

Риск развития тромбоэмболических осложнений у больных с мерцательной аритмией и применение антикоагулянтов и антиагрегантов для профилактики инсульта

А.Н. Пархоменко,

член рабочей группы от Европейского общества кардиологов по подготовке совместных с Американским колледжем кардиологов и Американской ассоциацией сердца Рекомендаций по лечению мерцательной аритмии

Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, г. Киев

Фибрилляция предсердий, мерцание предсердий или мерцательная аритмия (МА) является одним из наиболее распространенных (встречается у 2-4% населения старше 60 лет) нарушений ритма сердца (НРС), требующих терапевтических вмешательств [1, 2]. И не только тех, которые позволяют успешно восстановить и удерживать синусовый ритм или замедлить частоту сокращений сердца при хронической форме МА, но и тех, которые предупреждают риск развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) – инсульта и периферической эмболизации. Как известно, риск развития ТЭО при клапанных поражениях сердца наибольший, поэтому длительное время считалось обязательным проведение антикоагулянтной терапии именно при данном виде постоянной формы МА [3, 4, 5]. Больные же без клапанных поражений сердца, в возрасте до 60 лет и с наличием МА ранее не являлись предметом для изучения риска тромботических осложнений ввиду достаточно редкой встречаемости последних [6]. Действительно, при ревматическом поражении сердца и наличии МА годовая частота развития инсульта составляет 17%, тогда как при его отсутствии – только 4-5% [2]. Вместе с тем при хронической форме МА у лиц без поражения клапанов сердца риск инсульта и эмболий в 6 раз выше, чем у больных с синусовым ритмом [7]. По данным J.L. Halperin с соавт. 15-20% случаев развития ишемического инсульта обусловлено присутствием у больных МА [8]. При этом исследователи полагают, что около 25% инсультов, обусловленных наличием МА, возникают не вследствие тромботических образований в левом предсердии, а вызваны поражением интракраниальных сосудов или других сосудистых областей, включая атероматозное поражение проксимальных отделов аорты [9].

Интересно отметить, что частота возникновения ишемического инсульта на фоне приема аспирина в течение года наблюдения у больных с рецидивами пароксизмов МА аналогична таковой у больных с постоянной формой МА – соответственно у 3,2% и 3,3% больных [10]. Если же больные уже перенесли инсульт или

преходящее нарушение мозгового кровообращения, то риск повторных мозговых осложнений, несмотря на прием аспирина, в течение года возрастает до 10-12% [11, 12]. Действительный же риск церебральных эмболий на самом деле гораздо выше, поскольку не учитываются случаи бессимптомных инфарктов головного мозга [13]. Такие случаи в клинической практике позволяет выявлять метод ядерно-магнитного исследования мозга или его компьютерного сканирования, когда у больного отсутствует неврологическая симптоматика и регистрируются признаки прогрессирующих расстройств мыслительной деятельности [14]. Исследование указанных расстройств лишь в последнее время стало объектом пристального внимания ученых, объективизация которых сможет помочь в диагностике микрососудистых поражений головного мозга у больных с высоким риском возникновения ТЭО.

Важную роль в развитии ишемического инсульта также играет сопутствующая патология (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет) и пожилой возраст. Так, около 50% инсультов у больных с МА регистрируется в возрасте свыше 75 лет и преимущественно у женщин [2, 15]. По мнению некоторых ученых, сам факт наличия МА не имеет прогностического значения для оценки риска развития осложнений, поскольку не является ведущим фактором, а лишь свидетельствует о наличии сопутствующей патологии, приводящей к резкому повышению прокоагулянтной активности крови и возникновению инсульта [16].

Патофизиология тромбоэмболизации при мерцательной аритмии

Механизм, приводящий к формированию повышенного риска развития тромбоэмболических осложнений, имеет комплексный характер и до конца не ясен. Ведущим фактором при МА является нарушение кровотока в ушке левого предсердия и образование в нем тромбов [3, 4, 17]. Однако внутрисосудистое тромбообразо-

вание может встречаться и в других сосудистых бассейнах вследствие нарушений функции эндотелия или свойств крови. Сегодня же среди основных факторов внутрисердечного тромбообразования рассматривают [18]: нарушение свойств эндокарда, утрату активного сокращения предсердий, увеличение полостей сердца, дисфункцию левого желудочка.

Эндотелий эндокарда является структурным и метаболическим барьером между кровью и тромбогенной тканью субэндокарда. Структурно и функционально интактный эндокард не вызывает активации каскада свертывания крови и не стимулирует адгезию тромбоцитов и других клеточных элементов крови. Биологическая способность эндотелия поддерживать высокий антитромбогенный потенциал в значительной мере зависит от клеточной морфологии эндокарда. Нарушение параметров кровотока с возрастанием турбулентности потока способно модифицировать структуру (появление дезориентации клеток) и функцию эндотелия [19], что сопровождается снижением или утратой эндотелием своих антитромбогенных свойств.

Вызываемое МА беспорядочное сокращение предсердий способно играть самостоятельную роль в дезорганизации структурно-функционального состояния эндокарда. И хотя МА в большинстве случаев, с которыми приходится сталкиваться врачам, связана с органическим поражением сердца и возможным изменением при этом свойств эндотелия, наличие дезорганизации сокращений сердца играет самостоятельную роль в повышении риска тромбоэмболических осложнений. Так, у больных с умеренной митральной регургитацией и наличием МА частота их развития мало зависит от размера левого предсердия и регистрируется в 2-3 раза выше, чем у аналогичной категории больных с той же степенью регургитации, но синусовым ритмом [19].

Расширение одной или нескольких камер сердца и дисфункция левого желудочка также обуславливают повышение риска развития тромбозов и эмболий. При индукции пароксизма МА во время электрофизиологического исследования было обнаружено существенное (до 80% от исходного) повышение давления в предсердиях [20], что у больных с хроническим мерцанием сопровождается увеличением размеров полостей. Такое увеличение объема предсердий и/или давления наполнения вызывает повышение напряжения их стенок и ведет к эндотелиальной дисфункции [21], что вместе с замедлением кровотока приводит к продукции тромбина и активации тромбообразования. Кроме того, при дисфункции левого желудочка, митральной регургитации нарушаются процессы сокращения/расслабления и в левом предсердии, способствующие дальнейшему ухудшению кровотока в ушке предсердия и нарастанию тромботических отложений и увеличению риска ТЭО [22]. Несомненно важным для активации локального тромбообразования является и временной фактор. Исследования, проведенные с использованием чреспищеводной эхокардиографии, позволили обнаружить формирование тромбов в левом предсердии достаточно рано после развития МА – менее чем через 48 часов [23].

