуляции. Поэтому действующие рекомендации АСС/АНА [3] при неклапанной ФП рекомендуют поддерживать МНО на уровне 2,0-3,0. У пациентов с



ревматическим поражением клапанного аппарата и после операции по замене клапана рекомендован более высокий уровень МНО.

Ингибиторы агрегации тромбоцитов в профилактике тромботических осложнений у больных с ФП

Антитромботическое действие ацетилсалициловой кислоты (АСК) основано на необратимом ингибировании тромбоцитарной циклоксигеназы, вследствие чего снижается образования тромбоксана А<sub>2</sub>, индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора.

Эффективность в сравнении с варфарином

Проблемы антикоагуляционной терапии АВК (высокий риск кровотечений, необходимость частого лабораторного контроля) приводит к тому, что эта эффективная терапия у многих пациентов не назначается. Это привело к поиску альтернативы варфарину.

Влияние АСК на предотвращение тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП было изучено в ряде исследований как в сравнении с плацебо, так и в сравнении с варфарином. В исследовании AFASAK I (доза 75 мг в день) не было получено достоверного влияния АСК на снижение тромбоэмболических событий, в то время в исследовании SPAF I (доза 325 мг в день) достигнуто снижение тромбоэмболических событий на 44%. В комбинированном анализе обоих исследований [6] получено достоверное снижение риска тромбоэмболических осложнений на фоне приема АСК на 36%, но эффективность при этом была достоверно ниже, чем в группе приема варфарина. Таким образом, АСК характеризуется невысокой эффективностью в профилактике инсульта у больных с ФП (рис. 3) [10,11,12,15,19,25,35,36,40,45]. При мета-анализе 5 рандомизированных исследований было выявлено снижение риска инсульта только на 19% [20].

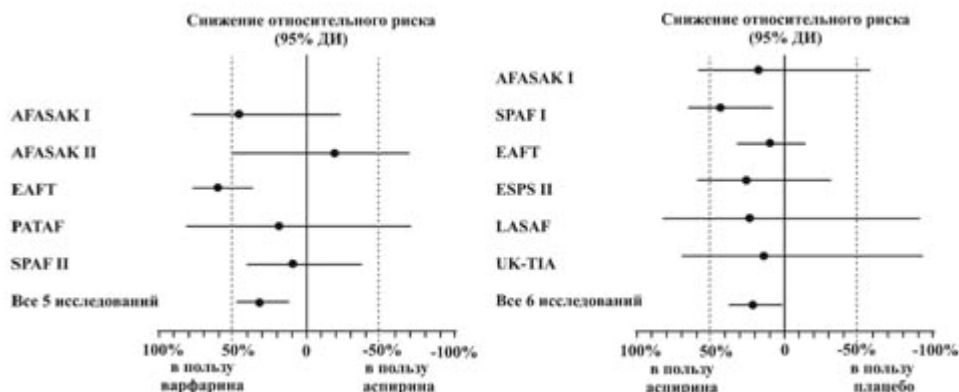


Рис. 3. Антитромботическая терапия в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с неревматической ФП: слева варфарин в сравнении с аспирином, справа аспирин в сравнении с плацебо.

Есть данные, что АСК может оказаться эффективной у больных с ФП в плане профилактики некардиоэмболического инсульта [32]. Как уже упоминалось, кардиоэмболический инсульт в целом приводит к более серьезным последствиям, чем атеротромботический [20]. Следовательно, чем выше риск развития кардиоэмболического инсульта у больного с ФП, тем ниже возможный защитный эффект АСК [23].

Блокаторы агрегации тромбоцитов, такие как клопидогрель, имеют особое значение у больных с ИБС, особенно у тех, которым проводятся чрескожные вмешательства на коронарных артериях. Хотя при этом обычно приходится прерывать терапию АВК или снижать ее интенсивность, чтобы избежать кровотечения в месте пункции артерии, тем не менее, лечение АВК следует возобновить как можно быстрее после процедуры. На время вмешательства можно назначить АСК, однако поддерживающая терапия предполагает применение клопидогреля в дозе 75 мг в сутки и варфарина (МНО 2,0-3,0) в течение 9-12 месяцев. В последующем может быть продолжена монотерапия варфарином.

