



Всероссийское научное общество
специалистов по клинической
электрофизиологии, аритмологии
и кардиостимуляции



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



Клинические Рекомендации: «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий»

2017

Рабочая группа по разработке рекомендаций «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий»:

академик РАН Ревешвили А.Ш. (г. Москва)

к.м.н. Рзаев Ф.Г. (г. Москва)

д-р Горев М.В. (г. Москва)

к.м.н. Нардая Ш.Г. (г. Москва)

Экспертный совет:

проф. Шпектор А.В. (г. Москва)

член-корр. РАН Попов С.В. (г. Томск);

проф. Яшин С.М. (г. Санкт-Петербург)

проф. Покушалов Е.А. (г. Новосибирск)

проф. Лебедев Д.С. (г. Санкт-Петербург)

д.м.н. Михайлов Е.Н. (г. Санкт-Петербург)

д.м.н. Гиляров М.Ю. (г. Москва)

проф. Голицын С.П. (г. Москва);

Рекомендации разработаны экспертами Всероссийского Научного Общества специалистов по клинической электрофизиологии, Аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским Кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ).

Оглавление

1. Предисловие
2. Введение
 - 2.1. Эпидемиология
 - 2.1.1. Сердечно-сосудистые проявления и смертность, связанные с фибрилляцией предсердий
 - 2.1.2. Сердечно-сосудистые и другие проявления, ассоциирующиеся с фибрилляцией предсердий
 - 2.2. Патофизиологические и генетические аспекты, влияющие на терапию ФП
 - 2.3. Механизмы развития ФП
 - 2.3.1. Структурное ремоделирование и изменение функции ионных каналов
 - 2.3.2. Электрофизиологические механизмы
 - 2.3.3. Гипотеза множественных волн возбуждения и роторов
3. Диагностика и своевременная регистрация ФП
 - 3.1. Манифестирующая и скрытая формы ФП
 - 3.2. Диагностика фибрилляции предсердий
 - 3.2.1. Диагностика с помощью рутинных ЭКГ исследований
 - 3.2.2. Длительное мониторирование для выявления пароксизмальной ФП
 - 3.2.3. Пациенты с имплантированными антиаритмическими устройствами
 - 3.2.4. Выявление ФП у пациентов после инсульта
 - 3.2.5. ЭКГ диагностика трепетания предсердий
 - 3.3. Классификация фибрилляции предсердий
 - 3.3.1. Формы фибрилляции предсердий
 - 3.3.2. Этиопатогенетические типы ФП
 - 3.3.3. Выраженность клинической симптоматики ФП
4. Лечение фибрилляции предсердий
 - 4.1. Интегрированный подход к лечению ФП
 - 4.1.1. Доказательная база для внедрения интегрированного подхода к лечению ФП
 - 4.1.2. Компоненты интегрированного подхода к лечению ФП
 - 4.1.3. Обследование пациентов с ФП
 - 4.1.4. Динамическое наблюдение
 - 4.1.5. Цели лечения ФП
 - 4.2. Профилактика инсульта у пациентов с ФП
 - 4.2.1. Определение риска инсульта и тромбоэмболий
 - 4.2.2. Снижение риска инсульта
 - 4.2.4. Оклюзия и резекция ушка левого предсердия
 - 4.2.5. Вторичная профилактика инсульта
 - 4.3. Способы снижения риска кровотечения при антикоагулянтной терапии
 - 4.4. Лечение кровотечений у пациентов с ФП, принимающих антикоагулянты
 - 4.5. Комбинированная терапия антикоагулянтами и антитромбоцитарными препаратами
5. Контроль ритма сердца и частоты сердечных сокращений
 - 5.1. Контроль частоты сердечных сокращений (rate control)
 - 5.1.1. Медикаментозный контроль частоты сердечных сокращений
 - 5.1.2. Как добиться контроля частоты сердечных сокращений

- 5.1.3.Абляция атрио-вентрикулярного узла и стимуляция желудочков
- 5.2.Контроль ритма сердца у пациентов с ФП (rhythm control)
 - 5.2.1.Антиаритмические препараты для острого восстановления синусового ритма (медикаментозная кардиоверсия)
 - 5.2.2.“Таблетка в кармане”
 - 5.2.3.Электрическая кардиоверсия
 - 5.2.4.Антикоагулянтная терапия у пациентов, подвергающихся кардиоверсии
 - 5.2.5.Антиаритмические средства, используемые для удержания синусового ритма (профилактика рецидивов ФП)
 - 5.2.6.Выбор антиаритмических препаратов
 - 5.2.7.Новые антиаритмические препараты
 - 5.2.8.Антиаритмический эффект неантиаритмических препаратов
- 5.3.Катетерная абляция при фибрилляции предсердий Катетерная абляция при фибрилляции предсердий
 - 5.3.1.Показания
 - 5.3.2.Обследование больных перед РЧА
 - 5.3.3.Техника радиочастотной изоляции легочных вен
 - 5.3.4.Результаты и осложнения
 - 5.3.5.Прием антикоагулянтов: до, во время и после абляции
 - 5.3.6.РЧА у пациентов с сердечной недостаточностью
 - 5.3.7.Отдаленные результаты РЧА ФП
- 5.4.Хирургическая абляция
 - 5.4.1.Техника операции
 - 5.4.2.Операция при изолированной (идиопатической)ФП
- 5.5.Выбор контроля ритма сердца после неуспешного лечения
- 5.6.Группа специалистов по терапии фибрилляции предсердий (ГСФП)
- 6. Гибридная терапия для контроля ритма
 - 6.1.Сочетанная антиаритмическая терапия и катетерная абляция
- 7. Особые группы больных
 - 7.1.Слабые и пожилые пациенты
 - 7.2.Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта
 - 7.3.Гипертрофическая кардиомиопатия
 - 7.4.Каналопатии и аритмогенная дисплазия правого желудочка
 - 7.5.Сердечная недостаточность
 - 7.6.Спортсмены
 - 7.7.Беременность
 - 7.7.1.Контроль частоты сердечных сокращений у беременных
 - 7.7.2.Контроль ритма сердца у беременных
 - 7.7.3.Антикоагуляция у беременных
 - 7.8.Послеоперационная фибрилляция предсердий
 - 7.8.1.Профилактика послеоперационной ФП
 - 7.8.2.Антикоагуляция у послеоперационных пациентов
 - 7.8.3.Контроль ритма у послеоперационных пациентов
 - 7.9.ФП у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца
 - 7.9.1.Общие принципы для коррекции ФП у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца

- 7.9.2.Предсердные тахикардии и межпредсердные дефекты
 - 7.9.3.Предсердные тахикардии после операции Фонтана
 - 7.9.4.Предсердные тахикардии после коррекции тетрады Фалло
- 7.10.Клапанные пороки сердца
- 7.11.Острый коронарный синдром (ОКС)
- 7.12.Сахарный диабет
- 7.13.Гипертиреоз
- 7.14.Заболевание легких
- 7.15.Лечение пациентов с трепетанием предсердий (ТП)
- 8. Участие пациента в лечении, его самообразование и самоуправление
 - 8.1.Пациент-ориентированный подход
 - 8.2.Интегрированное обучение пациента
 - 8.3.Самостоятельное лечение и совместное принятие решений
- 9. Пробелы в уровне доказательности
- 10. Делать или не делать – выдержки из руководства
- 11. Краткое руководство для ведения больных с фибрилляцией предсердий

Список сокращений

ААП – антиаритмические препараты

АВК – антагонисты витамина К

АВУ – атрио-вентрикулярный узел

АГ – артериальная гипертензия

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

БРА – блокаторы рецептора ангиотензина

ГСФП – группа специалистов по терапии фибрилляции предсердий

ДИ – доверительный интервал

ДПП – дополнительный путь проведения

ЭЧПР – эпизоды частого предсердного ритма

ЛЖ – левый желудочек

МНО – международное нормализованное отношение

СН – сердечная недостаточность

НОАК – новые антикоагулянты

НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты

ОАК – оральные антикоагулянты

ОКС – острый коронарный синдром

ОР – относительный риск

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

РЧА – радиочастотная абляция

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТП – трепетание предсердий

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – фактор риска

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКВ – электрическая кардиоверсия

ЭКГ – электрокардиограмма

tdp – тахикардия типа «torsade de pointes»

1. Предисловие.

В рекомендациях оценены и суммированы имеющиеся в настоящее время данные по лечению и профилактике фибрилляции предсердий (ФП). Они призваны помочь врачу в выборе оптимальной стратегии лечения с учетом его возможного влияния на исходы, а также с учетом соотношения пользы и риска при использовании методов диагностики и лечения ФП.

В 2010 году Европейским обществом кардиологов (ESC) были опубликованы Рекомендации по диагностике и лечению ФП [1]. В 2013 году Всероссийским научным обществом специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) и Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) были опубликованы «Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий» [2]. В 2016 г. появилась новая, существенно переработанная версия рекомендаций Европейского общества кардиологов [3].

Учитывая большое влияние Рекомендаций на клиническую практику, Всероссийское Научное Общество Аритмологов (ВНОА) сочло необходимым осуществить пересмотр национальных Российских Рекомендаций по диагностике и лечению ФП, последний раз издававшихся в 2013 г.

2. Введение.

«Фибрилляция предсердий» (ФП) или «мерцательная аритмия» в русскоязычной литературе являются равнозначными терминами. Фибрилляция предсердий и левопредсердное трепетание имеют во многом сходные этиологические факторы, клинические и электрокардиографические проявления, а также нередко трансформируются друг в друга. В то же время правостороннее (типичное) трепетание предсердий принципиально отличается от фибрилляции предсердий и левостороннего трепетания, что обязательно должно быть учтено при выборе лечебной тактики.

Фибрилляция предсердий – наиболее распространенное нарушение ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1-2%. В Европе ФП страдают более 6 млн. человек и на фоне старения населения ожидается удвоение числа больных в ближайшие 50 лет.

ФП увеличивает риск инсульта в 5 раз и обуславливает возникновение каждого пятого инсульта. Ишемический инсульт у больных с ФП часто заканчивается смертью и по сравнению с инсультом другой природы чаще рецидивирует и приводит к более выраженной инвалидизации. Соответственно, риск смерти у больных инсультом, связанных с ФП, в 2 раза выше, а затраты на лечение возрастают в 1,5 раза. Вопросам профилактики инсульта в последние годы было посвящено большое число исследований, что нашло отражение в данных рекомендациях.

У большинства больных ФП переходит в персистирующую или постоянную формы, что сопряжено с прогрессированием основного заболевания. В последнее время достигнуты определенные успехи в изучении естественного течения ФП – от начальной стадии, не имеющей клинических проявлений, до конечной, представляющей собой необратимую аритмию, ассоциирующуюся с развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

Многочисленные клинические исследования показали, что стратегическая цель сохранения синусового ритма (контроль ритма) не обеспечивает преимуществ над подходом контроля частоты желудочковых сокращений (контроль частоты). Однако новые подходы к антиаритмической терапии могут привести к улучшению результатов лечения, что явилось стимулом к включению некоторых дополнений в настоящие рекомендации.

Проблему раннего распознавания ФП значительно усложняет скрытое, асимптомное (бессимптомное) течение аритмии. Примерно у трети пациентов ФП является асимптомной, и больные не знают о ее существовании. Более ранняя диагностика аритмии позволила бы своевременно начать лечение, позволяющее защитить пациента не только от последствий аритмии, но и от прогрессирования ФП. Важное значение могут иметь длительное мониторирование и обследование, которые предлагаются к использованию в настоящих рекомендациях.

Для снижения частоты возникновения ФП или ограничения ее проявлений на протяжении последнего десятилетия активно разрабатывались различные немедикаментозные вмешательства. Доказано, что чрескожная катетерная абляция эффективна в лечении ФП, особенно в отношении снижения симптоматики. Ожидается, что применение этих методов в сочетании с новыми лекарственными средствами, в частности новыми антикоагулянтными препаратами и более безопасными антиаритмическими средствами, поможет улучшить прогноз у больных с ФП. Эти достижения также отражены в новых рекомендациях.

Различия систем организации медицинской помощи в разных странах затрудняют разработку рекомендаций, которые могли бы полностью выполняться во странах мира. Эти отличия могут касаться доступности лекарственных средств, системы оказания медицинской помощи и особенностей популяции больных. Поэтому последняя версия Европейских рекомендаций, подготовленных на основании исследований, проводившихся в разных странах мира, нуждается в адаптации, с учетом реальной ситуации отдельных стран. Это является особенно актуальным для Российской Федерации, поскольку в России применяется ряд оригинальных отечественных антиаритмических препаратов: лаппаконитина гидробромид (Аллапинин®), диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (Этацизин®), морацизина гидрохлорид (Этмозин®), нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид (Нибентан®), прокаинамид (новокаинамид), которые не используются в других странах Европы. Адаптация Европейской версии рекомендаций к условиям России, выполненная Рабочей группой и одобренная Экспертным Советом - является основным содержанием настоящего документа. (рис.1)

Таблица 1. Классы рекомендаций

Классы	Определение	Формулировка в тексте
Класс I	По данным клинических исследований и/или по общему мнению данный метод лечения или вмешательство полезны и эффективны	Показано/рекомендуется
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности предлагаемого метода лечения или вмешательства	
Класс IIa	Имеющиеся данные свидетельствуют в пользу эффективности метода лечения или вмешательства	Должно рассматриваться
Класс IIb	Польза/эффективность метода лечения или вмешательства установлены менее убедительно	Может рассматриваться
Класс III	По данным клинических исследований или общему мнению метод лечения или вмешательство бесполезны / не эффективны и в некоторых случаях могут быть вредны	Не рекомендуется

Таблица 2. Уровень (степень) доказательности

Уровень А	Доказательства получены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях или мета-анализах
Уровень В	Доказательства получены в единственном рандомизированном клиническом исследовании или крупных не рандомизированных исследованиях
Уровень С	В основе рекомендации лежит общее мнение (соглашение) экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

2.1 Эпидемиология

Распространенность ФП в общей популяции составляет 1-2% и этот показатель, вероятно, увеличится в ближайшие 50 лет [4,5]. Систематическое мониторирование ЭКГ позволяет выявить ФП у каждого двадцатого пациента с острым инсультом, то есть значительно чаще, чем стандартная ЭКГ в 12 отведениях. ФП может долго оставаться не диагностированной (асимптомная ФП) [6], а многие больные с ФП, чаще, не госпитализируются в стационар [7]. Соответственно, истинная распространенность ФП в общей популяции, скорее всего, приближается к 2% [6].

Распространенность ФП увеличивается с возрастом – от <0,5% в возрасте 40-50 лет до 5-15% в возрасте 80 лет [4,5,8-10]. У мужчин ФП развивается чаще, чем у женщин. Риск развития ФП на протяжении жизни составляет около 25% в возрасте старше 40 лет [11]. Распространенность и заболеваемость ФП у представителей неевропеоидной расы изучены хуже.

2.1.1 Сердечно-сосудистые проявления и смертность, связанные с фибрилляцией предсердий

ФП ассоциируется с увеличением смертности, частоты инсульта и других тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности и госпитализаций, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки, нарушением функции левого желудочка (ЛЖ) и развитием когнитивной дисфункции (табл. 3).

У мужчин наличие ФП ассоциируется с 1,5-кратным повышением риска инсульта, у женщин – с 2-кратным [12-14]. (табл. 4)

Несмотря на то, что смертность от инсульта может быть значительно снижена с помощью антикоагулянтной терапии, сердечно-сосудистая смертность, например, от сердечной недостаточности или внезапная сердечная смерть (ВСС), остается частой даже у тех пациентов с ФП, которые получают лечение в соответствии с современными стандартами [15]. Наличие ФП также

ассоциировано с повышенной заболеваемостью сердечной недостаточностью и инсультом [13,16,17]. Современные исследования показывают, что у 20-30% пациентов с ишемическим инсультом диагностируется ФП [18-20]. У пациентов с ФП часто обнаруживаются очаги в белом веществе головного мозга (скрытая ишемия мозга), когнитивная дисфункция [15-17,19-23], сниженное качество жизни [24,25] и подавленное настроение [26]. Ежегодно по разным причинам госпитализируется от 10 до 40% пациентов с ФП [15,27,28].

Таблица 3. Неблагоприятные исходы фибрилляции предсердий

Исходы	Изменение риска у больных с ФП
Смерть	Повышение смертности, особенно сердечно-сосудистой, за счет инсульта, сердечной недостаточности или внезапной смерти
Инсульт (включая геморрагический инсульт и внутримозговое кровоизлияние)	20-30% всех инсультов связаны с ФП. Увеличивается количество пациентов с инсультом, у которых диагностируется асимптомная ФП
Госпитализации	Ежегодно госпитализируется от 10 до 40% пациентов с ФП
Качество жизни и переносимость физической нагрузки	Качество жизни пациентов с ФП снижается независимо от наличия другой сердечно-сосудистой патологии
Функция левого желудочка и сердечная недостаточность	Дисфункция левого желудочка обнаруживается у 20-30% пациентов с ФП. У многих пациентов ФП нарушает или ухудшает насосную функцию ЛЖ. В то же время у некоторых пациентов, даже длительно персистирующая ФП не влияет на сократимость ЛЖ
Когнитивные нарушения и сосудистая деменция	Когнитивные нарушения и сосудистая деменция могут возникнуть даже у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию. У пациентов с ФП очаги в белом веществе головного мозга встречаются чаще, чем у людей без ФП.

2.1.2 Сердечно-сосудистые и другие проявления, ассоциирующиеся с фибрилляцией предсердий

ФП ассоциируется с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [29,30], которые создают субстрат для поддержания аритмии (см. раздел 2.2). К ним относятся как функциональные расстройства, так и структурные заболевания сердца.

- *структурное заболевание сердца* - различные патологические состояния приобретенного или врожденного характера, развивающиеся в миокарде, перикарде, клапанном аппарате и/или крупных сосудах сердца [31]. Заболевания, связанные с наличием ФП, являются скорее маркерами общего сердечно-сосудистого риска и/или поражения сердца, а не только этиологическими факторами развития аритмии.

- риск развития ФП увеличивается с *возрастом*. Это может быть следствием уменьшения количества кардиомиоцитов, нарушения межклеточных связей в миокарде предсердий и сопутствующих нарушений проводимости.

- *артериальная гипертония* является не только заболеванием, предрасполагающим к появлению ФП, но и фактором риска развития таких ее осложнений, как инсульт и системные тромбоэмболии.

- клинически выраженная *сердечная недостаточность* II-IV функционального класса по NYHA наблюдается у 30% больных с ФП [29,30]. В свою очередь ФП встречается у 30-40% пациентов с сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность может быть, как следствием ФП (например, тахикардическая кардиомиопатия или декомпенсация сердечной недостаточности при пароксизме ФП), так и причиной развития аритмии (из-за увеличения давления в предсердиях и перегрузки объемом, вторичной дисфункции клапанов сердца и хронической активации нейрогуморальных систем). Тахикардическую кардиомиопатию следует предполагать, если дисфункция ЛЖ выявляется у пациентов с тахикардией при отсутствии структурного заболевания сердца. Диагноз подтверждается, если функция ЛЖ нормализуется или улучшается на фоне адекватного контроля частоты сердечных сокращений или восстановления синусового ритма.

- *поражение клапанов сердца* обнаруживают примерно у 30% больных с ФП [29,30]. Фибрилляция предсердий, связанная с растяжением левого предсердия (ЛП), является ранним проявлением митрального порока (стеноза и/или недостаточности). Кроме того, ФП развивается на поздних стадиях пороков аортального клапана.

- *первичные кардиомиопатии*, в том числе первичные нарушения электрических процессов в сердце [32], сопровождаются повышением риска развития ФП, особенно у молодых людей. У 10% больных с ФП обнаруживают относительно редкие первичные кардиомиопатии [29,30]. У небольшой части пациентов с “изолированной” ФП проявляются мутации, ассоциирующиеся с “электрическими” кардиомиопатиями.

- в “старых” эпидемиологических исследованиях *дефект межпредсердной перегородки* ассоциировался с развитием ФП у 10-15% больных. Эта взаимосвязь имеет важное клиническое значение для антитромботической терапии у пациентов с дефектом межпредсердной перегородки и перенесенными инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА).

- *другие врожденные пороки сердца*, повышающие риск развития ФП, такие как единственный желудочек, состояния после операции Маастарда по поводу транспозиции крупных артерий и операция Фонтена.

- *ишемической болезнью сердца* (ИБС) страдают около 20% больных с ФП [29,30]. При этом остается неясным, предрасполагает ли неосложненная ишемическая болезнь сердца к

возникновению ФП (за счет ишемии предсердий) и как ФП коррелирует с коронарной перфузией [33].

- *нарушение функции щитовидной железы* может быть единственной причиной ФП и способствовать развитию ее осложнений. В последних эпидемиологических исследованиях гипертиреоз или гипотиреоз у больных с ФП диагностировали достаточно редко [29,30], однако субклиническая дисфункция щитовидной железы также может вносить вклад в развитие аритмии.

- *избыточная масса тела и ожирение* наблюдается у 25% больных с ФП [30]. В крупном немецком регистре индекс массы тела у таких пациентов составил в среднем 27,5 кг/м².

- *сахарный диабет*, требующий лечения, отмечается у 20% пациентов с ФП и может способствовать поражению предсердий.

- *хроническая обструктивная болезнь легких* встречается у 10-15% больных с ФП и скорее является маркером сердечно-сосудистого риска в целом, чем специфическим фактором, предрасполагающим к ФП.

- *апноэ во время сна*, особенно в сочетании с артериальной гипертонией, сахарным диабетом и структурным заболеванием сердца, может быть патогенетическим фактором ФП, поскольку апноэ вызывает увеличение давления в предсердиях, их размера или изменение состояния вегетативной системы.

- *хроническая болезнь почек* отмечается у 10-15% больных с ФП. Почечная недостаточность может повысить риск сердечно-сосудистых осложнений, связанных с ФП, хотя данные контролируемых исследований ограничены.

Рисунок 1 Эволюция технологий в диагностике и лечении ФП

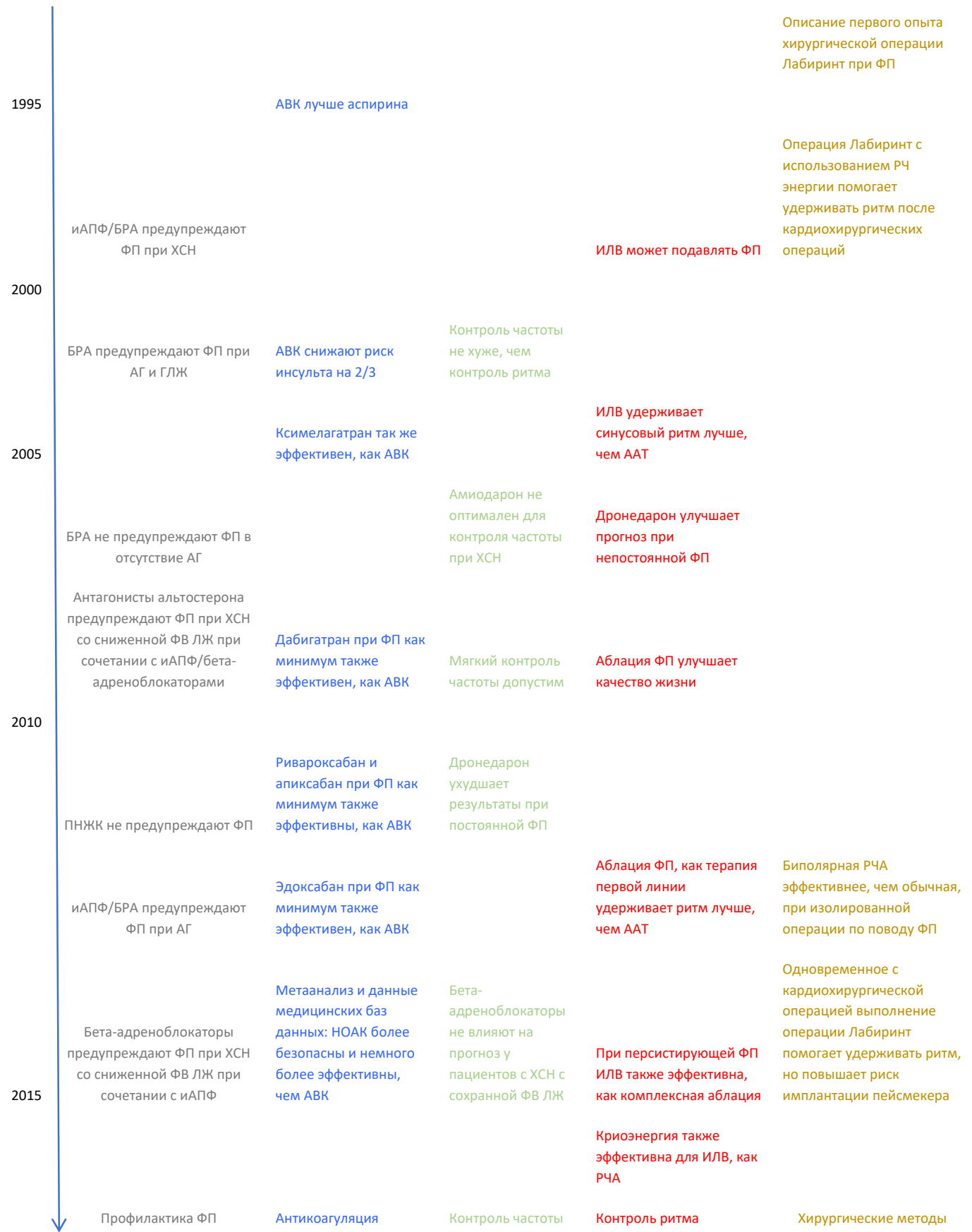


Таблица 4. Рекомендации, затрагивающие гендерные вопросы

Рекомендация	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Врачи должны предлагать эффективные диагностические и лечебные мероприятия для профилактики инсульта и снижения риска смерти как женщинам, так и мужчинам.	I	A	39, 46, 57
Катетерная или хирургическая абляция должна быть признана одинаково эффективной у женщин и у мужчин	IIa	B	55, 56

2.2 Патофизиологические и генетические аспекты, влияющие на терапию ФП

Генетическая предрасположенность. Генетическая предрасположенность к ФП, особенно развивающаяся в молодом возрасте, может быть частично обусловлена наследственной предрасположенностью [34]. В последние годы были описаны многочисленные наследственные заболевания сердца, сопровождающиеся развитием ФП. Наджелудочковые аритмии, часто включающие ФП, могут наблюдаться при синдромах короткого и удлиненного интервала QT, синдроме Бругада [35]. Кроме того, ФП часто встречается при гипертрофической кардиомиопатии, семейной форме синдрома преждевременного возбуждения и патологической гипертрофии ЛЖ, ассоциирующейся с мутациями гена PRKAG. Другие семейные формы ФП, включая синдром тахи-брадикардии, могут наблюдаться при полиморфизме гена ADRB1 [36] и при мутациях гена, кодирующего предсердный натрийуретический пептид [37], мутациях гена SCN5A, ассоциирующихся с нарушением функции натриевых каналов сердца [38], или мутациях, сопровождающихся усилением функции калиевых каналов [39]. Кроме того, в крупных эпидемиологических исследованиях несколько генетических локусов, близких к генам PITX2 и ZFHX3, ассоциировались с развитием ФП и кардио-эмболического инсульта [40]. Патофизиологическая роль других генетических дефектов в развитии и сохранении ФП в настоящее время неизвестна [35]. Несмотря на то, что в будущем возможно улучшение диагностики и лечения ФП на основании геномного анализа [41,42], в настоящее время рутинное тестирование для выявления генетических аномалий, наиболее часто ассоциированных с ФП, не может быть рекомендовано [43]. (табл. 5)

Таблица 5. Патофизиологические изменения в предсердном миокарде, связанные с ФП и клинические состояния, которые могут усиливать эти изменения

Патофизиологические изменения	Клиническая патология, приводящая к изменениям	Проаритмический механизм	Ссылки
Изменения внеклеточного матрикса, функции фибробластов и жировых клеток			
Интерстициальный и заместительный фиброз	ФП (особенно формы с частыми эпизодами аритмии), гипертензия, сердечная недостаточность, клапанная патология (через перегрузку давлением и объемом)	Электрическая диссоциация, нарушения проводимости, усложнение фибрилляции предсердий	78, 79, 90, 91
Воспалительная инфильтрация		Профибротический ответ, усложнение фибрилляции предсердий	81
Жировая инфильтрация	Ожирение	Профибротический/провоспалительный ответ, локальные нарушения проводимости	82, 92
Отложение амиоида	Возраст, сердечная недостаточность, ИБС (через формирование рубцов на предсердиях), генетические факторы	Нарушения проводимости	83, 93
Изменения ионных каналов			
Ремоделирование ионных каналов	ФП (особенно формы с частыми эпизодами аритмии), генетическая предрасположенность к ФП	Укорочение длительности цикла ФП (если развивается на фоне предсердной тахикардии), удлинение цикла ФП (если развивается на фоне сердечной недостаточности), увеличение гетерогенности предсердной реполяризации	94-96
Нестабильность захвата Са	ФП (особенно формы с частыми эпизодами аритмии), сердечная недостаточность и гипертензия (возможно из-за повышенного симпатического тонуса)	Повышенная склонность к эктопии	97, 98
Перераспределение межклеточных каналов	ФП	Нарушения проводимости	99
Повреждение миоцитов			
Апоптоз и некроз	ИБС, сердечная недостаточность (из-за	Может индуцировать заместительный фиброз	100

	уменьшения количества миоцитов и формирования рубцов в предсердиях)		
Гипертрофия миоцитов	Дилатация предсердий, ФП	Усугубление нарушений проводимости	84, 101
Эндотелиальные и сосудистые нарушения			
Микрососудистые нарушения	Атеросклероз, ИБС и поражение периферических сосудов, возможно ФП	Усиление ишемии предсердий, гетерогенность электрической функции, структурное ремоделирование	102
Эндокардиальное ремоделирование		Повышение риска тромбообразования	103, 104
Изменения в автономной нервной системе			
Симпатическая гипериннервация	Сердечная недостаточность, гипертензия	Повышенная склонность к эктопии	80, 105

2.3 Механизмы развития ФП

2.3.1 Структурное ремоделирование и изменение функции ионных каналов.

Любые структурные заболевания сердца могут вызвать медленное, но прогрессирующее структурное ремоделирование желудочков и предсердий. В предсердиях этот процесс характеризуется пролиферацией и дифференцировкой фибробластов в миофибробласты, повышенным отложением соединительной ткани и фиброзом. Структурное ремоделирование приводит к электрической диссоциации между мышечными волокнами и локальной неоднородностью проведения, способствующей развитию и сохранению ФП. Этот электро-анатомический субстрат вызывает появление множественных небольших очагов циркуляции возбуждения (re-entry), которые могут поддерживать аритмию.

После начала ФП происходят изменения электрофизиологических свойств, механической функции и ультраструктуры предсердий, каждое из которых характеризуется различным течением во времени и разными патофизиологическими последствиями [44]. В первые несколько дней после развития ФП происходит укорочение предсердного эффективного рефрактерного периода [45]. Электрическое ремоделирование способствует повышению стабильности ФП в течение первых дней после ее начала. Основными клеточными механизмами, лежащими в основе укорочения рефрактерного периода, являются подавление входящего тока ионов кальция через каналы L-типа и усиление ректификационных входящих токов ионов калия. Рефрактерный период предсердий нормализуется в течение нескольких дней после восстановления синусового ритма.

Изменение сократительной функции предсердий также происходит в течение нескольких

дней после развития ФП. Основными клеточными механизмами сократительной дисфункции считают уменьшение входящего тока ионов кальция, нарушение высвобождения ионов кальция из внутриклеточных депо и нарушение обмена энергии в миофибриллах.

У пациентов с “изолированной” ФП было документировано наличие фиброза и воспалительных изменений [45]. (табл. 5)

2.3.2 Электрофизиологические механизмы.

Для развития и сохранения аритмии необходим триггер, запускающий аритмию, и субстрат, ее поддерживающий. Эти механизмы не являются взаимоисключающими и, скорее всего, в разное время сочетаются друг с другом.

Очаговые механизмы. Большое внимание привлекают очаговые механизмы, лежащие в основе развития и сохранения ФП [46]. К электрофизиологическим механизмам очаговой активности относят как триггерную активность, так и циркуляцию возбуждения (re-entry). Наиболее важную роль в возникновении и поддержании предсердных тахиаритмий играют легочные вены, ткань которых характеризуется более коротким рефрактерным периодом и трехмерным строением волокон миоцитов. Абляция участков с преобладанием высокой частоты импульсации, которые чаще всего локализуются в области соединения легочных вен с левым предсердием, приводит к нарастающему удлинению длительности цикла ФП и восстановлению синусового ритма у больных с пароксизмальной ФП. Наряду с этим у пациентов с персистирующей ФП участки повышенной активности распределяются по всему миокарду предсердий, поэтому абляция или восстановление синусового ритма представляют собой более сложную задачу.

2.3.3 Гипотеза множественных волн возбуждения и роторов

В соответствии с этой гипотезой ФП поддерживается из-за хаотичного проведения множества независимых мелких волн по сократительной мускулатуре предсердий. Начало и окончание волн фибрилляции постоянно взаимодействуют, что приводит к их разрушению и образованию новых волновых фронтов, в то время как блокада, столкновение или слияние волновых фронтов стремится уменьшить их количество. Если число волновых фронтов не снижается до критического уровня, множественные мелкие волны обеспечивают сохранение аритмии. У большинства больных с пароксизмальной формой ФП удается выявить локальные источники аритмии, в то время как у пациентов с персистирующей или постоянной ФП подобные попытки часто оказываются безуспешными.

3. Диагностика и своевременная регистрация ФП

3.1 Манифестирующая и скрытая формы ФП

Диагностика ФП требует документирования эпизода с регистрацией типичного рисунка ЭКГ. Для него характерны:

(1) Абсолютно нерегулярные интервалы RR (поэтому ФП иногда называют “абсолютной” аритмией), т.е. нет периодических повторений продолжительности интервалов RR.

(2) Отсутствие отчетливых зубцов Р на ЭКГ. В отдельных отведениях, чаще всего в отведении V₁, иногда определяется некоторая регулярная электрическая активность предсердий.

(3) Длительность предсердного цикла (если определяется), т.е. интервал между двумя возбуждениями предсердий (f-волн), обычно изменчивая и составляет <200 мс (>300 ударов в минуту).

Наличие ФП, зарегистрированной по ЭКГ, было входным критерием в исследованиях, на которых основываются данные рекомендации. По общепринятому мнению, для диагностики ФП оцениваются *эпизоды длительностью не менее 30 секунд*. У пациентов, ФП может сопровождаться возникновением клинической симптоматики или протекать бессимптомно («скрыто»). Многие пациенты с ФП имеют как симптомные, так и асимптомные пароксизмы [\[47-50\]](#).

Недиагностированная «скрытая» ФП – это частое явление с такими тяжелыми последствиями, как смерть или инсульт. Регистрация ЭКГ является дешевым и эффективным способом диагностики устойчивых форм ФП. Способы для диагностики коротких, самопроизвольно купирующихся пароксизмов ФП быстро развиваются. Существуют данные, что длительное мониторирование ЭКГ (в течение 72 часов и более) улучшает диагностику ФП после перенесенного инсульта [\[20,51-53\]](#). Ежедневные кратковременные записи ЭКГ улучшают выявляемость ФП у пациентов старше 75 лет. Проводимые в настоящее время исследования должны показать, насколько влияет раннее выявление ФП и назначение антикоагулянтов на улучшение долгосрочного прогноза [\[54\]](#).

После диагностики ФП, дальнейшее мониторирование ЭКГ может помочь в

решении следующих вопросов: 1) изменение или появление новой симптоматики, 2) прогрессирование ФП, 3) влияние медикаментозной терапии на частоту желудочкового ритма, 4) оценка эффективности медикаментозной антиаритмической терапии или катетерной аблации на сохранение синусового ритма.

3.2 Диагностика фибрилляции предсердий

Установление диагноза ФП до того, как разовьется первое осложнение, является общепризнанным приоритетом при профилактике инсульта [55]. Последние данные, полученные в эпидемиологических исследованиях пациентов с имплантированными устройствами [56] и с применением Холтеровского мониторирования ЭКГ [57], подтверждают предположение о том, что даже короткие бессимптомные эпизоды ФП увеличивают риск инсульта. Поэтому у всех больных в возрасте 65 лет и старше, для своевременной диагностики ФП, рекомендуется периодический скрининг с помощью пальпации пульса и регистрации ЭКГ при его нерегулярности для верификации диагноза (табл. 6) [58,59].

Таблица 6. Рекомендации для диагностики ФП

Рекомендации	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Эпизодический скрининг для выявления ФП путем измерения пульса или регистрации ЭКГ рекомендуется у людей старше 65 лет	I	B	130, 134, 155
У пациентов с ТИА или ишемическим инсультом рекомендуется скрининг с помощью кратковременной ЭКГ с последующим мониторированием ЭКГ в течение как минимум 72 часов для выявления ФП	I	B	27, 127
Рекомендуется изучение диагностической информации ЭКС и ИКД на регулярной основе для выявления эпизодов частого предсердного ритма. Пациенты с ЭЧПР должны проходить мониторирование ЭКГ для документирования ФП перед назначением терапии по поводу ФП	I	B	141, 156
У пациентов с инсультом должен рассматриваться дополнительный мониторинг ЭКГ с использованием неинвазивных мониторов или имплантируемых петлевых	IIa	B	18, 128

регистраторов для выявления бессимптомной ФП			
Систематический ЭКГ скрининг для выявления ФП, может рассматриваться у пациентов с высоким риском инсульта или старше 75 лет	Пб	В	130, 135, 157

3.2.1 Диагностика с помощью рутинных ЭКГ исследований

Методы непостоянного контроля электрической активности сердца включают стандартную ЭКГ, которую проводят в плановом порядке или при появлении симптомов, Холтеровское мониторирование ЭКГ (от 24 ч до 7 дней), передачу ЭКГ по телефону, внешние записывающие устройства, которые активируются больным или автоматически, а также петлевые регистраторы. Если ФП определяется на момент регистрации, для подтверждения диагноза достаточно стандартной ЭКГ. При пароксизмальной ФП показано длительное мониторирование ЭКГ. Холтеровское мониторирование в течение 7 дней или регистрация ЭКГ ежедневно и при появлении симптомов позволяют документировать аритмию примерно в 70% случаев; отрицательные результаты этих исследований позволяют предсказать отсутствие ФП с точностью 30-50% [6]. У больных, перенесших инсульт, обследование по ступенчатой схеме (недлительная регистрация ЭКГ 5 раз в день, однократное Холтеровское мониторирование ЭКГ в течение суток, а затем 7 дней) на каждом этапе позволяет в равной степени повысить частоту диагностики ФП [60]. Недиагностированная ФП часто встречается у людей старшего возраста и пациентов с сердечной недостаточностью [61]. Скрининг людей пожилого возраста выявил распространенность устойчивых форм ФП у 2,3% при анализе ритма у 122571 обследованных с помощью кратковременной ЭКГ или пальпации пульса (с последующей регистрацией ЭКГ при нерегулярном пульсе). Впервые выявленная ФП была обнаружена у 1,4% пациентов старше 65 лет. Таким образом, количество обследованных для выявления одного пациента с ФП равно 70.