По-видимому, отмеченные выше сдвиги связаны не только с изменением структурно-функциональных характеристик эндотелия эндокарда, но и с определенными изменениями нейрогуморального фона, вызывающего перестройку метаболической активности эндотелия других сосудистых областей и приводящего к повышению прокоагулянтной активности крови на фоне снижения фибринолитического резерва. Рядом исследователей изучено состояние свертывания крови при МА, что может иметь значение для оценки риска развития тромбоэмболий. Так, у больных с хронической МА было продемонстрировано повышение в крови уровня тромбин-антитромбинового комплекса, фрагментов протромбина F1+2 (маркеры активности тромбина), особенно при сочетании МА со стенозом митрального отверстия [24, 25]. У больных с развившимся инсультом на фоне МА, по сравнению с больными с инсультом и синусовым ритмом, регистрировали повышение в крови концентрации фактора фон Виллебранда, фактора VIII, фибриногена, β -тромбоглобулина, D-димера, тромбоцитарного фактора 4, что свидетельствовало об активации тромбоцитов, свертывающего потенциала крови [26, 27], протекающих на фоне снижения фибринолитической активности крови вследствие повышения концентрации ингибитора тканевого активатора плазминогена [28]. При этом авторами было отмечено, что угнетение фибринолиза было выражено в равной степени как у больных с наличием митрального стеноза ревматической этиологии, так и без него. Повышение уровня липопротеина (а) было отмечено у больных с хронической МА и наличием тромбов в левом предсердии, выявляемых при помощи чреспищеводной эхокардиографии [29]. Проведенное исследование позволило выявить новый независимый предиктор обнаружения тромбообразования в левом предсердии при хронической МА. Пороговое значение липопротеина (а) свыше 30 мг/дл коррелировало со снижением скорости кровотока в ушке левого предсердия менее 25 см/с и наличием тромба.

Вместе с тем влияние на свертывающий потенциал крови и риск ТЭО не только патологии, на фоне которой разворачивается симптомокомплекс МА, но и самой формы МА, несомненно. В отличие от практиковавшегося ранее деления МА по длительности сохранения нарушения ритма сердца на постоянную (хроническую) и пароксизмальную, сегодня МА разделяется на новой основе – по функциональному принципу и объективизации проводимой терапии. Под «пароксизмальной» формой понимают спонтанные пароксизмы МА, которые заканчиваются самостоятельно и не требуют введения медикаментов (обычно в пределах 24 часов, иногда до 7 суток). «Персистирующая» форма МА уже нуждается во введении медикаментов для ее купирования или осуществления электроимпульсной терапии (при этом длительность аритмии свыше 7 суток, но может превышать и 1 год). В случае развития повторного эпизода МА при обеих описанных выше формах говорят о наличии «рецидивирующей» МА. Так называемая «постоянная» форма МА выставляется лишь в том случае, если медикаментозные и электрические

методы лечения для восстановления и удержания синусового ритма были неэффективны или противопоказаны [30]. Изучение состояния свертывающей системы у больных с приведенными формами МА и реакции на восстановление синусового ритма показало различия между группами в выраженности протромботического статуса [31]. При постоянной МА у больных было обнаружено повышение фактора фон Виллебранда (дисфункция эндотелия), Р-селектина (активация тромбоцитов) и фибриногена в крови, а при пароксизмальной – только фактора Виллебранда и фибриногена. Неожиданным в данном исследовании явился факт отсутствия достоверных изменений маркеров гиперкоагуляции на протяжении 3 месяцев после восстановления синусового ритма и функции предсердий в условиях использования варфарина или аспирина. Феномен длительного повышения гиперкоагуляционного потенциала, по мнению авторов, может свидетельствовать о наличии генерализованного сосудистого нарушения при артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца, но не вследствие наличия МА как таковой. При этом известно, что развитие ТЭО после восстановления синусового ритма может быть связано со стазом крови в предсердиях (включая ушки) вследствие механической дисфункции миокарда, даже при отсутствии исходного тромбообразования [22, 32]. Именно этот факт является основанием для профилактического использования антикоагулянтов в период после восстановления синусового ритма.

Следует помнить, что в развитии ТЭО при МА несомненна роль активации тромбоцитарного звена гемостаза. Большое значение в патогенезе тромбогенеза имеет одно из первых звеньев процесса свертывания крови – взаимодействие активированных тромбоцитов с эндотелием. Поэтому будет целесообразным кратко рассмотреть нарушения функции тромбоцитов при МА различного происхождения. Наиболее тромбогенным состоянием при МА является, как известно, наличие клапанного порока сердца (митрального стеноза) ревматического генеза. Риск развития ТЭО при этом состоянии увеличивается в 17 раз по сравнению со здоровой популяцией [33] и в 3–7 раз по сравнению с больными, у которых митральный стеноз регистрировался на фоне синусового ритма [34]. Естественно, что у подобных больных наблюдается не только активация тромбоцитов, но и их повышенное разрушение с обнаружением в кровотоке свободных фрагментов мембранных гликопротеинов Ib [35]. На выраженность активации тромбоцитов влияет степень стеноза митрального кольца, которая также определяет и вероятность обнаружения тромбообразования в левом предсердии – спонтанного эхо-контраста по данным чреспищеводной эхокардиографии [36]. Наличие митральной регургитации имеет меньшее значение для активации тромбоцитов, а ее регистрация при ревматическом поражении миокарда, по данным ряда авторов, может парадоксально способствовать снижению риска ТЭО [37].

При МА неревматического происхождения активация тромбоцитов также имеет место и не зависит от частоты сокращений сердца [38]. Поэтому исследова-

Таблица 1

Факторы риска развития ишемического инсульта и эмболических осложнений у больных с МА неклапанного происхождения (по данным [7])

Факторы риска	Относительный риск
Перенесенный ранее инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения	2,5
Сопутствующая артериальная гипертензия	1,6
Наличие сердечной недостаточности	1,4
Пожилой возраст	1,4
Сопутствующий сахарный диабет	1,7
Наличие ишемической болезни сердца	1,5

тели полагают, что замедляющая ритм сердца терапия при МА не снижает риск ТЭО, и эти больные нуждаются в проведении антитромботических вмешательств. Уже доказано, что на активацию тромбоцитов, как и частоту обнаружения внутрисердечного тромба, влияет снижение скорости тока крови в ушке предсердия. Вместе с тем, соответствует ли степень активации тромбоцитов и параметров свертывания в периферической венозной крови при МА формированию тромботических масс в левом предсердии и, соответственно, риску ТЭО, пока не ясно.

