

## СОВРЕМЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Е. З. Голухова, Н. Г. Кочладзе, Т. Т. Какучая

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из самых распространенных аритмий. Частота ее развития повышается с возрастом и достигает 3,8% среди людей старше 60 лет и 9% после 80 лет [1]. Наиболее частыми последствиями ФП являются инсульты как результат тромбоэмболии с типичной локализацией источника тромбоза в ушке левого предсердия [2]. Частота развития инсульта достигает 5–9,6% в год среди пациентов группы риска, принимающих аспирин [3]. У пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП риск развития инсульта сопоставим с таковым у пациентов с хронической ФП [4], продолжительность пароксизма и длительность анамнеза аритмии не влияют на риск развития инсульта. Особенно часто осложняется асимптомная ФП, при этом тромбоэмболические осложнения могут быть первым ее проявлением. По данным Фремингемского исследования у 24% пациентов ФП впервые диагностируется при развитии инсульта [5]. Адекватная антикоагулянтная терапия уменьшает частоту возникновения ишемического инсульта примерно на 2/3, однако даже на ее фоне ежегодно развивается от 2 до 5% инсультов [6]. Особую группу тромбоэмболических осложнений составляют так называемые нормализационные эмболии, возникающие после восстановления синусового ритма, частота которых колеблется по данным различных авторов от 0,3 до 5,6%. Наиболее опасными в этом плане являются первый месяц и особенно первая неделя после восстановления ритма.

Изменение *коагуляционного статуса* при ФП происходит за счет всех трех составляющих классической вирховской триады тромбогенеза: стаза,

обусловленного отсутствием систолы предсердий и оцениваемого при трансэзофагеальной эхокардиографии как эффект спонтанного контрастирования и снижение скорости кровотока в ушке левого предсердия; эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции [7, 8]. Аномалии гемостаза, тромбоцитарного статуса и эндотелиальных маркеров сопровождают ФП независимо от вида сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [9]. В качестве наиболее чувствительных показателей гиперкоагуляции рассматриваются высокие уровни фибринопептида А и D-димера фибрина [10, 11].

Несмотря на очевидность пользы антикоагулянтной терапии при ФП, ее использование все еще не получило повсеместного распространения. Немаловажную роль в этом играют существующие расхождения в рекомендациях по антикоагуляции при ФП различных школ (табл. 1). Кроме того, большинство исследований касаются так называемой неклапанной, или неревматической ФП, в то время как в структуре этиологии аритмии большую часть занимают клапанные (митральные) пороки сердца. И если в отношении митрального стеноза возможен прямой перенос существующих алгоритмов антикоагуляции, то для недостаточности митрального клапана, характеризующейся меньшим риском тромбоэмболических осложнений [12], этот вопрос остается открытым. Впервые необходимость применения антикоагулянтов при ФП была доказана для больных с митральным стенозом [13]. Последующие рандомизированные исследования касались пациентов с неклапанной ФП [6, 14–20] и показали возможность снижения риска инсультов и других эмболических осложнений с помощью варфарина.