3.2.2 Длительное мониторирование для выявления пароксизмальной ФП

Пароксизмальная ФП часто остается недиагностированной [49]. Безэлектродные имплантируемые петлевые регистраторы позволяют непрерывно мониторировать ЭКГ в

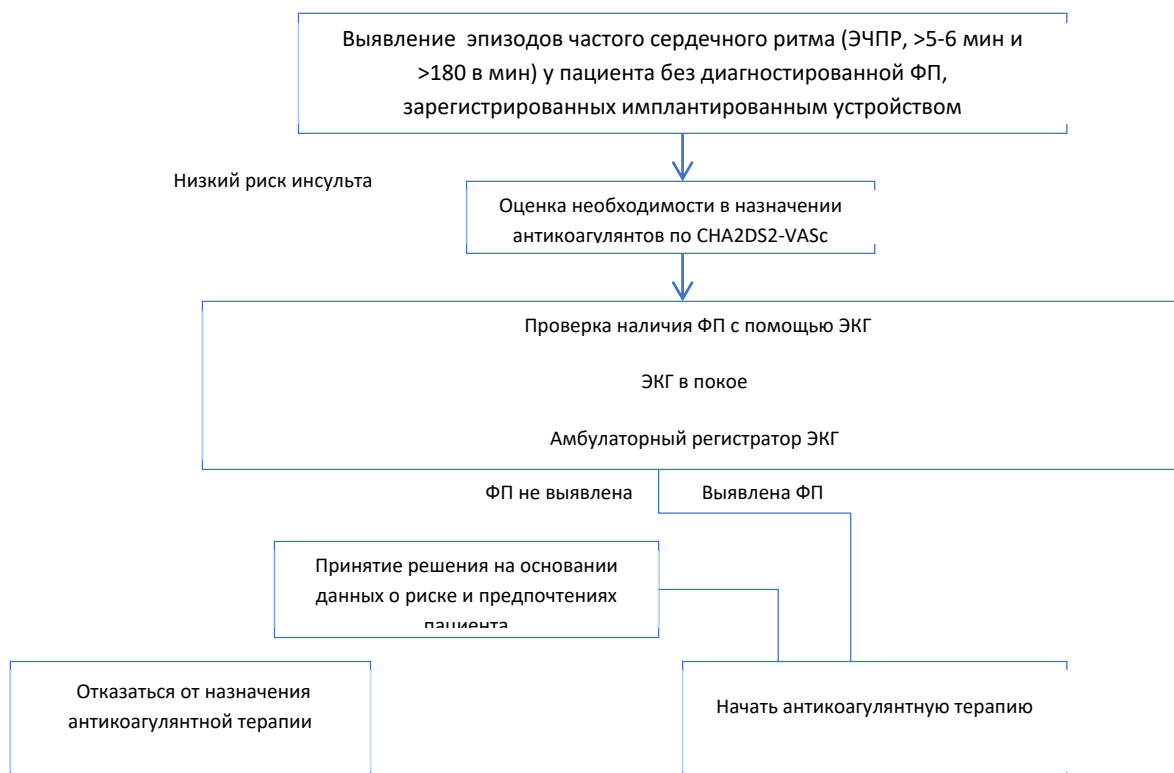
течение 2 лет и более. Диагностика ФП производится автоматически на основании анализа интервалов RR. Предварительные результаты клинических исследований показали высокую чувствительность, но небольшую специфичность этого метода выявления ФП [62]. Роль подобных устройств в обычной клинической практике не установлена.

Повторные ежедневные записи ЭКГ повышали вероятность выявления скрытой пароксизмальной ФП у пациентов старше 75 лет [49,63]. В последнее время было разработано и опробовано несколько устройств для самостоятельной регистрации и длительного мониторинга ЭКГ [64-67]. Выявление бессимптомной ФП с помощью новых технологий, таких как смартфоны с электродами ЭКГ, наручные часы, электронные тонометры с алгоритмами распознавания ФП, формально не сравнивали с традиционными методами диагностики аритмии [68].

3.2.3 Пациенты с имплантированными антиаритмическими устройствами

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) и электрокардиостимуляторы (ЭКС) с предсердным электродом позволяют отслеживать предсердный ритм в течение длительного времени. Выявление эпизодов частого предсердного ритма (ЭЧПР) возможно у 10-15% пациентов с этими устройствами. Наличие ЭЧПР повышает риск симптомной фибрилляции предсердий (отношение рисков (ОР) 5,56; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,78-8,17, $p < 0,001$) и ишемического инсульта или системной эмболии (ОР 2,49; 95% ДИ 1,28-4,85, $p = 0,007$). Тем не менее, риск инсульта у пациентов с ЭЧПР является более низким, чем у пациентов с установленным диагнозом ФП, в том числе и потому, что не все ЭЧПР представляют собой пароксизмы ФП. Часто у пациентов с перенесенным ишемическим инсультом в течение 30 дней перед этим событием ЭЧПР отсутствуют [69]. Поэтому в настоящее время нет единого мнения, нужны ли пациентам с ЭЧПР лечебные мероприятия подобные тем, какие используют у пациентов с установленным диагнозом ФП. Определение пользы от назначения оральных антикоагулянтов пациентам с ЭЧПР является целью текущих исследований ARTESiA и NOAH-AFNET 6. В настоящее время считается, что при регулярной проверке ЭКС и ИКД необходимо обязательно обращать внимание на наличие ЭЧПР, и пациенты с ними должны проходить дополнительное обследование для выявления ФП и факторов риска тромбоэмболических осложнений.

Рисунок 2. Тактика при выявлении ЭЧПР



3.2.4 Выявление ФП у пациентов после инсульта

Последовательный мониторинг ЭКГ позволил выявить ФП у 24% пациентов с инсультом [70] и у 11,5% в другом мета-анализе [18] с большими колебаниями во времени, продолжительности и методах мониторингирования. Выявление ФП по ЭКГ не редко у пациентов с инсультами, но более вероятно у пациентов с криптогенными инсультами, которым имплантируются подкожные ЭКГ мониторы или проводится ЭКГ мониторинг в течение нескольких недель [51,53,71]. Инсульт называется криптогенным, если его причину не удастся определить в результате проведенного обширного обследования пациента [72]. Наиболее широко распространенным является эмболический инсульт с неопределенным источником эмболии [73]. Несколько исследований показали возможность выявления ФП у пациентов с другой конкурирующей причиной инсульта (гипертония и/или стеноз сонной артерии), поэтому длительное мониторингирование ЭКГ представляется обоснованным у всех пациентов с инсультом без установленного диагноза ФП.

3.2.5 ЭКГ диагностика трепетания предсердий

Правопредсердное истмус-зависимое трепетание имеет типичный рисунок на ЭКГ и кратную частоту желудочкового ритма [74]. Распространенность трепетания предсердий значительно ниже, чем распространенность ФП [75]. Развитие трепетания часто предшествует или сопутствует развитию ФП [76]. При типичном истмус-зависимом трепетании волны F имеют вид «пилообразной» кривой, особенно в нижних отведениях (II, III, aVF). Частота желудочкового ритма может варьировать (обычно наблюдается проведение с предсердий на желудочки в соотношении от 4:1 до 2:1, редко 1:1). В случаях, когда выявление предсердной активности затруднено (при стабильном проведении 2:1), уточнение диагноза возможно при введении аденозина или проведении вагусных проб. Лево- или правопредсердные макро-реентри тахикардии чаще обнаруживаются у пациентов после перенесенной катетерной или хирургической операции по поводу ФП, а также после кардиохирургических операций.

3.3 Классификация фибрилляции предсердий

3.3.1 Формы фибрилляции предсердий

С учетом течения и длительности аритмии выделяют 5 типов ФП: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно-персистирующая и постоянная (рис. 1).

У большинства пациентов с течением времени ФП прогрессирует от коротких редких эпизодов до более частых и устойчивых приступов аритмии. Затем у значительного количества пациентов развиваются устойчивые формы ФП. Лишь у малой доли людей, страдающих ФП, аритмия сохраняет пароксизмальный характер в течение десятилетий (2-3% от всех пациентов с ФП). Возможен также регресс ФП от персистирующего характера к пароксизмальному. Клинические проявления ФП редко коррелируют с частотой возникновения приступов, зарегистрированных при длительном мониторинге ЭКГ. Это связано с наличием бессимптомных приступов аритмии даже у симптомных пациентов.

Есть данные о том, что “симптомность” фибрилляции предсердий может влиять на риск инсульта [77-79] и на эффективность антиаритмической терапии [42,80]. Так как эти данные не имеют сильной доказательной базы, “симптомность” фибрилляции предсердий не должно быть решающим фактором для принятия решения о необходимости какого-

либо вмешательства.

Таблица 7. Формы фибрилляции предсердий

Формы ФП	Определение
Впервые выявленная ФП	ФП, которая ранее не диагностировалась, независимо от продолжительности приступа или наличия и выраженности симптомов
Пароксизмальная ФП	Самостоятельно купирующаяся, в большинстве случаев в течение 48 часов. Некоторые пароксизмы могут продолжаться до 7 дней. Эпизоды ФП, купированные кардиоверсией в течение 7 дней должны считаться пароксизмальными
Персистирующая ФП	ФП продолжается более 7 дней, включая эпизоды, купированные медикаментозной или электрической кардиоверсией позднее 7 дней от начала
Длительно-персистирующая ФП	ФП продолжается более 1 года, но предпочтение отдается стратегии контроля ритма сердца
Постоянная ФП	ФП, при которой пациент и врач считают возможным сохранение аритмии. По определению - вмешательства, направленные на контроль ритма, не предпринимаются. Если возобновляются попытки удержания синусового ритма, аритмия должна быть заново классифицирована как длительно-персистирующая

3.3.2 Этиопатогенетические типы ФП

Риск ФП возрастает при различных физиологических и патологических состояниях, поэтому термин «идиопатическая», «изолированная» ФП (“lone AF”), вероятно, является ошибочным, и его дальнейшее использование нежелательно [81]. Хотя формы ФП у различных пациентов могут быть схожими, механизмы развития аритмии могут существенно отличаться [82]. Поэтому выделение предрасполагающих к ФП драйверов, таких как, кардиальная или системная сопутствующая патология (диабет, ожирение,

патология клапанов), образ жизни (уровень активности, курение, употребление алкоголя), маркеры структурного ремоделирования (фиброз) или генетическая предрасположенность. Очевидно, для лучшего определения различных типов ФП необходимо проведение систематической исследовательской работы.

Таблица 8. Клинические типы фибрилляции предсердий

Тип ФП	Клиническая картина	Возможные патофизиологические механизмы
ФП на фоне структурной патологии сердца	ФП у пациентов с систолической или диастолической дисфункцией ЛЖ, длительной гипертензией с гипертрофией ЛЖ и/или другой структурной патологией сердца. Появление ФП у этих пациентов является частой причиной госпитализации и предиктором плохого прогноза	Повышение внутрипредсердного давления и структурное ремоделирование предсердий вместе с активацией симпатической и ренин-ангиотензиновой систем
Фокусная ФП	Пациенты с повторными пробежками и частыми, короткими пароксизмами фибрилляции предсердий. Часто является очень симптомной, развивается у молодых пациентов. Предсердные волны на ЭКГ хорошо различимые (крупноволновая ФП), предсердная эктопия и/или предсердная тахикардия вызывающие ФП	Локализованные триггеры, чаще расположенные в легочных венах, запускают ФП. ФП, возникающая на фоне одной или нескольких реэнтри тахикардий, также относится к этому клиническому типу.
Полигенная ФП	ФП у носителей генов, наиболее часто ассоциирующихся с ранним развитием аритмии	В настоящее время исследуется. Наличие выявленного гена может влиять на выбор лечения
Послеоперационная ФП	Впервые возникшая ФП (обычно самостоятельно купирующаяся) после большой (обычно кардиохирургической) операции у пациентов, имевших перед операцией синусовый ритм, и ранее не отмечавших ФП	Острые факторы: воспаление, предсердный оксидативный стресс, высокий симпатический тонус, электролитные изменения, перегрузка объемом, возможное взаимодействие с предвозбуждением желудочков
ФП у пациентов с митральным стенозом и протезированными	ФП у пациентов с диагностированным митральным стенозом, после операции на митральном клапане или, в некоторых случаях, на других клапанах.	Перегрузка объемом и давлением на левое предсердие является главным фактором увеличения

клапанами		предсердий и структурного ремоделирования у этих пациентов
ФП у атлетов	Обычно пароксизмальная, зависит от длительности и интенсивности тренировок	Повышение вагусного тонуса и размера предсердий
Моногенная ФП	ФП у пациентов с врожденными кардиомиопатиями, включая каналлопатии	За развитие ФП у этих пациентов, вероятно, отвечают те же аритмогенные механизмы, что и за внезапную сердечную смерть

3.3.3 Выраженность клинической симптоматики ФП

Качество жизни у пациентов с ФП значительно снижается за счет развития различных симптомов, включая сонливость, слабость, ощущения сердцебиения, одышку, тяжесть в груди, расстройства сна, психо-социальные расстройства [25,83-86]. Улучшение качества жизни было отмечено как при консервативном, так и при интервенционном лечении [87-91], но сравнить влияние различных способов лечения на качество жизни, в настоящее время, не представляется возможным [25,92]. Оценка качества жизни затруднена в связи с невозможностью определения вклада различных симптомов. Для оценки значимости симптомов ФП была разработана шкала EHRA [93]. В соответствии с ней 25-40% пациентов имеют бессимптомное или мало симптомное течение ФП, в то время как 15-30% отмечают наличие сильно выраженной или лишающей трудоспособности симптоматики [94,95]. В настоящих рекомендациях предлагается модификация шкалы, описанной в Рекомендациях 2013 года. В частности, 2 класс по EHRA разделяется на классы 2а для незначительного и 2б для умеренного влияния симптомов на качество жизни пациентов с ФП. Введение класса 2б для «беспокоящей» симптоматики, более точно определяет границу для возможных лечебных вмешательств и выделяет группу пациентов, у которых стратегия контроля ритма может быть предпочтительной. Модифицированная шкала EHRA должна использоваться для назначения лечения, ориентированного на снижение симптоматики, и длительного наблюдения за качеством жизни пациентов.

Таблица 9. Модифицированная шкала EHRA

Класс EHRA	Проявления	Описание
I	“Симптомов нет”	ФП не вызывает симптомов

Па	“Легкие симптомы”	Нормальная повседневная деятельность не нарушается от симптомов, связанных с ФП
Пб	«Средне выраженная» симптоматика.	Ощущения, связанные с ФП беспокоят пациента, но нормальная повседневная деятельность не нарушается
Пп	“Выраженные симптомы”	Нормальная повседневная активность нарушается из-за симптомов, вызванных ФП
IV	“Инвалидизирующие симптомы”	Нормальная повседневная активность невозможна

Таблица 10. Рекомендации использования модифицированной шкалы EHRA

Рекомендация	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Рекомендуется использование модифицированной шкалы EHRA в клинической практике и научной работе для оценки симптомов, связанных с ФП.	I	C	192, 199

Таблица 11. Сердечно-сосудистые и другие состояния, независимо ассоциированные с наличием ФП

Характеристика/заболевание	Ассоциация с ФП
Генетическая предрасположенность (на основании полигенного тестирования вариантов, ассоциирующихся с ФП)	ОР 0,4-3,2
Возраст 50-59 лет 60-69 лет 70-79 лет 80-89 лет	ОР 1,00 (референтное значение) 4,98 (95% ДИ 3,49-7,10) 7,35 (95% ДИ 5,28-10,2) 9,33 (95% ДИ 6,68-13,0)
Гипертензия (леченая) против её отсутствия	ОР 1,32 (95% ДИ 1,08-1,60)
Сердечная недостаточность против ее отсутствия	ОР 1,43 (95% ДИ 0,86-2,40)
Клапанная патология сердца против ее отсутствия	Относительный риск 2,42 (95% ДИ 1,62-3,60)
Инфаркт миокарда против его отсутствия	ОР 1,46 (95% ДИ 1,07-1,98)
Функция щитовидной железы Гипотиреоз Субклинический гипертиреоз Очевидный гипертиреоз	(референтное значение – эутиреоз) ОР 1,23 (95% ДИ 0,77-1,97) Относительный риск 1,31 (95% ДИ 1,19-1,44) Относительный риск 1,42 (95% ДИ 1,22-1,63)

Ожирение Нормальный вес (ИМТ < 25) Избыточный вес (ИМТ 25-30) Ожирение (ИМТ >31)	ОР: 1,00 (референсное значение) 1,13 (95% ДИ 0,87-1,46) 2,53 (95% ДИ 1,45-4,42)
Обструктивное апноэ сна	ОР 2,18 (95% ДИ 1,34-3,54)
Хроническая болезнь почек Отсутствует Стадия 1 или 2 Стадия 3 Стадия 4 или 5	ОШ 1,00 (референсное значение) 2,67 (95% ДИ 2,04-3,48) 1,68 (95% ДИ 1,26-2,24) 3,52 (95% ДИ 1,73-7,15)
Курение Отсутствует в анамнезе Ранее курил Курит в настоящее время	ОР 1,00 (референсное значение) 1,32 (95% ДИ 1,10-1,57) 2,05 (95% ДИ 1,71-2,47)
Употребление алкоголя Нет 1-6 рюмок в неделю 7-14 рюмок в неделю 15-21 рюмок в неделю > 21 рюмки в неделю	Относительный риск 1,00 (референсное значение) 1,01 (95% ДИ 0,94-1,09) 1,07 (95% ДИ 0,98-1,17) 1,14 (95% ДИ 1,01-1,28) 1,39 (95% ДИ 1,22-1,58)
Занятия спортом Не занимается < 1 раза в неделю 1-2 раза в неделю 3-4 раза в неделю 5-7 раз в неделю	Относительный риск 1,00 (референсное значение) 0,90 (95% ДИ 0,68-1,20) 1,09 (95% ДИ 0,95-1,26) 1,04 (95% ДИ 0,91-1,19) 1,20 (95% ДИ 1,02-1,41)

4. Лечение фибрилляции предсердий

4.1 Интегрированный подход к лечению ФП

Наибольшее количество пациентов с ФП начинают контакты с системой здравоохранения через систему скорой медицинской помощи и кардиореанимационные отделения, или через участковых терапевтов. Так как часто ФП протекает бессимптомно, врачи перечисленных специальностей несут наибольшую ответственность за своевременное выявление фибрилляции предсердий и назначение соответствующего дообследования и лечения. Начальная оценка должна производиться при первичном контакте и доступна в большинстве случаев (когда есть возможность регистрации ЭКГ).

Наиболее важными при оценке пациентов с впервые выявленной фибрилляцией

предсердий являются следующие направления:

1. Экстренный контроль частоты и/или ритма для обеспечения стабильной гемодинамики и облегчения симптомов;
2. Оценка и коррекция факторов, способствующих развитию, поддержанию и рецидивированию ФП;
3. Оценка риска тромбоэмболических осложнений и назначение антикоагулянтной терапии;
4. Оценка частоты ритма и назначение лечения для ее контроля;
5. Оценка симптоматики ФП и решение о тактике контроля ритма.

Интегрированный, структурированный подход позволит легче охватить всех пациентов с ФП стандартными диагностическими процедурами и лечением, основанным на принципах доказательной медицины. Он поможет решить такие распространенные в настоящее время проблемы, как недостаточное использование антикоагулянтов, низкая доступность методов контроля частоты и контроля ритма, отсутствие скоординированных подходов к коррекции сердечно-сосудистых рисков у пациентов с ФП. Интегрированное лечение ФП требует сотрудничества терапевтов, кардиологов, кардиохирургов, аритмологов, неврологов, специалистов из других областей медицины и самих пациентов для выработки в каждом конкретном случае тактики обследования, коррекции образа жизни и факторов риска, назначения специфического лечения по поводу ФП.

4.1.1 Доказательная база для внедрения интегрированного подхода к лечению ФП

Для лечения ФП было разработано несколько структурированных подходов. Существуют данные в поддержку их использования, но для поиска наилучшего пути интегрированного лечения ФП необходимы дополнительные исследования. Интегрированный подход к лечению ФП в рандомизированном контролируемом исследовании показал использование в лечении ФП принципов доказательной медицины и снижение примерно на одну треть комбинированной конечной точки, состоящей из госпитализации по поводу смерти от сердечно-сосудистых причин, в течение 22 месяцев (14,3% против 20,8%; ОР 0,65; 95% ДИ 0,45-0,93; $P=0,017$) по сравнению с обычным ведением пациентов в большом специализированном центре. Кроме того, интегрированное лечение ФП в этом исследовании оказалось и экономически более

эффективным [96,97]. В то же время в австралийском рандомизированном контролируемом исследовании была показана лишь пограничная значимость эффекта интегрированного подхода на частоту госпитализации или смерти, что может отражать необходимость в более глубоком внедрении интегрированного подхода. В двух обсервационных исследованиях было обнаружено снижение частоты госпитализаций [98,99], в одном – снижение количества инсультов [98], и в последующем нерандомизированном исследовании показано снижение комбинированной конечной точки, состоящей из смерти, госпитализации по сердечно-сосудистым причинам и из-за ФП [100]. Очевидно, что необходимы дополнительные исследования в этом направлении и адаптация интегрированного подхода к условиям различных систем здравоохранения.

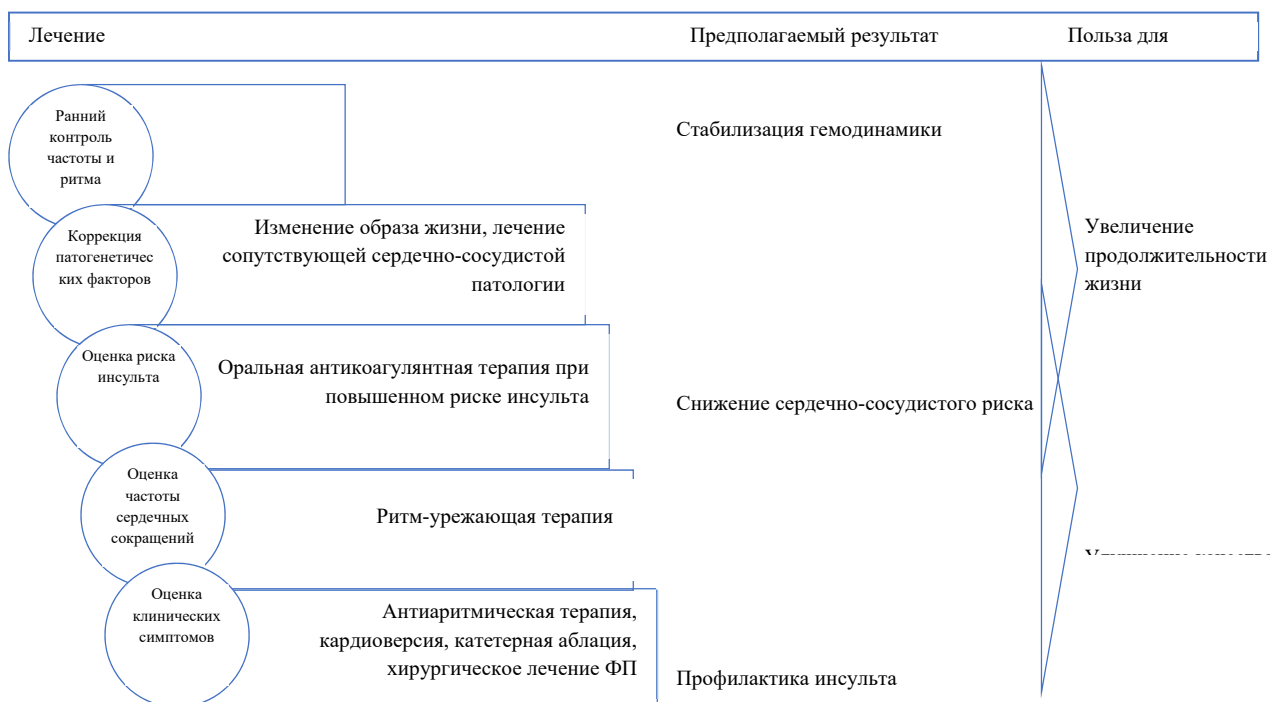
Рисунок 3. Начальный этап лечения впервые выявленной ФП с сопутствующей ХСН

Срочное лечение	Долговременная терапия
Восстановление ритма при нестабильной гемодинамике	
Антикоагулянтная терапия в соответствии с риском инсульта	
Нормализация водного баланса с помощью диуретиков для облегчения симптомов	
Контроль частоты сердечных сокращений: <100 в мин. При сохранении симптомов ФП/ХСН – более жесткий контроль частоты	
Ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	
Решение о необходимости контроля ритма	
Продвинутое лечение ХСН, включая различные устройства	
Лечение сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, особенно ИБС и АГ	

4.1.2

Компоненты интегрированного подхода к лечению ФП

Рисунок 4. Раннее и долговременное лечение ФП, предполагаемые результаты и польза для пациента



Вовлечение (информирование) пациентов в процесс лечения.

Пациент должен играть ключевую роль в принятии решений по поводу его лечения. В связи с тем, что лечение ФП требует от пациентов изменения их образа жизни и длительного приема лекарственных препаратов, порой не имеющих быстрого видимого эффекта на самочувствие, пациенты должны понимать свою ответственность за ход лечения. Врачи должны обеспечивать пациентам доступ к современной информации, основанной на принципах доказательной медицины, а приверженность к лечению является зоной ответственности информированного и самостоятельного пациента – так называемое “разделение ответственности”. Таким образом, при обучении пациентов и их родственников необходимо поддерживать их самообразование, понимание сути заболевания и активное участие в принятии решений по поводу лечения [\[101,102\]](#).

Группы специалистов по лечению ФП (ГСФП)

Делегирование различных полномочий между аритмологами, кардиологами, терапевтами и врачами других специальностей является основополагающей концепцией в моделях интегрированного лечения. Такой междисциплинарный командный подход к лечению ФП требует эффективного сочетания коммуникативных навыков, взаимного обучения, опыта в лечении ФП и использования новых технологий. Этот подход подчеркивает важность изменения повседневной практики с вовлечением неспециалистов и врачей других специальностей в обучение пациентов, координацию лечебного процесса с доверием основной ответственности за специалистами в лечении ФП. Местные особенности формирования ГСФП должны учитывать культурные и региональные особенности.

Роль терапевтов, кардиологов, врачей общей практики

Некоторые врачи первичного звена, не являясь аритмологами, хорошо разбираются в профилактике тромбоэмболических осложнений и начальном лечении ФП, в то время как некоторые из них нуждаются в дополнительном обучении. Некоторые разделы лечения пациентов с ФП (оценка тяжести сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, антиаритмической терапии, интервенционного лечения) требуют привлечения специалистов. Организации с интегрированным подходом к ФП должны поддерживать начало лечения врачами-неаритмологами, когда это возможно, с немедленным подключением различных специалистов для оптимизации лечения.

Использование новых технологий в лечении ФП

Новые технологические решения, например, программное обеспечение, облегчающее принятие клинических решений, может облегчить внедрение принципов доказательной медицины и улучшить результаты лечения, если используется для подтверждения мнения специалистов. Электронные средства помогают также наладить общение членов междисциплинарной команды. Поэтому для внедрения новых технологий приветствуется более широкое использование врачами и пациентами специализированных приложений для смартфонов.

4.1.3 Обследование пациентов с ФП

ФП часто обнаруживается у пациентов с другими, иногда не диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Поэтому всем пациентам с ФП желательно полноценно обследовать сердечно-сосудистую систему.

Диагностические мероприятия у всех пациентов с ФП. У всех пациентов с ФП необходимы тщательный сбор анамнеза, уточнение сопутствующих заболеваний, определение формы ФП и оценка риска инсульта, симптомности ФП и ее осложнений, таких как тромбоэмболии и дисфункция левого желудочка. Регистрация ЭКГ в 12 отведениях рекомендуется для уточнения предполагаемого, но неустановленного диагноза ФП, определения частоты желудочковых сокращений на ФП, выявления нарушений проводимости, ишемии, признаков структурной патологии сердца. Для определения функции щитовидной железы и почек, электролитов и клеточного состава крови берутся соответствующие анализы. Трансторакальная эхокардиография рекомендуется у всех пациентов для коррекции тактики обследования и лечения, выявления структурной патологии сердца (клапанные пороки) и оценки размера и функции (систолической и диастолической) ЛЖ, размера предсердий, функции правых отделов сердца.

Дополнительные обследования у некоторых пациентов с ФП. При амбулаторном мониторинге ЭКГ у пациентов с ФП можно оценить адекватность контроля частоты, соотнести жалобы пациента с пароксизмами аритмии. Чреспищеводная эхокардиография используется для более глубокой оценки клапанной патологии и исключения интракардиального тромбоза (особенно ушка левого предсердия) перед кардиоверсией или катетерной аблацией [103]. Пациентам с признаками или симптомами ишемии миокарда необходимо выполнение стресс-теста или коронарографии. Пациентам с признаками церебральной ишемии или инсультом проводится компьютерная или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга для выявления очагового поражения и принятия решений о дальнейшей тактике лечения. Ценность МРТ сердца с контрастированием гадолинием в отсроченную фазу и внутрисердечной эхокардиографии пока требует подтверждения в многоцентровых исследованиях.

Рисунок 6. Интегрированное лечение ФП

Вовлечение пациента	Междисциплинарные команды	Технологические возможности	Контроль всех направлений лечения
<ul style="list-style-type: none">• Центральная роль пациента в процессе лечения• Обучение пациентов• Одобрение и поддержка самостоятельного контроля за лечением• Советы и обучение по изменению образа жизни и коррекции факторов риска• Совместное принятие решений	<ul style="list-style-type: none">• Врачи общего профиля (терапевты, кардиологи), врачи-аритмологи и врачи смежных специальностей работают совместно• Эффективное сочетание общения, обучения и опыта	<ul style="list-style-type: none">• Информация о ФП• Помощь в принятии решений• Анкетирование и навыки общения• Использование пациентами и врачами• Наблюдение за соблюдением рекомендаций и эффективностью лечения	<ul style="list-style-type: none">• Организованная поддержка в изменении образа жизни• Антикоагуляция• Контроль частоты• Антиаритмическая терапия• Катетерные или хирургические вмешательства (абляция, имплантация окклюдера ушка ЛП, хирургия ФП)
Информированный, заинтересованный, уверенный пациент	Совместная работа в группе специалистов по долгосрочному лечению ФП	Помощь в принятии решений в группе специалистов по ФП	Принятие решений о комплексном лечении в группе специалистов по ФП

4.1.4 Динамическое наблюдение

Большая часть пациентов с ФП нуждается в динамическом наблюдении для постоянного контроля за результатами лечения. Наблюдением могут заниматься врачи первичного звена, специально обученные медицинские сестры, кардиологи или аритмологи. При этом специалистам-аритмологам отводится координирующая роль. В ходе динамического наблюдения нужно следить за соблюдением плана лечения, вовлеченностью пациента в лечебный процесс и корректировать ранее намеченные планы, когда это необходимо.

4.1.5 Цели лечения ФП

Лечение ФП включает в себя лечебные мероприятия, направленные на улучшение прогноза (антикоагулянтная терапия, коррекция сердечно-сосудистой патологии), и мероприятия, направленные на облегчение симптомов (контроль частоты и контроль ритма). Первая группа мероприятий должна подробно обсуждаться с пациентами, так как

польза для них не является очевидной. Контроль ритма может считаться эффективным, даже когда рецидивируют пароксизмы ФП, если симптомы пациента не беспокоят. Объяснение пациентам ожидаемых эффектов в начале лечения позволит предотвратить неоправданные ожидания и может повлиять на качество жизни.

Таблица 12. Рекомендации при различных клинических ситуациях

Рекомендации для пациентов с клапанными пороками сердца и ФП	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Раннее оперативное лечение порока митрального клапана должно рассматриваться при тяжелой митральной регургитации, сохранной функции ЛЖ и впервые возникшей ФП, даже при отсутствии симптомов, особенно, если возможна пластическая коррекция клапана	IIa	C	276
Митральная вальвулотомия должна рассматриваться у бессимптомных пациентов с тяжелым митральным стенозом, подходящей анатомией и впервые возникшей ФП	IIa	C	

Рекомендации для пациентов с ожирением и ФП	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
У пациентов с ожирением и ФП, меры по снижению массы тела должны рассматриваться наряду с лечением других факторов риска для снижения эпизодов ФП и симптомов	IIa	B	204, 288, 296

Рекомендации для пациентов с респираторными заболеваниями	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Коррекция гипоксемии и ацидоза должна рассматриваться в качестве начального лечения у пациентов с ФП, развившейся на фоне острого или обострения хронического заболевания легких	IIa	C	
Обследование для выявления клинических симптомов ночного обструктивного апноэ должно проводиться у всех пациентов с ФП	IIa	B	304, 305, 314, 315
Лечение обструктивного ночного апноэ должно быть налажено для профилактики рецидивов ФП и улучшения результатов лечения ФП	IIa	B	307-311

Рекомендации для пациентов с заболеваниями почек и ФП	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Оценка функции почек по уровню креатинина сыворотки и клиренса креатинина рекомендуется у всех пациентов с ФП для выявления болезни почек и коррекции доз лекарственных препаратов	I	A	316, 318-321
Для всех пациентов с ФП, получающих оральные	IIa	B	

антикоагулянты, по крайней мере один раз в год должна рассматриваться оценка функции почек для выявления хронической болезни почек			
--	--	--	--

Таблица 13. Клинические симптомы, указывающие на необходимость срочного обращения за медицинской помощью

Клиническое состояние
Нестабильная гемодинамика
Неконтролируемая частота сердечных сокращений
Симптомная брадикардия, не связанная с приемом урежающих препаратов
Тяжелая стенокардия или ухудшение функции ЛЖ
Транзиторная ишемическая атака или инсульт

Рекомендации по интегрированному подходу	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Интегрированный подход со структурной организацией помощи и динамического наблюдения должен рассматриваться у всех пациентов с ФП, для повышения эффективности лечения, снижения частоты госпитализаций и смертности, на основании данных доказательной медицины	Па	В	330-332
Отведение пациенту центральной роли в принятии решений должно рассматриваться для улучшения взаимопонимания между врачом и пациентом и соблюдение пациентом рекомендаций по лечению	Па	С	330, 332, 334

Рекомендации по первичной диагностике ФП	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Для установки диагноза ФП необходимо документирование аритмии с помощью ЭКГ	I	В	349
Полное обследование, включая тщательный сбор анамнеза, клиническое обследование и диагностику сопутствующих заболеваний рекомендуется у всех пациентов с ФП	I	С	
Трансторакальная эхокардиография рекомендуется у всех пациентов с ФП для коррекции лечения	I	С	339
Длительное мониторирование ЭКГ должно рассматриваться у некоторых симптомных пациентов для оценки адекватности контроля частоты и уточнения взаимосвязи между приступами ФП и жалобами	Па	С	

Таблица 14. Целенаправленное динамическое наблюдение

Категория	Вид лечения	Особенности динамического наблюдения	Показатели эффективности
Влияние на прогноз	Лечение сопутствующих заболеваний	Ожирение Артериальная гипертензия Сердечная недостаточность ИБС Сахарный диабет Поражение клапанов сердца	Снижение веса Контроль АД Терапия сердечной недостаточности и частота госпитализации Гипохолестеринемическая и антитромбоцитарная терапия, частота реваскуляризации Контроль гликемии Восстановление или протезирование клапанов
Влияние на прогноз	Антикоагулянтная терапия	Показания к назначению (оценка рисков инсульта и кровотечения) и время начала, в том числе при кардиоверсии Предпочтение к приему НОАК или АВК и контролем МНО (при приеме АВК) Дозирование НОАК (сопутствующие лекарственные средства, возраст, вес, функция почек)	Инсульт Кровотечение Смертность
Преимущественное влияние на симптомы Частичное влияние на прогноз	Контроль частоты	Симптомы Средняя частота сокращений сердца <110 в мин	Модифицированная шкала EHRA Сердечная недостаточность Функция ЛЖ
Влияние на симптомы	Контроль ритма	Контроль симптомов или побочные эффекты Предупреждение проаритмогенного действия (PR, QRS, QT)	Переносимость физических нагрузок Частота госпитализации Осложнения лечения
Соблюдение пациентом рекомендаций по	Обучение пациента и само-	Знания (о заболевании, о	Соблюдение рекомендаций Прицельная оценка,

лечению	контроль	лечения, о целях лечения) Возможности (что делать, если...)	желательно с использованием систематизированных анкет
Влияние на продолжительность лечения	Вовлечение родственников	Кто? (супруг, участковый терапевт, сиделка) Четкое разъяснение обязанностей Знания и возможности	Прицельная оценка выполнения задач (анкетирование пациента) Подсчет выданных лекарств Записи визитов динамического наблюдения

4.2 Профилактика инсульта у пациентов с ФП

Результаты когортных исследований, а также анализ больных, попавших в группы сравнения (не получавших антикоагулянты) в исследованиях, продемонстрировавших эффективность антагонистов витамина К (АВК), выявили клинические и эхокардиографические факторы, ассоциированные с риском инсульта у больных с ФП [104,105]. Специально спланированных исследований по изучению многих других потенциальных факторов риска возникновения ишемического инсульта и других системных (артериальных) тромбоэмболий у больных с ФП проведено не было.