Выделение больных с риском развития инсульта и периферических эмболий

Оценка риска ТЭО при МА является достаточно сложным вопросом, и решение о начале антикоагулянтной терапии зачастую остается дилеммой для клиницистов. Несмотря на наличие достаточного количества рекомендаций различного уровня, общее мнение экспертов в этой области сводится к осуществлению индивидуального подхода с оценкой не только факторов риска развития ТЭО, но и риска крупных кровотечений.

Основываясь на данных эпидемиологических исследований при МА, можно выделить несколько прогностически значимых факторов (табл. 1). К ним относятся перенесенные ранее инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения, наличие сердечной недостаточности, артериальной гипертензии (систолическое давление свыше 160 мм рт. ст.), сахарного диабета, женский пол, возраст старше 60 лет [30]. При этом следует помнить, что у больных в возрасте свыше 75 лет при использовании антикоагулянтов увеличивается частота развития кровотечений, такие больные плохо контролируют адекватность антикоагулянтной терапии (удержание международного нормализованного индекса (МНИ) в пределах 2,0–3,0), мало подвержены идеологии длительной терапии. Несмотря на то, что частота инсультов у этой категории больных высокая, принятие решения о назначении пероральных антикоагулянтов должно быть тщательно взвешено с учетом индивидуальных особенностей пациента и его индивидуального риска.

Таблица 2

Опубликованные схемы выделения больных с МА неклапанного происхождения и риском развития ТЭО для осуществления первичной профилактики (приводится по V. Fuster и соавт., 2001)

Источник	Высокий	Промежуточный	Низкий
Atrial Fibrillation Investigators (2000)	Возраст старше 65 лет Гипертензия ИБС Сахарный диабет		Возраст меньше 65 лет Нет других факторов риска
American College of chest Physicians (1998)	Возраст старше 75 лет Гипертензия Дисфункция левого желудочка Более 1 фактора риска промежуточного	Возраст 65–75 лет Сахарный диабет ИБС Тиреотоксикоз	Возраст меньше 65 лет Нет других факторов риска
Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (1998)	Женщины старше 75 лет Систолическое АД свыше 160 мм рт. ст.	Гипертензия Нет факторов высокого риска	Возраст меньше 65 лет Нет других факторов риска

В связи с тем, что многие клинические признаки риска возникновения ТЭО при МА имеют низкую чувствительность и специфичность, зачастую необходимо дополнительное изучение инструментальных характеристик. Использование трансторакальной эхокардиографии позволяет оценить функцию левого желудочка, размеры левого предсердия. Для регистрации сниженной скорости кровотока в ушке предсердия (менее 20 см/с), тромбов в левом предсердии и/или его ушке может использоваться только метод чреспищеводной эхокардиографии, являющийся на сегодняшний день стандартом для оценки риска ТЭО при МА [39, 40]. В тщательно проведенных исследованиях авторы убедительно доказывают диагностические и прогностические преимущества чреспищеводного исследования перед традиционной локацией сердца. Учитывая тот факт, что в нашей стране данный метод пока еще не получил широкого распространения, таким современным подходом в оценке риска ТЭО могут пользоваться лишь отдельные клиники. В реальной же клинической практике более применимы общедоступные критерии, полученные в результате анализа крупных многоцентровых исследований (табл. 2).

В результате клинического анализа различных прогностических маркеров врач должен осуществить *терапевтическую интерпретацию* полученных данных. С практической точки зрения не вызывает сомнения тот факт, что при длительно протекающей хронической (персистентной или перманентной) форме МА частота ишемического инсульта выше. Но каков риск при наличии у больного трепетания предсердий? Можно ожидать, что при сочетании трепетания с МА он будет близок к риску при МА, а при самостоятельном протекании – ниже, чем при МА. К сожалению, при трепетании предсердий не проводилось такого числа исследований, как при МА. Однако в отдельных работах было показано, что у не получавших антикоагулянты больных частота ТЭО составляет 6–7% [41, 42]. Причем это не зависело от того, что у больных был восстановлен синусовый ритм или сохранялась аритмия [42]. В одном из последних исследований по 8-летнему наблюдению за 749 988 больными пожилого возраста (17 413 больных с трепетанием предсердий и 337 428 больных с МА) показано, что относительный риск развития ин-

сульта у этих больных по сравнению с контролем составил 1,4 для трепетания предсердий и 1,6 для МА. Однако следует помнить, что хроническая форма трепетания предсердий длительно не существует и со временем, как правило, переходит в МА. Поэтому критерии отбора больных с риском развития ТЭО такие же, как и при МА. Это же касается и назначения антикоагулянтов перед восстановлением синусового ритма, поскольку возможно образование тромба в предсердии на фоне синдрома «оглушения» миокарда (преходящее снижение сократимости) после успешной кардиоверсии [43, 44, 45].

Антитромботическая терапия для профилактики инсульта

При оценке эффективности любой терапии, направленной не только на стабилизацию состояния больных, но преимущественно на предупреждение возможных отдаленных осложнений заболевания необходимо учитывать ряд факторов, которые будут способствовать получению достоверного результата. К ним относится необходимость обязательного контроля за достоверностью приема больным изучаемого препарата, контроля за адекватностью индивидуального дозирования лекарства (особенно важно для антикоагулянтной терапии), наличие препарата сравнения (или плацебо-контроля), сопоставимость исходных данных в обеих изучаемых группах, случайный характер выбора и назначения больному изучаемого средства и т.д. Такие методические подходы реализуются при проведении многоцентровых исследований с большим числом больных, организация которых соответствует международным стандартам качества лечения GCP. Поэтому очевидно, что для обсуждения вопросов оценки эффективности профилактических вмешательств при МА необходимо отталкиваться не от результатов небольших локальных исследований (даже идеально выполненных), а от результатов анализа мега-исследований и мета-анализа подобных исследований. Именно на этом базируется доказательная медицина или медицина, основанная на доказательствах.