Эффективность клопидогреля специально не изучалась у пациентов с ФП, которые нуждаются в постоянной антикоагулянтной терапии. Но исследование ACTIVE, по комбинированному применению АСК и клопидогреля, показало более низкую эффективность этой комбинации в сравнении с приемом АВК в плане предотвращения тромбоэмболических осложнений у данной категории больных [4]. Так, что даже комбинированная терапия АСК и клопидогрелем не является сопоставимой альтернативой варфарину.

**АВК в сочетании с блокаторами агрегации тромбоцитов**

Комбинированная терапия АВК и антитромбоцитарными средствами обычно не приводила к снижению риска геморрагических осложнений или дополнительному эффекту по сравнению с монотерапией АВК в подобранных дозах. В исследовании SPAF III оказалось, что комбинация фиксированной дозировки варфарина и ацетилсалициловой кислоты уступает по эффективности управляемой антикоагуляционной терапии варфарином под контролем МНО. Сочетание АСК с более интенсивной антикоагулянтной терапией может способствовать развитию внутричерепных кровотечений, особенно у пожилых больных с ФП [21]. У большинства больных с ФП и стабильной ИБС применение одного варфарина (целевое МНО 2,0-3,0) обеспечивает адекватную профилактику как церебральных, так и коронарных ишемических осложнений.

**Низкомолекулярные гепарины**

Роль низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в рамках хронической профилактики тромбоэмболий снижается, так как они, как правило, мало подходят для длительной терапии.

Применение НМГ вместо нефракционированного гепарина (НФГ), в плане профилактики тромбоэмболий у больных с ФП, основывается преимущественно на экстраполяции результатов исследований, в которых изучалась их эффективность в профилактике венозных тромбозов и легочных эмболий, и небольших исследований-наблюдений [37].

НМГ имеют определенные преимущества перед НФГ по фармакологическим свойствам. Это более длительный период полувыведения, предсказуемые биодоступность (более 90% при подкожном введении) и клиренс (позволяющий назначать эти препараты один или два раза в день), что дает возможность применять в фиксированной дозе, выбранной на основании массы тела, без мониторинга лабораторных показателей [26]. К прочим преимуществам НМГ по отношению к НФГ относят возможность их применения при тяжелой почечной недостаточности и низкий риск развития гепарининдуцированной тромбоцитопении и тромбозов (HIT-Syndrom Typ 2).

Свойства низкомолекулярных гепаринов упрощают антикоагуляционную терапию у пациентов с ФП в острых ситуациях и позволяют сократить длительность госпитализации или вообще избежать пребывания в стационаре (не нужен венозный доступ).

Перспективным подходом является самостоятельное амбулаторное введение НМГ перед плановой кардиоверсией, которое может привести к снижению затрат на лечение [33].

В исследовании АСЕ [37] у 496 пациентов сравнивалась частота возникновения эмболий, смертельных исходов и тяжелых кровотечений в рамках кардиоверсии на фоне эноксапарина с традиционным подходом – гепарин/фенпрокоумон. У 87 % пациентов была проведена кардиоверсия под контролем ЧПЭхоКГ. Оказалось, что НМГ в рамках проведения кардиоверсии как минимум сопоставимы по эффективности с НФГ. Более высокая стоимость препарата по данным расчетов компенсируется снижением длительности нахождения пациента на койке и более низким числом геморрагических осложнений.

#### Литература

1. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Национального общества по атеротромбозу. М., 2009.
2. Кропачева, Е. С. Антагонисты витамина К: как повысить безопасность терапии / Е.С. Кропачева. М., 2007.
3. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J 2001; 22:1852–1923.
4. ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators; Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius 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 randomized controlled trial. Lancet 2006; 367 (9526): 1903–1912.
5. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. Lancet 1996;348:633–638.
6. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published erratum appears in Arch Intern Med 1994; 154:2254]. Arch Intern Med 1994; 154: 1449–1457.
7. Bogousslavsky, J. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry / J. Bogousslavsky [et al.] // Neurology 1990;40:1046–1050.
8. Brand, F. N. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham Study / F. N. Brand [et al.] // JAMA 1985; 254:3449–3453.
9. Connolly, S. J. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study / S. J. Connolly [et al.] // J Am Coll Cardiol 1991;18:349–355.