В двух недавних систематизированных обзорах была проанализирована доказательная база для факторов, предрасполагающих к возникновению ишемического инсульта у больных с ФП [104,105], и сделано заключение о том, что перенесенные инсульт/ТИА/тромбоэмболии, возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет и наличие структурного поражения сердца являются важными факторами риска.

Многофакторный анализ с учётом результатов трансторакальной эхокардиографии выявил единственный независимый эхокардиографический фактор риска ишемического инсульта – наличие систолической дисфункции ЛЖ (средней и тяжёлой степени). Анализ результатов чреспищеводной эхокардиографии также обнаружил новые независимые предикторы возникновения инсульта и системных тромбоэмболий. Ими оказались наличие тромба в левом предсердии (относительный риск [ОР] 2,5; $p=0,04$), атеросклеротической бляшки в аорте (ОР 2,1; $p<0,001$), спонтанного эхоконтрастирования (ОР 3,7; $p<0,001$) и низкой скорости кровотока (≤ 20 см/с) в ушке левого предсердия (ОР 1,7; $p<0,01$).

При наличии соответствующих факторов риска опасность инсульта у больных с пароксизмальной ФП аналогичен риску инсульта при персистирующей и постоянной формах ФП.

У больных моложе 60 лет с “изолированной” ФП (отсутствие клинических и эхокардиографических признаков сердечно-сосудистого заболевания) накопительный риск инсульта очень низкий и составляет всего 1,3% на протяжении 15 лет. Тем не менее, у молодых людей с изолированной ФП вероятность инсульта может увеличиваться с возрастом или при появлении артериальной гипертензии, поэтому необходимо периодически проводить переоценку наличия факторов риска инсульта.

По некоторым данным приём ацетилсалициловой кислоты может оказать влияние на частоту тромбоэмболических осложнений. Известно, что в целом частота инсульта снижается. Кроме того, улучшились возможности мониторингирования антикоагуляции для больных, принимающих антагонисты витамина К, а новые пероральные антикоагулянты вообще не требуют рутинного лабораторного контроля.

Следует учитывать, что значимость факторов риска может меняться со временем. В частности, у больных с ФП риск инсульта начинает увеличиваться после 65 лет. Очевидно, что у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, даже при отсутствии других факторов риска, имеется высокий риск развития инсульта, а польза от приёма антагонистов витамина К превосходит пользу от использования ацетилсалициловой кислоты [104,105]. По мере старения больных эффективность ацетилсалициловой кислоты в профилактике ишемического инсульта снижается, в то время как эффективность антагонистов витамина К остаётся прежней. Поэтому преимущество антагонистов витамина К в профилактике ишемического инсульта и артериальных тромбоэмболий увеличивается по мере старения пациентов с ФП.

В предшествующих исследованиях критерии наличия у больного артериальной гипертензии существенно отличались от современных (уровень АД $> 160/95$ мм рт. ст. при отсутствии гипотензивной терапии или факт приёма больным гипотензивных средств). Можно предположить, что на фоне адекватно контролируемой гипертензии риск инсульта и тромбоэмболий может быть низким. В упомянутых выше систематизированных обзорах наличие сердечной недостаточности не было несомненным фактором риска инсульта. Фактически этот диагноз не всегда отражает наличие систолической дисфункции ЛЖ. Высокий риск тромбоэмболий у больных со средней и тяжелой степенью систолической

дисфункции ЛЖ очевиден, однако роль сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса ЛЖ не столь хорошо установлена [104-106].

Наличие сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом, может повышать риск инсульта. Увеличение риска развития ишемического инсульта и системных тромбоэмболий у больных, перенесших инфаркт миокарда, было обнаружено в большинстве (но не во всех) исследований [107]. Вместе с тем, диагноз стенокардии не вполне надежен, так как у части подобных больных отсутствует поражение коронарных артерий. Кроме того, прогноз пациентов с ФП ухудшается при наличии атеросклеротического поражения периферических артерий, а наличие атеросклеротических бляшек в нисходящем отделе грудной аорты, выявляемых при чреспищеводной эхокардиографии, является независимым фактором риска инсульта и тромбоэмболий.

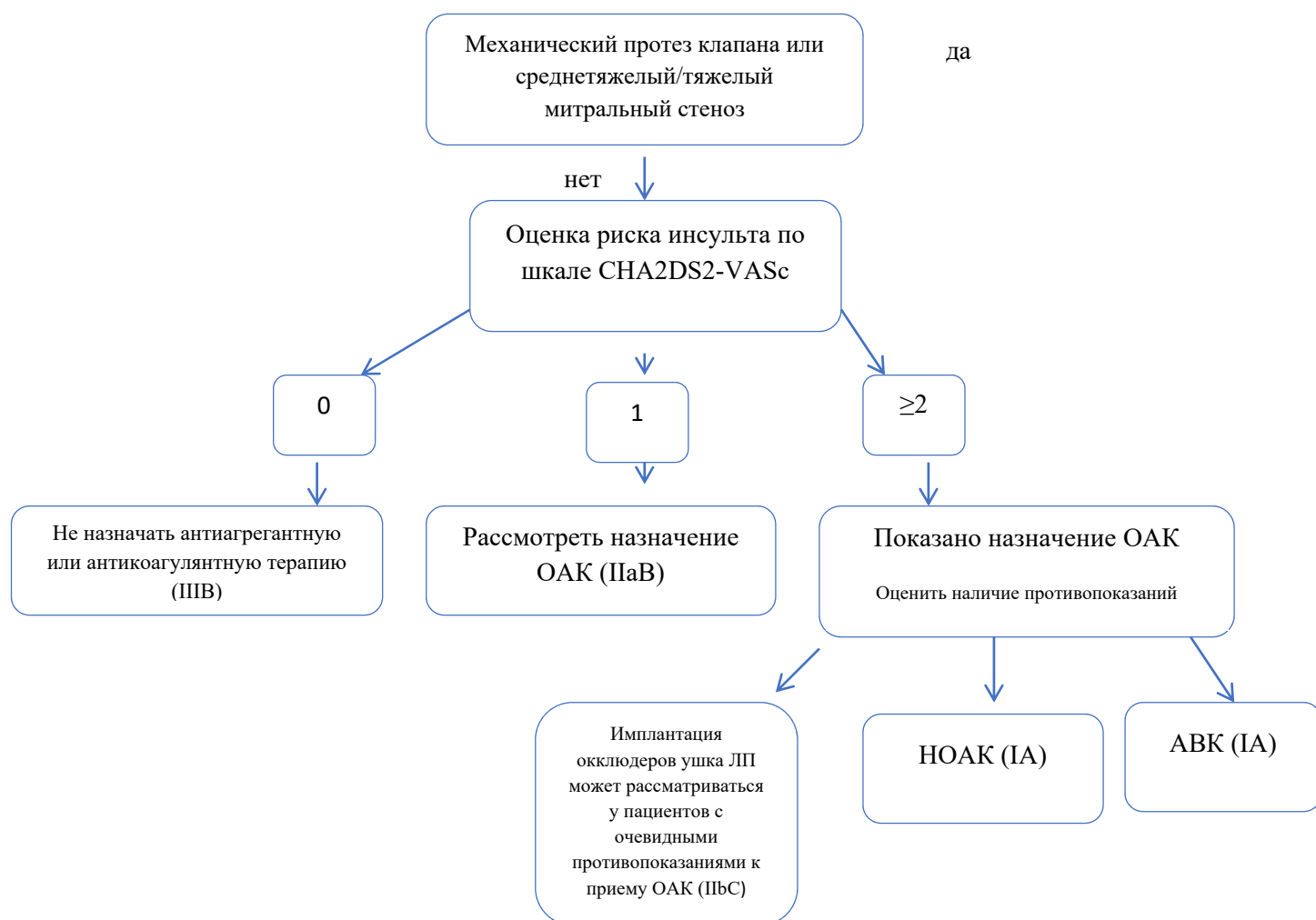
У женщин повышен стандартизованный ОР тромбоэмболий в 1,6 раза [95% доверительный интервал (ДИ) 1,3–1,9]. Данные популяционных и когортных исследований также указывают на более высокий риск тромбоэмболических осложнений у женщин.

При недавно проведенном анализе установлено, что наличие протеинурии увеличивает ОР на 54% (95% ДИ 1,29–1,85). Риск инсульта выше при расчетной скорости клубочковой фильтрации <45 мл/мин. Таким образом, наличие хронической почечной недостаточности у больных с ФП также может повышать риск тромбоэмболических осложнений, хотя известно, что у таких пациентов одновременно повышена смертность и риск кровотечений. Эта категория больных с ФП не изучалась в проспективных клинических исследованиях.

У пациентов с тиреотоксикозом существует риск развития ФП, однако риск инсульта в большей степени связан с наличием ассоциированных предрасполагающих факторов.

Другие заболевания, такие как гипертрофическая кардиомиопатия и амилоидоз, также могут повышать риск инсульта. Однако подобных больных с наличием ФП специально не изучали и не включали в исследования по тромбопрофилактике.

Рисунок 7. Профилактика инсульта при ФП



4.2.1 Определение риска инсульта и тромбоемболий

Шкалы оценки риска и системных тромбоемболий

Простые, применимые в клинической практике схемы стратификации риска инсульта для пациентов с ФП были разработаны в поздние 1990-е годы в небольших когортных исследованиях, а позднее были проверены и усовершенствованы на больших группах пациентов [108-112]. Введение шкалы CHA2DS2-VASc сделало принятие решений относительно антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП более легким, и с момента описания этой шкалы в рекомендациях ESC 2010 года она получила широкое распространение. В настоящих рекомендациях мы также рекомендуем использование шкалы CHA2DS2-VASc. Пациентам без факторов риска инсульта проведение антитромботической терапии не требуется. При наличии более 1 балла у мужчин и более 2

баллов у женщин предполагается польза от назначения оральной антикоагулянтной терапии. Другие, менее доказанные факторы риска инсульта включают лабильное МНО, низкий процент времени в терапевтическом окне для пациентов на терапии антагонистами витамина К, наличие кровотечений в анамнезе или анемии, злоупотребление алкоголем и другие факторы, снижающие приверженность пациента к лечению, хроническую почечную недостаточность, повышение уровней высоко-чувствительного тропонина и N-концевого про-В-натрий-уретического пептида.

Таблица 15. Оценка риска развития инсульта и системных тромбоэмболий у больных с ФП без поражения клапанов сердца по шкале CHADS2-VASc

Факторы риска	Баллы
Хроническая сердечная недостаточность Клиника сердечной недостаточности или объективное снижение ФВ ЛЖ	1
Артериальная гипертензия Как минимум 2-кратная регистрация АД в покое > 140/90 мм.рт.ст. или прием гипотензивных препаратов	1
Возраст 75 лет или старше	2
Сахарный диабет Гликемия натощак >125 мг/дл (>7 ммоль/л) или прием оральных гипогликемических препаратов и/или инсулина	1
Инсульт, ТИА или тромбоэмболии в анамнезе	2
Сосудистое заболевание Перенесенный инфаркт миокарда, поражение периферических сосудов или атеросклеротические бляшки в аорте	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

Рекомендации по риску инсульта и кровотечения	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Для оценки риска инсульта у пациентов с ФП рекомендуется использование шкалы CHA2DS2-VASc	I	A	368, 371, 386

Использование шкал риска развития кровотечения должно рассматриваться у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, для выявления модифицируемых факторов риска	Па	В	384, 386, 387, 389-392
Биомаркеры (такие как высокочувствительный тропонин и натрийуретический пептид) могут рассматриваться для дальнейшего уточнения риска инсульта и кровотечения у пациентов с ФП	Пб	В	380-382, 387, 393

Антикоагулянтная терапия у мужчин с 1 баллом и женщин с 2 баллами по CHA2DS2-VASc

Контролируемые исследования, посвященные использованию оральных антикоагулянтов у пациентов с ФП, включали пациентов с высоким риском [30,94,113-118], поэтому польза антикоагулянтной терапии у мужчин с риском по CHA2DS2-VASc от 2 баллов и у женщин от 3 баллов хорошо доказана. В настоящее время увеличивается доказательная база для пациентов с одним клиническим фактором риска, хотя эти данные основываются преимущественно на пациентах, не получающих антикоагулянты. У многих из этих пациентов антикоагулянтная терапия может оказаться полезной [119-123]. Поэтому назначение оральных антикоагулянтов должно рассматриваться у мужчин с риском 1 балл и у женщин с риском 2 балла с учетом предполагаемого снижения риска инсульта, риска кровотечения и предпочтений пациента.

Особое внимание необходимо уделить возрасту пациента (старше 65 лет), который представляет собой фактор относительно высокого и постоянно увеличивающегося риска, который к тому же потенцирует другие факторы (такие как сердечная недостаточность и пол). Женский пол не представляет собой самостоятельного фактора, увеличивающего риск инсульта в отсутствие других факторов риска. У некоторых пациентов измерение уровней сердечного тропонина (высоко чувствительного тропонина Т или I) и N-концевого про-В-натрийуретического пептида может дать дополнительную прогностическую информацию [124-126]. Возможно, в будущем шкалы, основанные на оценке биомаркеров, помогут лучше стратифицировать пациентов.

Клинические шкалы оценки риска кровотечения

Было разработано несколько шкал оценки риска кровотечения, преимущественно

на пациента, принимавших антагонисты витамина К. К ним относятся шкалы HAS-BLED, ORBIT ABC [127-129] и другие. Факторы риска инсульта и кровотечения в значительной степени пересекаются. Например, возраст является одним из наиболее важных факторов, повышающих у пациентов с ФП как риск инсульта, так и риск кровотечения [130,131]. При этом высокий риск кровотечения обычно не приводит к отмене антикоагулянтной терапии. Поэтому более целесообразным представляется своевременное выявление факторов, повышающих риск кровотечения, и их корректировка, если это возможно.

Таблица 16. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечения у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию

Артериальная гипертензия (особенно при систолическом давлении > 160 мм.рт.ст.)
Лабильный уровень МНО или время в терапевтическом диапазоне МНО <60% для пациентов, принимающих АВК
Прием препаратов, увеличивающих риск кровотечения (антиагрегантные и нестероидные противовоспалительные препараты)
Злоупотребление алкоголем (> 8 рюмок в неделю)
Анемия
Нарушение функции почек
Нарушение функции печени
Снижение количества или функции тромбоцитов
Возраст >65 лет (>75 лет)
Кровотечение в анамнезе
Инсульт в анамнезе
Поражение почек, требующее диализа, или состояние после трансплантации почки
Цирроз печени
Злокачественные новообразования
Генетическая предрасположенность

Высокочувствительный тропонин
Фактор роста дифференцировки 15 (Differential growth factor 15)
Креатинин сыворотки/скорость клубочковой фильтрации

4.2.2 Профилактика инсульта

Антагонисты витамина К

Мета-анализ контролируемых исследований показал, что применение препаратов этой группы у больных с неклапанной ФП снижает ОР развития всех инсультов на 64%, что соответствует абсолютному снижению риска на 2,7% в год [132]. Приём антагонистов витамина К снижал ОР ишемического инсульта на 67%. Этот эффект был сопоставимым с проведением первичной и вторичной профилактики инсульта, а также в отношении инвалидизирующего и неинвалидизирующего инсультов. Следует подчеркнуть, что у больных, получавших антагонисты витамина К, инсульт во многих случаях развивался в период прерывания приёма АВК или на фоне недостижения терапевтических значений МНО. Общая смертность при лечении антагонистами витамина К также значительно снижалась (на 26%) по сравнению с группой контроля. Риск внутримозговых кровоизлияний был низким. Из антагонистов витамина К предпочтение следует отдать производным кумарина (варфарин, аценокумарол), которые по сравнению с производными индандиона имеют преимущества в фармакокинетике, обеспечивая предсказуемый и более стабильный антикоагуляционный эффект при длительном приеме. Поэтому производные индандиона (фениндион) рассматривают лишь как альтернативный препарат при непереносимости или недоступности препаратов кумаринового ряда. Назначение любого антагониста витамина К требует обязательного контроля МНО.

Варфарин является препаратом, клиническая эффективность которого у больных с ФП наиболее хорошо установлена в крупных рандомизированных исследованиях.

Целесообразность использования антагонистов витамина К следует рассматривать у больных с ФП при наличии, по меньшей мере, одного фактора риска тромбоэмболических осложнений. При принятии решения о назначении антагонистов витамина К следует осуществить тщательный поиск возможных противопоказаний и учесть

предпочтения больного.

Новые оральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К

НОАК, включая прямой ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы Ха фактора крови - апиксабан, эдоксабан и ривароксабан, являются достойной альтернативой антагонистам витамина К при профилактике инсульта у пациентов с ФП. Использование их в клинической практике непрерывно растет. Все они имеют предсказуемый эффект, достигаемый без обязательного мониторинга свертываемости. Для всех НОАК были проведены исследования III фазы с использованием тщательно выработанных доз и правил снижения дозы в особых ситуациях. Эти правила и дозы должны соблюдаться и в клинической практике.

Апиксабан был изучен в рандомизированном, двойном слепом исследовании ARISTOTLE, в котором сравнивался с варфарином в отношении профилактики инсульта и артериальных тромбоэмболий у больных ФП или трепетанием предсердий. В исследование был включен 18201 пациент с ФП или трепетанием предсердий, имевший, по меньшей мере, один из ниже перечисленных ФР: возраст не менее 75 лет, инсульт/ТИА или артериальную тромбоэмболию в анамнезе, клинику недостаточности кровообращения в предшествующие 3 месяца или величину фракции выброса ЛЖ $\leq 40\%$, сахарный диабет, артериальную гипертонию, требующие медикаментозной коррекции [133].

В исследование не включали пациентов с умеренным или тяжелым митральным стенозом, протезами клапанов сердца, внутричерепным кровотечением в анамнезе, в первую неделю после ишемического инсульта, а также принимавших ацетилсалициловую кислоту в дозе, превышающей 165 мг/сут, или комбинацию ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелем. В исследование также не включали больных с клиренсом креатинина < 25 мл/мин, выраженным заболеванием печени.

Апиксабан назначался в дозе 5 мг 2 раза/сут. Пациентам, у которых имелись, по меньшей мере, два из следующих признаков – возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин сыворотки ≥ 133 мкмоль/л – доза апиксабана уменьшалась до 2,5 мг 2 раза/сут. Целевое значение МНО в группе варфарина составляло 2,0-3,0.

Первичной конечной точкой эффективности считали суммарную частоту любого инсульта и артериальных тромбоэмболий. Вторичной конечной точкой безопасности была смерть от любых причин. Первичной конечной точкой безопасности были большие кровотечения. Медиана длительности наблюдения за пациентами, вошедшими в исследование, ARISTOTLE составила 1,8 лет. Средняя сумма баллов по шкале CHADS2 составляла 2,1, около 57% больных имели в прошлом опыт приёма антагонистов витамина К, 19% перенесли в прошлом инсульт/транзиторную ишемическую атаку или артериальную тромбоэмболию, около 31% при включении принимали ацетилсалициловую кислоту. В группе варфарина среднее время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона составило 64%.

Частота первичной конечной точки эффективности за период наблюдения в группе апиксабана оказалась достоверно ниже, чем у больных, принимавших варфарин, соответственно: 1,27% против 1,6% в год, соответственно (ОР 0,79; $p=0,01$). Кроме того, частота геморрагического инсульта также была ниже в группе апиксабана: 0,24 против 0,47% в год, соответственно (ОР 0,51; $p<0,001$). Частота важнейшей вторичной конечной точки эффективности – смертности от всех причин – оказалась достоверно ниже в группе апиксабана: 3,52 против 3,94% в год, соответственно ($p=0,047$).

По частоте ишемического инсульта и инсульта неуточнённой этиологии разницы в группах апиксабана и варфарина обнаружено не было: 0,97 и 1,05% в год, соответственно (ОР 0,92; $p=0,42$). Достоверных различий по частоте инфаркта миокарда между группами апиксабана и варфарина не было.

Апиксабан обнаружил преимущества перед варфарином в отношении частоты геморрагических осложнений. Частота первичной конечной точки безопасности в группах апиксабана и варфарина составила 2,13 и 3,09% в год, соответственно (ОР 0,69; $p<0,001$). Анализ структуры кровотечений показал снижение ОР внутричерепных кровотечений на 58% ($p<0,001$). Частота кровотечений и желудочно-кишечного тракта оказалась одинаковой в группах апиксабана и варфарина и составляла 0,76 и 0,86% в год, соответственно (ОР 0,89; $p=0,37$).

Преимущества апиксабана перед варфарином в отношении первичной конечной точки эффективности сохранялись и при анализе подгрупп, сформированных по основным клиническим характеристикам.

При анализе первичной конечной точки безопасности в большинстве подгрупп были получены результаты, близкие к полученному в исследовании в целом. Исключением оказались пациенты с сахарным диабетом, у которых стирались преимущества апиксабана в сравнении с варфарином, а также пациенты с умеренной и тяжёлой почечной недостаточностью, у которых преимущества апиксабана в отношении снижения риска крупных кровотечений были выражены в наибольшей степени.

Исследование AVERROES, проводимое у больных с неклапанной ФП, факторами риска тромбоэмболических осложнений в сочетании с противопоказаниями к антагонистам витамина К или нежеланием принимать препараты этой группы, было прекращено досрочно из-за абсолютных преимуществ апиксабана в дозе 5 мг 2 раза/сут по сравнению с ацетилсалициловой кислотой в дозе 81-324 мг/сут в профилактике инсульта или артериальных тромбоэмболий. Снижение ОР указанных событий в группе апиксабана составило 55% (95% ДИ 0,32-0,62; $p < 0,001$) при сопоставимой частоте крупных кровотечений [134].

Дабигатран

Дабигатрана этексилат был изучен в исследовании RE-LY [135], в котором сравнивался с варфарином в отношении профилактики ишемического инсульта и артериальных тромбоэмболий у больных ФП. В исследование было включено 18113 пациентов ФП, имевших, по меньшей мере, один из ниже следующих ФР: инсульт, ТИА или артериальная тромбоэмболия в анамнезе, фракция выброса ЛЖ $< 40\%$, сердечная недостаточность как минимум II ФК по классификации NYHA в предшествующие 6 месяцев, возраст 75 лет и старше. Для больных в возрасте 65-74 лет обязательным было дополнительное наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца. В исследование не включали больных с гемодинамически значимыми пороками и протезами клапанов сердца, в первые две недели после инсульта или 6 месяцев после тяжелого инсульта, при наличии внутричерепного кровотечения в анамнезе, а также больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и активными заболеваниями печени.

Протокол исследования предусматривал сравнение эффективности двух доз дабигатрана этексилата (110 и 150 мг 2 раза/сут) с традиционным лечением варфарином с целевым значением МНО 2,0-3,0. Доза дабигатрана была «ослеплена», лечение

варфарином проводилось открытым способом. Средний период наблюдения составил 2 года, практически у всех больных (99,9%) удалось проследить клинические исходы заболевания. Первичной конечной точкой эффективности была суммарная частота ишемических, геморрагических инсультов и артериальных тромбоэмболий. Первичной конечной точкой безопасности были большие геморрагические осложнения.

Средняя сумма баллов по шкале CHADS составила 2,1. Время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона (показатель, отражающий адекватность антикоагулянтной терапии) в группе варфарина составило 64%.

Дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза/сут (дабигатран-150) оказался эффективнее варфарина в отношении снижения частоты первичной конечной точки эффективности, которая была отмечена у 134 пациентов (1,11% в год) в группе дабигатрана-150 против 199 пациентов (1,69% в год) в группе варфарина (ОР 0,66; $p < 0,001$). При этом в группе дабигатрана-150 по сравнению с группой варфарина отмечалось достоверное снижение частоты ишемического или инсульта неуточнённой этиологии, что составило 0,92 и 1,20% в год, соответственно ($p = 0,03$). По частоте больших кровотечений группы существенно не различались: 3,11% в группе дабигатрана-150 и 3,36% в группе варфарина (ОР 0,93; $p = 0,31$).

Дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза/сут (дабигатран-110) оказался сравним по эффективности с варфарином. Первичная конечная точка эффективности отмечалась у 182 пациентов (1,53% в год) в группе дабигатрана-110 против 199 пациентов (1,69% в год) в группе варфарина (ОР 0,91; $p = 0,34$). Однако при этом частота больших кровотечений в группе дабигатрана-110 была существенно ниже, чем в группе варфарина: соответственно 2,71% и 3,6% в год, соответственно (ОР 0,8; $p = 0,003$).

За период проведения исследования RE-LY у 1270 пациентов с ФП было выполнено 1983 кардиоверсии, в группах дабигатран-110/дабигатран-150/варфарин по 647/672/664 процедур, соответственно [136]. Длительность приёма антикоагулянта в сравниваемых группах составляла не менее трёх недель у 76,4/79,2/85,5% больных, соответственно. Чреспищеводное эхокардиографическое исследование непосредственно перед кардиоверсией было выполнено у 25,5/24,1/13,3% больных, при этом тромбоз левого предсердия или его ушка был найден в 1,8/1,2/1,1% случаев, а частота инсульта и тромбоэмболий в течение 30 дней после кардиоверсии составила 0,8/0,3/0,6%,

соответственно. Отсутствие различий в частоте обнаружения тромбоза левого предсердия, до кардиоверсии и отсутствие различий по частоте тромбоэмболических осложнений в течение 30 дней позволяют рассматривать дабигатрана этексилат в качестве альтернативы варфарину для антикоагулянтной поддержки кардиоверсии.

Среди больных, вошедших в исследование RE-LY, 3623 человека имели в анамнезе ишемический инсульт или ТИА. Отдельный анализ этих пациентов показал близкие к основному исследованию результаты по основным конечным точкам эффективности и безопасности [137].

В 2012 г. группа европейских экспертов совместно с разработчиком, основываясь на исследовании фармакокинетики и фармакодинамики дабигатрана этексилата у больных и добровольцев, опубликовала рекомендации, касающиеся ряда практических вопросов использования этого лекарственного средства: переход с дабигатрана этексилата на другой антикоагулянт и обратно, сроки отмены препарата перед хирургическими вмешательствами, использование дабигатрана этексилата у больных с почечной недостаточностью и т.п. (табл. 13-16) [138].

Эдоксабан

В исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation – Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) эдоксабан в дозе 60 мг в сутки в один прием и эдоксабан в дозе 30 мг в сутки в один прием сравнивались с подобранной дозой варфарина [139]. Эдокасбан 60 мг показал результаты не хуже варфарина. При on-treatment анализе эдоксабан 60 мг в сутки значимо снижал риск инсульта или системной эмболии на 21%, а также значимо снижал риск кровотечений на 20% по сравнению с варфарином. Терапия эдоксабаном в дозе 30 мг в сутки была не хуже варфарина в плане снижения риска инсульта, но существенно снижала риск кровотечения на 53%. Сердечно-сосудистая смертность также снижалась у пациентов, рандомизированных на терапию эдокабаном 60 мг или 30 мг по сравнению с варфарином. Для профилактики инсульта было одобрено только использование более высокой дозы.

Ривароксабан

Ривароксабан в отношении профилактики инсульта и артериальных тромбоэмболий у больных с ФП был изучен в исследовании ROCKET-AF, в котором сравнивался с варфарином. Критериями включения в исследование было наличие в анамнезе инсульта, ТИА или артериальной тромбоэмболии, либо присутствие, по меньшей мере, двух ФР: сердечной недостаточности или фракции выброса ЛЖ $\leq 35\%$, артериальной гипертензии, возраста старше 75 лет, сахарного диабета [140]. По условиям протокола доля больных, имевших только два из вышеперечисленных факторов риска, была ограничена до 10%. В исследование не включали пациентов с гемодинамически значимым митральным стенозом и протезами клапанов сердца, внутрисердечным кровоизлиянием в анамнезе, перенесших инвалидизирующий инсульт в ближайшие 3 мес, любой инсульт в ближайшие 2 нед или ТИА в ближайшие 3 суток, а также больных с клиренсом креатинина <30 мл/мин и клинически значимыми заболеваниями печени. Исследование было двойным слепым, рандомизация проводилась в группу варфарина с целевым диапазоном МНО от 2,0 до 3,0 и группу ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз/сут или 15 мг 1 раз/сут для больных с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин.

В исследование было включено 14264 пациента с ФП, медиана длительности исследования составила 590 дней, а медиана периода наблюдения 707 дней. Средний возраст больных, вошедших в исследование, составил 73 года, средний балл по шкале CHADS₂VASc был 3,5, опыт приёма антагонистов витамина К до включения в исследование имели 62,4% больных, а инсульт/транзиторную ишемическую атаку или артериальную тромбоэмболию до включения в исследование перенесли 55% пациентов. Время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона в группе варфарина составило 55%.

При анализе “по намерению лечить”, когда неблагоприятные исходы учитывались у всех рандомизированных больных, суммарная частота инсульта и артериальных тромбоэмболий в группах ривароксабана и варфарина составила 2,1 и 2,4 на 100 пациентов/лет, соответственно (ОР 0,88; значения критерия р для преимущества в группе ривароксабана 0,12, для эквивалентности с варфарином $<0,001$). Таким образом, при анализе “по намерению лечить” ривароксабан оказался по эффективности сопоставим с варфарином.

Кроме того, был выполнен ряд модифицированных анализов первичной конечной точки эффективности (анализ «на лечении»), при котором учитывались инсульты и

системные тромбоэмболии у всех больных, получивших хотя бы одну дозу препарата и не имевших грубых отклонений от протокола. При этом были учтены все события, случившиеся в период приёма препарата и первых двух дней после его отмены. Суммарная частота инсульта и артериальных тромбоэмболий в группах ривароксабана и варфарина составила 1,7 и 2,2 на 100 пациентов/лет, соответственно (ОР 0,79; значение критерия p для эквивалентности $<0,001$), что совпадало с результатами анализа, выполненного «по намерению лечить».

При отдельном анализе «на лечении» вне зависимости от приверженности протоколу исследования также было отмечено преимущество ривароксабана над варфарином: суммарная частота инсульта и артериальных тромбоэмболий в группах ривароксабана и варфарина составила 1,7 и 2,2 на 100 пациентов/лет, соответственно (ОР 0,79; значения критерия p для преимущества в группе ривароксабана 0,02). Таким образом, в ряде модифицированных анализов «на лечении» было продемонстрировано преимущество ривароксабана перед варфарином по эффективности.

Анализ вторичных конечных точек эффективности обнаружил тенденцию к снижению смертности от всех причин в группе ривароксабана: 2,95% против 3,53% в группе варфарина ($p=0,073$). При отдельном анализе частоты ишемического инсульта в группах ривароксабана и варфарина достоверных различий обнаружено не было (1,34 и 1,42 на 100 пациенто/лет, соответственно; $p=0,58$).

Частота первичной конечной точки безопасности оказалась одинаковой в группах ривароксабана и варфарина, и составила 14,9 и 14,5% в год, соответственно (ОР=1,03; $p=0,44$). Частота больших кровотечений также оказалась одинаковой: 3,6 и 3,4% в год, соответственно ($p=0,58$). Вместе с тем, частота внутричерепных кровотечений была ниже в группе ривароксабана: 0,5 и 0,7% в год, соответственно (ОР 0,67; $p=0,02$). С другой стороны, крупные кровотечения из желудочно-кишечного тракта чаще отмечались в группе ривароксабана (3,2 и 2,2% в год, соответственно; $p<0,001$).

Анализ подгрупп, сформированных по возрасту, полу, величине клиренса креатинина, количеству факторов риска, имевшие опыт приёма антагонистов витамина К, перенесенного инфаркта миокарда не выявил существенных отличий от основных результатов исследования.

Результаты исследования ROCKET-AF [\[140\]](#) указывают, что эффективность

ривароксабана, принимаемого 1 раз/сут в фиксированной дозе (20 мг для пациентов с нормальной функцией почек и 15 мг для больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин), не хуже варфарина в отношении профилактики инсульта и артериальной тромбоэмболии при сопоставимой частоте крупных кровотечений.

Таблица 17. Коррекция доз НОАК в исследованиях III фазы

	Дабигатран (RE-LY)	Ривароксабан (ROCKET AF)	Апиксабан (ARISTOTLE)	Эдоксабан (ENGAGE AF TIMI 48)
Почечный клиренс	80%	35%	25%	50%
Количество пациентов	18113	14264	18201	21105
Доза	150 мг или 110 мг дважды в сутки	20 мг в сутки	5 мг дважды в сутки	60 мг (или 30 мг) в сутки
Критерии исключения по ХПН	КК <30 мл/мин	КК <30 мл/мин	Креатинин сыворотки >2,5 мг/дл, или КК <25 мл/мин	КК <30 мл/мин
Доза при ХПН	Нет	15 мг в сутки при КК 30-49 мл/мин	2,5 мг дважды в день при креатинине сыворотки >1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с возрастом ≥80 лет или весом ≤60 кг	30 мг (или 15 мг) в сутки при КК <50 мл/мин
Доля пациентов с ХПН	20% с КК от 30 до 49 мл/мин	21% с КК от 30 до 49 мл/мин	15% с КК от 30 до 50 мл/мин	19% с КК <50 мл/мин
Снижение риска инсульта и системных эмболий	Наличие ХПН не влияло	Наличие ХПН не влияло	Наличие ХПН не влияло	Нет данных
Снижение риска кровотечений по сравнению с варфарином	Снижение риска большого кровотечения на терапии дабигатраном было более выражено при СКФ >80 мл/мин при любой дозе	Сходный риск больших кровотечений	Снижение риска больших кровотечений при терапии апиксабаном	Нет данных

НОАК или антагонисты витамина К

И антагонисты витамина К и НОАК эффективно снижают риск инсульта при ФП. Мета-анализ основных исследований, основанный на сравнении высоких доз НОАК с варфарином, включил 42411 пациентов, получающих НОАК и 29272 пациента на терапии варфарином. НОАК в этих дозах значительно снижали риск инсульта или системной эмболии на 19% по сравнению с варфарином (ОР 0,81, 95% ДИ 0,73-0,91, $p<0,0001$), в основном за счет снижения риска геморрагического инсульта (ОР 0,49, 95% ДИ 0,38-0,64, $P<0,0001$). Смертность была на 10% ниже (ОР 0,90, 95% ДИ 0,85-0,95, $P=0,0003$), а количество геморрагических инсультов (ОР 0,48, 95% ДИ 0,39-0,59, $p<0,0001$) – в два раза ниже у пациентов, принимавших НОАК, хотя количество желудочно-кишечных кровотечений у этих пациентов было выше (ОР 1,25, 95% ДИ 1,01-1,55, $P=0,04$). Существенно то, что значительное снижение риска внутричерепных кровотечений на терапии НОАК не зависело от качества контроля МНО в группе терапии варфарином [141,142].

Рекомендации по антикоагулянтной терапии	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Оральная антикоагулянтная терапия показана всем мужчинам с ФП с риском 2 балла и выше по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбоэмболий	I	A	38, 318-321, 354, 404
Оральная антикоагулянтная терапия показана всем женщинам с ФП с риском 3 балла и выше по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбоэмболий	I	A	38, 318-321, 354, 404
Оральная антикоагулянтная терапия должна рассматриваться для всех мужчин с ФП с риском 1 балл по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбоэмболий	IIa	B	371, 375-377
Оральная антикоагулянтная терапия должна рассматриваться для всех женщин с ФП с риском 2 балла по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбоэмболий	IIa	B	371, 376, 377
Назначение антагонистов витамина К (с МНО 2-3 или выше) для профилактики инсульта рекомендуется пациентам с ФП и среднетяжелым или тяжелым митральным стенозом или механическим протезом митрального клапана	I	B	274, 435-440
При назначении оральной антикоагулянтной терапии пациентам, пригодным для назначения НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан), предпочтение должно отдаваться НОАК, вместо антагонистов витамина К	I	A	39, 318-321, 404
При терапии антагонистами витамина К время в терапевтическом диапазоне должно тщательно мониторироваться и поддерживаться максимально долго	I	A	395, 432, 441-444
Для пациентов с ФП, принимающих АВК может рассматриваться переход на НОАК при недостаточном времени в терапевтическом диапазоне, несмотря на предпочтения пациента к лечению или	IIb	A	39, 318, 319, 404,

при желании пациента, если нет противопоказаний для НОАК (протезированные клапаны)				408
Комбинация оральных антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов повышает риск кровотечения и ее необходимо избегать у пациентов с ФП в отсутствие других показаний для назначения антитромбоцитарной терапии	III (вред)	B		429, 435
У мужчин и женщин без дополнительных факторов риска инсульта не рекомендуется назначение антикоагулянтной или антиагрегантной терапии для профилактики инсульта	III (вред)	B		368, 371, 376, 377
Монотерапия антиагрегантами не рекомендована для профилактики инсульта у пациентов с ФП, не зависимо от риска инсульта	III (вред)	A		38, 429, 430
Назначение НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) не рекомендуется у пациентов с механическими протезами клапанов сердца (Уровень доказанности B) и среднетяжелым или тяжелым митральным стенозом (Уровень доказанности C)	III (вред)	B	C	318- 321, 400, 404

Оральные антикоагулянты у пациентов с хронической почечной недостаточностью

На больших группах пациентов показана ассоциация ХПН с риском инсульта и кровотечений [143,144]. Антикоагуляция может безопасно применяться у пациентов с ФП и средней или тяжелой ХПН (КК >15 мл/мин). В исследовании SPAF III было рандомизировано 805/1936 пациентов с 3 стадией ХПН, и получены хорошие результаты при терапии варфарином (МНО 2-3). Эти данные подтверждаются результатами большой шведской базы данных, в которой риск инсульта был ниже у пациентов с ХПН и ФП на терапии варфарином [145], хотя риск кровотечений был повышен, особенно в начале лечения. В мета-анализе больших исследований, посвященных НОАК, пациенты с легкой и средней ХПН реже переносили инсульт, системные эмболии или большие кровотечения при лечении НОАК, чем варфарином [146]. Функция почек должна регулярно мониторироваться у пациентов с ФП для своевременной оценки рисков и адаптации дозы НОАК.