Способность *непрямых антикоагулянтов* снижать высокий риск развития ТЭО при МА у больных с ревма-

Таблиця 3

Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования по оценке эффективности варфарина у больных с МА неклапанного происхождения

Исследование	Тип профилактики	Количество больных	Целевой уровень МНИ	Снижение относительного риска (95% ДИ)	Абсолютное снижение риска в год
AFASAK	Первичная	671	2,8-4,2	54%	2,6%
SPAF	Первичная	421	ПТИ*	60%	4,7%
BAATAF	Первичная	420	ПТИ*	78%	2,4%
CAFA	Первичная	378	2,0-3,0	33%	1,2%
SPINAF	Первичная	571	ПТИ*	70%	3,3%
EAFT	Вторичная	439	2,5-4,0	68%	8,4%
Все исследования		2900		62% (48%–72%)	

Примечание. * – оценка осуществлялась по данным протромбинового индекса (ПТИ); AFASAK – Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulation Study; SPAF – Stroke Prevention in Atrial Fibrillation; BAATAF – Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation; CAFA – Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study; SPINAF – Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation; EAFT – European Atrial Fibrillation Trial.

тическим поражением клапанов сердца или наличием искусственных клапанов была показана давно и с тех пор никем не оспаривалась [3, 4, 46, 47, 48]. Изучение же эффективности профилактической терапии (как первичной, так и вторичной) при неревматической этиологии МА стало возможным при проведении больших рандомизированных проспективных исследований в конце 80-х – начале 90-х годов прошлого века. Следует отметить, что 4 из 6 плацебо-контролируемых испытаний с применением непрямого антикоагулянта варфарина были досрочно прекращены, так как частота неблагоприятных исходов в контрольной группе была явно выше. В этих 6 исследованиях по первичной и вторичной профилактике инсульта (AFASAK, SPAF, BAATAF, CAFA, SPINAF, EAFT) участвовали 2900 больных (табл. 3). Средний возраст – 69 лет (старше 75 лет – около 20%), 29% составили женщины, 45% страдали артериальной гипертензией, 20% ранее перенесли инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения. Рекомендуемые величины международного нормализованного индекса (МНИ) при использовании варфарина колебались в широких пределах – от 1,5 до 4,5, хотя фактические достигнуты были в пределах от 2,0 до 2,9. Средняя продолжительность наблюдения варьировала от 1,2 до 2,3 года (в среднем 1,6 года на каждого участника). В контрольной группе частота развития инсультов составила 4,6% в год при первичной профилактике и 12,3% в год при вторичной. Мета-анализ этих исследований показал, что прием варфарина в индивидуально подобранных дозах снижает относительный риск развития инсульта (ишемического и геморрагического) на 61% по сравнению с плацебо. Снижение частоты инсульта при первичной и вторичной профилактике было сходным (соответственно 59 и 68%). При включении в анализ только данных о развитии ишемического инсульта установлено, что прием варфарина снижает его риск на 62% (табл. 3). При приеме варфарина частота развития инсультов как приводящих, так и не приводящих к инвалидности, снижалась в одинаковой степени (соответственно на 59 и 61%). Для снижения риска развития кровотечений все больные очень тщательно отбирались и контролиро-

вались (по величинам МНИ), особенно лица в возрасте свыше 69 лет. При этом частота развития внутримозговых кровотечений в обеих исследуемых группах достоверно не различалась и составила у принимавших антикоагулянты 0,3% в год и 0,1% в группе контроля. Прием варфарина позволил также снизить общую смертность на 26% [49].

При выборе целевого уровня удержания МНИ при проведении терапии варфарином следует стремиться к достижению баланса между профилактикой ТЭО (включая инсульт) и предупреждением геморрагических осложнений. То есть, следует достигать минимального эффективного уровня антикоагуляции, при котором регистрируется минимальное число интракраниальных геморрагий, особенно у пожилых больных. На более эффективном уровне МНИ для профилактики инсульта эксперты Американского колледжа кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов [30] считают 2,0–3,0, тогда как более низкие уровни МНИ могут быть недостаточно эффективными. Целевые же значения МНИ могут быть достигнуты у большинства больных. Эксперты полагают, что у больных с МА без наличия искусственных клапанов терапия варфарином может быть прервана на 1 неделю (для проведения процедур, сопряженных с риском кровотечений), а у больных с высоким риском ТЭО или при необходимости более длительного прерывания терапии варфарином следует использовать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин.

При проведении терапии варфарином следует помнить, что у пожилых больных, несмотря на успешное начало лечения в адекватных дозах, в течение года наблюдения отмечается до 38% случаев прекращения приема препарата [50]. Такая невысокая приверженность терапии непрямыми антикоагулянтами наблюдается не только у больных преклонного возраста. Другой проблемой является адекватный контроль за эффективностью используемого варфарина. Широко распространенное в лабораториях нашей страны определение протромбинового индекса не может быть использовано для качественного контроля антикоагулянтной эффективности варфарина при МА. Это обуслов-

Таблица 4

Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования по изучению эффективности аспирина у больных с МА неклапанного происхождения

Исследование	Тип профилактики	Количество больных	Доза аспирина	Снижение относительного риска (95% ДИ)	Абсолютное снижение риска в год
AFASAK	Первичная	672	75 мг/сут	17%	0,9%
SPAF	Первичная	1120	320 мг/сут	44%	2,5%
EAFT	Вторичная	782	300 мг/сут	11%	1,9%
ESPS II	Вторичная	211	50 мг/сут	29%	6,9%
LASAF	Первичная	195	125 мг/сут	17%	0,5%
		181	125 мг ч/з день	67%	1,6%
UK-TIA	Вторичная	2836	300 мг/сут	17%	0,9%
			1200 мг/сут	14%	0,7%
Все исследования		31 19		22% (2%-38%)	

Примечание. ESPS II – European Stroke Prevention Study II; LASAF – Low-dose Aspirin, Stroke and Atrial Fibrillation Pilot Study; UK-TIA – United Kingdom TIA Study.

лено тем, что в подавляющем большинстве лабораторий используют несертифицированный (нестандартный) тромбопластин, что создает большие колебания получаемых результатов лабораторного исследования и не позволяет судить о достижении необходимого уровня антикоагуляции, доказанного в клинических исследованиях (МНИ в пределах 2,0–3,0). Для расчета МНИ необходимо использовать стандартизованный тромбопластин, имеющий так называемый международный индекс чувствительности (указывается производителем). Последний необходим для получения МНИ путем возведения полученного при использовании стандартизованного тромбопластина протромбинового индекса в его степень. Таким образом, для суждения о достижении целевого уровня снижения свертываемости крови и отсутствии передозировки варфарина необходим переход лабораторий на определение нового для нашей страны показателя.