10. Diener, H. C. European Stroke Prevention Study-2 (ESPS-2). Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke / H. C. Diener [et al.] // *J Neurol Sci* 1996; 143:1–13.
11. European Stroke Prevention Study. ESPS Group. *Stroke* 1990;21:1122–1130.
12. Posada, I. S. Alternate-day dosing of aspirin in atrial fibrillation. LASAF Pilot Study Group / I. S. Posada, V. Barriales // *Am Heart J* 1999;138:137–143.
13. Ezekowitz, M. D. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators / M. D. Ezekowitz [et al.] // [published erratum appears in *N Engl J Med* 1993;328:148]. *N Engl J Med* 1992;327:1406–1412.
14. Fang, M. C. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation / M. C. Fang [et al.] // *Ann Intern Med* 2004; 141: 745–752.
15. Farrell, B. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results / B. Farrell [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044–1054.
16. Fihn, S. D. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics / S. D. Fihn [et al.] // *Ann Intern Med* 1996;124:970–979.
17. Frost, L. Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / L. Frost [et al.] // *Chest* 2008; 133:71S–109S.
18. Gage, B. F. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation / B. F. Gage [et al.] // *JAMA* 2001;285:2864–2870.
19. Gullov, A. L. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation / A. L. Gullov, B. G. Koefoed, P. Petersen // *Arch Intern Med* 1999;159:1322–1328.
20. Hart, R. G. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis / R. G. Hart [et al.] // *Ann Intern Med* 1999;131:492–501.
21. Hart, R. G. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: a meta-analysis and hypothesis / R. G. Hart, O. Benavente, L. A. Pearce // *Cerebrovasc Dis* 1999;9:215–217.
22. Hart, R. G. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF 1-2I clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators / R. G. Hart [et al.] // *Stroke* 1999;30:1223-1229.
23. Hart, R. G. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies / R. G. Hart [et al.] // *Cerebrovasc Dis* 2000;10:39–43.
24. Hart, R. G. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators / R. G. Hart [et al.] // *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183–187.
25. Hellemons, B. S. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomized controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin / B. S. Hellemons [et al.] // *BMJ* 1999;319:958–964.

26. Hirsh, J. Heparin and low-molecularweight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety / J. Hirsh [et al.] // *Chest* 2001;119:64S–94S.
27. Hylek, E. M. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation / E. M. Hylek [et al.] // *N Engl J Med* 2003; 349:1019–26.
28. Hylek, E. M. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin / E. M. Hylek, D. E. Singer // *Ann Intern Med* 1994;120:897–902.
29. Kannel, W. B. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation; the Framingham study / W. B. Kannel [et al.] // *N Engl J Med* 1982;306:1018–1022.
30. Kopecky, S. L. The natural history of lone atrial fibrillation: a population-based study over three decades / S. L. Kopecky [et al.] // *N Engl J Med* 1987;317:669–674.
31. Manning, W. J. Accuracy of transoesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi: a prospective intraoperative study / W. J. Manning [et al.] // *Ann Intern Med* 1995;123: 817–822.
32. Miller, V. T. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators / V. T. Miller [et al.] // *Neurology* 1993;43:32–36.
33. Murray, R. D. Potential clinical efficacy and cost benefit of a transesophageal echocardiography-guided low-molecular-weight heparin (enoxaparin) approach to antithrombotic therapy in patients undergoing immediate cardioversion from atrial fibrillation / R. D. Murray [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:200–208.
34. Ode'n, A. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal / A. Ode'n, M. Fahle'n, R. G. Hart // *Thromb Res* 2006; 117:493–499.
35. Petersen, P. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study / P. Petersen [et al.] // *Lancet* 1989;1:175–179.
36. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342:1255–1262.
37. Stellbrink, C. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial / C. Stellbrink [et al.] // *Circulation* 2004; 109: 997–1003.
38. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation, II: echocardiographic features of patient at risk. *Ann Intern Med* 1992;116:6–12.
39. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687–691.
40. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 1996;348:633–638.
41. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;84:527–539.

42. Tapson, V. F. Antithrombotic therapy practices in US hospitals in an era of practice guidelines / V. F. Tapson [et al.] // Arch Intern Med 2005; 165(13):1458–1464.
43. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med 1990; 323: 1505–1511.
44. van Walraven, W. C. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin / W. C. van Walraven [et al.] // Arch Intern Med 2003; 163:936–943.
45. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. Lancet 1994;343:687–91.
46. Diener, H. C. European Stroke Prevention Study-2 (ESPS-2). Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke / H. C. Diener [et al.] // J Neurol Sci 1996;143:1–13.
47. Wolf, P. A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study / P. A. Wolf, R. D. Abbott, W. B. Kannel // Stroke 1991; 22:983–988.