Оральные антикоагулянты у пациентов с ФП на диализе

Около 12,5% диализных пациентов страдает ФП с распространенностью 2,7/100 пациентов/лет [147]. ФП ассоциируется с повышенной смертностью пациентов,

находящихся на диализе. Рандомизированных исследований, оценивающих эффективность ОАК в этой группе пациентов нет. Контролируемые исследования НОАК у пациентов с тяжелой ХПН (КК < 25-30 мл/мин) также отсутствуют. В одних исследованиях использование варфарина ассоциировалось с нейтральным или повышенным риском инсульта [148-150], в других – применение ОАК показало улучшение результатов лечения пациентов на диализе [151]. Таким образом, необходимы контролируемые исследования, посвященные как антагонистам витамина К, так и НОАК, у пациентов с ФП, находящиеся на диализе.

Пациенты с ФП, нуждающиеся в трансплантации почки

Рандомизированных исследований, изучающих эффективность ОАК после трансплантации почки, нет. Назначение НОАК должно сопровождаться контролем за клиренсом креатинина пересаженной почки. Кроме того, должно учитываться потенциальное взаимодействие ОАК и иммуносупрессивных препаратов.

Антитромбоцитарная терапия, как альтернатива оральным антикоагулянтам

Доказательная база для монотерапии антиагрегантами для профилактики инсульта при ФП очень ограничена [113,152-154]. Антагонисты витамина К снижают риск инсульта, системных эмболий, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти лучше, чем моно- или комбинированная терапия аспирином и клопидогрелем [155]. Риск кровотечений повышается, как при моно-, так и при комбинированной терапии антиагрегантами, хотя и не превышает риска при терапии ОАК. Таким образом, антитромбоцитарная терапия не может быть рекомендована для профилактики инсульта при ФП.

4.2.4 Окклюзия и резекция ушка левого предсердия.

Устройства, окклюдизирующие ушко левого предсердия

Ушко левого предсердия считается основным (но не единственным) местом образования тромбов, которые могут приводить к ишемическому инсульту у пациентов с ФП. Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭХО) позволяет выявить большинство тромбов

в ушке левого предсердия. Опыт интервенционной окклюзии ушка ЛП [156-159] и ограниченный опыт чрескожной перевязки ушка ЛП доложены преимущественно в виде результатов обсервационных исследований и регистров. Только одно устройство (WATCHMAN) сравнивалось с варфарином в рандомизированных исследованиях PROTECT AF и PREVAIL [159-161]. В них окклюзия УЛП была не хуже терапии антагонистами витамина К для профилактики инсульта у пациентов с ФП и средним риском инсульта, с возможностью снижения риска кровотечения у пациентов, продолжавших наблюдаться [162,163]. Эти данные подтверждены мета-анализом двух исследований и ассоциированных с ними регистров. Кроме того, окклюзия УЛП может снижать риск инсульта у пациентов с противопоказаниями к ОАК [164,165].

В исследовании осуществимости и безопасности применения устройства Amplatzer Cardiac Plug была предпринята попытка окклюзии ушка ЛП данным методом у 137 из 143 пациентов; процедура оказалась успешной у 132 пациентов (96%) [166]. Серьезные осложнения были зарегистрированы у 10 (7,0%) больных. В настоящее время продолжается рандомизированное проспективное исследование этого устройства (Amplatzer Cardiac Plug Trial).

Хотя концепция окклюзии ушка левого предсердия представляется обоснованной, в настоящее время недостаточно данных об эффективности и безопасности, чтобы можно было рекомендовать этот подход всем пациентам с ФП, кроме тех, кому противопоказана длительная терапия оральными антикоагулянтами. Однако в отсутствие контролируемых клинических исследований данная рекомендация основана только на консенсусе экспертов. Кроме того, для адекватной оценки данных методик необходимы достаточно крупные длительные рандомизированные исследования, сравнивающие интервенционную/чрескожную/хирургическую окклюзию ушка левого предсердия с терапией пероральными антикоагулянтами (включая новые пероральные антикоагулянты) у больных с высоким риском инсульта. Необходимость пожизненного приема ацетилсалициловой кислоты после установки устройства для окклюзии ушка левого предсердия и существенный риск кровотечений на фоне приема ацетилсалициловой кислоты могут противодействовать преимуществу интервенционной окклюзии ушка левого предсердия. В настоящее время интервенционная окклюзия ушка левого предсердия не показана просто, в качестве альтернативы терапии пероральными антикоагулянтами для уменьшения риска инсульта.

Хирургическая окклюзия или резекция ушка левого предсердия

В большом количестве обсервационных исследований, у пациентов с хирургически удаленным ушком левого предсердия отмечалась низкая частота инсульта (хотя у них одновременно было выполнено восстановление синусового ритма с помощью различных хирургических методик) [167-172]. Хирургическая резекция или ушивание ушка левого предсердия часто выполняются (как сопутствующая процедура) во время операции на открытом сердце. Остаточный поток в ушке левого предсердия или неполное удаление могут повышать риск инсульта. Одно рандомизированное исследование, изучавшее роль одновременной операции по поводу ФП и резекции ушка ЛП, проводившееся в 2015 году показало, что положительный эффект от удаления ушка для профилактики инсульта отсутствует.

Рекомендации по окклюзии и резекции ушка ЛП	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
После хирургической окклюзии или резекции ушка левого предсердия для профилактики инсульта у пациентов с повышенным риском, рекомендуется продолжение антикоагулянтной терапии	I	B	461, 462
Окклюзия ушка левого предсердия может рассматриваться для профилактики инсульта у пациентов с ФП и противопоказаниями для длительной антикоагулянтной терапии (кровотечение из неустранимого источника в анамнезе)	IIb	B	449, 453, 454
Хирургическая окклюзия или резекция ушка левого предсердия может рассматриваться у пациентов с ФП, которым планируется выполнение открытой кардиохирургической операции	IIb	B	463
Хирургическая окклюзия или резекция ушка левого предсердия может рассматриваться у пациентов с ФП, которым планируется выполнение торакоскопической кардиохирургической операции	IIb	B	468

4.2.5 Вторичная профилактика инсульта

Острый ишемический инсульт нередко оказывается первым проявлением ФП, учитывая частое бессимптомное течение аритмии. Системный тромболизис рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (РТАП) – эффективный и проверенный метод лечения острого ишемического инсульта, при обращении пациента в

течение 4,5 часов от начала симптомов. Пациентам, находящимся на терапевтических дозах ОАК - системный тромболизис противопоказан [173,174]. РТАП может назначаться пациентам, принимающим варфарин при МНО менее 1,7 или пациентам на терапии дабигатраном с нормальным АЧТВ и последним приемом препарата не позднее 48 часов до поступления (на основании консенсуса экспертов). При поступлении пациента в 6-часовом окне возможно выполнение тромбоэкстракции из дистального отдела внутренней сонной или средней мозговой артерии [175].

В течение первых 2-х недель после кардиоэмболического инсульта отмечается наиболее высокий риск его рецидива, связанного с повторной тромбоэмболией. Однако антикоагуляция в острую фазу инсульта может привести к развитию внутричерепного кровотечения или геморрагической трансформации инфаркта мозга.

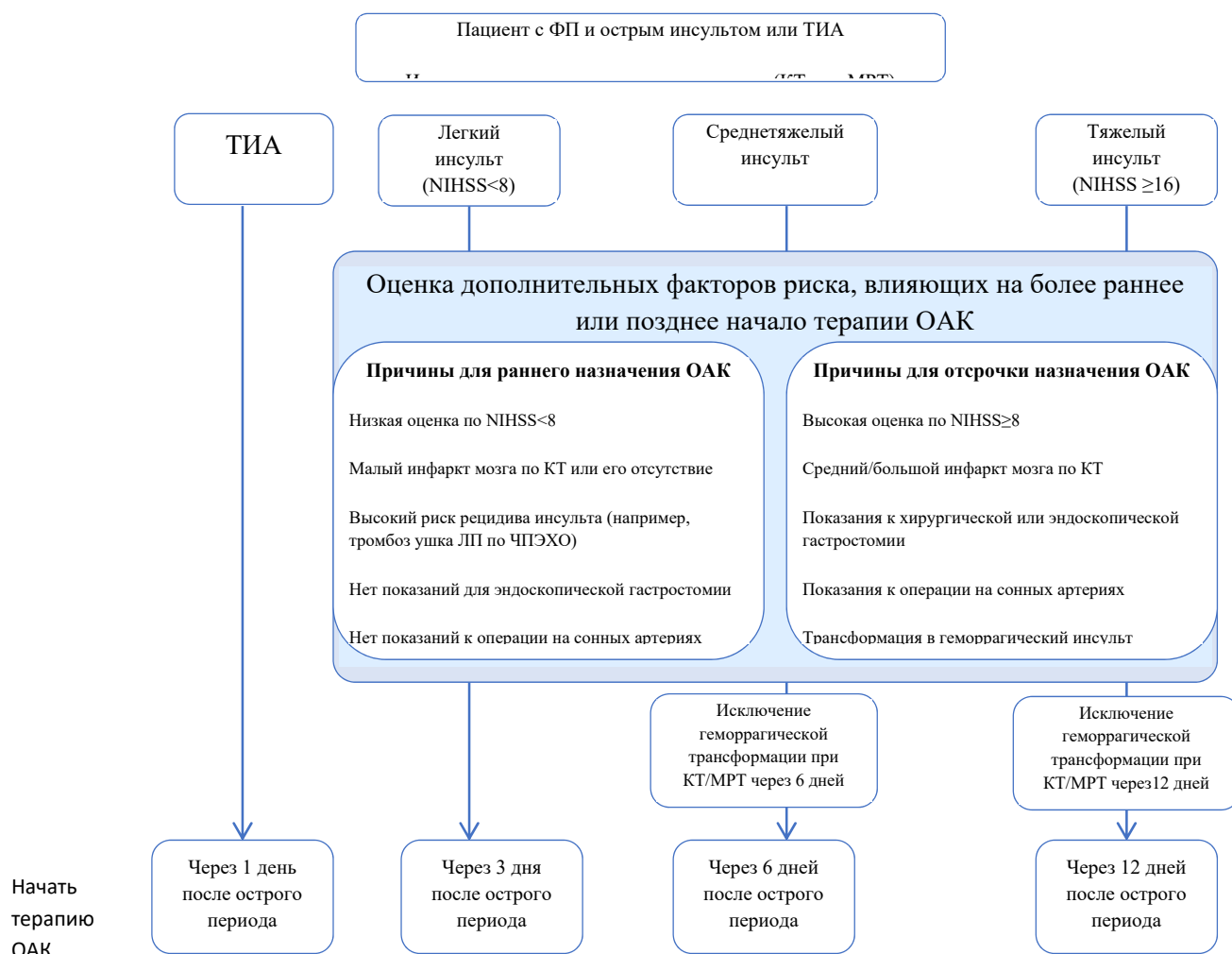
Рекомендации по вторичной профилактике инсульта	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Сразу после инсульта у пациентов с ФП, антикоагулянтная терапия гепарином или низкомолекулярными гепаринами не рекомендована	III (вред)	A	477
При возникновении инсульта или ТИА на терапии антикоагулянтами должна быть оценена и оптимизирована приверженность пациента к лечению	IIa	C	
При развитии у пациента, получающего антикоагулянтную терапию, инсульта средней тяжести или тяжелого антикоагулянтная терапия должна быть приостановлена на 3-12 дней по решению группы специалистов по лечению ФП на основании оценки рисков инсульта и кровотечения	IIa	C	
У пациентов с ФП после инсульта необходимо рассмотреть назначение аспирина на период до назначения или возобновления антикоагулянтной терапии	IIa	B	485
Системный тромболизис с использованием тканевого активатора плазминогена не рекомендован при МНО более 1,7 (или на терапии дабигатраном, если АЧТВ находится вне нормального диапазона)	III (вред)	C	472, 474
Назначение НОАК более предпочтительно по сравнению с антагонистами витамина К или аспирином у пациентов с ФП и перенесенным инсультом	I	B	363, 482
После ТИА или инсульта назначение комбинации антикоагулянтного препарата с антиагрегантным не рекомендовано	III (вред)	B	486
У пациентов с ФП антикоагулянтная терапия может быть возобновлена через 4-8 недель после внутричерепного кровотечения, если источник кровотечения или провоцирующий фактор были устранены	IIb	B	483, 484, 487

Начало антикоагулянтной терапии после ТИА или ишемического инсульта

Тактика антикоагулянтной терапии (гепарин, низкомолекулярные гепарины, гепариноид, антагонисты витамина К, НОАК) у больных в первые дни после инсульта изучена недостаточно. У пациентов с ФП и острым ишемическим инсультом или ТИА, перед началом антикоагулянтной терапии, необходимо обеспечить адекватный контроль артериальной гипертензии и провести компьютерную или магнитно-резонансную томографию головного мозга для исключения внутричерепного кровоизлияния. При отсутствии кровоизлияния антикоагуляцию начинают через 2 недели, однако при наличии кровоизлияния назначать антикоагулянты не следует. У пациентов с ФП и ТИА антикоагулянтную терапию следует начать как можно быстрее, при условии исключения церебрального инфаркта или кровоизлияния.

Применение парентеральных антикоагулянтов ассоциируется с незначительным снижением риска инсульта при введении в течение 7-14 дней после инсульта, с существенным повышением риска внутричерепных кровоизлияний и сравнимым риском смерти и инвалидизации. Риск геморрагического инсульта превосходит пользу от профилактики ишемического инсульта при применении парентеральных антикоагулянтов после больших инсультов, но у пациентов с ТИА и небольшими инсультами могут быть преимущества от раннего назначения антикоагулянтной терапии. Поэтому мы предлагаем начинать антикоагулянтную терапию у пациентов с ФП между 1 и 12 днями после ишемического инсульта в зависимости от тяжести инсульта.

Рисунок 8. Назначение или возобновление ОАК после инсульта или ТИА



Начало антикоагулянтной терапии после внутримозгового кровоизлияния.

Проспективных исследований относительно пользы или вреда от назначения ОАК после внутримозгового кровоизлияния не было, а пациенты с наличием геморрагического инсульта в анамнезе исключались из больших исследований, сравнивавших НОАК и АВК. Имеющиеся данные свидетельствуют о возможности возобновления антикоагуляции у пациентов с ФП через 4-8 недель, особенно, если наиболее вероятная причина геморрагического инсульта или наиболее важный фактор риска (например, неконтролируемая гипертензия) были устранены, и что такое лечение снижает риск ишемического инсульта или смерти. Рекомендуется междисциплинарное решение с включением в обсуждение невролога, кардиолога, нейрорадиолога и нейрохирурга.

Рисунок 9. Назначение или возобновление ОАК после внутримозгового кровотечения



4.3 Способы снижения риска кровоотечения при антикоагулянтной терапии

В мета-анализе 47 исследований общая частота больших кровоотечений при приеме АВК составила 2,1 на 100 пациентов/лет в контролируемых исследованиях и 2,0 на 100 пациентов/лет - в обсервационных [176]. Ключевым способом снижения риска кровоотечений представляется устранение или минимизация корректируемых факторов риска.

Неконтролируемая гипертензия увеличивает риск кровоотечений при антикоагулянтной терапии. Поэтому контроль за систолическим АД играет значительную роль у пациентов с ФП, принимающих антикоагулянты. Пациентам с установленным диагнозом артериальной гипертензии рекомендуется лечение в соответствии с существующими рекомендациями этой области [177].

Кровотечения в анамнезе, а также наличие анемии являются важными факторами, на которые необходимо обращать внимание при обследовании пациентов на терапии ОАК. По сравнению с варфарином риск желудочно-кишечных кровотечений повышен при терапии дабигатраном 150 мг 2 раза в день, ривароксабаном 20 мг в сутки и эдоксабаном 60 мг в сутки. При приеме дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки или апиксабана 5 мг 2 раза в сутки риск кровотечений был сопоставим с таковым на терапии варфарином [178-182]. У пациентов с выявленным и устраненным источником кровотечения, прием ОАК может быть возобновлен. Это же касается и пациентов с перенесенным внутримозговым кровоизлиянием, если корректируемые факторы риска (такие, как неконтролируемая артериальная гипертензия) были устранены.

Лабильные значения МНО и адекватный режим дозирования НОАК

Время в терапевтическом интервале МНО при терапии АВК – важный предиктор больших кровотечений. Мы рекомендуем целевые цифры МНО от 2,0 до 3,0, у пациентов принимающих АВК, и стремиться к поддержанию высокого времени в терапевтическом интервале (>70%), или переход на НОАК, если высокого показателя удержания МНО в терапевтическом интервале добиться не удастся. Дозы НОАК должны снижаться при наличии критериев, описанных в клинических исследованиях: функция почек, возраст, вес. Обучение и поддержка пациента, проводимые при интегрированном подходе к лечению ФП, имеют большое значение при достижении описанных выше целей.

Злоупотребление алкоголем является фактором риска кровотечений у пациентов, принимающих антикоагулянты. Это связано с более низкой приверженностью лечению, изменением функции печени, варикозным расширением вен пищевода, риском травм. Необходимо бороться с пристрастием к алкоголю у пациентов, которым показано назначение ОАК.

Эпизоды потери сознания и деменция являются факторами повышенного риска смерти у пациентов с ФП [183]. Антикоагулянтная терапия должна отменяться только у пациентов с тяжелыми неконтролируемыми приступами потери сознания (например, эпилепсия) или у некоторых пациентов с деменцией, если нельзя полагаться на приверженность пациента к лечению.

Генетическое тестирование. Кроме пищевых и лекарственных взаимодействий, при приеме АВК, на их метаболизм могут влиять и многочисленные генетические варианты.

Систематическое использование генетической информации для подбора дозы АВК было изучено в нескольких контролируемых клинических исследованиях [184-186] и не показало существенного влияния на время в терапевтическом интервале или риск кровотечения. Поэтому генетическое тестирование в настоящее время не рекомендуется для рутинных использований в клинической практике.

Временная отмена ОАК.

Большая часть вмешательств на сердечно-сосудистой системе (такие как, чрескожные коронарные вмешательства или имплантации антиаритмических устройств) могут безопасно выполняться при непрерывной терапии ОАК. Когда необходима временная отмена ОАК, заместительная терапия гепарином не требуется, кроме пациентов с механическими протезами клапанов сердца. В рандомизированном исследовании 1884 пациентов с ФП, прекращение ОАК было не хуже заместительной терапии гепарином в отношении артериальных тромбоэмболий (распространенность 0,4% и 0,3%, соответственно), но снижало риск больших кровотечений (1,3% и 3,2%, соответственно) [187]. Для профилактики инсульта перерывы в терапии ОАК должны быть минимизированы.

Рекомендации по профилактике кровотечений	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
У пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, необходимо рассмотреть улучшение контроля АД для снижения риска кровотечений	Па	В	511
При назначении дабигатрана пациентам старше 75 лет для снижения риска кровотечения может быть рассмотрена сниженная доза (110 мг 2 раза в день)	Пб	В	490
У пациентов с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения назначение АВК или сниженных дозировок НОАК более предпочтительно по сравнению с назначением дабигатрана 150 мг 2 раза в день, ривароксабана 20 мг в сутки, эдоксабана 60 мг в сутки, апиксабана 10 мг в сутки	Па	В	321, 396, 402, 405, 490, 492, 493, 512
Рекомендация об отказе от злоупотребления алкоголем и соответствующее лечение должны рассматриваться для всех пациентов, получающих антикоагулянтную терапию	Па	С	
Генетическое тестирование перед началом терапии антагонистами витамина К не рекомендуется	III (отсутствие пользы)	В	497

Возобновление антикоагулянтной терапии после кровотечения должно обсуждаться группы специалистов по лечению ФП у всех пригодных пациентов с учетом различных антикоагулянтов и вмешательств, профилактирующих инсульт, обсуждением факторов, вызвавших кровотечение, и повышающих риск инсульта	Па	В	460
У пациентов с ФП и эпизодами тяжелых кровотечений рекомендуется прерывать антикоагулянтную терапию до устранения причины кровотечения	Г	С	

4.4 Лечение кровотечений у пациентов с ФП, принимающих антикоагулянты

Лечение легких, средней тяжести и тяжелых кровотечений

Комплексная оценка пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, с развившимся кровотечением должна включать в себя источник, длительность и интенсивность кровотечения, время последнего приема ОАК и других антитромботических препаратов, а также других факторов, влияющих на риск кровотечения: ХБП, злоупотребления алкоголем, приема лекарственных препаратов. Лабораторные анализы должны включать исследование уровней гемоглобина, гематокрита, количества тромбоцитов, почечной функции, протромбинового времени, АЧТВ, МНО. Стандартное исследование свертывающей системы не дает существенной информации у пациентов, принимающих НОАК, за исключением АЧТВ при терапии дабигатраном. Существуют более специфичные тесты: уровень разведенного тромбина (Hemoclot) для дабигатрана и количественное измерение антиХа-фактора для ингибиторов Ха фактора. Тем не менее, эти тесты не всегда доступны и чаще всего бесполезны в лечении кровотечений. Европейские рекомендации 2016 года предлагают простую схему для лечения кровотечений у пациентов, принимающих ОАК:

При малых кровотечениях должны предприниматься меры остановки кровотечения (механическая компрессия или небольшое хирургическое вмешательство) для достижения гемостаза. Пациенты, принимающие АВК, должны пропустить следующую дозу. Для НОАК характерно короткое время полувыведения из плазмы (около 12 часов) и улучшение гемостаза в течение 12-24 часов после отложенной или отмененной дозы.

Лечение среднетяжелого кровотечения может потребовать переливания крови или восполнение объема циркулирующей крови. Срочно должны проводиться

специальные диагностические и лечебные мероприятия (например, гастроскопия), направленные на устранение причины кровотечения. Если недавно была принята очередная доза НОАК (<2-4 часов), необходимо использование активированного угля и/или промывания желудка для снижения дальнейшего поступления препарата в кровь. Диализ позволяет удалить дабигатран, но менее эффективен в отношении других НОАК. При тяжелом или жизнеопасном кровотечении необходимо немедленная нейтрализация антитромботического агента. В учреждениях должна быть согласованная и документированная инструкция, описывающая первоначальные меры по борьбе с жизнеопасными кровотечениями. При терапии АВК введение свежзамороженной плазмы восстанавливает свертываемость лучше, чем витамин К, а концентрат протромбинового комплекса действует еще быстрее [188]. На основании данных регистров показано, что одновременное введение плазмы и концентрата протромбинового комплекса ассоциируется с наименьшей летальностью при внутричерепных кровотечениях у пациентов на терапии АВК с МНО более 1.3 [189]. Введение концентрата протромбинового комплекса может также рассматриваться при тяжелых кровотечениях на приеме НОАК, если использование специфических антидотов невозможно.

В настоящее время в стадии разработки находится несколько антидотов к НОАК. Идаруцизумаб (одобрен в 2015 году US FDA и европейским агентством по лекарствам) – это доступный в клинической практике фрагменты антител, которые связываются с дабигатраном - быстро и дозо-зависимо ингибируют его действие без эффекта избыточной коррекции или продукции тромбина.

Андексанет альфа, модифицированный рекомбинантный человеческий Ха фактор крови, лишенный ферментной активности, также действует без эффекта избыточной коррекции или продукции тромбина, блокирует антикоагулянтную активность антагонистов Ха фактора у здоровых людей в течение нескольких минут после начала введения и далее в течение инфузии с незначительным повышением маркеров свертывания без определенной клинической значимости [190]. Другой препарат, находящийся в разработке, - цирапарантаг (PER977) должен блокировать действие как прямых ингибиторов тромбина, так и антагонистов Ха фактора и непрямого ингибитора тромбина эксапарина [191]. Возможность клинического использования этих специфических антидотов требует дальнейшего изучения.

Рисунок 10. Лечение активного кровотечения у пациента, принимающего ОАК



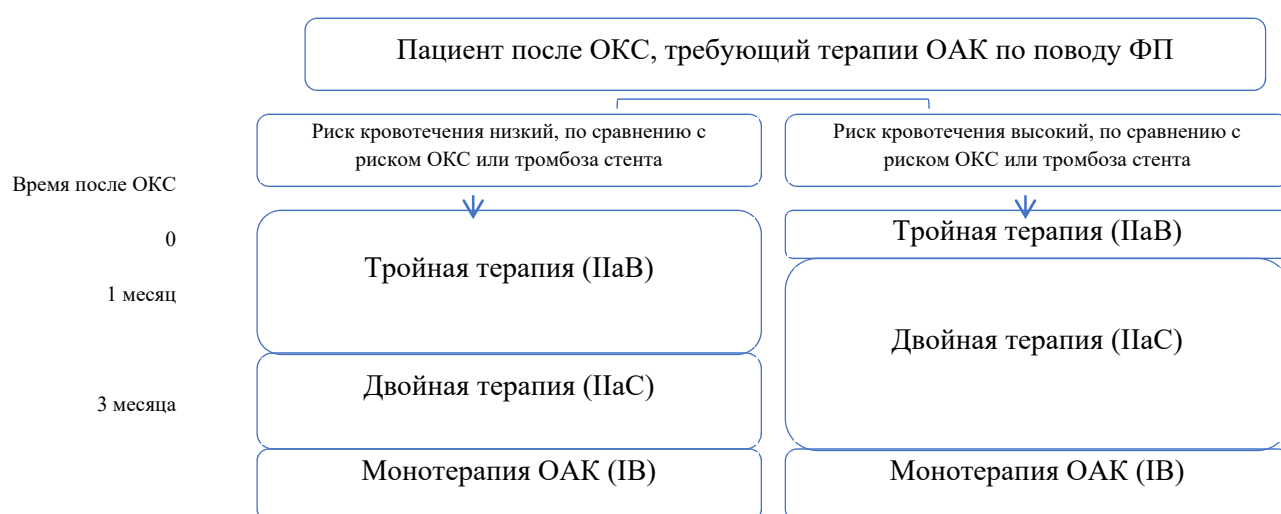
4.5 Комбинированная терапия антикоагулянтами и антитромбоцитарными препаратами

Стабильные проявления атеросклероза.

Примерно 15% пациентов с ФП в современных исследованиях и регистрах имеют в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда. Около 5-15% этих пациентов через некоторое время будут нуждаться в стентировании. Это событие требует внимательной оценки рисков

кровотечения, инсульта и острого коронарного синдрома. Одновременное назначение ОАК и антитромбоцитарных препаратов, в частности тройная терапия, повышает абсолютный риск больших кровотечений [192-194]. У пациентов со стабильной ИБС, в отсутствии ОКС в предшествующие 12 месяцев рекомендуется монотерапия оральным антикоагулянтом вместо комбинации с антиагрегантами. У пациентов, перенесших ОКС или стентирование, представляется необходимой краткосрочная тройная терапия.

Рисунок 11. Антитромботическая терапия у пациентов с ФП, требующих антикоагулянтной терапии, после ОКС

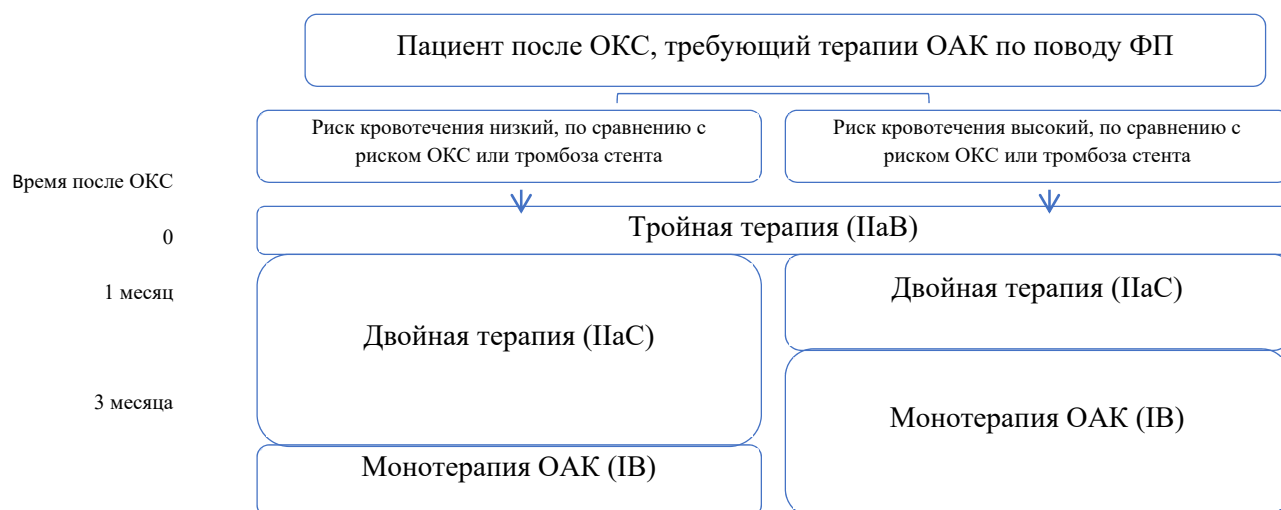


Острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда)

Оптимальная комбинация антитромботических препаратов и длительность комбинированной терапии у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ, не известна, но из-за риска кровотечения объяснимо стремление к сокращению ее сроков. Комитетом экспертов были приняты следующие принципы: пациенты с ФП и риском инсульта, пациенты с механическими клапанами и пациенты с недавним тромбозом глубоких вен или ТЭЛА должны продолжать принимать антикоагулянтный препарат во время и после стентирования. Рекомендуется краткосрочная тройная терапия (ОАК, аспирин, клопидогрель) с последующим переходом на двойную терапию (ОАК и один антиагрегант). Когда используется НОАК, должна использоваться наименьшая доза, эффективная для

профилактики инсульта при ФП. Снижение дозы меньше уровней установленных и проверенных в исследованиях III фазы, в настоящее время не рекомендуется и ожидает оценки в текущих исследованиях. Комбинация аспирина, клопидогреля и низкой дозы ривароксабана (2,5 мг дважды в день) не рекомендуется для профилактики инсульта [195]. Использование прасугрела или тикагрелора в составе тройной терапии нужно избегать, кроме случаев, когда применение этих препаратов необходимо (тромбоз стента на терапии аспирином и клопидогрелем), в связи с недостаточной доказательной базой и очевидно более высоким риском кровотечения, чем при приеме клопидогреля [196,197]. В исследовании WOEST на 573 пациентах с ЧКВ на фоне приема ОАК было показано снижение риска кровотечения и смертности при одинаковых рисках инфаркта миокарда, инсульта, повторной реваскуляризации стентированного сосуда, тромбоза стента в группе двойной терапии (ОАК и клопидогрель) по сравнению с группой тройной терапии (ОАК, клопидогрель, аспирин).

Рисунок 12. Антитромботическая терапия у пациентов с ФП, требующих антикоагулянтной терапии, после планового стентирования



Рекомендации по комбинации антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
После планового стентирования по поводу ИБС у пациентов с ФП и повышенным риском инсульта должна рассматриваться тройная терапия аспирином, клопидогрелем и антикоагулянтом в течение 1 месяца для профилактики повторных коронарных и церебральных ишемических событий	IIa	B	522, 524
После стентирования на фоне ОКС у пациентов с ФП и повышенным риском инсульта назначение тройной терапии аспирином, клопидогрелем и антикоагулянтом должно рассматриваться на срок 1-6 месяцев для профилактики повторных коронарных и церебральных ишемических событий	IIa	C	
После стентирования на фоне ОКС у пациентов с ФП и повышенным риском инсульта назначение двойной терапии антикоагулянтом и аспирином или клопидогрелем должно рассматриваться на срок до 12 месяцев для профилактики повторных коронарных и церебральных ишемических событий	IIa	C	
Комбинированная антитромботическая терапия, особенно тройная терапия, должна продолжаться в течение ограниченного периода времени, на основании взвешенной оценки рисков инсульта и кровотечения	IIa	B	520
У некоторых пациентов назначение двойной терапии антикоагулянтом и клопидогрелем в дозе 75 мг в сутки может рассматриваться в качестве альтернативы тройной терапии	IIb	C	524,525

5. Контроль ритма сердца (rhythm control) и частоты сердечных сокращений (rate control)

Целями неотложной помощи больным с ФП являются профилактика тромбоэмболических осложнений и улучшение функции сердца. Решение о неотложном восстановлении синусового ритма (у больных с выраженными нарушениями гемодинамики) или о быстром снижении частоты желудочкового ритма (у остальных пациентов) зависит от тяжести симптомов ФП. Контроль ЧСС является неотъемлемой частью ведения пациентов с ФП, и часто его достаточно для регресса симптомов, связанных с ФП.

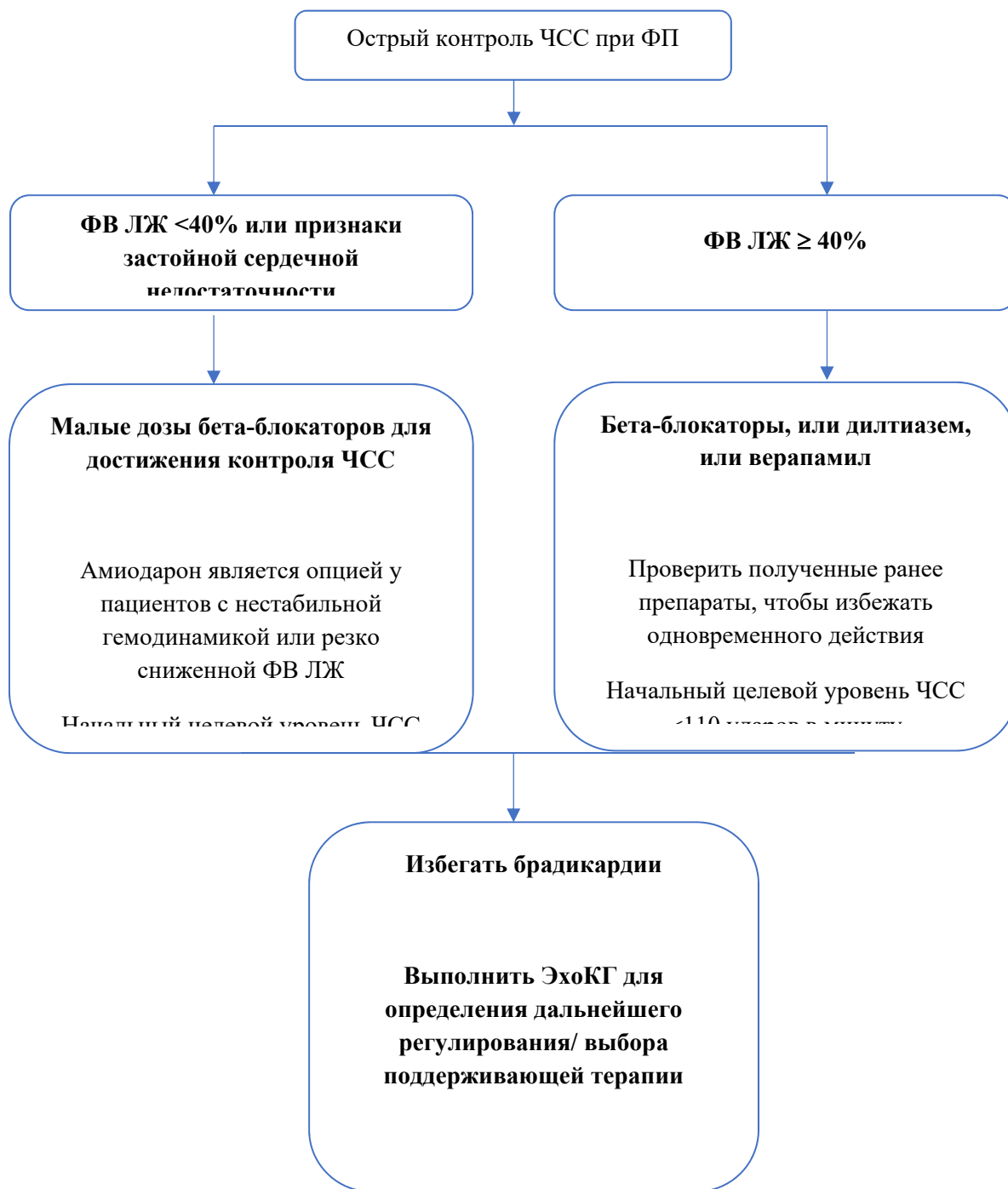
По сравнению с профилактикой инсульта и терапией по поддержанию синусового ритма (контроль ритма), существует очень мало информации о подборе и улучшении качества лечения, направленного на контроль ЧСС (контроль частоты). В основном эти данные получены из краткосрочных исследований и обсервационных работ. Острый или

долгосрочный фармакологический контроль ЧСС может быть достигнут бета-блокаторами, дигоксином, блокаторами кальциевых каналов (дилтиазем и верапамил) или комбинированной терапией. Ряд антиаритмических препаратов имеют определенные ограничения для контроля ЧСС (амиодарон, дронедазон, соталол и, в какой-то степени, пропафенон), но они могут быть успешно использованы у пациентов, нуждающихся в контроле ритма.

Контроль ритма и контроль частоты при оказании неотложной помощи.

Высокая частота и нерегулярность ритма желудочков могут быть причиной симптомов и тяжелых нарушений гемодинамики у пациентов с ФП. Больные с тахисистолией желудочков нуждаются в быстром снижении ЧСС. Если состояние пациента достаточно стабильно, возможно пероральное применение бета-адреноблокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция. У больных с выраженной симптоматикой внутривенное введение верапамила или метопролола позволяет добиться быстрого угнетения проведения через атрио-вентрикулярный узел. В острой ситуации, целевая частота желудочкового ритма, обычно, должна составлять 80-100 в минуту. У отдельных больных с этой же целью может применяться амиодарон, особенно в случаях со значительным снижением фракции ЛЖ. При ФП, протекающей с низкой частотой ритма желудочков, положительный результат может быть достигнут при внутривенном введении атропина (0,5-2 мг), но многим больным с симптомами брадикардии может потребоваться экстренное восстановление синусового ритма или введением электрода в правый желудочек и временная электрокардиостимуляция. Контроль ЧСС в рамках оказания неотложной помощи является подготовкой к длительной терапии контроля частоты сокращений сердца.