Сравнение эффективности *антитромбоцитарных средств* (в качестве изучаемого препарата в 90% случаев применялся аспирин) с плацебо-контролем осуществлялось в 6 исследованиях (AFASAK, SPAF I, EAFT, ESPS, LASAF, UK-TIA), в 5 из них использовался двойной слепой метод. Аспирин назначался в достаточно широких дозировках – от 50 мг в сутки (25 мг дважды) до 1300 мг в сутки. Средний возраст больных – 70 лет, женщины составляли 38%, 46% пациентов страдали артериальной гипертензией, 40% – ранее перенесли инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения. Наблюдение продолжалось от 1,2 года до 4 лет (в среднем 1,5 года для каждого участника). Только в одном исследовании по первичной профилактике (SPAF I), в котором аспирин применялся в дозах 325 мг в сутки, было продемонстрировано достоверное снижение риска развития инсульта на 44% [51]. Исследование было прекращено досрочно, и в нем регистрировалась самая высокая частота инсультов, не приводящих к инвалидности (52%). В других исследованиях достоверных различий не отметили (табл. 4). Вместе с тем мета-анализ всех исследований показал, что прием аспирина достоверно снижает риск развития инсульта на 22% [30, 49]. При этом было отмечено, что

аспирин в большей мере предупреждал развитие инсультов, не приводящих к инвалидности (как в исследовании SPAF I). Для этой группы инсультов снижение риска составило 62%, тогда как для инсультов, сопровождающихся инвалидностью, снижение риска составило 17% и было недостоверным. Развитие внутричерепных кровотечений на фоне применения аспирина и плацебо было сопоставимым и составило 0,2% в год, а прием аспирина незначительно влияет на общую смертность (снижение риска 16%).

В одном небольшом рандомизированном испытании [52] сравнивалась эффективность монотерапии дипиридамолом (400 мг в сутки) с плацебо и комбинированной терапии дипиридамолом (400 мг) и аспирином (50 мг в сутки) с плацебо. При комбинированной терапии была отмечена тенденция к снижению инсультов, однако полученных данных недостаточно для оценки эффективности дипиридамола.

Сравнение эффективности варфарина и аспирина проводилось в 5 открытых рандомизированных испытаниях (табл. 5). Средний возраст пациентов – 71 год, 38% составили женщины, 45% имели сопутствующую артериальную гипертензию, 21% перенесли инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения. Целевые значения МНИ колебались от 2,0 до 4,5, фактические значения составили от 2,2 до 3,1 (2,9 в единственном исследовании по вторичной профилактике). У получавших аспирин больных частота развития любого инсульта (ишемического или геморрагического) составила 2,7% в год при первичной профилактике и 10,9% при вторичной. Мета-анализ показал, что по сравнению с аспирином варфарин в индивидуально подобранных дозах снижает риск развития любого инсульта на 36%, а при учете только ишемических инсультов – на 46%. При этом в группе варфарина число случаев внутричерепных кровоизлияний было более чем в 2 раза выше, чем в группе аспирина (относительный риск 2,1). Общая смертность в группах аспирина и варфарина была одинаковой.

Теоретически существующая возможность *комбинации варфарина с аспирином* для профилактики инсульта была тестируема в 2 исследованиях – SPAF III

Таблица 5

Рандомизированные сравнительные исследования варфарина и аспирина у больных с МА неклапанного происхождения

Исследование	Тип профилактики	Количество больных	Целевой уровень МНИ	Доза аспирина	Снижение относительного риска (95% ДИ)	Абсолютное снижение риска в год
AFASAK	Первичная	671	2,0–3,0	75 мг/сут	45%	1,7%
SPAF II	Первичная	Возраст – 75, 715 Возраст старше 75, 385	2,0 – 4,5	325 мг/сут	10% 10%	0,2% 0,5%
EFT	Вторичная	455	2,5–4,0	300 мг/сут	67%	7,0%
AFASK II	Первичная	339	2,0–3,0	300 мг/сут	23%	0,6%
PATAF	Первичная	272	2,5–3,5	150 мг/сут	20%	0,3%
Все исследования		2837			36% (14%–52%)	

Примечание. PATAF – Prevention of Atrial Thromboembolism in Atrial Fibrillation.

[53], AFASAK II [54]. При комбинированной терапии варфарин использовался в низких фиксированных дозах, а самостоятельно варфарин применялся в индивидуально подобранных дозах. Более крупное исследование (SPAF III), в которое включали только больных с высоким риском развития инсульта, было прекращено досрочно, поскольку эффективность лечения была доказана при предварительном анализе. Результаты этого исследования показали, что варфарин в индивидуально подобранных дозах (МНИ 2,0–3,0) приводит к выраженному снижению риска развития инсульта (на 73%). Второе исследование (AFASAK II), в которое включали больных с низким риском развития инсульта, было прекращено после завершения первого и не выявило различий в эффективности изучаемых методов профилактики. В связи с наличием гетерогенности основных клинических признаков в группах участвовавших в обоих исследованиях пациентов мета-анализ этих двух исследований не проводился.

Другой важный аспект использования антикоагулянтов – *предупреждение ТЭО после восстановления синусового ритма сердца* с помощью лекарственных препаратов или электроимпульсной терапии. К сожалению, рандомизированных исследований по применению антитромботической терапии у такой категории больных нет. Ряд исследований указывает, что риск ТЭО после восстановления ритма колеблется от 1 до 5% [55, 56], а предварительное использование антикоагулянтов снижает этот риск [57]. Вместе с тем на сегодняшний день нет достаточных клинических доказательств считать, что восстановление и длительное удержание синусового ритма после МА действительно уменьшает число тромбозов. Однако больных с МА или трепетанием предсердий, у которых при помощи чреспищеводной эхокардиографии обнаруживают тромбы в левом предсердии или его ушке, следует считать подверженными высокому риску ТЭО при восстановлении синусового ритма [30]. Поэтому им показано применение антикоагулянтов за 3–4 недели до и в течение 4–х недель после осуществления медикаментозной или электрической кардиоверсии. Нам необходимо помнить, что такой подход пока недоступен большинству лечебных учреждений в нашей стране, а выбор больных высокого риска ТЭО должен основываться главным образом на клинических данных.

В одном многоцентровом исследовании, включавшем 1222 больных с персистирующей МА (длительностью более 2 дней) или трепетанием предсердий и предшествующей МА, проводилась рандомизация больных в группу с традиционным лечением и лечением под контролем чреспищеводной эхокардиографии [58]. Одна группа получала гепарин до кардиоверсии и варфарин на протяжении 4 недель после нее. При обнаружении тромба кардиоверсия откладывалась и в течение 3 недель назначался варфарин с повторным проведением ультразвукового исследования. В другой группе варфарин назначался за 3 недели до и в течение 4 недель после кардиоверсии. В этом исследовании при одинаковой частоте восстановления синусового ритма в обеих группах частота развития ТЭО на протяжении 8 недель наблюдения была достаточно низкой и составила 0,8% при эхокардиографическом контроле терапии и 0,5% – при традиционном подходе. Результаты исследования свидетельствуют об ограниченном клиническом значении чреспищеводной эхокардиографии, использование которой увеличивает время до восстановления синусового ритма.