**Рекомендации по антитромботической терапии при фибрилляции предсердий  
(Page R. L., 2004)**

	<b>Рекомендации ACC-АНА и ESC</b>	<b>Отличие рекомендаций ACCP</b>
Возраст <60 лет, отсутствие заболеваний сердца	Необязательно назначение аспирина 325 мг/сут	Аспирин 325 мг/сут для пациентов <60 лет без ФР**
<60 лет, сердечные заболевания, отсутствие ФР*	Аспирин 325 мг/сут	Нет расхождений
>60–75 лет, отсутствие ФР*	Аспирин 325 мг/сут	Необязательное назначение аспирина 325 мг/сут или варфарина (МНО 2,0–3,0) для пациентов 65–75 лет
>60 лет, СД или ИБС	Варфарин (МНО 2,0–3,0), Необязательное дополнительное назначение аспирина (81–162 мг/сут)	Необязательное назначение аспирина 325 мг/сут или варфарина (МНО 2,0–3,0) для пациентов < 60 лет с СД или ИБС
>75 лет, особенно женщины	Варфарин (МНО оптимально 2,0, около 1,6–2,5)	Варфарин (МНО 2,0–3,0), отсутствие рекомендаций по значениям МНО менее 2,0
Сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ<35, тиреотоксикоз, артериальная гипертензия	Варфарин (МНО 2,0–3,0)	Нет расхождений
Ревматические пороки сердца (митральный стеноз)	Варфарин (МНО 2,5–3,5 или выше)	Только для пациентов с механическими клапанами сердца варфарин (МНО 2,0–3,0, оптимально 2,5)
Тромбозмболнии в анамнезе	Варфарин (МНО 2,5–3,5 или выше)	Только для пациентов с механическими клапанами сердца варфарин (МНО 2,0–3,0, оптимально 2,5)
Тромбоз ушка левого предсердия при трансэзофагеальной эхокардиографии	Варфарин (МНО 2,5–3,5 или выше)	Только для пациентов с механическими клапанами сердца варфарин (МНО 2,0–3,0, оптимально 2,5)
Протезированные клапаны сердца	Варфарин (МНО 2,5–3,5 или выше)	В зависимости от типа протеза варфарин (МНО 2,0–3,0, оптимально 2,5) или МНО 2,5–3,5, оптимально 3,0) ± аспирин 80–100 мг/сут
Варфарин противопоказан	Аспирин 325 мг/сут	Нет расхождений

ФР – факторы риска, СД – сахарный диабет, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, МНО – международное нормализованное отношение

ACC – американский колледж кардиологов, АНА – американская ассоциация сердца, ESC – европейское сообщество кардиологов, ACCP – американский колледж пульмонологов

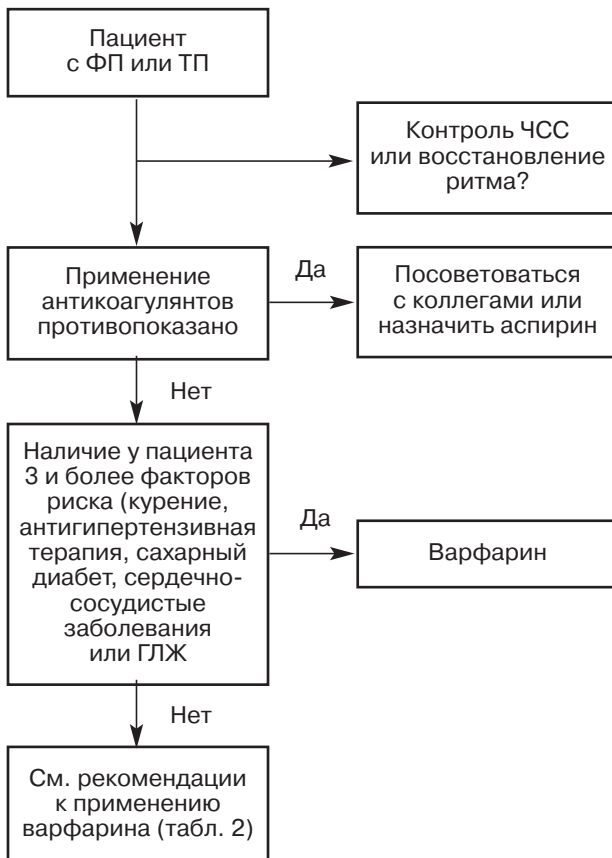
\* Согласно рекомендациям американского колледжа кардиологов и американской ассоциации сердца и европейского сообщества кардиологов, факторы риска тромбозмболий включают: СН, ФВ ЛЖ<35% и анамнез артериальной гипертензии.

\*\* Согласно рекомендациям американского колледжа пульмонологов, умеренный риск инсульта характеризуют: возраст от 65 до 75 лет, сахарный диабет и ИБС с сохранной функцией ЛЖ; высокий – инсульт, транзиторные ишемические атаки или системные эмболии в анамнезе, артериальная гипертензия, сниженная сократимость ЛЖ, возраст более 75 лет, ревматический порок митрального клапана, протезы клапанов сердца.

Независимо от этиологии ФП при выборе тактики антитромботической терапии клиницист должен ответить на следующие вопросы:

1. К какой группе риска тромбозмболических и геморрагических осложнений относится пациент?

2. Какова оптимальная тактика его ведения (медикаментозная терапия, кардиоверсия, радиочастотная абляция, имплантация электрокардиостимулятора или другие методы хирургического лечения)?