Рис.14. Оптимальный острый контроль частоты сердечных сокращений



Длительная фармакологическая терапия для контроля ритма и частоты.

Общие подходы. Выделяют 5 основных целей лечения больных с ФП:

- (1) Профилактика тромбоэмболических осложнений.
- (2) Облегчение симптомов.
- (3) Оптимальное лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

(4) Контроль ЧСС.

(5) Коррекция нарушения ритма.

Эти цели не являются взаимоисключающими. Начальная стратегия лечения может отличаться от отдаленной цели ведения пациента. У больных с ФП, сопровождающейся клиническими симптомами и сохраняющейся в течение нескольких недель, на первом этапе могут быть использованы антикоагулянты и средства, урежающие ритм. В то время как в более поздние сроки, целью будет восстановление синусового ритма. Если контроль ЧСС не позволяет добиться адекватного контроля симптомов, очевидно, что целью терапии должно стать восстановление синусового ритма. Срочная кардиоверсия показана, если ФП привела к артериальной гипотонии или нарастанию сердечной недостаточности. Напротив, уменьшение симптомов на фоне контроля частоты желудочкового ритма у пожилых пациентов может служить основанием для отказа от попыток восстановления синусового ритма.

Контроль ритма сердца или частоты сердечных сокращений.

На первом этапе больным с ФП всегда следует назначать антитромботические препараты и средства, урежающие желудочковый ритм. Если конечной целью лечения является восстановление и удержание синусового ритма, целесообразно продолжать прием средств, урежающих желудочковый ритм, за исключением случаев, когда у больного постоянно сохраняется синусовый ритм. Эти средства применяют для того, чтобы обеспечить адекватный контроль частоты сокращений желудочков сердца при рецидиве ФП. В зависимости от течения заболевания, первоначально выбранная стратегия может оказаться недостаточной, поэтому она может быть заменена другими антиаритмическими препаратами или хирургическими и интервенционными вмешательствами. Если ФП сохраняется в течение длительного времени, то стойкое восстановление синусового ритма может оказаться затруднительным [198-200]. Клинические данные, подтверждающие пользу раннего контроля ритма сердца, отсутствуют. Тем не менее, вероятно, что на раннем этапе развития ФП можно с большей вероятностью добиться сохранения синусового ритма, чем в поздние сроки.

В исследовании AFFIRM не было выявлено достоверной разницы по общей

смертности (первичная конечная точка) или частоте инсульта между двумя стратегиями ведения больных [201]. В исследовании RACE стратегия контроля частоты не уступала стратегии контроля ритма по эффективности в профилактике сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости (комбинированная конечная точка) [202]. В исследовании AF-CHF у больных с фракцией выброса ЛЖ $\leq 35\%$, симптомами застойной сердечной недостаточности и ФП в анамнезе, сердечно-сосудистая смертность (первичная конечная точка) не отличалась при контроле ЧСС и контроле ритма. Частота вторичных исходов, включая общую смертность или нарастание сердечной недостаточности, также была сопоставимой [203].

Индивидуализированная терапия. Возможность контролировать ритм сердца необходимо оценивать индивидуально и обсуждать с пациентом перед началом лечения ФП. Прежде, чем выбрать контроль ЧСС как единственную долгосрочную стратегию ведения больного с ФП, врач должен определить, какое влияние постоянная аритмия может оказать на пациента в будущем, и насколько успешными представляются усилия по поддержанию синусового ритма (рис.). Симптомы ФП имеют важное значение для выбора стратегии ведения (их можно оценить с помощью индекса EHRA; табл.); они дополняют факторы, оказывающие влияние на успех антиаритмической терапии: длительный анамнез ФП, пожилой возраст, более тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, другие сопутствующие заболевания, а также увеличенные размеры левого предсердия (табл.).

Влияние на качество жизни. В исследованиях AFFIRM, RACE, PIAF и STAF не было выявлено разницы качества жизни при сравнении стратегий контроля ритма и частоты. Качество жизни значительно ухудшается у больных с ФП по сравнению со здоровыми. Результаты ретроспективного анализа свидетельствуют о том, что удержание синусового ритма может улучшить качество жизни и выживаемость пациентов.

Методы оценки качества жизни у больных с ФП далеки от идеала. Чаще всего применяют вопросник SF-36, который позволяет измерить общее качество жизни, но не симптомы, связанные с ФП. Разработаны новые инструменты, более специфичные для ФП (шкала тяжести ФП Университета Торонто и шкала тяжести ФП Канадского общества сердечно-сосудистых заболеваний; последняя очень напоминает индекс EHRA) [6,204]. В

клинических исследованиях изучаются и другие методы оценки качества жизни при ФП. Эти методы могут оказаться более информативными, однако они еще не использовались в крупных исследованиях.

Влияние на сердечную недостаточность и функцию левого желудочка. Частота развития сердечной недостаточности не отличалась при выборе стратегий контроля ЧСС или ритма сердца в исследованиях AFFIRM, RACE или AF-CHF [201-203]. Результаты подисследований, проводившихся в рамках исследования RACE, а также эхокардиографии у больных с сердечной недостаточностью, которым проводилась катетерная абляция по поводу ФП, показали, что функция ЛЖ ухудшается в меньшей степени или даже улучшается на фоне контроля ритма сердца [205,206]. Однако, этот эффект не был подтвержден при анализе результатов эхокардиографии в исследовании AFFIRM. Сердечная недостаточность может развиваться или нарастать при стратегии лечения ФП из-за прогрессирования основного заболевания сердца, неадекватного контроля частоты желудочкового ритма при рецидиве ФП или токсичности антиаритмических препаратов. Хотя у части больных возможно улучшение функции ЛЖ при стратегии контроля ритма, учитывать это обстоятельство при решении о целесообразности удержания синусового ритма, следует индивидуально.

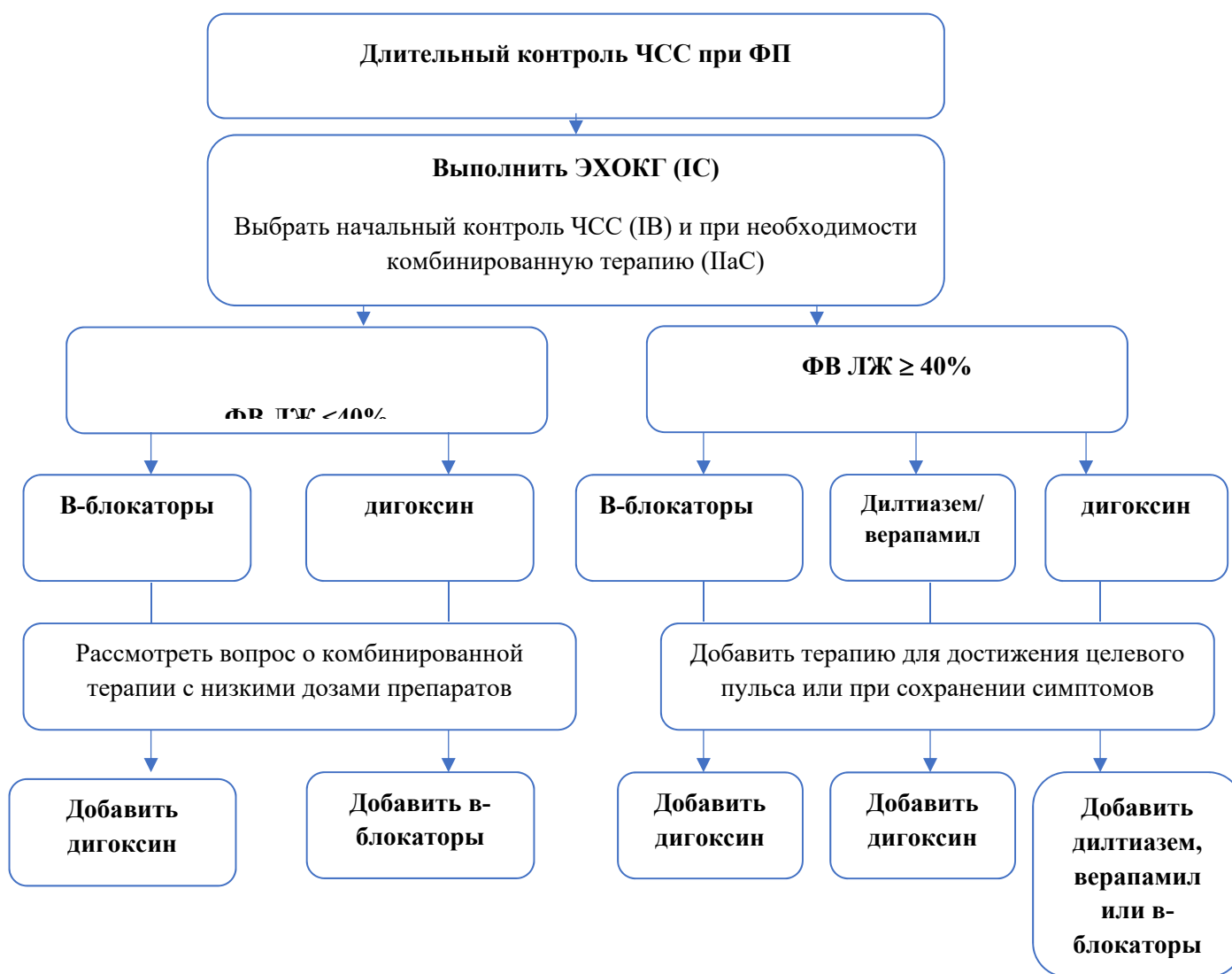
Влияние на смертность и частоту госпитализаций. Ни в одном сравнительном исследовании не было подтверждено уменьшение смертности на фоне контроля ритма у больных с ФП, хотя этот эффект ожидался перед началом исследований [201-203]. При ретроспективном анализе исследования AFFIRM было высказано предположение, что неблагоприятные эффекты антиаритмических препаратов (увеличение смертности на 49%) нивелируют пользу восстановления синусового ритма (снижение смертности на 53%), в то время как анализ базы данных исследования RACE дает основания полагать, что основное заболевание сердца влияет на долгосрочный прогноз в большей степени, чем сама по себе ФП.

5.1. Контроль частоты сердечных сокращений (rate control)

Нерегулярный ритм и высокая ЧСС у больных с ФП могут вызвать сердцебиение, одышку, утомляемость и головокружение. Адекватный контроль частоты желудочкового ритма позволяет уменьшить симптомы и улучшить гемодинамику за счет увеличения времени наполнения желудочков и профилактики тахи-кардиомиопатии.

Оптимальный уровень контроля частоты желудочкового ритма с точки зрения уменьшения заболеваемости, смертности, улучшения качества жизни и симптомов не установлен. В предыдущих рекомендациях предлагалось добиваться жесткого контроля частоты желудочкового ритма (ЧСС 60-80 в минуту в покое и 90-115 в минуту при умеренной физической нагрузке) с учетом результатов исследования AFFIRM [\[201\]](#). В этом исследовании для жесткого контроля ЧСС пациентам пришлось имплантировать водитель ритма сердца из-за брадикардии (7,3%), в то время как более высокая ЧСС в покое не сопровождалась ухудшением прогноза. В недавно опубликованном исследовании RACE II жесткий контроль частоты желудочкового ритма не имел преимуществ перед менее строгим контролем ЧСС, у 614 рандомизированных пациентов [\[207\]](#). Критерием менее строгого контроля частоты желудочкового ритма была ЧСС в покое <110 в минуту, а более жесткого контроля – ЧСС в покое <80 в минуту, и её адекватное увеличение при умеренной физической нагрузке [\[207\]](#). Первичная комбинированная конечная точка была достигнута у 81 пациента (38 – менее строгий контроль частоты желудочкового ритма и 43 – строгий контроль). Симптомы, количество побочных эффектов и качество жизни были сходными в обеих группах. На фоне менее строгого контроля частоты желудочкового ритма было отмечено снижение количества госпитализаций. Исследование RACE II показало, что менее строгий контроль частоты желудочкового ритма рационально использовать у изученного контингента больных (в основном без выраженных симптомов, связанных с высокой ЧСС).

Рис. 15. Длительный контроль частоты сердечных сокращений.



5.1.1. Медикаментозный контроль частоты сердечных сокращений

Основными детерминантами частоты желудочкового ритма во время приступа ФП являются проводимость и рефрактерность атрио-вентрикулярного узла, а также тонус симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Для урежения желудочкового ритма обычно применяют бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция и сердечные гликозиды. Может оказаться необходимой комбинированная терапия. При неэффективности других лекарственных средств в некоторых случаях можно применять амиодарон. У пациентов с сердечной недостаточностью обоснована терапия бета-адреноблокатором и сердечными гликозидами.

Бета-адреноблокаторы. Применение бета-адреноблокаторов может быть наиболее оправдано при наличии повышенного тонуса адренергической системы и ишемии миокарда на фоне ФП. Эффективность и безопасность длительной терапии бета-адреноблокаторами установлены в нескольких сравнительных исследованиях с плацебо и дигоксином. В исследовании AFFIRM бета-адреноблокаторы часто применяли для жесткого контроля частоты желудочкового ритма. Дозы бета-адреноблокаторов указаны в табл. .

Недигидропиридиновые антагонисты кальция. Верапамил и дилтиазем могут применяться для контроля частоты желудочкового ритма в острую фазу и для длительного лечения. Эти препараты оказывают отрицательное инотропное действие, поэтому их не следует назначать больным с систолической сердечной недостаточностью.

Дигиталис. Дигоксин и дигитоксин эффективно контролируют частоту желудочкового ритма в покое, но не при физической нагрузке. В комбинации с бета-адреноблокаторами они могут быть эффективны и при наличии сердечной недостаточности, так и без нее. Дигоксин может вызвать угрожающие жизни нежелательные эффекты, поэтому его следует применять с осторожностью. Возможно взаимодействие с другими препаратами. В рандомизированном исследовании Digitalis Investigation Group (DIG), дигоксин не оказывал влияния на смертность по сравнению с плацебо у пациентов с СН, низкой ФВ ЛЖ и синусовым ритмом (RR 0.99; 95% CI 0.91 – 1.07), но снижал количество госпитализаций (RR 0.72; 95% CI 0.66 – 0.79) [208,209]. Обсервационные исследования, связанные с приемом дигоксина показывали более высокую смертность у пациентов с ФП [210-212], но эта разница, скорее всего, была обусловлена различиями в отборе пациентов и дозировок, чем вредом, причиненный самим дигоксином [213-216], учитывая то, что дигоксин обычно назначают более тяжелым пациентам [217]. В небольшом перекрестном исследовании из 47 пациентов с СН и низкой ФВЛЖ, не было никаких различий в частоте сердечных сокращений, артериальном давлении, результатах теста с 6-минутной ходьбой или ФВ ЛЖ между карведилолом и дигоксином, хотя бета-блокаторы не приводили к увеличению В-натрийуретического пептида. Комбинация карведилол/дигоксин улучшала ФВ ЛЖ, а мототерапия дигоксином

приводила к снижению ФВ ЛЖ [218]. В сравнении с другими небольшими, краткосрочными исследованиями, которые показали отсутствие заметных различий в физической нагрузке, качестве жизни и ФВ ЛЖ по сравнению с приемом только дигоксина [218-223]. При этом, низкие дозы дигоксина (≤ 250 мг один раз в день), соответствующие уровню дигоксина в сыворотке 0,5–0,9 нг/мл, были связаны с лучшим прогнозом [217].

Амиодарон. Амиодарон – эффективный препарат, урежающий сердечный ритм. Внутривенное введение амиодарона эффективно и хорошо переносится при нарушениях гемодинамики. Амиодарон можно применять длительно при неэффективности других лекарственных средств, однако он может вызвать тяжелые экстракардиальные эффекты, включая дисфункцию щитовидной железы и брадикардию. Амиодарон, который обычно сначала используют для контроля ритма сердца, может применяться для контроля ЧСС при трансформации ФП в постоянную форму. Показанием к лечению амиодароном является неэффективность других более безопасных препаратов (табл. 31 и 32).

Дронедарон не рекомендуется и не может использоваться для урежения ЧСС.

Антиаритмические препараты I класса не пригодны для контроля частоты желудочкового ритма.

Соталол не следует применять только для контроля ЧСС, однако его отрицательный хронотропный эффект может быть полезным при возникновении рецидива ФП на фоне применения этого препарата для контроля ритма сердца.

Таблица 18. Контроль частоты сердечных сокращений при ФП

	Внутривенно	обычная поддерживающая пероральная доза	Побочные действия	Комментарий
В-адреноблокаторы				
Атенолол	N/A	25-100 мг один раз в день	Наиболее частые симптомы – вялость, головная боль, периферические отеки, симптомы	Бронхоспазм редко – в случаях астмы, рекомендуется бета-1

Бисопролол	N/A	1,25-20 мг один раз в день	верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и головокружение. Побочные эффекты брадикардия, атриовентрикулярная блокада и гипотония.	селективные агенты (кроме карведилола). Противопоказан при острой сердечной недостаточности и тяжелом бронхоспазме.
Карведилол	N/A	3,125–50 мг два раза в		
Метопролол	2,5-10 мг болюсно в течение 2 мин; до 3 доз	100-200 мг один раз в день (пролонг. форма)		
Пропранолол	0,15 мг/кг в течение 1 мин	10-40 мг три раза в день		
Небиволол	N/A	2,5-10 мг один или 2 раза в день		
Эсмолол	50-200 мкг/кг/мин	N/A		
Недигидропиридиновые антагонисты кальция				
Верапамил	2,5-10мг в/в болюсно	40-120 мг три раза в день-120-420 мг один раз в день (пролонг. форма)	Наиболее часто сообщаемые неблагоприятные симптомы - головокружение, недомогание, вялость, головная боль, приливы, расстройство желудочно-кишечного тракта и отеки. Побочные эффекты - брадикардия, атриовентрикулярная блокада, гипотония (длительная гипотония при применении верапамила).	Использовать с осторожностью в комбинации с бета-адреноблокаторами. Снизить дозу при печеночной недостаточности и начать с меньших доз при нарушении функции почек. Противопоказаны при ЛЖ-недостаточности с застоем по малому кругу или ФВ ЛЖ <40%.
Дилтиазем	15-25 мг – в/в болюсно	40-120 мг три раза в день – 360 мг один раз в день (пролонг. форма)		
Сердечные гликозиды				
Дигитоксин	0,4–0,6 мг	0,05-0,3 мг один раз в день	Наиболее частые симптомы-расстройство желудочно-кишечного тракта, головокружение, помутнение зрения, головная боль и сыпь. В токсических состояниях (содержание в сыворотке крови >2 нг/мл), дигоксин имеет проаритмический эффект и может усугубить сердечную недостаточность, особенно с сопутствующей гипокалиемией.	Высокий уровень в плазме связан с повышенным риском смерти. Перед назначением необходимо проверить функцию почек и адаптировать дозы у пациентов с ХПН. Противопоказаны у больных с дополнительными путями, желудочковой тахикардией, гипертрофической кардиомиопатией с обструкцией путей оттока.
Дигоксин	0,5–1 мг	0,0625-0,25 мг один раз в день		
Другие препараты				
Амиодарон	5 мг/кг в течение 1 ч, поддерживающая доза 50 мг/ч	100-200 мг один раз в день	Гипотония, брадикардия, тошнота, удлинение интервала QT, легочная токсичность, изменение цвета кожи, нарушение функции щитовидной железы, отложения в роговице и кожные реакции при	Предлагать в качестве дополнительной терапии у пациентов, у которых контроль сердечного ритма не может быть достигнут комбинированной терапией.

5.1.2. Как добиться контроля частоты сердечных сокращений

Исследование RACE II и предыдущие нерандомизированные исследования свидетельствуют, что на начальном этапе следует добиваться снижения частоты желудочкового ритма в покое менее 110 в минуту. При необходимости можно увеличить дозы средств, урежающих ритм, или назначить комбинированную терапию. При сохранении симптомов, особенно если они связаны с высокой частотой или нерегулярностью желудочкового ритма, целесообразно обеспечить более жесткий контроль ЧСС. Ее следует снижать до тех пор, пока симптомы не исчезнут или не станут переносимыми или не выяснится, что они связаны с основным заболеванием, а не нарушением ритма сердца. Если планируется жесткий контроль частоты желудочкового ритма сердца (ЧСС <80 в минуту в покое и <110 в минуту при умеренной физической нагрузке), необходимо провести суточное мониторирование ЭКГ, чтобы оценить наличие пауз и брадикардии. Если симптомы связаны с физической активностью, может быть выполнена проба с физической нагрузкой (рис.). Выбор средств, урежающих ритм, зависит от возраста, заболевания сердца и цели терапии (рис.). Если на фоне жесткого контроля частоты желудочкового ритма сохраняются симптомы, можно обсудить целесообразность лечения для контроля ритма сердца.

Таблица 19. Рекомендации по контролю ЧСС

Рекомендации по контролю ЧСС при ФП	Класс	Уровень	Источник
Бета-блокаторы, дигоксин, дилтиазем, или верапамила рекомендуется для контроля ЧСС при ФП у пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 40\%$.	I	B	
Бета-адреноблокаторы и/или дигоксин рекомендуются для контроля ЧСС при ФП у пациентов с ФВ ЛЖ <40%.	I	B	
Комбинированная терапия (включающая различные препараты, влияющие на ЧСС) должна быть применена, если один препарат не дает нужных целевых значений ЧСС.	IIa	C	
У пациентов с нестабильной гемодинамикой или значительно сниженной ФВ ЛЖ, может быть рассмотрен амиодарон для острого контроля ЧСС.	IIb	B	
У пациентов с постоянной формой ФП (т.е. там, где не планируется восстановление синусового ритма), антиаритмические препараты не должны постоянно использоваться для контроля ритма.	III	A	

Частоту пульса в состоянии покоя <110 уд / мин (т. е. мягкое управление ЧСС) следует рассматривать как начальный целевой уровень для контроля ЧСС.	IIa	B	
Контроль ритма (восстановление синусового ритма), а не стратегию контроля ЧСС следует считать предпочтительным при ФП с проведением по дополнительным путям или при ФП во время беременности.	IIa	C	
Абляция атрио-вентрикулярного узла, для контроля сердечного ритма, следует рассматривать у пациентов, не ответивших на интенсивную терапию для контроля ЧСС, помня о том, что эти пациенты становятся зависимыми от кардиостимулятора.	IIa	B	

5.1.3. Абляция атрио-вентрикулярного узла и стимуляция желудочков.

Абляция атрио-вентрикулярного узла обеспечивает высокоэффективный контроль желудочкового ритма у больных с ФП. Полную поперечную блокаду вызывают за счет катетерной деструкции атрио-вентрикулярного узла или пучка Гиса с помощью радиочастотного тока. Абляция атрио-вентрикулярного узла – это паллиативное вмешательство, однако эффект его необратимый. Соответственно, вмешательство обосновано в тех случаях, когда оказались неэффективными лекарственные средства, урежающие ритм (в том числе комбинированная терапия), или попытки сохранения синусового ритма с помощью антиаритмической терапии и/или катетерной абляции устьев легочных вен и левого предсердия. У таких больных абляция атрио-вентрикулярного узла улучшает качество жизни, в то время как смертность после вмешательства сопоставима с таковой в общей популяции. Выбор имплантируемого устройства (водители ритма сердца VVI-VVIR, DDD-DDDR, ресинхронизирующие имплантируемые устройства или имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор) зависит от типа ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная формы), наличия и тяжести сердечно-сосудистого заболевания, фракции выброса ЛЖ и степени выраженности сердечной недостаточности. Разумно предположить, что больные со сниженной функцией ЛЖ после абляции атрио-вентрикулярного узла могут нуждаться в бивентрикулярной кардиостимуляции (ресинхронизирующей терапии), чтобы предупредить усугубление дисфункции ЛЖ (табл. 33 и 34). У пациентов без дисфункции ЛЖ целесообразность бивентрикулярной кардиостимуляции не определена. Однако, результаты некоторых исследований свидетельствуют о возможном благоприятном эффекте данного вмешательства [231], в то время как другие данные указывают на сопоставимые эффекты стимуляции только правого желудочка или межжелудочковой перегородки.

Небольшие предварительные исследования показали, что катетерная

«модификация» проводящих свойств атрио-вентрикулярного узла может уменьшить частоту сокращений желудочков сердца и выраженность симптомов ФП. Однако критерии успеха вмешательства не определены, а абляция атрио-вентрикулярного узла и имплантация водителя ритма представляются более эффективными методами лечения. В связи с этим модификация атрио-вентрикулярного узла без имплантации постоянного водителя ритма проводится редко.

Таблица 20. Рекомендации по абляции атрио-вентрикулярного узла у больных с фибрилляцией предсердий для контроля ЧСС

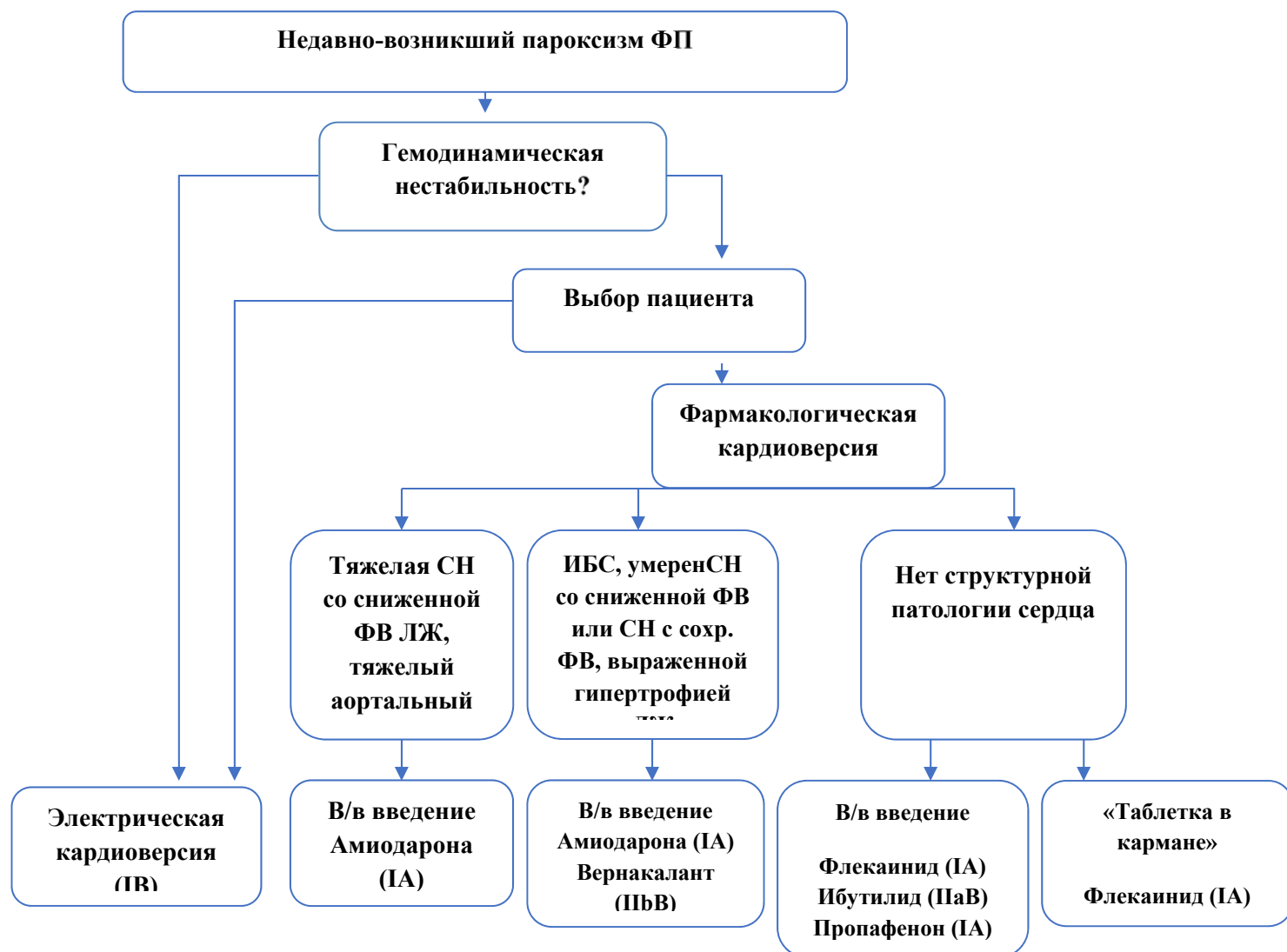
Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Целесообразность абляции атрио-вентрикулярного узла для контроля ЧСС следует рассматривать, если частота желудочкового ритма не контролируется лекарственными средствами и не удается предупредить рецидивы ФП с помощью антиаритмических препаратов или последние вызывают серьезные побочные эффекты, а катетерная или хирургическая абляция ФП не показана, оказалась неэффективной или ее возможность была отвергнута.	IIa	B	232,233
Абляция атрио-вентрикулярного узла возможна у больных с постоянной ФП и показаниями к ресинхронизации сердца (сердечная недостаточность III-IV функциональных классов по NYHA несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, фракция выброса ЛЖ $\leq 35\%$, продолжительность комплекса QRS ≥ 130 мс).	IIa	B	231, 234-236
Целесообразность абляции атрио-вентрикулярного узла следует рассматривать у больных, не ответивших на ресинхронизацию, у которых высокая ЧСС при ФП не позволяет проводить эффективную бивентрикулярную стимуляцию, а амиодарон неэффективен или противопоказан.	IIa	C	
У пациентов с любой формой ФП, резко сниженной функцией ЛЖ (ФВ $\leq 35\%$) и тяжелой сердечной недостаточностью (III- IV функциональный класс по NYHA) после абляции атрио-вентрикулярного узла следует рассмотреть целесообразность бивентрикулярной стимуляции.	IIa	C	
Абляция атрио-вентрикулярного узла для контроля ЧСС может быть проведена, если предполагается аритмогенная кардиомиопатия и частота желудочкового ритма не контролируется лекарственными средствами, а прямая абляция ФП не показана, оказалась неэффективной или ее возможность отвергнута.	IIb	C	
Целесообразность абляции атрио-вентрикулярного узла с последующей ресинхронизацией может быть рассмотрена у больных с постоянной ФП, фракцией выброса ЛЖ $\leq 35\%$ и сердечной недостаточностью I-II функциональных классов по NYHA на фоне оптимальной лекарственной терапии по контролю ЧСС, если медикаментозное лечение недостаточно эффективно или вызывает побочные реакции.	IIb	C	
Не следует проводить катетерную абляцию атрио-вентрикулярного узла без предшествующих попыток медикаментозного лечения или катетерной абляции ФП для контроля ФП и/или частоты сокращений желудочков сердца у больных с ФП.	III	C	

5.2. Контроль ритма сердца у пациентов с ФП (rhythm control).

Восстановление и поддержание синусового ритма является неотъемлемой частью лечения ФП. Антиаритмические препараты примерно в два раза лучше удерживают синусовый ритм по сравнению с плацебо [\[224-228\]](#). Катетерная абляция или комбинированная терапия часто является более эффективным способом, если антиаритмические препараты малоэффективны [\[229-232\]](#). Хотя многие врачи считают, что поддержание синусового ритма может улучшить прогноз у пациентов с ФП [\[233\]](#), все исследования, которые сравнивали контроль ритма и контроля ЧСС в покое (с соответствующим назначением антикоагулянтов), привели к нейтральным результатам [\[226,234-241\]](#). Либо сравнение контроля ритма с участием катетерной абляции и/или комбинированной лекарственной терапии, приводящей к снижению основных сердечно-сосудистых событий, в настоящее время находится в стадии исследования, такие как EAST – AFNET 4 (Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial) [\[242\]](#) и CABANA (Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial) [\[243\]](#).

На данный момент контроль ритма сердца показан для улучшения симптомов у пациентов с ФП, которые остаются симптоматичными на адекватной лекарственной терапии.

Рис.16. Рекомендации по восстановлению синусового ритма (контроль ритма) у пациентов с недавно возникшей ФП.



5.2.1. Антиаритмические препараты для острого восстановления синусового ритма (медикаментозная кардиоверсия).

Во многих случаях синусовый ритм восстанавливается спонтанно в течение первых нескольких часов или дней. При наличии тяжелых проявлений заболевания, сохранении симптомов, несмотря на адекватный контроль ЧСС, а также в случаях, когда планируется дальнейшая антиаритмическая терапия с целью сохранения синусового ритма, может быть проведена медикаментозная кардиоверсия путем введения антиаритмических средств в виде болюса. Частота восстановления синусового ритма с помощью большинства антиаритмических препаратов ниже, чем при электрической кардиоверсии, однако для

лекарственной кардиоверсии не требуется применение седативных препаратов или наркоза. Кроме того, облегчается выбор последующей медикаментозной антиаритмической терапии для профилактики рецидивов ФП. Большинство больных, которым проводится медикаментозная кардиоверсия, нуждаются в непрерывном медицинском наблюдении и мониторинговании ЭКГ во время введения препарата и после его завершения (обычно в течение половины периода полувыведения), чтобы обеспечить своевременное выявление проаритмического действия (например, желудочковые тахикардии), остановку синусового узла или атрио-вентрикулярную блокаду. Ишемическая болезнь сердца, рубцовые изменения миокарда после перенесенного инфаркта, снижение насосной функции сердца с симптомами хронической сердечной недостаточности и/или снижением фракции выброса ЛЖ по данным эхокардиографии или других методов, а также гипертрофия миокарда, как отражения структурного поражения сердца, существенно повышают риск проаритмогенного действия антиаритмических препаратов и вносят значимые ограничения в выборе терапии. Прокаинамид, пропафенон, флекаинид, ибутилид, вернакалант не должны применяться, как средства лекарственной кардиоверсии у больных со структурным поражением сердца. У этой же категории больных лапаконитина гидробромид (Аллапинин®), морацизина гидрохлорид (Этмозин®), диэтиламиновый аналог этмозина (Этацин®), пропафенон, флекаинид должны быть исключены из применения, как средства профилактики рецидивов ФП после лекарственной или электрической кардиоверсии и как средства длительной антиаритмической терапии пациентов с ФП. Кардиоверсия с помощью пероральных антиаритмических средств (как повторяющийся способ самопомощи пациентов по принципу “таблетка в кармане”) возможна лишь у отдельных амбулаторных больных, если безопасность подобного способа устранения аритмии была установлена ранее в условиях стационара. Эффективность использования большинства антиаритмических препаратов для лекарственной кардиоверсии доказана у больных с недавно развившейся ФП и продолжительностью менее 48 часов. Исключение составляет отечественный препарат III класса нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид (Нибентан®), способный восстанавливать синусовый ритм у больных с персистирующей ФП продолжительностью от нескольких месяцев и даже более 1 года.

Амиодарон. После введения амиодарона восстановление синусового ритма

происходит на несколько часов позднее, чем после применения флекаинида и пропafenона. К 24 часам частота кардиоверсии в группах плацебо составляла примерно 40-60%, а в группах амиодарона она увеличивалась до 80-90%. После введения амиодарона быстрого восстановления ритма не происходит. Через 24 часа эффективность применения амиодарона была выше эффективности плацебо, но не во всех рандомизированных исследованиях.

Вернакалант - сравнительно новый антиаритмический препарат, в настоящее время не зарегистрированный в РФ. Восстанавливает синусовый ритм при пароксизмальной ФП. По данным нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, примерно в 50% случаев в течение 90 минут после болюсного введения (в том числе ФП после кардиохирургического вмешательства). Проявлял более высокую эффективность в сравнении с амиодароном. Вводится внутривенно в дозе 3 мг/кг в течение 10 минут, при неэффективности через 15 минут повторно в дозе 2 мг/кг. Неэффективен при персистирующей ФП и типичном трепетании предсердий. Может вызвать гипотонию и синусовую брадикардию. Незначительно увеличивает QTc и продолжительность комплекса QRS. Противопоказан при артериальной гипотонии, хронической сердечной недостаточности III- IV ФК и фракции выброса ЛЖ $\leq 35\%$, а также тяжелом аортальном стенозе и удлинении интервала QT >440 мс. Следует применять с осторожностью при хронической сердечной недостаточности I-II ФК.

Ибутилид - не зарегистрирован в Российской Федерации. У больных с недавно развившимся эпизодом ФП инфузия ибутилида (однократная или повторная с интервалом 10 мин) в дозе 1 мг (в течение 10 минут) обеспечивала восстановление синусового ритма в течение 90 минут примерно у 50% случаев (по данным нескольких рандомизированных исследований). Время до восстановления синусового ритма составляло приблизительно 30 минут. Наиболее важным побочным эффектом является полиморфная желудочковая тахикардия типа torsade de pointes (tdp), в основном неустойчивая, однако может потребовать электрической дефибрилляции. Ожидаемый прирост длительности интервала QTc после введения ибутилида составляет приблизительно 60 мс. У больных с трепетанием предсердий эффективность ибутилида выше, чем при ФП.

Нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид (Нибентан®) – первый отечественный антиаритмический препарат III класса. Эффективность его применения для восстановления синусового ритма у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП изучалась в небольших исследованиях без сравнения с плацебо [244,245]. Однако в этих исследованиях участвовали пациенты с персистирующей ФП, длительностью до 1 года и более, у которых медикаментозная кардиоверсия с помощью других антиаритмических препаратов практически не дает эффекта и лишь электрическая кардиоверсия позволяет нормализовать сердечный ритм. Другими словами, препарат исследовался при той форме течения аритмии, при которой вероятность плацебо-эффекта или спонтанного восстановления синусового ритма близка к нулю. По данным одной из этих работ, эффективность кардиоверсии с помощью нибентана (0,125-0,25 мг/кг) при персистирующей ФП составляет 77% [246]. В другом исследовании у аналогичной категории больных, при использовании средней дозы 0,16 мг/кг, восстановление синусового ритма при ФП достигалось в 57% случаев, а при трепетании предсердий — в 80% [247]. Еще в одной работе, при персистирующем течении ФП или трепетания предсердий, использовались меньшие дозы препарата (от 0,065 до 0,125 мг/кг) [245]. Важно отметить, что в нее включались пациенты со структурным заболеванием сердца при величине фракции выброса ЛЖ >40%, в том числе с гипертонической болезнью, с постинфарктным кардиосклерозом, после хирургической коррекции пороков сердца и др. Эффективность дозы 0,065 мг/кг составила 29,7%, а дозы 0,125 мг/кг – 72% при трепетании предсердий и 68% при ФП. Риск аритмогенного действия, в виде тахикардии типа tdp, для нибентана, как и других препаратов III класса, носит дозо-зависимый характер. В первой, из указанных выше работ, при использовании доз 0,125-0,25 мг/кг частота этого явления составила 9,7% [246]. В другой работе, при средней дозе 0,16 мг/кг, тахикардия типа tdp, наблюдалась в 12% случаев [247]. В последнем из упоминавшихся исследований, использование дозы 0,065 мг/кг не сопровождалось аритмогенным действием, а при введении нибентана в дозе 0,125 мг/кг полиморфная тахикардия типа tdp зарегистрирована у 3% пациентов. Все это подчеркивает необходимость строгого соблюдения рекомендуемого режима дозирования, с использованием дробного введения препарата, начиная с минимальной дозы 0,065 мг/кг. Препарат разрешен к применению только в условиях палаты интенсивной терапии с мониторным контролем ЭКГ на протяжении 24 часов после введения препарата. Отсутствуют данные о применении

нибентана у больных с тяжелым структурным заболеванием сердца и при сердечной недостаточности.

Прокаинамид (новокаинамид) – антиаритмический препарат IA подкласса по классификации E.M.Vaughan– Williams. В Европейских рекомендациях 2010 г. он впервые исключен из числа антиаритмических препаратов, которые могут использоваться для восстановления синусового ритма при пароксизмальной форме ФП. Однако в силу исторически сложившихся традиций, а также благодаря невысокой стоимости, до сих пор является одним из самых распространенных в Российской Федерации. Для парентерального введения выпускается в ампулах, как правило, по 500 мг. Обычно используется внутривенное медленное струйное или капельное введение препарата в дозе 500-1000 мг (на физиологическом растворе или 5% растворе глюкозы). Несмотря на длительное клиническое использование прокаинамида во всем мире, крупных многоцентровых плацебо-контролируемых слепых исследований с новокаинамидом не проводилось. Однако по результатам небольших исследований эффективность прокаинамида при устранении недавно возникшего приступа ФП была относительно не высока, составляя примерно 40-50%, в первые 8-12 часов после его введения при пароксизмальной форме ФП и достоверно не отличалась от плацебо, эффективность которого составляла около 40% [248]. Так, в одном из исследований синусовый ритм был восстановлен у 15 из 26 больных [188]. В более масштабных исследованиях эффективность прокаинамида оказалась несколько меньшей. В одном из немногих слепых плацебо-контролируемых исследований, синусовый ритм в течение часа после введения прокаинамида был восстановлен у 50,9% больных, спонтанно (введение плацебо) – у 28,1% [250]. В другом исследовании той же группы авторов в течение 24 часов синусовый ритм восстанавливался спонтанно (плацебо) у 61,1% больных, при введении прокаинамида – у 68,5% [249]. В открытом исследовании эффективность прокаинамида составила 52,2% [250]. Побочные действия препарата включают артериальную гипотензию, диспептические явления, слабость, головную боль, головокружение, депрессию, бессонницу, галлюцинации, агранулоцитоз, эозинофилию, волчаночноподобный синдром. Проаритмическое действие заключается в возникновении нарушений атрио-вентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, полиморфной желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, асистолии [251].

Пропафенон (пропанорм, ритмонорм). В нескольких плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях была установлена способность пропафенона восстанавливать синусовый ритм у больных с недавно развившимся эпизодом ФП. После внутривенного введения препарата в дозе 2 мг/кг в течение 10-20 минут частота восстановления ритма составляла от 41 до 91%, а у пациентов группы плацебо – 10-29%. Пропафенон малоэффективен при персистирующей ФП и трепетании предсердий. Как и флекаинид, пропафенон не следует назначать пациентам с нарушенной функцией ЛЖ и ишемией миокарда. Кроме того, пропафенон обладает слабой бета-адреноблокирующей активностью, поэтому целесообразно избегать его применения у пациентов с тяжелой обструктивной болезнью легких. Ритм восстанавливается в период времени - от 30 минут до 2 ч. Пропафенон может быть эффективен также при приеме внутрь (восстановление ритма через 2-6 ч; см. также раздел «Таблетка в кармане»).

Флекаинид. Внутривенное введение флекаинида (не зарегистрирован в Российской Федерации) характеризуется доказанной эффективностью (67-92% через 6 ч) у больных с непродолжительным (главным образом <24 ч) эпизодом ФП. Обычная доза составляет 2 мг/кг в течение 10 минут. У большинства пациентов синусовый ритм восстанавливается в течение первого часа после внутривенного введения. Препарат мало эффективен при персистирующей ФП и трепетании предсердий. При недавно развившемся эпизоде ФП может быть эффективным пероральное применение флекаинида. Рекомендуемые дозы составляют 200-400 мг (см. также раздел «Таблетка в кармане»). Флекаинид не следует назначать больным с заболеванием сердца, сопровождающимся нарушением функции ЛЖ и ишемией.

Рис.17. Выбор длительной терапии для профилактики пароксизмов ФП (контроль ритма) у симптомных пациентов с фибрилляцией предсердий



Таблица 21. Антиаритмические препараты для медикаментозной кардиоверсии ФП

Препараты	Способ введения	Доза	Риски, основные противопоказания и меры предосторожности	Изменения на ЭКГ, являющиеся основанием для снижения дозы или отмены
Флекаинид (Флекаинид XL)	Per os В/в	200-300 мг 1 5-2 мг/кг за 10 мин	Гипотония, трепетание предсердий с проведением 1:1, удлинение интервала QT. Противопоказан при клиренсе креатинина <50 мл/мин, ишемической болезни сердца, сниженной фракции выброса ЛЖ, при нарушении проводимости.	Увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной
Амиодарон	В/в	5-7 мг/кг за 1-2 часа (максимум-50мг/час или 1,0 г/сутки)	Флебиты, гипотензия, брадикардия/АВ-блокады. Поздняя конверсия в синусовый ритм (8-12 часов). Применять осторожно в сочетании со средствами, удлиняющими QT, при сердечной недостаточности. Следует снизить дозы антагонистов витамина К и дигоксина/дигитоксина	Интервал QT >500 мс

Пропафенон (Пропафенон SR)	В/в Per os	1,5-2 мг/кг за 10 мин 450-600 мг	Гипотония, трепетание предсердий с проведением 1:1, удлинение QRS на ЭКГ (умеренно). Избегать у пациентов с ИБС и/или серьезной структурной патологией сердца. Противопоказан при ИБС, сниженной ФВ ЛЖ. Соблюдать осторожность при нарушении проводимости и функции почек.	Увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной
Ибутилид	В/в	1 мг за 10 минут (при неэффективности 1 мг через 10 минут)	Удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия/torsades de pointes (3–4% пациентов). Брадисистолия. Избегать у пациентов с удлинением интервала QT, гипокалиемией, выраженной гипертрофией ЛЖ и низкой ФВ ЛЖ.	Интервал QT >500 мс
Вернакалант	В/в	3 мг/кг за 10 минут (при неэффективности 2 мг/кг за 10 минут после 15минутного ожидания)	Гипотония, неустойчивая желудочковая аритмия, удлинение QT и QRS на ЭКГ. Избегать у пациентов с систолическим АД <100 мм рт. ст., ОКС (<30 дней), класс III и IV сердечной недостаточности по NYHA, удлинения интервала QT (корр. интервал QT >440 мс) и тяжелом аортальном стенозе.	Интервал QT >500 мс
Диэтиламино-пропионил-этоксикарбонил-аминофенотиазин (Этализин®)	Per os	100-200 (чаще 150) мг в сутки, трехкратный прием	Противопоказан при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии с гипертрофией ЛЖ	Увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной
Лаптаконитина гидробромид (Аллапинин®)	Per os	25-50 мг 3 раза в день	Противопоказан при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии с гипертрофией ЛЖ	Увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной
Морацизина гидрохлорид (Морицизин, Этмозин®)	Per os	300-600 мг в сутки, трехкратный прием	Противопоказан при ИБС, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии с гипертрофией ЛЖ	Увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной
d,l-Соталол	Per os	80-160 мг два раза в день	Противопоказан при выраженной гипертрофии ЛЖ, систолической сердечной недостаточности, удлинении интервала QT, гипокалиемии, клиренсе креатинина <50 мг/мл.	Интервал QT >500 мс

5.2.2. “Таблетка в кармане”

По данным одного исследования, самостоятельное пероральное применение больными пропафенона (450-600 мг) или флекаинида (200-300 мг) может быть безопасным (в 1 из 569 случаев развилось трепетания предсердий с высокой частотой проведения на

желудочки) и эффективным (94%; 534 из 569 случаев) способом устранения ФП в амбулаторных условиях [252].

В течение 3 часов после перорального приема пропафенона в условиях стационара ритм удавалось восстановить у 55 из 119 больных (45%), а после приема плацебо – у 22 из 121 пациента (18%). В небольших исследованиях пропафенон и флекаинид демонстрировали сходную эффективность.

Этот подход может использоваться у отдельных больных с нечастыми рецидивами ФП (от 1 раз в месяц до 1 раза в год), сопровождающимися выраженными симптомами. Прежде чем рекомендовать подобную тактику лечения, следует оценить показания и противопоказания, а также дать оценку эффективности и безопасности перорального приема препаратов в условиях стационара. Пациентам должны быть проинструктированы о целесообразности приема флекаинида или пропафенона при появлении симптомов ФП.

5.2.3. Электрическая кардиоверсия

Электрическая кардиоверсия (ЭКВ) – эффективный метод восстановления синусового ритма у больных с ФП (табл.). При длительности ФП более 48 часов и отсутствии адекватной антикоагулянтной терапии в течение последних 3 недель, перед восстановлением синусового ритма с помощью ЭКВ, для исключения внутрисердечного тромбоза необходимо предварительное проведение чреспищеводной эхокардиографии (рис. 6). В случае развития асистолии или брадикардии после ЭКВ может возникнуть необходимость в проведении эндокардиальной или наружной кардиостимуляции.

Успех ЭКВ заключается в прекращении ФП, что подтверждается наличием по крайней мере двух последовательных зубцов Р после нанесения электрического разряда. Имеющиеся данные указывают на преимущества наружных дефибрилляторов с двухфазным (биполярным) импульсом разряда, требующим для достижения эффекта меньшего количества энергии (обычно не более 150-200 Дж) по сравнению с монофазным (монополярным) импульсом, при котором энергия разряда может достигать 360 Дж. Применение биполярных импульсов различных видов, по сравнению с монополярными, привело к увеличению успеха ЭКВ персистирующей ФП в среднем с 83 до 94% [253]. Проведение ЭКВ требует нанесения электрического импульса, синхронизированного с

комплексом QRS, чтобы не допустить попадания разряда в «уязвимый период» сердечного цикла. Такое попадание сопряжено с высокой вероятностью развития фибрилляции желудочков. Синхронизация снижает вероятность фибрилляции желудочков, но не исключает ее полностью.

В настоящее время существуют два стандартных варианта наложения электродов. В нескольких исследованиях было показано, что при передне-заднем их наложении эффективность кардиоверсии выше, чем при передне-боковом [254]. Если первые разряды не устраняют аритмию, следует изменить положение электродов и повторить кардиоверсию.

В стационарных условиях ЭКВ может быть проведена у гемодинамически стабильных пациентов, не имеющих тяжелого структурного заболевания сердца. После процедуры необходимо мониторировать ЭКГ и показатели гемодинамики не менее 3 часов, прежде чем можно позволить пациенту покинуть клинику.

Эндокардиальная кардиоверсия может быть полезной и обоснованной в особых ситуациях, например, во время инвазивных процедур, когда введение катетера для кардиоверсии не требует дополнительного сосудистого доступа. Однако этот метод кардиоверсии практически не используется, за исключением тех случаев, когда имеется имплантированный кардиовертер-дефибриллятор или у пациентов с избыточной массой тела (вес более 100 кг) после неэффективной наружной кардиоверсии.

ЭКВ может осложниться тромбоэмболиями и аритмиями; кроме того, могут наблюдаться осложнения общей анестезии. Частота тромбоэмболий после дефибрилляции составляет 1-2%. Ее можно снизить с помощью адекватной антикоагуляции перед плановой кардиоверсией или путем исключения тромбоза левого предсердия. Частым осложнением являются ожоги кожи. У больных с дисфункцией синусового узла, особенно у пожилых людей со структурным заболеванием сердца, может развиваться длительная остановка синусового узла. Опасные аритмии, такие как желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков, могут наблюдаться при наличии гипокалиемии, интоксикации сердечными гликозидами или неадекватной синхронизации. Применение наркоза может сопровождаться гипоксией или гиповентиляцией, однако артериальная гипотония и отек легких встречаются редко.

Рецидивы ФП после ЭКВ возникают в три временных интервала:

(1) Немедленный рецидив - в течение первых нескольких минут после ЭКВ.

(2) Ранний рецидив - в первые 5 дней после ЭКВ.

(3) Поздний рецидив, возникающий через 5 и более дней после ЭКВ.

Факторы, предрасполагающие к рецидиву ФП, включают в себя возраст, длительность ФП перед кардиоверсией, число предыдущих рецидивов, увеличение размеров левого предсердия или снижение его функции, наличие ишемической болезни сердца, заболевания легких или митрального порока сердца. Предсердная экстрасистолия с изменяющимися интервалами сцепления и так называемые ранние экстрасистолы “Р” на “Т”, синусовая тахикардия, нарушения внутрисердечной и межпредсердной проводимости, также повышают риск рецидива ФП.

Амиодарон, ибутилид, соталол, флекаинид или пропафенон, назначенные перед кардиоверсией, увеличивают вероятность восстановления синусового ритма и снижают риск немедленных и ранних рецидивов [255-257]. Для профилактики поздних рецидивов необходим постоянный длительный прием антиаритмических препаратов. Наиболее действенным средством такой профилактики является амиодарон, превосходящий по своей эффективности все другие средства антиаритмической терапии. 69% больных сохраняют синусовый ритм в течение года при применении амиодарона. Для соталола и пропафенона этот показатель составляет 39% [258]. Длительное применение после кардиоверсии отечественных препаратов лаптаконитина гидробромида (Аллапинина®) и диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина (Этацизина®) характеризуется результатами немногочисленных и небольших открытых исследований. В условиях постоянного приема аллапинина - 57% больных сохраняют синусовый ритм в течение 1 года после кардиоверсии. Такой показатель эффективности убеждает в целесообразности использования аллапинина в этих целях, а его назначение перед ЭКВ потенциально способно снизить риск немедленных и ранних рецидивов. Имеющиеся данные указывают на то, что этацинин менее эффективен, чем пропафенон, как средство удержания синусового ритма после ЭКВ, что и объясняет его редкое применение у данной категории больных. Некоторые пациенты, у которых эпизоды ФП, протекают с выраженной клинической симптоматикой, но возобновляются не часто (1-2 раза в год), предпочитают повторные кардиоверсии, длительной профилактической антиаритмической терапии или лечению, направленному на снижение ЧСС в условиях сохраняющейся аритмии.

5.2.4. Антикоагулянтная терапия у пациентов, подвергающихся кардиоверсии.

Кардиоверсия несет в себе риск инсульта у пациентов, не получающих антикоагулянты [259] и которая существенно снижается при применении антикоагулянтов [260]. Немедленное назначение антикоагулянтов крайне важно всем пациентам перед кардиоверсией [261-263]. Пациентам, у которых продолжительность ФП более 48 ч, необходимо начать ОАК, по крайней мере за 3 недели до кардиоверсии и продолжать его в течение 4 недель после процедуры (у пациентов без необходимости длительной антикоагулянтной терапии). ОАК должны быть назначены на постоянный прием у пациентов с риском инсульта. При ранней кардиоверсии желательно исключить тромбоз левого предсердия (ЧПЭХО), что позволяет немедленно провести кардиоверсию [264,265]. Продолжаются исследования, посвященные безопасности и эффективности новых антикоагулянтов (НОАК) у больных, которым выполняется кардиоверсия.

5.2.5. Антиаритмические средства, используемые для удержания синусового ритма (профилактика рецидивов ФП)

Основным доводом в пользу стратегии контроля ритма сердца является уменьшение симптомов ФП. Наоборот, при отсутствии симптомов (в том числе на фоне адекватного контроля ЧСС) больным обычно не следует назначать антиаритмические средства. Ниже перечислены основные принципы применения лекарственных средств для удержания синусового ритма при ФП:

- (1) Целью антиаритмической терапии является уменьшение симптомов ФП.
- (2) Эффективность антиаритмической терапии, направленной на удержание синусового ритма, низка.
- (3) Эффективная антиаритмическая терапия обычно приводит к уменьшению количества, а не к полному исчезновению рецидивов ФП.
- (4) Если один антиаритмический препарат оказывается неэффективным, клинически приемлемый ответ может быть достигнут при помощи другого препарата.

(5) Аритмогенные или экстракардиальные побочные эффекты препаратов встречаются часто.

(6) Выбор антиаритмического препарата должен, в первую очередь, определяться безопасностью, а не эффективностью.

Антиаритмические препараты при ФП обычно назначаются длительно. Однако в последнее время получены данные о том, что кратковременное (в течение 4 недель после кардиоверсии) использование антиаритмических препаратов может уменьшить частоту или отсрочить развитие эпизодов персистирующей ФП. Так, в недавно опубликованном исследовании Flec-SL 635 пациентов (средний возраст 64 года, 64% мужчины, 97% с сохранной фракцией выброса ЛЖ, 6% с ишемической болезнью сердца, средний размер ЛП -47 мм) были рандомизированы в следующие группы: (1) отсутствие антиаритмической терапии (n=81), (2) длительная АА терапия (n=263), (3) краткосрочная АА терапия - до четырех недель после кардиоверсии (n=261) [266]. В исследовании проверялась гипотеза, что краткосрочная антиаритмическая терапия после кардиоверсии не уступает длительной медикаментозной терапии. Больные наблюдались в течение шести месяцев с помощью ежедневной телеметрической регистрации ЭКГ. Первичной конечной точкой была персистирующая ФП или летальный исход. Исследование показало, что краткосрочная терапия была эффективной, но несколько уступала длительной терапии; антиаритмический эффект краткосрочной терапии составлял 80% от эффекта длительной терапии, через шесть месяцев после кардиоверсии. В одном из предыдущих исследований проводилось сравнение эпизодического и постоянного назначения амиодарона; комбинированная первичная конечная точка включала показатели эффективности и безопасности. В этом исследовании эпизодическое использование амиодарона не было столь эффективно, как постоянный прием амиодарона [267]. На основании результатов этого исследования и фармакокинетики амиодарона, особенно с учетом его длительного периода полувыведения, было показано, что амиодарон не подходит для краткосрочной антиаритмической терапии [268]. В целом имеющиеся данные дают основания полагать, что краткосрочная антиаритмическая терапия после кардиоверсии не должна быть обязательным вариантом лечения и не должна предусматривать назначение амиодарона, но она может быть полезна у пациентов с высоким риском развития побочных эффектов антиаритмических препаратов или у пациентов с нечастыми рецидивами ФП (табл.).

Таблица 22. Пероральные антиаритмические препараты для поддержания синусового ритма после кардиоверсии

Препараты	Доза	Основные противопоказания и меры предосторожности	Изменения на ЭКГ, являющиеся основанием для снижения дозы или отмены	Замедление АВ-проведения
Амиодарон	600 мг на 4 недели, 400 мг на 4 недели, затем по 200 мг/день	Осторожно применять с препаратами, удлиняющими QT-интервал и у пациентов с органическими поражениями СА-узла или АВ-узла. Повышенный риск миопатии при применении со статинами. Осторожность у пациентов с существующим заболеванием печени. Следует снизить дозы антагонистов витамина К и дигоксина/дигитоксина	Интервал QT >500 мс	Да (10-12 уд/мин при ФП)
Флекаинид Флекаинид XL	По 100-150 мг 2 раза в день 200 мг 1 раз в день	Противопоказан при клиренсе креатинина <50 мл/мин, ишемической болезни сердца, сниженной фракции выброса ЛЖ, у пациентов с органическими поражениями СА-узла или АВ-узла. Ингибиторы CYP2D6 (например, флуоксетин или трициклические антидепрессанты) увеличивают концентрацию флекаинида в плазме.	Увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной	Нет
Пропафенон Пропафенон SR	1,5-2 мг/кг за 10 мин 450-600 мг	Избегать у пациентов с ИБС и/или серьезной структурной патологией сердца. Противопоказан при ИБС и сниженной ФВ ЛЖ. Соблюдать осторожность при нарушении проводимости, функции почек и печени, астме. Увеличивает концентрацию дигиталиса и варфарина.	Увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной	Небольшое
d,l-Соталол	По 80-160 мг два раза в день	Противопоказан при выраженной гипертрофии ЛЖ, систолической сердечной недостаточности, удлинении интервала QT, гипокалиемии, клиренсе креатинина <50 мг/мл. Умеренная почечная дисфункция требует тщательной адаптации дозы.	Интервал QT >500 мс. Удлинение интервала QT более 60 мс после начала терапии	Да

Дронедарон	400 мг 2 раза в день	Противопоказан у пациентов в III или IV класса по NYHA или нестабильной СН, при сопутствующей терапии препаратами удлиняющими QT-интервал или мощными ингибиторами CYP3A4 (например, верапамил, дилтиазем, азольными противогрибковыми средствами), и, когда клиренс креатинина <30 мг/мл. При величине ФВ ЛЖ <40%. В сочетании с сердечными гликозидами (дозу дигитоксина/ дигоксина следует снизить). Необходим контроль функции печени (повышения уровня печеночных ферментов в плазме крови) и легких в первые 6 месяцев применения. Часто отмечается повышение сывороточного креатинина на 0,1-0,2 мг/дл, которое не указывает на снижение функции почек.	Интервал QT >500 мс	Да (10-12 уд/мин при ФП)
Диэтиламин-пропионил-этоксикарбонил-аминофенотиазин (Этацизин®)	100-200 (чаще 150) мг в сутки, трехкратный прием	Противопоказан при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии с гипертрофией ЛЖ	Увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной	Да
Лаптаконитина гидробромид (Аллапинин®)	25-50 мг 3 раза в день	Противопоказан при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии с гипертрофией ЛЖ	Увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной	Небольшое
Морацизина гидрохлорид (Морицизин, Этмозин®)	300-600 мг в сутки, трехкратный прием	Противопоказан при ИБС, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии с гипертрофией ЛЖ	Увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной	Сходный эффект с в-блокаторами в больших дозах

Эффективность антиаритмических препаратов в профилактике рецидивов ФП

Бета-адреноблокаторы малоэффективны в профилактике рецидивов ФП (исключением являются тиреотоксикоз и ФП, возникающая при физической нагрузке). В рандомизированном исследовании у 394 больных частота рецидивов ФП при лечении метопрололом составила 47,7%, а в контрольной группе с ААП– 59,9% (p=0,005). “Антиаритмический эффект” может также объясняться улучшением контроля ЧСС, на фоне которого рецидивы ФП становятся “асимптомными” (см. раздел 3.5).

По данным мета-анализа 44 рандомизированных контролируемых исследований по сравнению антиаритмических препаратов с плацебо или отсутствием лечения [269], быстро- (дизопирамид, хинидин) или медленно-диссоциирующие (флекаинид, пропafenон) блокаторы натриевых каналов, “чистые” блокаторы калиевых каналов (дофетилид), препараты блокирующие калиевые каналы и бета-адренорецепторы

(соталол), и блокаторы различных ионных каналов, обладающие анти-адренергической активностью (амиодарон), снижали частоту рецидивов ФП. В целом, вероятность удержания синусового ритма при применении антиаритмических средств увеличивается примерно в 2 раза [270]. Амиодарон по эффективности превосходил препараты I класса и соталол. Частота прекращения лечения из-за нежелательных эффектов была невысокой (1 из 9-27 пациентов). Все препараты, за исключением амиодарона и пропafenона, оказывали проаритмогенное действие [269]. В большинство исследований включали пациентов без тяжелых сопутствующих заболеваний сердца. Хотя смертность во всех исследованиях была низкой (0–4,4%), лечение быстро-диссоциирующими блокаторами натриевых каналов (дизопирамид, хинидин) ассоциировалось с увеличением смертности (OR 2,39; 95% ДИ 1,03–5,59; $p=0,04$; NNH =109).

Флекаинид, пропafenон, соталол и амиодарон часто применяют в большинстве Европейских стран. Частота применения хинидина (первого зарегистрированного блокатора натриевых каналов) в последние годы снизилась, так как он вызывает удлинение интервала QT и увеличивает риск развития полиморфной желудочковой тахикардии типа *tdp*. Дизопирамид также назначают редко (исключением является ФП, связанная с увеличением тонуса блуждающего нерва). Сибензолин и гидрохинидин разрешены к применению только в нескольких странах Европы.

Амиодарон превосходит пропafenон и соталол по эффективности в профилактике рецидивов ФП. Амиодарон может быть с успехом использован у больных с частыми рецидивами ФП, возникающими несмотря на терапию другими антиаритмическими препаратами. В отличие от большинства других антиаритмических средств, его можно назначать пациентам с органическим заболеванием сердца, включая сердечную недостаточность [271]. Риск развития полиморфной желудочковой тахикардии типа *tdp* при лечении амиодароном ниже, чем при применении “чистых” блокаторов калиевых каналов, что возможно связано с блокадой различных ионных каналов. Однако при лечении амиодароном также отмечали аритмогенный эффект [272], поэтому рекомендуется контролировать длительность интервала QT.

Дронедарон – антиаритмический препарат, который специально разработан для

лечения ФП. Он зарегистрирован во многих странах. Это блокатор натриевых, калиевых и кальциевых каналов, обладающий неконкурентной анти-адренергической активностью, относящийся к III классу антиаритмических препаратов. Исследования ADONIS и EURIDIS [273] показали, что дронедазон обладает отчетливой анти-аритмической эффективностью в отношении профилактики рецидивов ФП И ТП по сравнению с плацебо, увеличивая интервал времени до первого рецидива аритмии длительностью более 10 минут на 28% (исследование ADONIS) и 22% (исследование EURIDIS; $p=0,002$ и $p=0,01$, соответственно). В тоже время эти исследования показали, что дронедазон обладает лишь умеренной антиаритмической эффективностью в отношении профилактики рецидивов ФП. Так, через 12 мес. от начала приема дронедазона в дозе 800 мг/сут синусовый ритм сохранялся у 36-37% больных, а на фоне приема плацебо - у 25% больных ($p<0,01$). Также как соталол, пропафенон и флекаинид, по эффективности в профилактике рецидивов ФП дронедазон уступает амиодарону [274,275]. В двойном слепом рандомизированном исследовании DIONYSOS у 504 больных с персистирующей ФП, дронедазон в дозе 400 мг 2 раза/сут был менее эффективен, чем амиодарон (600 мг/сут 28 сут, а затем 200 мг/сут по крайней мере 6 мес.), но реже вызывал нежелательные явления со стороны щитовидной железы, нервной системы, кожи и глаз. Одновременно в исследованиях ADONIS и EURIDIS было отмечено, что по сравнению с плацебо дронедазон достоверно ($p=0,01$) на 27% снижал частоту госпитализаций и суммарный риск смерти от любых причин.

Исследование ATHENA показало, что на фоне терапии дронедазоном в течение в среднем 21 месяца отмечалось достоверное ($p<0,001$) снижение ОР смерти от любых причин и частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам на 24%. Кроме того, выявлено снижение ОР смерти от сердечно-сосудистых причин на 29% ($p=0,034$) и аритмической смерти на 45% ($p<0,01$). При ретроспективном анализе результатов исследования ATHENA отмечалось достоверное снижение ОР развития инсульта на 34% ($p=0,027$) и острых коронарных синдромов на 30% ($p=0,03$). В период участия в исследовании ATHENA у 473 больных установилась постоянная форма ФП. В этих случаях эффекты дронедазона были сходны с теми, которые наблюдались у остальных участников данного клинического исследования [276]. Возникла гипотеза о том, что дронедазон обладает положительными эффектами, не зависящими от его способности предупреждать рецидивы ФП и что эти эффекты могут быть опосредованы снижением частоты ритма желудочков, снижением артериального давления, антиадренергическим действием и способностью предупреждать фибрилляцию желудочков.

Для оценки возникшей гипотезы у больных с постоянной формой ФП, имевших высокий риск развития инсульта, было начато двойное слепое плацебо контролируемое исследование PALLAS [277]. В течение 2-х лет в исследование планировалось включить 10800 больных, период наблюдения за которыми составил бы 1 год. Исследование PALLAS имело 2 комбинированные основные конечные точки: первая из них включала в себя сумму случаев инсульта, инфаркта миокарда, системных тромбоэмболий и сердечно-сосудистой смерти, вторая – все случаи смерти и внеплановых госпитализаций, обусловленных сердечно-сосудистыми причинами. Однако исследование PALLAS было досрочно остановлено после того, как в него было включено 3236 больных, средний период наблюдения за которыми составил 3,5 месяца. Причиной для досрочного прекращения исследования явилось увеличение частоты первой основной конечной точки с 1,2% на фоне приема плацебо до 2,6% среди больных, принимавших дронедазон (ОР 2,29; $p=0,002$), а также частоты второй основной первичной конечной точки с 4,1 % на фоне приема плацебо до 7,8% среди больных, принимавших дронедазон (ОР 1,97; $p=0,001$). При этом достоверно увеличивался ОР развития клинических событий, являвшихся компонентами основных комбинированных конечных точек: частота внеплановых госпитализаций, обусловленных сердечно-сосудистыми причинами (ОР 1,97; $p=0,001$), госпитализаций, обусловленных сердечной недостаточностью (ОР 1,97; $p=0,001$), общая смертность (ОР 1,81; $p=0,05$), а также частота инсультов (ОР 2,32; $p=0,02$). Одновременно было отмечено статистически значимое увеличение ОР возникновения нарушения функции печени на фоне приема дронедазона по сравнению с плацебо (3,8% и 1,7% соответственно; $p<0,001$) [277]. Имеются и другие сообщения о гепатотоксических эффектах дронедазона, зарегистрированных в клинической практике [278].

Результаты исследования PALLAS во многом совпадают с результатами исследования ANDROMEDA [279]. Целью последнего было изучения возможности применения дронедазона для первичной профилактики внезапной сердечной смерти у больных с синусовым ритмом и тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функциональных классов по NYHA). Исследование было прекращено досрочно из-за увеличения смертности в группе дронедазона. Случаи смерти в группе дронедазона были в основном следствием нарастания сердечной недостаточности; признаков проаритмогенного действия и увеличения частоты внезапной смерти не было выявлено.

С другой стороны, результаты исследования PALLAS находятся в полном

противоречии с результатами исследования ATHENA. Причины этого несоответствия в настоящее время не ясны. Если стоять на позиции признания достоверности результатов, полученных в обоих исследованиях, то основная причина расхождений результатов будет заключаться в различиях контингентов больных, которые участвовали в этих двух исследованиях. Одним из таких явных различий является тот факт, что в исследование ATHENA включались больные с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции или трепетания предсердий, которым планировали восстановление синусового ритма, в то время как в исследование PALLAS включали больных с постоянной формой фибрилляции или трепетания предсердий. По сравнению с исследованием ATHENA средний возраст больных, включенных в исследование PALLAS, был достоверно выше; большей была и доля больных с ишемической болезнью сердца. Кроме того, в исследовании PALLAS было значительно больше больных с клинически значимой хронической сердечной недостаточностью (54% и 21% соответственно), имевших систолическую дисфункцию ЛЖ с ФВ < 40% (21% и 12% соответственно) и получавших сопутствующую терапию дигоксином (33% и 14% соответственно).

В тоже время, никаких других исследований антиаритмических препаратов при постоянной форме ФП/трепетании предсердий не проводилось, поэтому результаты исследования PALLAS нельзя сравнить с другими исследованиями.

Таким образом, результаты исследования PALLAS внесли определенные изменения в представления о возможности применения дронедарона у больных с ФП/трепетании предсердий. При этом данные изменения, изложенные в дополнениях к Рекомендациям Канадского сердечно-сосудистого общества 2012 г. [\[280\]](#) и в дополнениях к Рекомендациям Европейского кардиологического общества 2012 г. [\[281\]](#), помимо многих общих позиций, существенно различаются между собой.

Рекомендации обоих обществ солидарны в том, что дронедарон не должен применяться у больных с постоянной формой ФП/трепетания предсердий, а также при наличии хронической сердечной недостаточности любой степени тяжести.

Различия заключаются в том, что с целью сохранения синусового ритма Канадские рекомендации ограничивают применение дронедарона только больными, не имеющими структурных заболеваний сердца с пароксизмальной и персистирующей формой ФП/трепетания предсердий.

Таким образом, клиническое использование дронедарона требует внесения ряда изменений:

1. Дронедарон не может быть рекомендован для применения у больных с постоянной формой ФП/трепетания предсердий.
2. Дронедарон не может быть рекомендован в качестве препарата, используемого для урежения ЧСС у больных с ФП/трепетанием предсердий.
3. Дронедарон не может применяться у больных с ФП/трепетанием предсердий, имеющих в настоящее время либо имевших в анамнезе клинические проявления хронической сердечной недостаточности, а также имеющих систолическую дисфункцию левого желудочка со снижением фракции выброса ЛЖ <40% .
4. Применение дронедарона должно быть ограничено пациентами с пароксизмальной и персистирующей ФП при наличии у них синусового ритма.
5. При возникновении рецидивов ФП/трепетания предсердий на фоне постоянного приема дронедарона, должен быть либо быстро восстановлен синусовый ритм, и тогда прием препарата может быть продолжен, либо дронедарон должен быть отменен в случае продолжающейся ФП.
6. Назначать дронедарон и контролировать его применение должен только специалист.
7. Дронедарон не следует назначать вместе с дабигатраном.
8. У пациентов, принимающих дигоксин, дронедарон должен применяться с осторожностью.
9. Дронедарон не следует назначать пациентам, имевшим нарушения функции печени и легких на фоне предшествующей терапии амиодароном.
10. В первые 6 месяцев приема дронедарона необходимо тщательное наблюдение за функциональным состоянием печени (с помощью мониторингирования уровня печеночных ферментов в плазме крови) и легких.

Соталол по эффективности в профилактике рецидивов ФП оказался сопоставимым

с комбинацией хинидина и верапамила в фиксированных дозах [282], но уступал амиодарону. В исследовании SAFE-T эффективность соталола и амиодарона в профилактике приступов ФП была сопоставимой у больных с ишемической болезнью сердца ($p=0,53$) [283]. Проаритмогенное действие соталола связано с удлинением интервала QT [284] и/или брадикардией. Необходимо тщательное мониторирование длительности интервала QT [284] и патологических зубцов Т и U [285]. Если интервал QT увеличивается более 500 мс, следует отменить соталол или снизить его дозу. Риск проаритмогенного действия повышен у женщин, пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ, тяжелой брадикардией, желудочковыми аритмиями, дисфункцией почек, гипокалиемией или гипомagneмией [286].

Дофетилид - еще один блокатор калиевых каналов (не зарегистрирован в Российской Федерации), в основном доступен и используется за пределами Европы. Дофетилид восстанавливает и сохраняет синусовый ритм у больных сердечной недостаточностью [287] и изредка у пациентов, рефрактерных к другим антиаритмическим препаратам [288]. Кроме того, следует избегать его применения для контроля ритма при ФП в комбинации с антиаритмическими препаратами увеличивающими интервал QT (табл.).

Диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (Этацизин®) — отечественный антиаритмический препарат фенотиазинового ряда, блокатор быстрых Na каналов (IC класс по классификации E.M.Vaughan–Williams). Обладает также свойствами кальциевого блокатора [289,290]. Применяется для сохранения синусового ритма при пароксизмальной и персистирующей ФП. При приеме внутрь достигает максимума концентрации через 2,5-3 часа, длительность действия составляет около 6-9 часов, что требует трехкратного в сутки приема препарата [291]. Эффективность этацизина при пароксизмальной и персистирующей ФП изучалась в основном в открытых, не плацебо-контролируемых, иногда параллельных исследованиях. Так, в небольшом открытом исследовании с включением 28 пациентов с частыми пароксизмами ФП эффективность препарата составила 68% [292]. Этацизин может быть использован для лечения пациентов без органического заболевания сердца и у больных с артериальной гипертензией без

гипертрофии левого желудочка. Не должен назначаться при ИБС, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка, в связи с риском проаритмического действия (угнетение внутрипредсердного, атрио-вентрикулярного и внутрижелудочкового проведения возбуждения, желудочковые тахикардии, включая, фибрилляцию желудочков). Обладает умеренным холинолитическим эффектом. Наиболее частые побочные действия – головокружение, головная боль, расстройства зрения [290].