Как уже обсуждалось в данной работе, конверсия фибрилляции предсердий в синусовый ритм сопровождается преходящей сократительной дисфункцией миокарда левого предсердия и его ушка, известного под термином «оглушение». Она регистрируется как при спонтанной, медикаментозной или электрической конверсии МА, так и при радиочастотной катетерной абляции при трепетании предсердий [59, 60]. Известно, что нарушение функции левого предсердия коррелирует с частотой обнаружения в нем ультразвуковой тени, по которой судят о наличии стаза крови и тромбообразовании [61]. Восстановление механической функции предсердий иногда затягивается до нескольких недель, поэтому формирование тромботических масс возможно и после восстановления синусового ритма [62], а большинство ТЭО наблюдаются преимущественно в первые 10 дней после кардиоверсии [63].

Мнение экспертов сводится к тому, что назначать антикоагулянты необходимо уже через 48 часов после начала МА и за 3–4 недели до и после кардиоверсии при отсутствии сведений о давности МА [30]. В ряде

Таблица 6

Расчетная величина профилактического эффекта антикоагулянтов и антиагрегантов у больных с МА в зависимости от исходного риска развития инсульта

Исследование	Все инсульты				
	Первичная профилактика			вторичная профилактика	тяжелые внутричерепные кровотечения**
	низкий исходный риск инсульта	умеренный риск инсульта	высокий риск инсульта		
Частота исхода в отсутствие лечения, % в год	1	3,5	6	12	0,6
Изменение частоты исхода на 1000 леченных б-х/год, абс. число:					
– Варфарин в сравнении с плацебо***	↓6	↓21	↓35	↓72	↑3
– Аспирин в сравнении с плацебо ^Δ	↓2	↓7	↓12	↓24	↑1
– Варфарин в сравнении с аспирином [■]	↓4	↓14	↓24	↓48	↓48

Примечание. Таблица схематически иллюстрирует влияние исходной степени риска развития инсульта на величину профилактического эффекта; при этом предполагается, что частота тяжелых внутричерепных кровотечений при любом исходном риске одинакова; ** – использованы средневзвешенные оценки, рассчитанные по данным клинических исследований антикоагулянтов и антиагрегантов (в реальной клинической практике и у больных старше 75 лет частота кровотечений может быть выше); *** – снижение относительного риска равно 60%; ^Δ – снижение относительного риска равно 20%; [■] – снижение относительного риска равно 40%.

Таблица 7

Рекомендации по антитромботической терапии у больных с МА, основанные на учете степени риска развития тромбоэмболий (приводится по V. Fuster и соавт., 2001)

Клинические показатели	Антитромботическая терапия	Класс рекомендаций
- Возраст менее 60 лет - Отсутствие заболеваний сердца	Аспирин (325 мг/сут) или отсутствие лечения	I
- Возраст менее 60 лет - Наличие заболевания сердца, но отсутствие факторов риска*	Аспирин (325 мг/сут)	I
- Возраст старше 60 лет - Отсутствие факторов риска*	Аспирин (325 мг/сут)	I
- Возраст старше 60 лет - Наличие ИБС или сахарного диабета	Непрямые антикоагулянты (МНИ 2,0–3,0) Дополнительно аспирин (80–162 мг в сутки)	I IIb
Возраст старше 75 лет, особенно женщины	Непрямые антикоагулянты (МНИ в области 2,0)	I
- Сердечная недостаточность - Фракция выброса левого желудочка менее 0,35 - Тиреотоксикоз - Артериальная гипертензия	Непрямые антикоагулянты (МНИ 2,0–3,0)	I
- Ревматический порок сердца (митральный стеноз) - Искусственный клапан сердца - Перенесенные тромбоэмболии - Визуализация внутрипредсердного тромба по данным чреспищеводной эхокардиографии	Непрямые антикоагулянты (МНИ 2,5–3,5 или выше)	I

Примечание. * – факторы риска тромбоэмболии включают сердечную недостаточность, фракцию выброса левого желудочка менее 0,35, артериальную гипертензию в анамнезе.

случаев необходимо длительное назначение препаратов для профилактики отсроченных ТЭО.

Обсуждение

Приведенные в обзоре данные свидетельствуют о преимуществах использования непрямого антикоагулянта варфарина для предупреждения развития инсульта. Частота всех видов инсульта (ишемического и геморрагического) при приеме варфарина по сравнению с плацебо снижается на 60%, при приеме аспирина по сравнению с плацебо – на 20%, при приеме варфарина по сравнению с аспирином – на 40%. Впечатляющий результат в исследованиях при использовании варфарина был получен несмотря на то, что многие больные прекратили прием препарата (за 1,5 года наблюдения около 20% больных). Вместе с тем многие аспекты эффективности применения аспирина для профилактики инсульта остаются неясными [64]. По данным клинических испытаний, аспирин не приводит к увеличению риска развития тяжелых кровотечений, хотя у лиц без МА применение аспирина может увеличивать число осложнений даже при использовании небольших доз аспирина [65]. Профилактическая же ценность комбинации варфарина с аспирином пока остается неясной.

Отмеченное 20% снижение риска развития инсульта на фоне использования аспирина преимущественно относится к инсультам, не приводящим к инвалидности и не связанным с попаданием тромбов из полости левого предсердия. При этом риск развития инсультов, приводящих к инвалидности, снижается недостоверно. Применение варфарина в первую очередь предупреждает развитие инсультов, которые обусловлены закупоркой мозговых сосудов тромбами, попадающими из полостей сердца. Частота этих инсультов повышена у больных с высоким риском развития инсульта. Поэтому при высоком риске ТЭО, особенно при наличии в анамнезе инсульта или перенесенного преходящего нарушения мозгового кровообращения, предпочтительнее назначать не аспирин, а варфарин. Так, прием варфарина вместо аспирина предупреждает развитие 48 инсультов в год и сопровождается 2 случаями тяжелых внутричерепных кровотечений на 1000 леченных больных с МА и инсультом или преходящим нарушением мозгового кровообращения в анамнезе (табл. 6). В то же время при низком риске развития инсульта такое лечение предотвращает развитие только 4 инсультов в год на 1000 больных.