Определение показаний к назначению варфарина при фибрилляции предсердий (Thomson R., Parkin D., Eccles M. et al. // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355. — P. 958. Adapted by the Amer. Academy of Family Physicians).

3. Есть ли у пациента противопоказания для назначения антикоагулянтов или дезагрегантов?

4. Возможен ли адекватный мониторинг показателей коагулограммы (см. рис.)?

Основными факторами риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП являются: возраст более 60 лет (75 лет по данным Американской ассоциации семейных врачей), ишемический инсульт или транзиторные ишемические атаки (ТИА) в анамнезе, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность и тиреотоксикоз [13]. Каждому пункту присваивается 1 балл, за исключением инсультов и ТИА в анамнезе (2 балла). Значения от 0 до 1 балла рассматриваются как низкий риск, 2–3 — средний, 4–6 — высокий. Рядом авторов в качестве факторов риска также рассматриваются атеросклеротическое поражение стенок аорты, определяемое с помощью трансэзофагеальной эхокардиографии [21], и кальциноз митрального клапана [17].

Существующие крупные многоцентровые рандомизированные исследования, определяющие риск развития ишемического инсульта, системных эмболий, инвалидизации и смерти у пациен-

тов с ФП, изучали эффективность как первичной, так и вторичной (для пациентов, уже перенесших инсульт или ТИА) антикоагулянтной профилактики [22] (см. Приложение).

### ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

По результатам проведенных работ наиболее эффективным препаратом для профилактики системных эмболий у пациентов с ФП является варфарин. Сравнительный анализ эффективности варфарина и аспирина показал, что назначение аспирина в качестве монотерапии допустимо только при наличии противопоказаний к варфарину [23, 24] или при отсутствии у пациента факторов риска тромбоэмболических осложнений [13, 25]. Комбинированная терапия с одновременным назначением низких доз варфарина и аспирина оказалась менее эффективной, чем изолированный прием терапевтических доз варфарина. Комбинация варфарина (МНО 2,0–3,0) и аспирина (80–100 мг/сут) сегодня рекомендуется только части пациентов с механическими клапанами сердца для достижения оптимального агрегационного состояния крови. Если риск инсульта для пациента с ФП составляет 45 на 1000 пациентов в год, варфарин может предотвратить 30 инсультов ценой только 6 дополнительных геморрагических осложнений. При таком же риске аспирин может предотвратить 17 инсультов, но без увеличения числа кровотечений. Поэтому у пациентов группы низкого риска инсульта снижение числа инсультов с помощью варфарина может не компенсировать повышенный риск кровотечений [22]. Применение альтернативной антитромбоцитарной терапии (например, клопидогрель) в таких ситуациях недостаточно изучено. В качестве противопоказаний к назначению антикоагулянтов рассматриваются: неконтролируемая артериальная гипертензия, алкоголизм, геморрагическая ретинопатия, тромбоцитопения, недавние интракраниальное кровотечение, травма или хирургическое вмешательство.

Основным постулатом в определении показаний к антикоагулянтной терапии по данным Американской ассоциации семейных врачей является то, что варфарин должен назначаться всем пациентам с ФП, имеющим 3 и более фактора риска инсульта, а также при сочетании гипертрофии левого желудочка с любым другим фактором риска. Авторы также предлагают алгоритм, позволяющий «индивидуализировать» тактику ведения пациента с учетом его возраста, пола, артериального давления и наличия факторов риска (табл. 2).

Таблица 2

## Показания к применению варфарина у пациентов от 60 до 64 лет\*

Факторы риска	Систолическое АД (мм рт. ст.)						
	110	120	130	140	150	160	170
Нет	■	■	■	■	■	■	■
Сахарный диабет или антигипертензивная терапия	■	■	■	■	■	■	■
Курение или сердечно-сосудистые заболевания	■	■	■	■	■	■	■
Сахарный диабет и антигипертензивная терапия	■	■	■	■	■	■	■
Гипертрофия левого желудочка	■	■	■	■	■	■	■
(Сахарный диабет или антигипертензивная терапия) и (Курение или сердечно-сосудистые заболевания)	■	■	■	■	■	■	■
Курение и сердечно-сосудистые заболевания	■	■	■	■	■	■	■

■ Антикоагулянты не показаны

□ Абсолютные показания

■ Пограничная ситуация: польза от лечения только у пациентов, находящихся ближе к верхней границе данной возрастной группы

\*Thomson R., Parkin D., Eccles M. et al. // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 956–962 (adapted by the Amer. Academy of Family Physicians).

## ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Пациенты с ФП, недавно перенесшие цереброваскулярные эпизоды, имеют высокий риск тромбозов (примерно 12% в год). Оральные антикоагулянты снижают этот риск на 2/3, как и при первичной профилактике. Поэтому важным является вопрос о том, как быстро и насколько интенсивно необходимо начинать антикоагулянтную терапию после ишемического инсульта, поскольку геморрагические изменения могут усугублять неврологический дефицит.

В исследовании пациентов с неклапанной ФП и острым инсультом, включавшем 231 человека, гепарин назначался в дозах, увеличивающих АЧТВ в 1,5–2 раза. У части больных отсрочка в назначении гепарина составляла менее 6 часов от появления клинических симптомов, у остальных пациентов время начала гепаринотерапии колебалось от 6 до 48 часов. Регресс неврологической симптоматики осуществлялся быстрее у пациентов младше 70 лет и при более раннем назначении гепарина, несмотря на то, что оптимальные значения АЧТВ в течение первых суток после инсульта были достигнуты менее чем у 50% больных [26].

## ВАРФАРИН

Общепризнанными оптимальными показателями международного нормализованного отношения (МНО) для пациентов с неклапанной ФП являются значения 2,0–3,0, хотя по поводу минимальных и максимальных эффективных доз варфарина до сих пор существуют разногласия. По данным E. M. Hylek и соавт. риск инсульта удваивается при МНО менее 1,7, тогда как значения МНО, превышающие 3,5, не приводят к повышению риска кровотечений [27]. В то же время результаты исследования M. C. Fang и соавт. [28] показали, что даже незначительное пре-

вышение терапевтических значений МНО (более 3,5) увеличивает риск развития геморрагических осложнений (особенно опасными считаются значения МНО  $\geq 4,0$ ), а снижение значений МНО менее 2,0 не приводит к снижению их числа. При необходимости временной отмены варфарина у пациентов, имеющих низкий или умеренный риск тромбозов, допускается недельный перерыв без замещающей гепаринотерапии. Пациентам с высоким риском или в случае необходимости перерыва терапии более, чем на 1 неделю, можно назначать нефракционированные или низкомолекулярные гепарины.

## ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Большинство авторов подчеркивают дозозависимый эффект варфарина как в отношении профилактики тромбозов, так и в отношении увеличения числа кровотечений. Наиболее подвержены кровотечениям на фоне приема варфарина пожилые пациенты, особенно старше 75 лет. Контроль показателей коагулограммы у пожилых пациентов зачастую затруднен за счет различных факторов: многие из них ограничены в передвижениях, страдают нейродегенеративными процессами и другими заболеваниями. Некоторые из них принимают амиодарон, антибиотики, кортикостероиды, статины, омега-3, нестероидные противовоспалительные средства, которые могут усиливать эффект варфарина. Кроме того, адекватный мониторинг может ограничиваться социальными проблемами. Поэтому необходим индивидуальный подход в назначении антикоагулянтов данной категории пациентов с учетом сопутствующих заболеваний, приема конкурирующих лекарств, физического и психического состояния пациента.

## ДРУГИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Использование гепарина для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП ограничено ситуациями, при которых назначение оральных антикоагулянтов противопоказано или небезопасно. Гепарин назначается в периоперационном периоде у пациентов с ФП, подвергающихся хирургическому вмешательству, хотя на сегодняшний день не существует четких рекомендаций относительно того, когда и как назначать гепарин в таких случаях. Данные об использовании других антитромботических препаратов также немногочисленны. В единственном исследовании, оценивающем эффективность низкомолекулярных гепаринов по сравнению с плацебо, была доказана безопасность их применения в отношении риска кровотечений [29]. В другом исследовании, посвященном сравнению эффективности варфарина и индobufена для вторичной профилактики инсульта, было показано, что варфарин снижает риск повторного инсульта, повышая риск кровотечений [30]. Таким образом, на сегодняшний день существует недостаточно доказательств целесообразности использования низкомолекулярного гепарина или новых антитромботических агентов при лечении ФП.