Лаппаконитина гидробромид (Аллапинин®) – отечественный антиаритмический препарат, является блокатором быстрых Na каналов (IC подкласс по классификации E.M.Vaughan–Williams) [270]. При приеме внутрь достигает максимума концентрации через 1-2 часа, длительность действия составляет около 8 часов, чем обусловлена необходимость трехкратного приема препарата в сутки [293,294]. В сравнительно немногочисленных нерандомизированных исследованиях при пароксизмальной ФП аллапинин оказался весьма эффективен. Так, в одном из небольших открытых сравнительных исследований [295] его эффективность составила 48% и оказалась более высокой, чем у амиодарона и соталола. Препарат может быть использован для лечения пациентов без структурного заболевания сердца и у больных с артериальной гипертензией без выраженной (<14 мм) гипертрофии ЛЖ. Не должен назначаться при ишемической болезни сердца, клинически значимой хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии с выраженной гипертрофией ЛЖ (>14 мм) в связи с риском проаритмического действия. Способен угнетать атрио-вентрикулярное и внутрижелудочковое проведение возбуждения. Не влияет существенно на автоматизм синусового узла (обладает положительным хронотропным, возможно, адреностимулирующим действием), несколько замедляет сино-атриальное проведение. Как и некоторые другие препараты IC класса (флекаинид, пропафенон) может вызвать трансформацию ФП в трепетание предсердий с быстрым проведением на желудочки. Наиболее частые побочные действия – головокружение, головная боль, нарушение фиксации взора [296].

Флекаинид примерно вдвое увеличивает вероятность удержания синусового ритма. Его эффективность первоначально изучали при пароксизмальной ФП, однако препарат

также можно применять для контроля синусового ритма после ЭКВ. Флекаинид безопасен у больных без серьезного структурного заболевания сердца, однако его не следует назначать пациентам с ишемической болезнью сердца или со сниженной фракцией выброса ЛЖ. Необходимо соблюдать осторожность при лечении флекаинидом у больных с нарушением внутрижелудочковой проводимости, особенно с блокадой левой ножки пучка Гиса. После начала лечения этим препаратом рекомендуется суточное мониторирование ЭКГ. Увеличение длительности интервала QRS по крайней мере на 25% по сравнению с исходным указывает на риск развития аритмогенного действия; в таких случаях следует снизить дозу или отменить препарат. При увеличении дозы флекаинида также необходимо мониторирование длительности интервала QRS.

Пропафенон предупреждает рецидивы ФП. Кроме того, он обладает слабыми бета-адреноблокирующими свойствами. Препарат безопасен у больных без серьезного структурного заболевания сердца. По аналогии с флекаинидом, его не следует назначать пациентам с ишемической болезнью сердца или сниженной фракцией выброса ЛЖ. При лечении пропафеноном целесообразно соблюдать те же меры предосторожности, что и при применении флекаинида.

5.2.6. Выбор антиаритмических препаратов

Антиаритмическую терапию у больных с рецидивирующей ФП предпочтительно начинать с более безопасных (возможно и менее эффективных) препаратов. В последующем при необходимости можно перейти на терапию более эффективными и менее безопасными антиаритмическими средствами (табл.). Пациентам, не страдающим серьезным сердечно-сосудистым заболеванием, можно назначать практически любые антиаритмические препараты, которые зарегистрированы для лечения ФП. У большинства пациентов с ФП на начальном этапе лечения применяют бета-адреноблокаторы для контроля ЧСС. Амиодарон целесообразно использовать при неэффективности других антиаритмических препаратов или наличии серьезного органического заболевания сердца.

Больные с ФП без выявленной структурной патологии сердца.. Если заболевание

сердца отсутствует или легко выражено, профилактику рецидивов ФП логично начинать с бета-адреноблокаторов, особенно когда аритмия четко связана с психическим или физическим напряжением (адренергическая ФП). Поскольку бета-адреноблокаторы менее эффективны у многих других больных с изолированной ФП - им обычно назначают флекаинид, пропafenон, лаппаконитина гидробромид (Аллапинин®), диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (Этацизин®), соталол или дронедазон. При невозможности использования или неэффективности этих лекарственных средств может быть назначен амиодарон.

Больные с заболеванием сердца. Выделяют различные патофизиологические варианты поражения сердца: гипертрофия, ИБС и застойная сердечная недостаточность (рис. 12). В каждом из этих случаев рекомендуется избегать применения определенных препаратов. В клинических исследованиях у больных с ФП и другими аритмиями продемонстрирована достаточно высокая токсичность флекаинида и пропafenона, которую связывали с аритмогенным действием и/или отрицательными инотропными эффектами. Соталол удлиняет интервал QT и может вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа *tdp* у чувствительных пациентов, в том числе с выраженной гипертрофией ЛЖ и сердечной недостаточностью. Результаты исследований у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, показали относительную безопасность соталола при ишемической болезни сердца. У большинства больных с серьезными структурным заболеванием сердца, особенно сердечной недостаточностью и гипертрофией ЛЖ, в Европе было разрешено применение только амиодарона (в Северной Америке в таких случаях применяют также дофетилид). Высказываются сомнения в безопасности длительной терапии амиодароном у больных с сердечной недостаточностью III функционального класса по NYHA [297].

Первоначальные представления о возможности применения дронедазона у больных с ФП на фоне структурных заболеваний сердца (ишемическая болезнь сердца, гипертрофия миокарда, сердечная недостаточность), сложившиеся на основании результатов исследования ATHENA, в последующих исследованиях (PALLAS) своего подтверждения не нашли. Дронедазон может применяться для контроля синусового ритма у больных без структурных заболеваний сердца при невозможности использования других антиаритмических препаратов. При этом дронедазон должен назначаться под тщательным контролем ЭКГ, функции печени и легких. В случае возникновения рецидива ФП, дронедазон должен быть отменен. Дронедазон не может быть рекомендован для

применения у больных с постоянной формой ФП/ТП; в качестве препарата, используемого для урежения ЧСС у больных с ФП/ТП; у больных, имеющих в настоящее время либо имевших в анамнезе клинические проявления хронической сердечной недостаточности; у больных с систолической дисфункцией левого желудочка со снижением ФВ <40%; у больных с ИБС. У пациентов, принимающих дигоксин, дронедазон следует применять с осторожностью.

Больные с гипертрофией левого желудочка. У больных с гипертрофией ЛЖ соталол чаще других оказывает проаритмогенное действие. Могут быть использованы флекаинид и пропафенон, однако существуют опасения относительно их аритмогенного действия, особенно у пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ (толщина стенки ЛЖ $\geq 1,4$ см в соответствии с предыдущими рекомендациями) и сопутствующей ишемической болезнью сердца. Целесообразность применения амиодарона следует рассматривать, когда рецидивы ФП продолжают оказывать негативное влияние на качество жизни больных.

Больные с ишемической болезнью сердца. Пациентам с ишемической болезнью сердца не следует назначать флекаинид или пропафенон. Препаратом первой линии является соталол. Амиодарон в таких случаях применяют на последнем этапе лечения, учитывая риск экстракардиальных побочных эффектов.

Больные с сердечной недостаточностью. Амиодарон является единственным доступным лекарственным средством, которое может безопасно применяться у пациентов с сердечной недостаточностью.

Таблица 23. Общие рекомендации по сохранению синусового ритма (контроль ритма)

Рекомендации	Класс	Уровень	источник
Общие рекомендации			
Ритм-контроль терапия показана для улучшения симптоматики у пациентов с ФП.	I	B	232,233
Для лучшего поддержания синусового ритма у пациентов в ритм-контролем, следует проводить регулирование сердечно-сосудистых факторов риска и избегание триггеров ФП.	IIa	B	231, 234-236
За исключением ФП, связанные с нестабильной гемодинамикой, выбор между электрической и фармакологической кардиоверсией следует руководствоваться предпочтениями пациента и врача.	IIa	C	
Кардиоверсия ФП			

Электрическая кардиоверсия ФП рекомендуется для восстановления сердечного выброса у больных с острой гемодинамической нестабильностью.	I	B	
Кардиоверсия ФП (электрическая или фармакологическая) рекомендуется у симптоматичных пациентов с персистирующей или длительно-персистирующей формой ФП, как часть ритм-контроль терапии.	I	B	
Предварительное лечение амиодароном, флекаинидом, ибутилидом или пропafenоном следует рассматривать для повышения эффективности электрической кардиоверсии и профилактики рецидивов ФП.	IIa	B	
У пациентов без ИБС или структурной патологии сердца, для фармакологической кардиоверсии впервые возникшей ФП рекомендуется флекаинид, пропafenон или вернакалант.	I	A	
У пациентов без ИБС или структурной патологии сердца, для фармакологического восстановления ФП следует рассматривать ибутидил.	IIa	B	
У отдельных пациентов с недавно возникшей ФП и без существенных структурных или ишемических болезней сердца, одну дозу флекаинида или пропafenона ('подход' таблетка в кармане) следует рассматривать для кардиоверсии пациентов, после оценки безопасности.	IIa	B	
У больных с ишемической и/или структурной болезнью сердца, для кардиоверсии ФП рекомендуется амиодарон.	I	A	
Вернакалант может рассматриваться в качестве альтернативы амиодарону для фармакологической конверсии ФП у пациентов без гипотензии, тяжелой сердечной недостаточности или тяжелого структурного заболевания сердца (особенно аортального стеноза).	IIb	B	
Профилактика инсульта у пациентов, подготовленных к кардиоверсии ФП			
Антикоагулянтную терапию гепарином или НОАК следует начинать как можно раньше перед каждой кардиоверсией ФП или ТП.	IIa	B	
Для кардиоверсии ФП/ТП, рекомендуется эффективная антикоагуляция в течение как минимум 3 недель до кардиоверсии.	IIa	B	
Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭХО) рекомендуется для исключения тромба, как альтернатива допроцедурной подготовки антикоагулянтами при раннем проведении кардиоверсии.	I	B	
Ранняя кардиоверсия может быть выполнена без ЧПЭХО у пациентов с точной продолжительностью ФП<48 часов.	IIa	B	
У пациентов с риском инсульта антикоагулянтная терапия должна быть назначена на долгосрочный прием, независимо от способа кардиоверсии или поддержания синусового ритма. У пациентов без факторов риска инсульта, антикоагулянты рекомендуются в течение 4 недель после кардиоверсии.	I	B	
У больных, которых определяется тромб на ЧПЭХО, эффективная антикоагулянтная терапия рекомендуется в течение минимум 3 недель.	I	C	
До кардиоверсии должно быть рассмотрено повторное ЧПЭХО, для доказательства резорбции тромба.	IIa	B	
ААТ для долгосрочного поддержания синусового ритма и профилактики рецидивов ФП			
Выбор ААП должен быть тщательным, принимая во внимание наличие сопутствующих заболеваний, сердечно-сосудистый риск, проаритмогенного эффекта, токсичных внесердечных эффектов, предпочтений пациента, а также выраженностью симптоматики.	I	A	
Дронедарон, флекаинид, пропafenон или соталол рекомендуются для профилактики рецидивирующей симптоматической ФП у пациентов с нормальной функцией левого желудочка и без патологической гипертрофии левого желудочка.	I	A	

Дронедарон рекомендуется для профилактики рецидивирующей симптомной ФП у пациентов со стабильной ИБС, но без СН.	I	A	
Амиодарон рекомендуется для профилактики рецидивирующей симптомной ФП у пациентов с СН.	I	B	
Амиодарон является более эффективным в предотвращении рецидивов ФП, чем другие ААП, но токсические внесердечные воздействия общезвестны и усугубляются со временем. По той же причине, другие ААП следует рассматривать в первую очередь.	IIa	C	
Пациентов с ААТ следует периодически обследовать для подтверждения правильности их терапии.	IIa	C	
Для контроля сердечного ритма в начале ААТ рекомендуется проводить мониторинг ЭКГ, для контроля QRS, удлинения интервала QT и возникновения атриовентрикулярной блокады.	IIa	B	
АА терапия не рекомендуется у пациентов с удлинением интервала QT (>500мс), со значительной дисфункцией синусового или АВ узла, которые не имеют постоянного ЭКС.	III (-)	C	
Дополнительная предсердная стимуляция при брадикардии и дисфункции синусового узла во время проведения ААТ, должна быть рассмотрена у пациентов, у которых противопоказана или не рассматривается РЧА, в качестве альтернативы.	IIa	B	
Продолжение АА терапии, в «слепом периоде» после аблации ФП, следует рассматривать для поддержания синусового ритма, при риске вероятных рецидивов.	IIa	B	
Антиаритмические эффекты неантиаритмических препаратов			
Ингибиторы АПФ, БРА и бета-блокаторы должны быть рассмотрены для профилактики ФП у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса.	IIa	A	
Ингибиторы АПФ, БРА должны быть рассмотрены для профилактики ФП у пациентов с АГ, особенно при гипертрофии ЛЖ.	IIa	B	
Подготовка ингибиторами АПФ или БРА может рассматриваться у больных с рецидивирующей ФП, перенесших электрическую кардиоверсию и прием антиаритмической лекарственной терапии.	IIb	B	
Ингибиторы АПФ или БРА не рекомендуются для вторичной профилактики ФП у пациентов с небольшими проявлениями или без основного заболевания сердца.	III (-)	B	

5.2.7. Новые антиаритмические препараты

Несколько препаратов, которые ингибируют ультра быстрый калиевый ток (I_{Kur}), и другие атипичные ингибиторы ионных каналов сейчас находятся в стадии клинической апробации [293-300]. Они не доступны, в настоящее время, для клинического применения. Антиангинальное соединение ранолазин (ranolazine) тормозит ток ионов калия и натрия и увеличивает метаболизм глюкозы за счет свободных жирных кислот, что способствует повышению эффективности использования кислорода [301,302]. Ранолазин был безопасен у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST и нестабильной стенокардии, который оценивали в исследовании MERLIN (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less

Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) [303]. При ретроспективном анализе непрерывной записи ЭКГ у пациентов, получавших ранолазин, уже в течение первых 7 дней после рандомизации наметилась тенденция к уменьшению числа эпизодов ФП, чем у пациентов, принимавших плацебо (75 (2,4%) против 55 (1,7%); $P = 0,08$) [304]. В исследовании HARMONY (A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedarone When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation), комбинации высоких доз ранолазина (750 мг дважды в день) и дронедазон (225 мг два раза в день) немного уменьшали эпизоды ФП, у 134 пациентов с пароксизмальной ФП и двухкамерными ЭКС [305]. Небольшие открытые исследования показали, что ранолазин может усиливать противоаритмический эффект амиодарона перед кардиоверсией [306-308] в то время как результаты контролируемого исследования ранолазина и сочетания ранолазин/дронедазон для предотвращения эпизодов ФП у больных с ЭКС, были неоднозначные [309]. В настоящее время нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать ранолазин как антиаритмический препарат, в одиночку или в комбинации с другими антиаритмическими препаратами. Следует отметить, что блокатор каналов ивабрадин, который применяется при стенокардии и сердечной недостаточности, увеличивает риск развития ФП [310].

5.2.8. Антиаритмический эффект неантиаритмических препаратов

Ингибиторы АПФ или БРА появляются для профилактики ФП у пациентов с дисфункцией ЛЖ и у больных АГ и гипертрофией ЛЖ [311-317]. Ингибиторы неприлизина (neprilysin) требуют дальнейшего изучения, но не похоже, чтобы они усиливали антиаритмический эффект [318]. Датское исследование также предположило, что первичная профилактика неосложненной артериальной гипертензии с помощью ингибиторов АПФ или БРА, уменьшает эпизоды ФП по сравнению с другими антигипертензивными препаратами [319]. Таким образом, ингибиторы АПФ или БРА вряд ли имеют прямое антиаритмическое действие. Однако, это может быть обосновано в тех случаях, когда рассматривается вопрос о добавлении ингибиторов АПФ или БРА к терапии антиаритмическими препаратами, для снижения рецидивов ФП после кардиоверсии [320-322].

По сравнению с плацебо, прием бета-адреноблокаторов связан со снижением риска

ФП у пациентов с СН и низкой ФВ ЛЖ на синусовом ритме [15]. Также сообщалось, что бета-блокаторы уменьшают количество симптоматических рецидивов ФП [224,323,324], но этот вывод может быть обусловлен урежающим эффектом на ЧСС при бессимптомных формах ФП.

Периоперационная терапия статинами назначается для уменьшения риска послеоперационной ФП в ряде небольших рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований [325,326]. Другое исследование показало отсутствие влияния периоперационной терапии розувастатином на послеоперационную ФП [327]. Аналогично статинам, полиненасыщенные жирных кислот не показали убедительной пользы [328-333]. Роль антагонистов альдостерона в терапии ФП не был всесторонне исследован у людей. Хотя предварительные данные исследования эплеренона являются обнадеживающим для первичной профилактики [334], но в настоящее время нет достоверных сведений, чтобы делать какие-либо рекомендации по применению антагонистов альдостерона для вторичной профилактики ФП [335-336].

5.3. Катетерная абляция при фибрилляции предсердий

С момента первого описания триггеров в легочных венах, инициирующих пароксизмальную ФП [46], катетерная абляция ФП из специализированной экспериментальной процедуры превратилась в распространенный метод лечения и профилактики рецидивов ФП [232,337]. Целью разработки методики было “излечение” от ФП определенной группы пациентов. Результаты отдаленного наблюдения за такими больными свидетельствуют о том, что после радиочастотной абляции (РЧА) удается чаще добиться стабильного синусового ритма, чем на фоне антиаритмической терапии, хотя очень отдаленные рецидивы тоже нередки [338]. В большинство исследований были включены пациенты с симптомами пароксизмальной ФП и минимальными признаками структурного поражения сердца.

5.3.1. Показания.

В целом катетерная абляция показана пациентам, у которых клинические симптомы сохраняются несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, включающую средства для контроля ЧСС и ритма сердца. При оценке целесообразности абляции следует

принимать во внимание следующие данные:

- (1) функциональная (электрофизиологическая) и транспортная функция левого предсердия (тип ФП, размер левого предсердия, анамнез аритмии);
- (2) наличие и тяжесть основного заболевания сердца;
- (3) возможные альтернативы (антиаритмические средства, контроль ЧСС);
- (4) предпочтения больного.

Сложная процедура РЧА, которая может привести к тяжелым осложнениям, должна быть адекватно обоснована у конкретного пациента с ФП. Важное значение при выборе этого метода лечения имеет опыт врача, проводящего процедуру. В опубликованных исследованиях РЧА практически всегда проводилась высококвалифицированным специалистами, работающими в специализированных лечебных учреждениях, в то время как в обычной клинической практике она может выполняться менее квалифицированными врачами в учреждениях разного профиля.

Катетерную РЧА обычно проводят больным с пароксизмальной ФП, которая резистентна по крайней мере к одному антиаритмическому препарату. Подобная практика обосновывается результатами многочисленных рандомизированных исследований, проводившихся в одном центре, многоцентровых проспективных исследований, в которых абляция приводила к улучшению контроля ритма сердца по сравнению с антиаритмическими средствами (табл.). При мета-анализе исследований, выполненных преимущественно на больных с пароксизмальной ФП, также было продемонстрировано явное преимущество катетерной абляции перед антиаритмической терапией [\[339-344\]](#). Однако большая часть исследований с использованием метода РЧА включала пациентов, резистентных к антиаритмическим препаратам, а длительность наблюдения была относительно короткой, как правило, не превышая одного года после процедуры. Важно подчеркнуть, что в высоко-специализированных учреждениях, проводящих более 100 процедур в год при ФП, данный способ лечения может быть методом выбора при пароксизмальной ФП, неэффективности одного антиаритмического препарата и нормальных размерах ЛП по данным эхокардиографии.

Результаты исследований, в которых напрямую сопоставляли антиаритмические средства или катетерную РЧА в качестве методов первой линии у пациентов с

пароксизмальной ФП, ограничены [\[343\]](#), однако имеющиеся данные указывают на более высокую эффективность аблации [\[345\]](#). Учитывая высокую вероятность контроля ритма сердца с помощью катетерной аблации у больных с пароксизмальной ФП и минимальными признаками поражения сердца, а также относительную безопасность этого метода (если процедура выполняется опытным специалистом), аблация может рассматриваться как метод лечения первого ряда у некоторых больных (рис.).

У больных с персистирующей или длительно существующей персистирующей ФП, не страдающих серьезным структурным заболеванием сердца, стратегия лечения и соотношение пользы и риска катетерной РЧА окончательно не установлены. Возможность этого вмешательства следует обсуждать только при неэффективности антиаритмических препаратов.

Поскольку амиодарон достаточно часто дает серьезные побочные эффекты, особенно при длительном лечении, рационально рассматривать катетерную РЧА в качестве альтернативы приему амиодарона у больных молодого возраста.

У пациентов с симптомной пароксизмальной или персистирующей ФП и серьезными органическим заболеванием сердца добиться эффективной РЧА сложнее. В таких случаях перед РЧА рекомендуется проводить антиаритмическую терапию. Основанием для вмешательства должны быть выраженные симптомы, связанные с аритмией. Результаты аблации при персистирующей и длительно-персистирующей ФП были не совсем однозначными, но обнадеживающими, однако в таких случаях часто приходится предпринимать несколько процедур РЧА. Эти вмешательства технически сложные и ассоциируются с более высоким риском осложнений, чем радиочастотная изоляция легочных вен. Вопрос о том, следует ли назначать амиодарон или проводить катетерную аблацию при неэффективности менее токсичных антиаритмических препаратов, следует решать индивидуально. При этом следует учитывать возраст пациента, тип и тяжесть поражения сердца, размер левого предсердия, сопутствующие заболевания и предпочтения больного. Имеются данные в пользу первичной аблации у пациентов с ФП и сопутствующими заболеваниями; например, у больных с сердечной недостаточностью. У такой группы пациентов после РЧА было отмечено повышение фракции выброса ЛЖ и толерантности к физической нагрузке [\[205,206\]](#). При бессимптомном течении ФП польза РЧА не установлена.

В рандомизированном исследовании MANTRA-PAF [230] сравнивали катетерную абляцию ФП и антиаритмическую терапию в качестве средства контроля ритма первой линии у 294 пациентов. При наблюдении в течение 24 месяцев любые проявления и симптомы ФП отсутствовали у достоверно большего числа пациентов в группе абляции. Качество жизни через 12 и 24 месяца было достоверно лучше в группе абляции. Тем не менее, число эпизодов ФП достоверно не различалось в обеих группах. Аналогичная информация была получена в исследовании RAAFT II [345].

Эти данные дополнительно подтверждают рекомендацию о целесообразности катетерную абляцию в качестве средства контроля ритма первой линии при ФП у отдельных больных, т. е. у лиц с пароксизмальной ФП и низким риском осложнений процедуры, которые сами предпочитают интервенционное лечение [345]. Другие, как правило, в одноцентровые нерандомизированные исследования, отмечают, что катетерная абляция эффективнее антиаритмической медикаментозной терапии для сохранения синусового ритма у больных с ФП, в основном у пациентов без выраженных структурных изменений сердца, с небольшим количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc и пароксизмальной ФП. Все эти данные подтверждают формулировку в рекомендациях, что катетерная абляция при ФП более эффективна, чем антиаритмическая медикаментозная терапия, для сохранения синусового ритма.

Несмотря на то, что катетерная абляция более эффективна, чем антиаритмическая терапия, в сохранении синусового ритма, число рецидивов ФП при длительном наблюдении, по-видимому, существенное. В нескольких недавних сообщениях показано, что поздние рецидивы ФП возникают достаточно часто после катетерной абляции, в том числе и у почти идеальных пациентов без структурной патологии сердца, и в центрах с большим опытом выполнения данной процедуры [346-348]. Ранний рецидив ФП после абляции, как оказалось, является наиболее важным прогностическим фактором для таких поздних рецидивов [349-352]. Это указывает на то, что сохранение рецидива, возникшего в раннем периоде, встречается гораздо чаще, чем истинный поздний рецидив ФП. Тем не менее, некоторое количество рецидивов, которая может быть связано с прогрессирующим ремоделированием предсердий, также вносит свой вклад в снижение отдаленной эффективности РЧА [353]. Практически во всех исследованиях по поводу катетерной абляции при ФП конечной целью процедуры является изоляция всех легочных вен.

Учитывая результаты рандомизированных исследований катетерной абляции ФП в

сравнении с медикаментозной антиаритмической терапией и последние публикации результатов рандомизированных и нерандомизированных исследований [230,345,354,355], целесообразно присвоить этой рекомендации класс I, при условии, что аблацию выполняет квалифицированный специалист. Это согласуется с обновлением от ACCF/АНА и HRS 2011 г. и Европейским консенсусом экспертов 2012г. по катетерной и хирургической аблации в соавторстве с EHRA [337,356].

У пациентов с пароксизмальной ФП, сопровождающейся выраженными симптомами, и низким уровнем риска для катетерной аблации, следует рассмотреть возможность первичной катетерной аблации [230,355,357]. Вместе с тем, эти рекомендации ограничены: (1) опытными центрами/исследователями; (2) соответствующим отбором пациентов; (3) тщательной оценкой других вариантов лечения и (4) предпочтениями пациента.

Для пациентов с длительно-персистирующей ФП, рефрактерной к антиаритмическим препаратам, рекомендации остаются неизменными. В настоящее время нет данных, позволяющих рекомендовать катетерную аблацию ФП у бессимптомных пациентов.

5.3.2. Обследование больных перед РЧА.

Перед РЧА всем пациентам следует провести регистрацию ЭКГ в 12 отведениях и/или Холтеровское мониторирование, а также эхокардиографию для исключения структурного заболевания сердца. Дополнительные методы исследования, такие как магнитно-резонансная и компьютерная томография, позволяют изучить трехмерную анатомию предсердий и количественно оценить степень фиброза предсердий. Чтобы снизить риск тромбоэмболических осложнений, во время аблации, следует исключить тромбоз левого предсердия (чаще всего в ушке). После исключения тромбоза левого предсердия при чреспищеводной эхокардиографии до процедуры аблации (рекомендуемое время ≤ 48 ч) следует проводить адекватную антикоагулянтную терапию, чтобы не допустить образования тромба.

5.3.3. Техника радиочастотной изоляции легочных вен.

Изучение роли очаговой активности в области устьев легочных вен в развитии эпизодов ФП послужило основой для разработки метода электрической изоляции этих

триггеров от окружающей стенки левого предсердия методом РЧА. Для выполнения данной процедуры в устья легочных вен вводят циркулярный диагностический катетер, а с помощью, так называемого «орошаемого» аблационного электрода производится циркулярная абляция в области «антрума» легочных вен. Характерный потенциал в легочных венах определяется также при наличии синусового ритма, поэтому процедура абляции может быть выполнена при отсутствии триггерной активности. Сегментарную абляцию волокон, соединяющих левое предсердие и легочные вены, производят вблизи устьев легочных вен, что повышает риск развития их стеноза и/или окклюзии. Причинами рецидивов ФП, могут быть как восстановление проведения возбуждения между предсердием и легочными венами, так и внелегочные очаги триггерной активности в левом или правом предсердии.

Чтобы сделать процедуру безопасной и снизить риск стеноза легочных вен, было предложено проводить абляцию в полости предсердия, вокруг одной или обеих легочных вен. Ранее было показано, что вестибуль или «антральная» часть левого предсердия вокруг легочных вен может быть субстратом для поддержания ФП. В настоящее время убедительно доказано, что легочные вены и «антрум» имеют ключевое значение для сохранения ФП, поэтому выделение «триггера» и «субстрата» не позволяет адекватно объяснить роль легочных вен. После изоляции легочных вен у 54% пациентов не возникают стойкие эпизоды ФП. Это свидетельствует о том, что у значительной части больных с пароксизмальной ФП легочные вены являются субстратом для сохранения ФП.

Данные проведенных исследований служат основанием для проведения полной электрической изоляции легочных вен, даже при условии проведения «антральной» или линейной РЧА в левом предсердии. Дополнительным обоснованием целесообразности изоляции легочных вен служат исследования, в которых изучались рецидивы ФП после абляции. Было установлено, что они развиваются в случае восстановления проведения между предсердием и легочной веной. Эффективность повторной изоляции легочных вен в ближайшем и более отдаленном периоде достигала 90% у определенной группы пациентов с ФП.

У пациентов с документированным истмус-зависимым трепетанием предсердий, перенесших абляцию ФП, рекомендуется абляция перешейка правого предсердия. Тестирование аденозином для выявления пациентов, нуждающихся в дополнительной абляции, после оценки в нескольких небольших исследованиях, остается спорным [358-

[361\]](#). Абляция так называемых «роторов», руководствуясь результатами поверхностного или эндокардиального картирования, является предметом изучения и, в настоящее время, не могут быть рекомендованы для рутинного клинического применения.

Альтернативные методы модификации субстрата. Предпринимались попытки абляции предсердной ткани, генерирующей сложные фракционированные электрограммы, без изоляции легочных вен. Хотя результаты, полученные в отдельных центрах, оказались обнадеживающими, в проспективных рандомизированных исследованиях эффективность вмешательства не была подтверждена. Интересно отметить, что рецидивы аритмии после подобных процедур связаны в основном с активностью легочных вен. Некоторые авторы проводили радиочастотную абляцию ганглионарных сплетений в дополнение к радиочастотной изоляции легочных вен.

5.3.4. Результаты и осложнения.

Результаты катетерной абляции при фибрилляции предсердий

Эффективность после катетерной абляции ФП трудно прогнозировать у отдельных пациентов [\[362-365\]](#). Большинству пациентов для уменьшения симптомности ФП требуется больше, чем одна процедура [\[364-366\]](#). В общем, лучшей эффективности и меньшего количества осложнений можно ожидать у молодых пациентов с коротким анамнезом ФП и частыми, короткими эпизодами ФП, при отсутствии серьезной структурной патологии сердца [\[367\]](#). Синусовый ритм, без частых симптоматических рецидивов ФП встречается у 70% больных с пароксизмальной ФП, и около 50% в персистирующими формами ФП [\[364,365,368\]](#). Поздние рецидивы ФП (после года удержания синусового ритма) не является редкостью и могут отражать прогрессирование основного заболевания, с последующим продолжением терапии ФП [\[365\]](#). Были определены несколько факторов риска для рецидивирования после катетерной абляции ФП, но их предсказательная сила недостаточна. Решение о катетерной абляции, таким образом, должна быть основана на общем процессе принятия решений [\[369\]](#) (см. главу 8), после подробного объяснения потенциальных преимуществ, рисков и таких альтернативных способов лечения, как антиаритмическая терапия или устранение симптомов с помощью контроля ЧСС [\[370\]](#).

Осложнения катетерной аблации фибрилляции предсердий.

Существует явная необходимость систематического отслеживания осложнений в клинической практике для улучшения качества процедур аблации ФП (175). Средняя продолжительность пребывания в стационаре пациентов с ФП была 3 дня (2 – 4 дня), согласно результатам исследования аблации при ФП в рамках Европейской научно-исследовательской программы (EURObservational Research Programme), в котором были изучены результаты 1391 пациентов из клиник, выполняющих не менее 50 аблаций в год - частота тяжелых осложнений оказалась следующей: 0,6% для инсульта, 1,3% для тампонады, 1,3% для периферических сосудистых осложнений, и около 2% для перикардита [371-374]. Сообщалось и о смертельных осложнениях, но крайне редко – менее 0.2% [375]. Самыми частыми тяжелыми осложнениями являются инсульт/ТИА (<1%), тампонада сердца (1 – 2%), стеноз легочных вен, серьезные травмы пищевода, ведущие к предсердно-пищеводной фистуле через несколько недель после аблации (табл. 18). «Скрытая ишемия мозга» (т. е. повреждение белого вещества, обнаруженные на МРТ головного мозга) наблюдались примерно у 10% пациентов с радиочастотой и криобаллонной аблацией [376]. Клиническое значение этого наблюдения остается неясным [373]. Своевременное выявление предсердно-пищеводной фистулы может спасти жизнь и должна быть основана на знании типичной триады – непонятная инфекция без первичного очага (субфебрилитет), загрудинная боль, а также инсульт или ТИА [372].

После проведения РЧА больные должны наблюдаться совместно кардиологом и врачом-электрофизиологом в центрах, где эта процедура была выполнена.

Таблица 24. Осложнения катетерной аблации фибрилляции предсердий

Тип	Типичные симптомы	Частота	Методы лечения и исходы	Как снизить риск?
Жизнеугрожающие осложнения				
Перипроцедурная летальность		<0,2%		
Образование предсердно-пищеводного свища	Необъяснимая лихорадка, дисфагия, судороги	<1%	Немедленная операция	Избегать повреждения задней стенки левого предсердия

Тромбоэмболии ТИА, инсульт, воздушная	Неврологический дефицит, зависящий от локализации поражения	0,93% 0,2% (0,6%) 0,3% (0,28%)	Обсудить возможность лизиса	Использовать катетер с орошаемым кончиком. Контролировать АВС каждые 30 мин и коррекция в/в введения гепарина
Тампонада В остром периоде Поздняя (через несколько дней)	Гипотония, остановка сердца	1-2%	Немедленный перикардио- центез	Избегать механического повреждения во время пункции перегородки и чрезмерного надавливания
Тяжелые осложнения				
Стеноз/окклюзия легочной вены	Кашель, одышка при нагрузке, пневмония, кровохарканье	До 10% при фокусной аблации легочной вены, <5% при сегментарной аблации	Дилатация/ре- канализация легочной вены и имплантация стента. Часто развивается рестеноз стента	Избегать аблации внутри легочной вены
Повреждение диафрагмального нерва (в основном справа)	Паралич диафрагмы с одышкой при нагрузке и в покое	1-2%	Выжидание	Избегать перерастяжения устья легочной вены (в основном при использовании криобаллонного катетера). Стимуляция диафрагмального нерва из ВПВ.
Сосудистые осложнения	Боль в месте пункции	2-4%	Компрессия. Хирургическое вмешательство требуется редко	Осторожно выполнять пункцию
Остальные тяжелые осложнения		≈1%		
Среднетяжелые и небольшие осложнения 1-2%				
Асимптомные эмболии в головной мозг («немые инсульты»)	Когнитивные нарушения	5-20%		
Rg-облучение	?	?		

5.3.5. Прием антикоагулянтов: до, во время и после аблации

Пациентам с приемом антагонистов витамина К (АВК), следует продолжать терапию до момента аблации (с МНО 2-3) [377]. Новые ОАК являются альтернативой варфарину [378-383]. Но нет убедительных данных о безопасности непрерывной терапии НОАК перед катетерной аблацией в опытных центрах [379,381,384,385]. Первое контролируемое исследование, сравнивающее непрерывное использование НОАК и АВК при аблации ФП, включили около 200 пациентов, было недавно опубликовано [386], а также есть несколько

пилотных данных [379,387,388]. Текущие исследования сравнивают непрерывный прием АВК с НОАК у пациентов с ФП, подвергающихся аблации [напр. AXAFA – AFNET 5 (Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation: Comparison to vitamin K antagonist therapy; NCT02227550)] и RE-CIRCUIT (Randomized Evaluation of dabigatran etexilate Compared to warfarin in pulmonaRy vein ablation: assessment of different periproCedUral anticoagulation sTrategies; NCT02348723)]. В ходе аблации вводится гепарин в дозе 100 Ед/кг и следует поддерживать уровень активированного времени свертывания (activated clotting time - АСТ) >300 с. Прием антикоагулянтов у всех пациентов должен быть продолжен после аблации в течение как минимум 8 недель. Истинная частота развития тромбозмболических осложнений после катетерной аблации никогда систематически не изучалась и ожидаемый риск инсульта был принят, как у когорты пациентов, не подвергающихся аблации. Хотя наблюдательные исследования предполагают относительно низкие показатели инсульта в первые несколько лет после катетерной аблации ФП [389-395], но должны быть рассмотрены все долгосрочные риски рецидива ФП и безопасности антикоагулянтной терапии у больных после РЧА. При отсутствии контролируемых исследований, следует придерживаться общих рекомендаций при назначении ОАК после катетерной аблации, независимо от предполагаемого результата процедуры.

5.3.6. РЧА у пациентов с сердечной недостаточностью. Необходимость полной изоляции легочных вен для достижения терапевтического эффекта в настоящее время продолжает изучаться у больных с сердечной недостаточностью. ФП с сопутствующей сердечной недостаточностью, со сниженной фракцией выброса левого желудочка по-прежнему остается сложной проблемой, если необходима терапия для контроля ритма сердца. В пересмотренных рекомендациях по антиаритмической медикаментозной терапии амиодарон остается единственным допустимым в этой ситуации антиаритмическим препаратом (рис.). У многих пациентов на фоне такого лечения симптомы отсутствуют или слабо выражены (I или IIa класс по EHRA), особенно при хорошем контроле сердечной недостаточности и частоты сердечных сокращений. У пациентов, страдающих от симптомных рецидивов ФП на фоне приема амиодарона, катетерная аблация остается единственным вариантом усиления терапии для контроля ритма. На эту группу пациентов распространяются те же основные принципы контроля

ритма, в частности, что антиаритмическая терапия показана для уменьшения симптомов, связанных с ФП (II-IV класс по EHRA), а терапия пероральными антикоагулянтами должна быть продолжена, поскольку аритмия, скорее всего, будет рецидивировать. Следует подчеркнуть, что у пациентов с сердечной недостаточностью вероятность сохранения синусового ритма после катетерной аблации ниже, а риски, связанные с процедурой, могут быть выше. Кроме того, правильная оценка симптомов, связанных с ФП, может быть затруднена в связи со схожими симптомами сердечной недостаточности, что подчеркивает необходимость индивидуального и информированного решения о проведении катетерной аблации у больных с сердечной недостаточностью. У отдельных пациентов с сердечной недостаточностью катетерная аблация ФП, выполненная в опытных центрах, может привести к улучшению функции левого желудочка.

5.3.7. Отдаленные результаты РЧА ФП. Методы оценки среднесрочных и долгосрочных результатов аблации ФП продолжают обсуждаться. Достаточным может быть контроль симптомов, уменьшение которых является основной целью аблации ФП. Чтобы сопоставить эффективность различных вмешательств и улучшить технику аблации, необходимо проводить систематическое стандартизированное мониторирование ЭКГ [6]. По мнению экспертов, пациента следует обследовать через 3 месяца после вмешательства, а затем каждые 6 месяцев в течение по крайней мере 2-х лет [396]. Истинная частота рецидивов будет, вероятно, оставаться значительно заниженной (см. раздел 3.4). Пациенты и врачи после катетерной аблации должны знать признаки и симптомы поздних осложнений, чтобы обеспечить быстрое направление в клинику (табл.).