Вопрос об оптимальном времени начала антикоагулянтной терапии у больных с МА и недавно перенесенным инсультом остается открытым. Без антикоагулянтной терапии инсульт рецидивирует достаточно рано, у 3-12% больных – в течение первых 2 недель [66]. Сотрудники исследовательской группы по изучению эмболизации мозговых сосудов [67] полагают, что у больных с небольшими или средних размеров эмболическими инфарктами головного мозга антикоагулянтную терапию (варфарин) следует назначать в первые 24-48 часов (при отсутствии внутричерепного кровоиз-

лияния по данным компьютерной томографии). У больных с обширными инфарктами мозга антикоагулянтную терапию следует начинать через 7 дней, если при этом компьютерная томография исключила отсроченные кровоизлияния.

С учетом имеющихся на сегодняшний день данных о возможности выделения групп больных с повышенным риском ТЭО и вышедших недавно рекомендаций по лечению больных с МА можно предложить следующий подход к назначению антитромботической терапии (табл. 7). Вместе с тем каждый доктор должен помнить, что только разумный и взвешенный подход к использованию антикоагулянтов и антитромбоцитарных средств у больных с МА или трепетанием предсердий на фоне различных патологических состояний должен проводиться с учетом лечения основного заболевания и коррекции гемодинамических нарушений.

Литература

1. Kannel W.B., Abbott R.D., Savage D., McNamara P.M. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study // *New Engl. J. Med.* – 1982. – Vol. 317. – P. 1018-1022.
2. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // *Stroke.* – 1991. – Vol. 22. – P. 983-988.
3. Грицюк А.И. Фибринолитическая система крови при основных заболеваниях сердечно-сосудистой системы // *Кардиология.* – 1971. – № 10. – С. 51-58.
4. Дзяк В.Н. Мерцательная аритмия. – К.: Здоров'я, 1979. – 190 с.
5. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 1998. – 640 с.
6. Kopecky S.L., Gersh B.J., McGoon M.D. et al. The natural history of lone atrial fibrillation: a population-based study over three decades // *New Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 317. – P. 669-674.
7. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials // *Arch. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 158. – P. 1316-1320.
8. Halperin J.L., Hart R.G. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persistent dilemmas // *Stroke.* – 1988. – Vol. 19. – P. 937-941.
9. Miller V.T., Rothrock J.F., Pearce L.A. et al. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators // *Neurology.* – 1993. – Vol. 43. – P. 32-36.
10. Hart R.G., Pearce L.A., Rothbart R.M. et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2000. – Vol. 35. – P. 183-187.
11. Adjusted-dose warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial // *Lancet.* – 1996. – Vol. 348. – P. 633-638.
12. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFIT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group // *Lancet.* – 1993. – Vol. 342. – P. 1255-1262.
13. Feinberg W.M., Seeger J.F., Carmody R.F. et al. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Arch. Intern. Med.* – 1990. – Vol. 150. – P. 2340-2344.
14. Ezekowitz M.D., James K.E., Nazarian S.M. et al. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 2178-2182.
15. Moulton A.W., Singer D.E., Haas J.S. Risk factors for stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: a case-control study // *Amer. J. Med.* – 1991. – Vol. 91. – P. 156-161.