## КАРДИОВЕРСИЯ

Риск тромбоэмболических осложнений при кардиоверсии не зависит от ее вида (электрическая или фармакологическая). Общепринято, что при длительности ФП менее 48 часов возможно выполнение кардиоверсии без предшествующей антикоагуляции, хотя данные, обосновывающие такую практику, немногочисленны [13]. При пароксизмах длительностью более 48 часов антикоагулянтная терапия назначается как до кардиоверсии, так и после нее в течение 1 месяца. Относительно подготовки пациента к процедуре кардиоверсии на сегодняшний день существует 2 тактики: традиционный подход с 3-недельным приемом варфарина до кардиоверсии и более современные рекомендации, включающие трансэзофагеальную эхокардиографию для исключения тромбоза левого предсердия. При отсутствии признаков тромбоза непосредственно перед кардиоверсией назначается гепарин или короткий курс варфарина. Этот алгоритм, не уступающий в безопасности традиционному подходу, минимизирует как период антикоагуляции, так и длительность аритмии, что в свою очередь повышает вероятность успеха кардиоверсии и сохранения синусового ритма [26]. Последний вариант соответствует рекомендациям Американской академии семейных врачей, пропагандирующим менее агрессивную антикоагулянтную терапию. Эти рекомендации касаются пациентов, не имеющих ТИА или инсультов в анамнезе,

с 1 фактором риска инсульта [31]. По данным исследования ACUTE (Assesment of cardioversion using transesophageal echocardiography), оценивающего преимущества и недостатки представленных методов антикоагулянтной профилактики, частота тромбоэмболических осложнений не различалась между двумя группами, но в группе традиционной терапии значительно чаще встречались геморрагические осложнения. По частоте сохранения синусового ритма в течение 2 месяцев обе группы были сопоставимы [32].

Таким образом, выбор тактики ведения пациента до кардиоверсии должен основываться на клинической ситуации с учетом возможности выполнения или противопоказаний к трансэзофагеальной эхокардиографии, а также предпочтений пациентов, нередко отказывающихся от выполнения этого исследования. Также необходимо учитывать возможность как гиподиагностики (при наличии скрытых тромбов в мультислобном ушке), так и гипердиагностики (за счет ошибочной интерпретации выступающих гребешковых мышц) предсердного тромбоза, что определяет важность оценки скорости кровотока в ушке левого предсердия (антероградной волны опорожнения ушка), как показателя, характеризующего его сократительную функцию. В сомнительных ситуациях можно использовать спиральную компьютерную томографию с контрастированием левого предсердия.

## АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРИ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ ТАХИАРИТМИЙ

Данные публикаций за последние 10 лет свидетельствуют о том, что тромбоэмболические осложнения при радиочастотной аблации (РЧА) аритмогенных очагов встречаются в 0,6% случаев. Их риск увеличивается до 1,8–2% при радиочастотном воздействии в области левых отделов сердца и до 2,8% при РЧА очагов желудочковой тахикардии [26]. При катетерном лечении ФП радиочастотные воздействия сопровождаются риском тромбоэмболических осложнений, поскольку к исходным нарушениям реологии крови, характерным для пациентов с ФП, присоединяется травма предсердий. В настоящее время исследуются возможности дополнительной терапии с помощью ингибиторов тромбоцитов в таких ситуациях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Пациенты с фибрилляцией предсердий должны получать постоянную антикоагулянтную терапию, т.е. достаточные дозы варфарина (МНО 2,0–3,0), за исключением пациентов с низким риском тромбоэмболических осложнений и с противопоказаниями к антикоагулянтам, которым назначается аспирин.

2. При подготовке пациента к кардиоверсии предпочтителен короткий предшествующий курс антикоагулянтной терапии при отсутствии тромбоза по данным трансэзофагеальной эхокардиографии с последующим назначением антикоагулянтов в течение 1 месяца после восстановления синусового ритма.

3. Антитромботическая терапия у пожилых пациентов требует особо строгого клинического и лабораторного контроля в связи с повышенным риском как тромбоемболических, так и геморрагических осложнений у данной категории больных.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Go A. S., Hylek E. M., Phillips K. A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285. – P. 2370–2375.
2. Halperin J. L., Hart R. G. Atrial fibrillation and stroke: New ideas, persisting dilemmas // *Stroke*. – 1988. – Vol. 19. – P. 937–941.
3. Gage B. F., Waterman A. D., Shannon W., Boechler M., et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285. – P. 2854–2870.
4. Hart R. G., Pearce L. A., Rothbart R. M. et al. Stroke with Intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 183–187.
5. Wolf P. A., Kannel W. B., McGee D. L. et al. Duration of atrial fibrillation and incidence of stroke: The Framingham Study // *Stroke*. – 1983. – Vol. 14. – P. 664–667.
6. Connolly S. J., Laupacis A., Gent M. et al. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1991. – Vol. 18. – P. 349–355.
7. Foo Leong L. S. H., Blann A. D., Lip G. Y. H. A cross-sectional and diurnal study of thrombogenesis among patients with chronic atrial fibrillation // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 53. – P. 1926–1931.
8. Lip G. Y. H., Lowe G. D. O., Rumley A., Dunn F. G. I. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: Effects of warfarin therapy // *Brit. Heart J.* – 1995. – Vol. 73. – P. 527–533.
9. Kumagai K., Fukunami M., Kitabatake A. et al. Increased cardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1990. – Vol. 16. – P. 377–380.
10. Lip G. Y. H. The protrombotic state in atrial fibrillation: New insights, more questions and clear answers needed // *Amer. Heart J.* – 2000. – Vol. 140, № 3. – P. 348–350.
11. Tayehjee M. H., Lip G. Y. H. Fibrin D-dimer levels in atrial fibrillation as an index of thrombogenesis; a possible test to exclude left atrial thrombus? // *Amer. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 92. – P. 47–49.
12. Gonzales-Torrecilla E., Garcia Fernandes M.A. et al. Predictors of left atrial spontaneous echo contrast and trombi in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation // *The Amer. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 86.
13. Fuster V., Ryden L. E., Asinger R. W. et al. ACC, AHA, ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary: A report of the American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice Guidelines Policy Conferences // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 1231–1266.
14. Page R. L. Newly diagnosed atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 2408–2416
15. 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.
16. Stroke prevention in atrial fibrillation Study: Final results // *Circulation*. – 1991. – Vol. 84. – P. 527–539.
17. The Boston area anticoagulation trial for atrial fibrillation (BATAF) investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – P. 1505–1511.
18. Ezekowitz M. D., Bridgers S. L., James K. E. et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation // *Ibid.* – 1992. – Vol. 327. – P. 1406–1412.
19. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation; analysis of pooled data from the randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 154. – P. 1449–1457.
20. Hart R. G., Benavente O. et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation; a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 131. – P. 492–501.
21. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation: The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography // *Ibid.* – 1998. – Vol. 128. – P. 639–647.
22. McNamara R. L., Tamariz L. J. et al. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion and echocardiography // *Ibid.* – 2003. – Vol. 139. – P. 1018–1033.
23. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group // *Lancet*. – 1993. – Vol. 342. – P. 1255–1262
24. Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31. – P. 817–821.
25. Gullov A. L., Koefoed B. et al. Fixed mid-dose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: second Copenhagen atrial fibrillation, aspirin and anticoagulation study // *Arch. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 158. – P. 1531–1521.
26. Hirsh J., Anand S. S., Halperin J. L., Fuster V. I. Guide to anticoagulant therapy: Heparin: A statement to healthcare professionals from the American heart association // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103, № 24. – P. 2994–3018.
27. Hylek E. M., Skates S. J., Sheehan M. A., Singer D. E. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 540–546.
28. Fang M. C. et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 141. – P. 745–752.
29. Harenberg J., Weuster B. et al. Prophylaxis of embolic events in patients with atrial fibrillation using low molecular weight heparin // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1993. – Vol. 19. – P. 116–121.
30. Morocutti C., Amabile G. et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in non-rheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28. – P. 1015–1021.
31. Snow V., Weiss K. B., LeFevre M. et al. Management of newly detected atrial fibrillation; a clinical practice guideline from the American Academy of family Physicians and the American College of Physicians // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139. – P. 1009–1017.
32. Klein A. L. et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1411–1420.