16. Chesebro J.H., Fuster V., Halperin J.L. Atrial fibrillation – risk marker for stroke // *New Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – P. 1556-1558.
17. Odell J.A., Blackshear J.L., Davies E. et al. Thoracoscopic obliteration of the left atrial appendage: potential for stroke reduction // *Ann. Thorac. Surg.* – 1996. – Vol. 61. – P. 565-569.
18. Horstkotte D., Hering D., Faber L., Piper C. Cardiac morphology and physiology predisposing to thrombus formation // *Europ. Heart J.* – 2001. – Vol. 3 (Suppl. Q). – P. 8-11.
19. Horstkotte D. Abnormal cardiac anatomy and physiology. In: Butchart E.G., Bodnar E., eds. *Thrombosis, Embolism and Bleeding*. – London: ICR Publishers, 1992. – P. 31-69.
20. White C.W., Kerber R.E., Weiss H.R., Marcus M.L. The effects of atrial fibrillation on atrial pressure-volume and flow relationships // *Circ. Res.* – 1982. – Vol. 51. – P. 205-215.
21. Morillo C., Klein G., Jones D., Guiraudon C. Chronic rapid atrial pacing: structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. – P. 1588-1595.
22. Al-Saady N.M., Obel O.A., Camm A.J. The left atrial appendage: structure, function and role in thromboembolism // *Heart*. – 1999. – Vol. 82. – P. 547-555.
23. Manning W.J., Silverman D.I., Waksmonski C.A. et al. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation // *Arch. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 155. – P. 2193-2198.
24. Mitusch R., Siemens H.J., Garbe M. et al. Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy // *Thromb. Haemost.* – 1996. – Vol. 75. – P. 219-223.
25. Asakura H., Hofumi S., Jokij H. et al. Prothrombin fragment F1+2 and thrombin-antithrombin III complex are useful marker of the hypercoagulable state in atrial fibrillation // *Blood Coag. Fibrin*. – 1992. – Vol. 3. – P. 469-473.
26. Gustafsson C., Blomback M., Britton M., Hamsten A., Svensson J. Coagulation factors and the increased risk stroke in non-valvular atrial fibrillation // *Stroke*. – 1990. – Vol. 21. – P. 47-51.
27. Lip G.Y.H., Lip P.L., Zarifis J. et al. Fibrin D-dimer and β -thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 425-431.
28. Roldan V., Marin F., Marco P. et al. Hypofibrinolysis in atrial fibrillation // *Amer. Heart J.* – 1998. – Vol. 136. – P. 956-960.
29. Igarashi Y., Yamaura M., Ito M. et al. Elevated serum lipoprotein (a) is a risk factor for left atrial thrombus in patients with chronic atrial fibrillation: A transesophageal echocardiographic study // *Amer. Heart J.* – 1998. – Vol. 136. – P. 965-971.
30. Fuster V., Ryden L., Asinger R. et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 2118-2150.
31. Li-Saw-Hee F.L., Blann A.D., Gurney D., Lip G.Y.H. Plasma von Willebrand factor, fibrinogen and soluble P-selectin levels in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. Effects of cardioversion and return of left atrial function // *Europ. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 1741-1747.
32. Manning W.J., Silverman D.I., Katz S.E. et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relationship to the duration of atrial fibrillation // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1994. – Vol. 23. – P. 1525-1540.
33. Wipf J.E., Lipsky B.A. Atrial fibrillation. Thromboembolic risk and indications for anticoagulation // *Arch. Intern. Med.* – 1990. – Vol. 150. – P. 1598-1603.
34. Sherman D.G., Dyken M.L., Fisher M. et al. Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders // *Chest*. – 1989. – Vol. 95 (Suppl.). – P. 140-155.
35. Kunishima S., Hattori M., Kobayashi S. et al. Activation and destruction of platelets in patients with rheumatic heart disease // *Europ. Heart J.* – 1994. – Vol. 15. – P. 335-338.
36. Kranidis A., Koulouris S., Anthopoulos L. Clinical implications of left atrial spontaneous echo contrast in mitral valve disease // *J. Heart Valve Dis.* – 1993. – Vol. 2. – P. 267-272.
37. Goldsmith I., Blann A.D., Patel R.L., Lip G.Y.H. Reduced indices of left atrial hypercoagulability in patients with severe mitral regurgitation // *Amer. J. Cardiology*. – 2000. – Vol. 86. – P. 234-236.
38. Yamanauchi K., Furui H., Taniguchi N., Sotobata I. Plasma beta-thromboglobulin and platelet factor 4 concentrations in patients with atrial fibrillation // *Jpn. Heart J.* – 1986. – Vol. 27. – P. 481-487.
39. Working Group Report (WG on Arrhythmias of the European Society of Cardiology). Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for treatment // *Europ. Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 1294-1320.
40. Kamp O., Verhorst P.M.J., Welling R.C., Visser C.A. Importance of left atrial appendage flow as a predictor of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation // *Europ. Heart J.* – 1999. – Vol. 20. – P. 979-985.
41. Seidl K., Hauer B., Schwick N.G. et al. Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter // *Amer. J. Cardiology*. – 1998. – Vol. 82. – P. 580-583.
42. Lanzaotetti C.J., Olshansky B. Thromboembolism in chronic atrial flutter: is the risk underestimated? // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1997. – Vol. 30. – P. 1506-1511.
43. Weiss R., Marcowitz P., Knight B.P. et al. Acute changes in spontaneous echo contrast and atrial function after cardioversion of persistent atrial flutter // *Amer. J. Cardiology*. – 1998. – Vol. 82. – P. 1052-1055.
44. Grimm R.A., Steward W.J., Arheart K., Thomas J.D., Klein A.L. Left atrial appendage «stunning» after electrical cardioversion of atrial flutter: an attenuated response compared with atrial fibrillation as the mechanism for lower susceptibility to thromboembolic events // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1997. – Vol. 29. – P. 582-589.
45. Corrado G., Sgalambro A., Mantero A. et al. Thromboembolic risk in atrial flutter // *Europ. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 1042-1051.
46. Szekely P. Systemic embolism and anticoagulation prophylaxis in rheumatic heart disease // *Brit. Med. J.* – 1964. – Vol. 1. – P. 1209-1212.
47. Antwood J.E., Albers G.W. Anticoagulation and atrial fibrillation // *Herz*. – 1993. – Vol. 18. – P. 27-38.
48. Грицюк А.И. Тромбозы и эмболии при ревматизме. – К.: Здоров'я, 1973 – 291 с.
49. Hart R.G., Benavente O., McBride R., Pearce L.A. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 131. – P. 492-501.
50. Petersen P., Boysen G., Godtfredsen J. et al. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK study // *Lancet*. – 1989. – Vol. 1. – P. 175-179.
51. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results // *Circulation*. – 1991. – Vol. 84. – P. 527-539.
52. Silvenius J., Cunha L., Diener H.C. et al. Second European Stroke Prevention Study: antiplatelet therapy is effective regardless of age. ESPS 2 Working Group // *Acta Neurol. Scand.* – 1999. – Vol. 99. – P. 54-60.
53. 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. – Vol. 348. – P. 633-638.
54. Gullov A.L., Koefoed B.G., Petersen P. et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination versus adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, And Anticoagulation Study // *Arch. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 158. – P. 1513-1521.
55. Arnold A.Z., Mick M.J., Mazurek R.P. et al. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1992. – Vol. 19. – P. 417-420.
56. Nacarelli G.V., Dell'Orfano J.T., Wolbrette D.L. et al. Cost-

- effective management of acute atrial fibrillation: role of rate control, spontaneous conversion, medical and direct current cardioversion, transesophageal echocardiography, and antiembolic therapy // *Amer. J. Cardiology*. – 2000. – Vol. 85. – P. 36-45.
57. Weinberg D.M., Mancini J. Anticoagulation for cardioversion of atrial fibrillation // *Amer. J. Cardiology*. – 1989. – Vol. 63. – P. 208-216.
58. Klein E.A. Assessment of cardioversion using transesophageal echocardiography (TEE) multicenter study (ACUTE I): Clinical outcomes at eight weeks // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2000. – Vol. 36. – P. 324.
59. Antonelli E., Pizzuti A., Bassignana A. et al. Transesophageal echocardiographic evidence of more pronounced left atrial stunning after chemical (propafenone) rather than electrical attempts at cardioversion from atrial fibrillation // *Amer. Heart J.* – 1999. – Vol. 84. – P. 1092-2010.
60. Sparks P.B., Jayaprakash S., Vohra J.K. et al. Left atrial «stunning» following radiofrequency catheter ablation of chronic atrial flutter // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1998. – Vol. 32. – P. 468-475.
61. Fatkin D., Kuchar D.L., Thorburn C.W., Fenely M.P. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for «atrial stunning» as a mechanism of thromboembolic complications // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1994. – Vol. 23. – P. 307-316.
62. Black I.W., Fatkin D., Sagar K.B. et al. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study // *Circulation*. – 1994. – Vol. 89. – P. 2509-2513.
63. Berger M., Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis // *Amer. J. Cardiology*. – 1998. – Vol. 82. – P. 1545-1547.
64. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials. The Atrial Fibrillation Investigators // *Arch. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 157. – P. 1237-1240.
65. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755-1762.
66. Simon R.P., Day J.W., Greensberg D.A. et al. Neurology. In: Gray F., Kay C.F., Moore M., Waxman U.S., eds. *Medical Self-Assessment Program*. – 9th ed. – Philadelphia: Amer. Coll. Physicians. – 1991. – P. 104-105.
67. Cardioembolic stroke, early anticoagulation, and brain hemorrhage. Cerebral Embolism Study Group // *Arch. Intern. Med.* – 1987. – Vol. 147. – P. 636-640.

Поступила 18.03.2002 г.