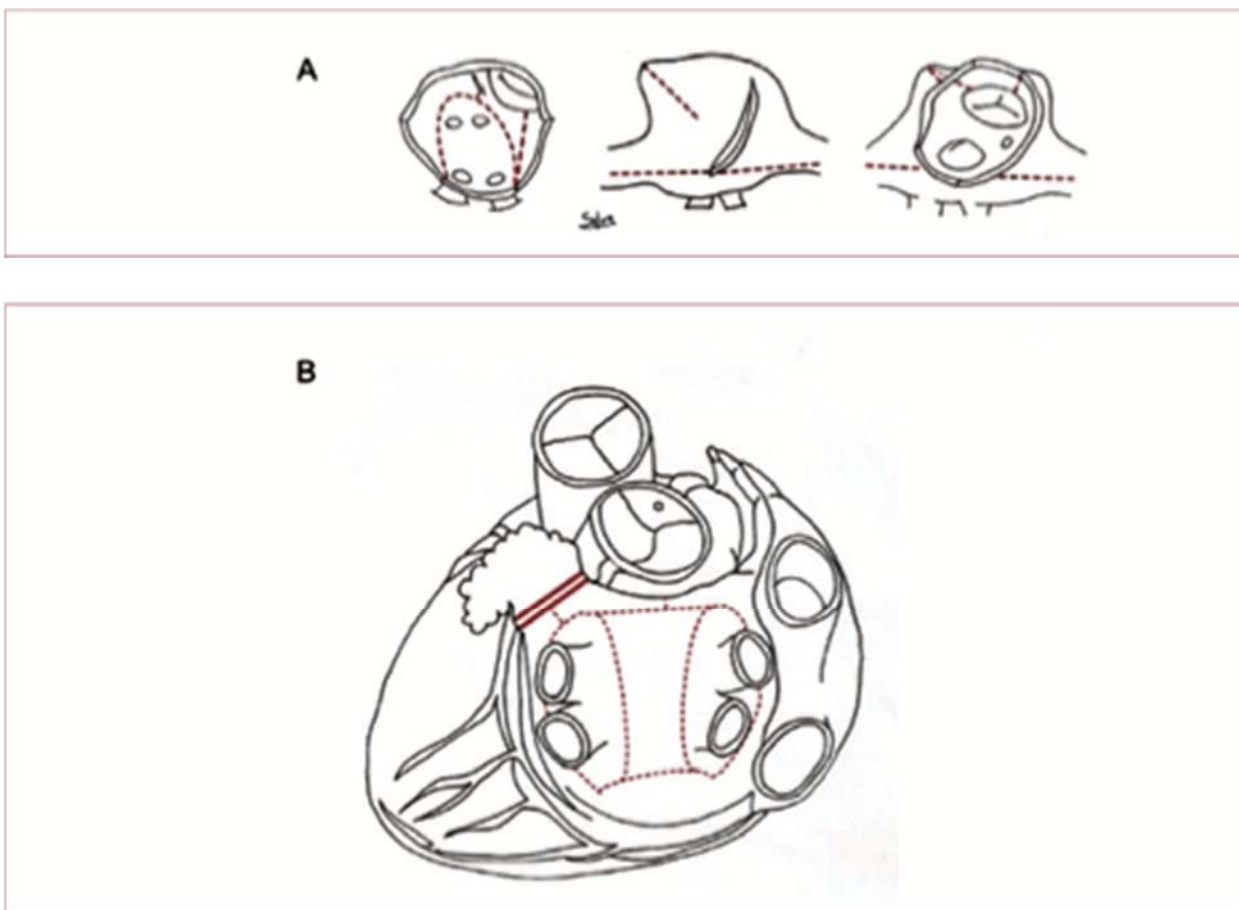
Хотя антиаритмические препараты остаются основой лечения ФП, в последние годы возрастает роль катетерной аблации. По данным недавно проведенного мета-анализа, эффективность катетерной аблации и антиаритмической терапии составила 77% и 52%, соответственно [364]. Сходные результаты были получены в других мета-анализах [343,397,398], в одном из которых изоляция легочных вен у больных с пароксизмальной или персистирующей ФП сопровождалась значительным увеличением вероятности отсутствия приступов аритмии через 1 год (отношение шансов [ОШ] 9,74; 95% ДИ 3,98–23,87; $p<0,001$) [397]. В нескольких проспективных многоцентровых исследованиях была подтверждена более высокая эффективность катетерной аблации по сравнению с антиаритмической терапией. Многим пациентам проводили повторные вмешательства,

что указывает на ограничения этого метода. Помимо восстановления проводимости между изолированными легочными венами и левым предсердием, частой причиной аритмий, возникающих после аблации, является ятрогенная предсердная тахикардия по механизму re-entry. В случае развития аритмии может потребоваться повторная РЧА. В ближайшие годы будут получены результаты продолжающихся многоцентровых исследований в определенных подгруппах больных, например, с ФП и застойной сердечной недостаточностью (CASTLE-AF, AMICA). В настоящее время нет данных, подтверждающих эффективность успешной аблации ФП в снижении смертности, однако этот вопрос изучается в крупном проспективном международном исследовании SABANA. Можно предположить, что аблация ФП в рамках стратегии контроля ритма сердца наиболее эффективна и полезна на раннем этапе развития заболевания [35]. Клиническая эффективность раннего контроля ритма сердца изучается в исследовании EAST. Результаты обоих исследований ожидаются в 2017 году.

5.4. Хирургическая аблация

ФП – независимый фактор риска неблагоприятных исходов после операций на сердце. Она ассоциируется с более высокой периоперационной смертностью, особенно у пациентов с фракцией выброса ЛЖ менее 40%. Наличие ФП перед реконструктивной операцией на митральном клапане свидетельствует о повышенном риске оперативного вмешательства и позволяет прогнозировать развитие поздних осложнений со стороны сердца, а также инсульта. Хотя независимое влияние ФП на выживаемость в отдаленном периоде не установлено, восстановление синусового ритма улучшает исходы [399]. Хирургическая аблация по сравнению с катетерной позволяет добиться полной изоляции очагов триггерной активности, а также ушка левого предсердия.

Рис. 18. А: Схема биатриальной операции «Лабиринт» (Cox maze procedure). Хирургическая изоляция левого предсердия (левая панель) и правого предсердия (средняя и правая панель). В: миниинвазивная торакоскопическая изоляция левого предсердия (пунктирная линия) и изоляция ушка левого предсердия (двойная линия).



5.4.1. Техника операции

Метод хирургической абляции – это прежде всего операция “Лабиринт”. Эта операция начала использоваться 30 лет назад по технике «резать и шить», в том числе с изоляцией задней стенки левого предсердия, линией к задней створке митрального кольца, а также изоляцией каватрикуспидальной, кава-кавального перешейка, изоляцией (или резекцией) ушка левого предсердия (Рис.).

Эффективность данного оперативного вмешательства (т.е. отсутствие ФП) в течение 15 лет достигает 75-95%. У больных с пороком митрального клапана операция на клапане сама по себе, не снижает риск развития рецидивов ФП или инсульта, однако операция “Лабиринт” приводит к улучшению исходов и способствует восстановлению сократительной функции предсердий. Операция технически сложно выполнима и сопровождается повышенным риском смерти и серьезных осложнений, поэтому она проводится редко [400]. Хирургическая изоляция легочных вен эффективно восстанавливает синусовый ритм у больных с длительно существующей ФП на фоне порока

митрального клапана.

Предложенный путь ведения симптомных пациентов с ФП, выбравших операцию на сердце показана на рис. , важное место отводится рекомендациям междисциплинарной команды (AF Heart Team) для правильного отбора пациентов.

Использование альтернативных источников энергии позволяет в большинстве случаев добиться трансмурального повреждения предсердной ткани в зоне воздействия. Подобное вмешательство более кратковременное и менее инвазивное и не требует остановки сердца. В небольших рандомизированных исследованиях эти методы абляции приводили к увеличению частоты восстановления синусового ритма, повышению толерантности к физической нагрузке, снижению концентраций мозгового натрийуретического пептида в плазме и риска инсульта [397].

При применении РЧА синусовый ритм сохраняется примерно в 85% случаев через 1 год и в 52% случаев через 5 лет. Длительность аритмии и размер левого предсердия позволяют предсказать развитие рецидивов ФП. Эффективность криоабляции через 1 год составляла 87%.

Высоко интенсивный направленный ультразвук вызывает нагревание ткани, создает коагуляционный некроз и блокаду проведения. Через 18 месяцев эффективность вмешательства достигала 86%. Факторами, ухудшавшими результаты вмешательства, были значительное увеличение размеров левого предсердия, пожилой возраст, длительно-персистирующая ФП, артериальная гипертензия и апноэ во время сна [401].

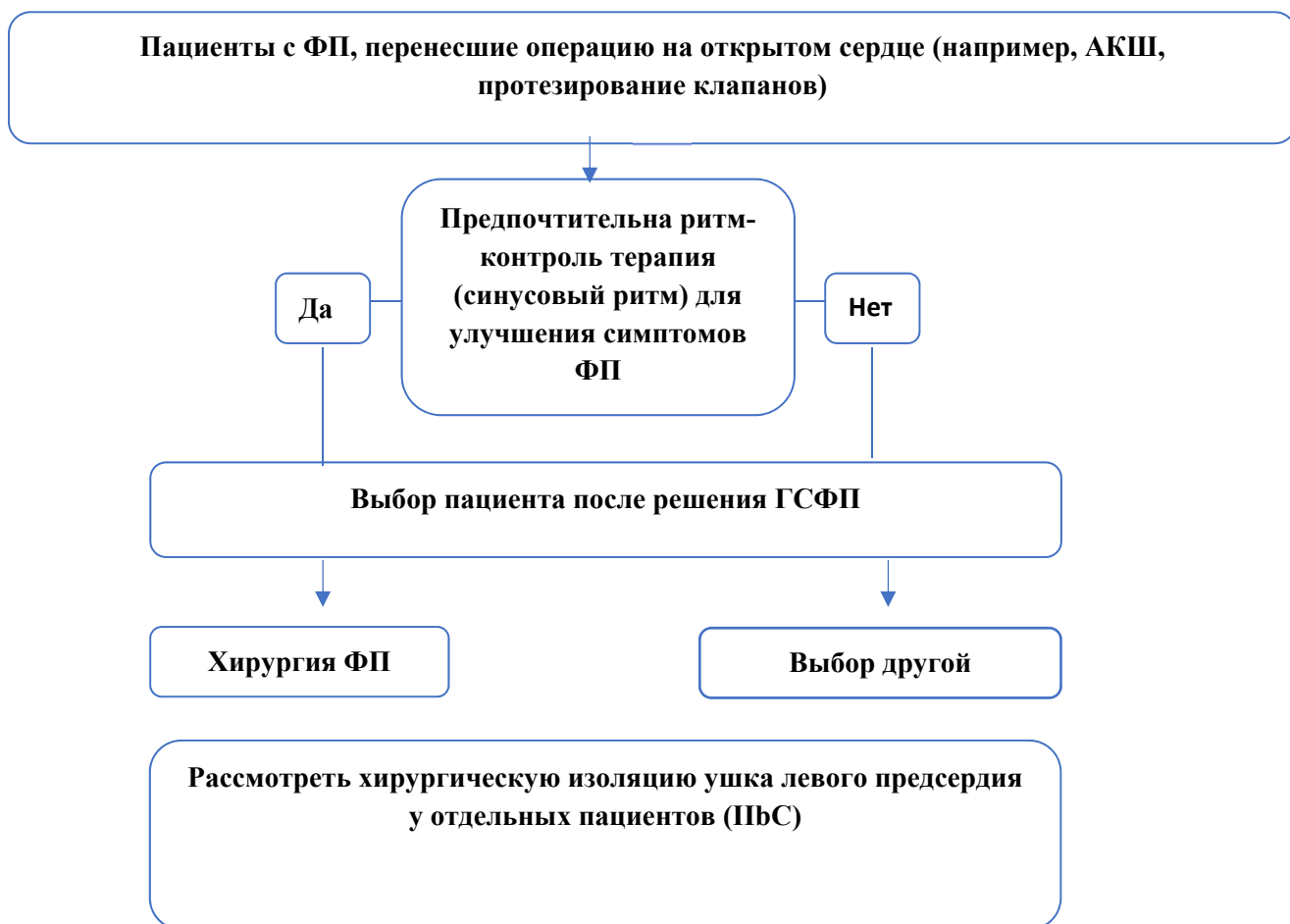
Представляется перспективным применение других методов, в частности торакоскопии и видеонаблюдения, однако миниинвазивные хирургические подходы пока специально не сравнивали со стандартными хирургическими методами лечения ФП.

Абляция ганглионарных нервных сплетений или пересечение блуждающего нерва используются для контроля или лечения пароксизмальной ФП. Отдаленные результаты вмешательства пока не известны. Первые исследования не подтвердили его преимущества перед радиочастотной изоляцией легочных вен.

После хирургической абляции происходит обратное ремоделирование, которое часто осложняется аритмиями. Антиаритмическую и антикоагулянтную терапию продолжают в течение по крайней мере 3-6 месяцев. Решение о прекращении терапии

принимают на основании клинического обследования, ЭКГ и эхокардиографии через 3, 6 и 12 месяцев после операции.

Рис.19. Контроль ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших хирургическую операцию на сердце



5.4.2. Операция при изолированной (идиопатической) ФП

Современные технологии (например, биполярная радиочастотная абляция или криотермия) делает операцию «Лабиринт» проще, более воспроизводимой и с использованием мини-торакотомии. Торакоскопическая изоляция ЛВ с использованием биполярной РЧА предотвращает риск рецидивов пароксизмальной ФП (69 – 91% от в течение 1 года) [402-404] и, является эффективной у пациентов после катетерной абляции [405]. Средняя продолжительность пребывания в стационаре для торакоскопической абляции колеблется от 3,6 до 6,0 дней [402,406,407]. Исследование FAST (Atrial Fibrillation Catheter Ablation vs. Surgical Ablation Treatment) и еще одно небольшая работа показывают,

что торакоскопическая хирургия ФП, для поддержания синусового ритма, может быть более эффективной, чем катетерная абляция, но показывает больше осложнений (табл.) [402,408,409]. Чтобы улучшить результаты, должны быть выполнены более обширные линии повреждения, в том числе линии между всеми легочными венами (“коробочка”- “box lesion”) и линии к кольцу митральному клапана [402,406,410-416]. Для эффективного трансмурального повреждения, недавно предложены эндо-эпикардальные стратегии аблаций (гибридные операции). Хотя предварительные результаты гибридных процедур показывают большее время операции, госпитализации и увеличение количества геморрагических осложнений.

Таблица 25. Осложнения при торакоскопических процедурах лечения ФП

Осложнения	Частота
Переход к стернотомии	0-1,6%
Имплантация ЭКС	0-3,3%
Дренаж при пневмотораксе	0-3,3%
Перикардальная тампонада	0-6,0%
Транзиторная ишемическая атака (ТИА)*	0-3,0%
*Количество «немых инсультов» мозга неизвестно	

5.5. Выбор контроля ритма сердца после неэффективного лечения

Нет достаточных доказательств для обоснования четких рекомендаций, как лечить пациентов с рецидивом ФП после катетерной абляции. Ранние рецидивы ФП и/или предсердных тахикардий после абляции (происходящих в течение 8 недель) могут быть восстановлены кардиоверсией. Многие из пациентов, которые подверглись абляции ФП, имели неэффективную антиаритмическую терапию. Таким образом, антиаритмическая лекарственная терапия с учетом катетерной абляции у пациентов с симптоматической ФП, часто является разумной. Кроме того, может быть рассмотрен другой антиаритмический препарат. Сочетая антиаритмический препарат с процедурой РЧА (‘гибридная терапия’, см. главу), следует рассматривать синергический эффект этих методик, и данная тактика может быть полезной у тех больных, у которых ранее был неэффективен один из перечисленных методов. Следует рассмотреть также контроль ЧСС без контроля ритма, хирургическое

лечение или повторную катетерную абляцию (Рис.). Предпочтения пациентов и возможности клиники являются важными факторами для выбора терапии у пациентов, которые нуждаются в дополнительном контроле ритма после неэффективной начальной терапии.

Рис.20. Выбор последующей терапии контроль ритма после неэффективного лечения.



5.6. Группа специалистов по терапии фибрилляции предсердий (ГСФП)

Ввиду сложности вариантов лечения пациентов с неэффективным контролем ритма сердца, которые еще нуждаются в дальнейшем выборе типа лечения, предлагается решение Целевой Группы о хирургическом вмешательстве или обширной абляции ФП и основывается на консультации ГСФП. Это касается и изменения стратегии контроля ритма

у пациентов с тяжелыми (EHRA III или IV) симптомами ФП. ГСФП должна состоять из кардиолога с опытом работы с антиаритмической терапией, интервенционного хирурга-электрофизиолога и кардиохирурга с опытом работы, для соответствующего отбора пациентов, методик и технологий для интервенционной и хирургической аблации ФП (Рис.).

а. Катетерная аблация должна быть ориентирована на электрическую изоляцию легочных вен. IA – для пароксизмальной ФП, IIaB - для персистирующих и длительно-персистирующих форм ФП.

б. Хирургия ФП может быть направлена на изоляцию легочных вен (например, при пароксизмальной ФП) или операции «лабиринт» (например, при персистирующих и длительно-персистирующих формах ФП, рефрактерных к терапии).

с. Гибридная терапия включает комбинацию приема антиаритмических препаратов, катетерной аблации и/или хирургии ФП.

6. Гибридная терапия для контроля ритма

ФП имеет много разных механизмов развития, которые лишь частично поддаются терапии антиаритмическими препаратами или катетерной аблацией [417]. Поэтому представляется разумным комбинированная терапия или "гибридный" контроль ритма, хотя существует мало контролируемых исследований, подтверждающих использование такого подхода.

6.1. Сочетанная антиаритмическая терапия и катетерная аблация

Антиаритмическая терапия обычно назначается для уменьшения ранних рецидивов ФП после катетерной аблации в течение 8 – 12 недель после аблации. В недавнем контролируемом исследовании амиодарон показал вдвое меньшее количество ранних рецидивов ФП по сравнению с плацебо [418]. Проспективных исследований не было, но небольшой мета-анализ свидетельствуют о лучшей профилактике повторных ФП у пациентов, получающих антиаритмические препараты после катетерной аблации [419]. Многие пациенты получают антиаритмическую терапию после катетерной аблации (чаще

всего это амиодарон и флекаинид) [232], и это кажется разумным у пациентов с рецидивом ФП после процедуры, но хочется подтверждения этого рандомизированными исследованиями.

Сочетая аблацию кава-трикуспидального перешейка и антиаритмические препараты, можно получить эффективный контроль ритма без аблации в левом предсердии у пациентов, которые имеют «препарат-индуцированное» трепетание предсердий при терапии флекаинидом, пропафеноном или амиодароном [420-422], хотя проблема рецидивирующей ФП остается в долгосрочной перспективе [423,424].

Таблица 26. Рекомендации по катетерной аблации и хирургии ФП

Рекомендации	класс	Уровень	источник
Катетерная аблация пароксизмальной ФП рекомендуется у пациентов, которые имеют симптоматические рецидивы ФП на фоне антиаритмической терапии (амиодарон, дронадарон, флекаинид, пропафенон, соталол), а также предпочитают дальнейший контроль ритма, если процедура выполняется электрофизиологом, который получил соответствующую подготовку и выполняющим данную процедуру в опытном центре	I	A	49
Аблация типичного трепетания предсердий должна быть рассмотрена для профилактики рецидивов трепетания предсердий в рамках процедуры аблации ФП, если оно документировано ранее или выявлено во время аблации ФП.	IIa	B	222, 282, 284, 329-
Катетерную аблацию ФП следует рассматривать в качестве способа лечения первой линии для профилактики рецидивов ФП и улучшения симптомов у отдельных пациентов с симптоматической пароксизмальной ФП, в качестве альтернативы антиаритмической лекарственной терапии, с учетом выбора пациента, эффективности и риска.	IIa	B	49, 61, 335-338
Все пациенты должны получать пероральные антикоагулянты не менее 8 недель после катетерной (IIaB) или хирургической (IIaC) аблации.	IIa	B C	
У пациентов с высоким риском инсульта, после успешной катетерной или хирургической аблации ФП, следует продолжать прием антикоагулянтов.	IIa	C	339
При планировании катетерной аблации ФП продолжение оральных антикоагулянтов с АВК (IIaB) или НОАК (IIaC) должны быть рассмотрены для поддержания эффективной антикоагуляции.	IIb	A	219, 220, 335-338,
Катетерная аблация должна быть ориентирована на изоляцию легочных вен с помощью радиочастотной энергии или крио-баллонной технологии.	IIa	B	282
Аблация при ФП должна быть рассмотрена у симптоматических пациентов с ФП и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса для улучшения симптомов и функции сердца, когда подозревают тахи-кардиомиопатию.	IIa	C	
Аблацию ФП следует рассматривать в качестве стратегии для избегания имплантации ЭКС у пациентов с ФП и сопутствующей брадикардией.	IIa	C	306, 308,
Катетерная или хирургическая аблация должна быть рассмотрена у симптоматических пациентов с персистирующими или длительно персистирующими формами ФП, рефрактерной к антиаритмической терапии, с учетом выбора пациента, пользы и риска, при поддержке AF Heart Team.	IIa	C	288-289

Малоинвазивную хирургию с эпикардальной изоляцией легочных вен следует рассматривать у пациентов с симптоматической ФП, когда не удалась катетерная абляция. Решения по таким пациентам должна принимать AF Heart Team.	IIa	B	306, 317-320
Операции «Лабиринт» с помощью мини-инвазивного подхода, если выполняются обученным хирургом в опытном центре, должны быть рассмотрены AF Heart Team, как вариант для пациентов с симптоматической персистентной формами ФП или после РЧА.	IIa	C	352
Хирургический «Лабиринт», желателен биатриальный, следует рассматривать у пациентов, переносящих операцию на сердце, чтобы улучшить симптомы, относящихся к ФП, сравнивая дополнительный риск процедуры и преимущества контроля ритма.	IIa	A	
Сопутствующую биатриальную операцию лабиринт или изоляцию легочных вен, можно рассматривать у бессимптомных пациентов с ФП, переносящих операцию на сердце.	IIb	C	

7. Особые группы больных

7.1. Слабые и пожилые пациенты

Распространенность ФП у больных в возрасте 80 лет составляет около 10%, а в возрасте ≥ 85 лет достигает 18%. В исследовании SAFE, проводившемся в условиях общей практики [58], было показано, что эффективным методом скрининга ФП являются осмотр врача и выполнение ЭКГ при наличии нерегулярного пульса. У всех пациентов в возрасте >75 лет ежегодный риск тромбоэмболических осложнений превышает 4%, что является основанием для предпочтительного использования антагонистов витамина К, если риск кровотечений не слишком высокий. Среди отдельных компонентов индекса CHADS2 возраст ≥ 75 лет ассоциируется с более высоким риском инсульта и смерти, чем артериальная гипертензия, сахарный диабет или сердечная недостаточность.

В целом переносимость антагонистов витамина К у пожилых людей приемлема [425].

В рандомизированных контролируемых исследованиях применение препаратов этой группы у больных с ФП приводило к устойчивому снижению частоты ишемического инсульта и сердечно-сосудистых осложнений и сопровождалось небольшим увеличением риска серьезных кровотечений. Поэтому антагонисты витамина К у пожилых людей по совокупному эффекту имели явное преимущество перед ацетилсалициловой кислотой. Напротив, эффективность антитромбоцитарных средств в профилактике ишемического инсульта, как оказалось, уменьшается с возрастом, и фактически отсутствовала в возрасте 77 лет. Достоверные данные в поддержку использования антикоагулянтов у пожилых

пациентов были в исследованиях BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study), и анализа пожилых американцев (Medicare) [114, 425].

Пожилым редко проводят ЭКВ, поскольку удержать синусовый ритм часто бывает трудно [426]. Для контроля ЧСС эффективны бета-адреноблокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция. Бета-адреноблокаторы следует применять с осторожностью у пожилых больных с ХОБЛ.

Пожилые больные с ФП значительно отличаются от пациентов более молодого возраста. Эти различия включают:

- Уязвимость, многочисленные сопутствующие заболевания, как сердечно-сосудистые, так и несердечные.
- Высокая заболеваемость и распространенность ФП.
- Более высокий риск тромбоэмболических осложнений и кровотечений.
- Более частое наличие постоянной, а не рецидивирующей (пароксизмальной и/или персистирующей) ФП.
- Частое наличие атипичных симптомов и жалоб.
- Меньшая чувствительность частоты желудочкового ритма к действию симпатического отдела вегетативной нервной системы (“старая” проводящая система).
- Выше вероятность аритмогенного действия лекарств (сниженная функция почек и печени).
- Большая частота недиагностированной ФП.

Таблица 27. Рекомендации по физической активности пациентов с фибрилляцией предсердий

Рекомендации	класс	Уровень	источник
Умеренная регулярная физическая активность рекомендуется для предотвращения ФП, в то время как спортсменам нужно разъяснить, что длительное интенсивное участие в спортивных соревнованиях может способствовать ФП.	I	A	
Аблацию ФП следует рассматривать для профилактики рецидивов ФП у спортсменов.	IIa	B	

Частоту желудочковых сокращений (ЧЖС) следует оценивать во время тренировки у каждого спортсмена с ФП (симптомы и/или мониторинг), и титровать до нужной ЧЖС.	Па	С	
После приема таблеток, флекаинида или пропафенона, пациенты должны воздерживаться от спорта пока сохраняется ФП и до двух периодов полураспада антиаритмического препарата.	Па	С	

7.2. Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта (WPW)

Пациенты с предвозбуждением желудочков и ФП имеют риск быстрого проведения через дополнительный путь проведения (ДПП), приводящий к быстрой ЧСС, возможен переход в фибрилляцию желудочков и внезапная смерть. Частота внезапной сердечной смерти у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта составляет от 0,15 до 0,39% в течение 3-22 лет. При ФП у пациентов с признаками антеградного проведения по ДПП, рекомендуется катетерная абляция дополнительного пути [427,428]. Эта процедура является безопасной и эффективной и может рассматриваться как стратегия профилактики [429,430]. У больных с ФП, перенесших внезапную смерть с наличием дополнительного пути проведения, рекомендуется экстренная катетерная абляция ДПП [427]. Документированные эпизоды с коротким RR интервалом (<250 мс) во время спонтанной или индуцированной ФП, является одним из факторов риска внезапной смерти при синдроме Вольфа – Паркинсона – Уайта (синдром ВПУ), а также наличие в анамнезе симптоматической тахикардии, наличие множественных дополнительных проводящих путей и аномалией Эбштейна. Целесообразность абляции следует обсуждать у пациентов с манифестным синдромом преждевременного возбуждения желудочков и высоким риском ФП, а также у представителей опасных профессий, таких как водители общественного транспорта, пилоты, а также у спортсменов, занимающихся соревновательными видами спорта.

Для экстренного внутривенного введения может быть использован прокаинамид, пропафенон или аймалин, однако при небольшой желудочковой частоте [431,432], тогда как применение дигоксина, верапамила и дилтиазема противопоказаны [433]. Амiodарон внутривенно следует использовать с осторожностью, так как описаны случаи ускорения желудочкового ритма и желудочковые аритмии у пациентов с ФП и предвозбуждением АФ при инфузии препарата [434].

7.3. Гипертрофическая кардиомиопатия

Фибрилляция предсердий является самой распространенной аритмией у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, которая описана приблизительно у четверти таких больных [435]. Данные наблюдений подчеркивают высокий риск инсульта при у пациентов с ФП и гипертрофической кардиомиопатией, что подтверждает необходимость назначения им ОАК [436]. В то время как есть много данных об использовании антикоагулянтов АВК, нет убедительных данных по назначению у этих пациентов НОАК [437]. Относительно мало исследований и по контролю частоты или ритма у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Бета-адреноблокаторы, дилтиазем или верапамил кажутся разумными варианты лечения для контроля частоты у этих пациентов. В отсутствие значимой обструкции выводного тракта ЛЖ, может быть использован только дигоксин или его сочетание с бета-адреноблокаторами [437]. Амiodарон кажется безопасным антиаритмическим препаратом у пациентов с ФП и гипертрофической кардиомиопатией [438], и эксперты говорят о том, что дизопирамид также может быть полезен при обструкции выводного тракта ЛЖ. Абляция левого предсердия при пароксизмальной ФП значительно более эффективна, чем при персистирующей аритмией. Риск рецидива высокий у пациентов с выраженной дилатацией предсердий и тяжелой диастолической дисфункцией. Частота восстановления синусового ритма после РЧА у больных с гипертрофической кардиомиопатией и рефрактерной ФП, сохранявшейся несмотря на лечение различными антиаритмическими препаратами, включая амiodарон, составила 67%. Вмешательство привело к значительному улучшению функционального класса сердечной недостаточности по NYHA в течение 3 лет [439-443]. Хирургическое лечение аритмии может быть целесообразно у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, переносящих операцию (например, резекцию участка выводного отдела ЛЖ, вызывающего его обструкцию, или операции на митральном клапане), но опыт таких процедур небольшой.

7.4. Каналопатии и аритмогенная дисплазия правого желудочка

Многие каналопатии и наследственные кардиомиопатии связаны с ФП. Распространенность ФП составляет от 5-20% у пациентов с синдромом удлинённого интервала QT или синдромом Бругада, и до 70% при синдроме короткого интервала QT

(табл.) [444-447]. Как укорочение, так и удлинение предсердного потенциала действия лежат в основе вероятных механизмов развития ФП, при этих заболеваниях. Целесообразно рассмотреть те антиаритмические препараты, которые изменяют возможный дефект канала у пациентов с ФП и наследственной кардиомиопатии (например, блокаторы натриевых каналов при LQT3 [448], или хинидин при синдроме Бругада [449]). Что еще более важно, впервые возникший пароксизм ФП у молодых и здоровых людей, должен подтолкнуть к тщательному поиску таких наследственных заболеваний, включая клинический и семейный анамнез, особенности ЭКГ, эхокардиография и/или другие методы визуализации.

Моногенные дефекты составляют всего 3 – 5% от всех пациентов с ФП, даже в маленьких популяциях [450-454]. Кроме того, нет четкой связи между обнаруженными мутациями и конкретным прогнозом или необходимостью в тропной терапии. По этим причинам, генетическое тестирование не рекомендуется в общей популяции населения [43]. Есть особые рекомендации и показания для генетического тестирования у пациентов с наследственными аритмиями [455,456].

Таблица 28. Наследственные кардиомиопатии, каналлопатии и дополнительные пути, связанные с фибрилляцией предсердий

Синдром	Ген	Функциональные изменения	% с ФП	Источник
Синдром удлиненного QT-интервала	KCNQ1 KCNH2 SCN5A ANK2 другие	IKs ↓ IKr ↓ INa ↑ INa,K ↓ Различные эффекты	5-10%	324, 327, 328
Синдром Бругада	SCN5A GPDIL SCN1B CACNA1C CACNB2b другие	INa ↓ INa ↓ INa ↓ ICa ↓ ICa ↓ другие	10-20%	
Синдром укороченного QT-интервала	KCNQ1 KCNH2 KCNJ2 CACNA1C CACNB2b	IKs ↑ IKr ↑ IK1 ↓ ICa ↓ ICa ↓	До 70%	

Катехоламинэргические ЖТ	RYR2 CASQ2	Абнормальное освобождение Ca ²⁺ из саркоплазматического ретикулума	неизвестно	
Гипертрофическая кардиомиопатия	Саркомерные гены		5-15%	
Синдром WPW	PRKAG		различный	
Синдром Хольта-Орама	TBX5		различный	
Аритмогенная дисплазия ПЖ	Некоторые десмосомные гены, неизвестная локализация	Уменьшение механического клеточного контакта		

Таблица 29. Рекомендации по наследственным кардиомиопатиям

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Синдром WPW			
Катетерная абляция дополнительного пути при WPW у пациентов с ФП и быстрым проведением по дополнительному проводящему пути рекомендуется для предотвращения внезапной сердечной смерти.	I	B	
Катетерная абляция дополнительного пути рекомендуется без промедления у больных с WPW, выживших после внезапной сердечной смерти.	I	C	
Бессимптомных пациентов с предвозбуждением и ФП, следует рассматривать для абляции ДПП, после тщательного обследования.	IIa	B	
Гипертрофическая кардиомиопатия			
У пациентов с ГКМП и выявленной ФП для профилактики инсульта рекомендуется пожизненный прием антикоагулянтной терапии.	I	B	
У пациентов с ГКМП и симптоматической ФП, для улучшения симптоматики рекомендуется восстановление синусового ритма с помощью электрической или фармакологической кардиоверсии.	I	B	
У гемодинамически стабильных пациентов ГКМП с ФП, частота желудочковых сокращений рекомендуется контролировать с помощью бета-блокаторов и дилтиазем/верапамил.	I	C	
У пациентов с ГКМП, для улучшения симптоматики, следует рассматривать лечение обструкции ВОЛЖ.	IIa	B	
У пациентов с ГКМП и рецидивирующей симптоматической ФП для достижения контроля ритма и поддержания синусового ритма следует рассматривать амиодарон.	IIa	C	
Наследственные кардиомиопатии и каналопатии			
Целенаправленное генетическое тестирование должно быть рассмотрено у пациентов с ФП и подозрением на наследственные кардиомиопатии или каналопатии на основе истории болезни, семейного анамнеза или электрокардиографических критериев.	IIa	A	

7.5. Сердечная недостаточность

Некоторые механизмы развития сердечной недостаточности могут способствовать появлению ФП, так как они создают субстрат или пусковой механизм для возникновения аритмии [106,457]. ФП – мощный и независимый фактор риска развития сердечной недостаточности. Эти состояния часто сочетаются друг с другом [458], частично вследствие общности факторов риска. Развитие ФП у больного с сердечной недостаточностью часто приводит к ухудшению его состояния, развитию эпизодов декомпенсации, увеличивает риск тромбоэмболических осложнений и ухудшает отдаленный прогноз. При начале лечения пациентов с сердечной недостаточностью и ФП следует учитывать следующие аспекты [286]:

(1) Необходимо выявлять и по возможности устранять потенциальные предрасполагающие и вторичные причины.

(2) Следует оптимизировать терапию сердечной недостаточности.

Как и при других состояниях, для контроля частоты желудочкового ритма предпочтительно применение бета-адреноблокаторов, а не сердечных гликозидов, так как первые снижают ЧСС не только в покое, но и при физической нагрузке. Комбинация дигоксина и бета-адреноблокатора может контролировать частоту желудочкового ритма в покое более эффективно, чем монотерапия.

Терапия бета-адреноблокаторами по отдельности или в комбинации с дигоксином ассоциировалась с более низкой смертностью по сравнению с лечением одним дигоксином [459]. Бета-адреноблокаторы оказывают благоприятное влияние на смертность и заболеваемость у больных с систолической сердечной недостаточностью. Недавно при мета-анализе было выявлено снижение частоты развития ФП на 27% у пациентов с систолической сердечной недостаточностью, получавших бета-адреноблокаторы [460].

Хотя дилтиазем эффективно уменьшает ЧСС при физической нагрузке, он подавляет сократимость миокарда и увеличивает риск усугубления сердечной недостаточности. Тем не менее, у больных с сердечной недостаточностью и сохраненной ФВ ЛЖ дилтиазем в комбинации с дигоксином более эффективно контролирует ЧСС в течение 24 ч и при

нагрузке, чем монотерапия дигоксином или недигидропиридиновым антагонистом кальция.

Стратегия контроля ритма не имела преимуществ перед стратегией контроля ЧСС у больных с ФП [203]. Катетерная абляция левого предсердия у больных с сердечной недостаточностью в отдельных случаях может привести к улучшению функции ЛЖ, толерантности к физической нагрузке и качества жизни (см. раздел и табл.) [205,206].

Профилактика тромбоэмболических осложнений рассматривается в разделе, однако сердечная недостаточность на фоне систолической дисфункции ЛЖ сама по себе является фактором риска инсульта и тромбоэмболий, а при наличии ФП обычно показана терапия пероральными антикоагулянтами. Применение ацетилсалициловой кислоты в сочетании с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется из-за повышенного риска кровотечений, а также имеющихся данных о повышении частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности при лечении ацетилсалициловой кислотой.

7.6. Спортсмены

В популяционных исследованиях выявлена U-обратная зависимость между интенсивностью физической активности и частотой ФП. Она может свидетельствовать о том, что положительные противоаритмические эффекты физических нагрузок могут нивелироваться при резком увеличении физической активности [461]. У профессиональных спортсменов, в том числе бывших, и людей, активно занимающихся видами спорта, связанными с выносливостью, частота ФП увеличивается в 2-10 раз [462,463]. Причины выявленной зависимости, вероятно, имеют как функциональное (повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, нагрузка объемом при физическом усилии, ваготония в покое), так и структурное (гипертрофия и дилатация предсердий) происхождение. Роль препаратов, увеличивающих работоспособность, не установлена. Добиться снижения ЧСС до целевых значений у спортсменов трудно. Бета-адреноблокаторы плохо переносятся (или их применение даже запрещено в некоторых соревновательных видах спорта), а дигоксин и недигидропиридиновые антагонисты кальция не способны адекватно снизить ЧСС при ФП во время физической нагрузки. Если ЧСС во время ФП при максимальном физическом усилии у данного спортсмена приемлема и при этом отсутствуют гемодинамические нарушения (головокружение, обморок,

внезапная усталость), занятия спортом можно возобновить.

Использовать монотерапию блокаторами калиевых каналов для лечения ФП у спортсменов следует с осторожностью [464]. Эти препараты могут вызвать развитие трепетания предсердий с проведением 1:1 при повышении симпатической активности. Поэтому у спортсменов с документированным трепетанием предсердий может потребоваться абляция [465]. После успешной абляции у них по поводу ФП, часто требуется продолжать медикаментозное лечение (“гибридная” терапия).

У некоторых спортсменов с пароксизмальной ФП для неотложного восстановления синусового ритма можно применять флекаинид или пропафенон (подход “таблетка в кармане”; см. раздел) [252]. Таким больным желательно не заниматься спортом до тех пор, пока сохраняется аритмия, и в течение 1-2 периодов полувыведения антиаритмического препарата. В некоторых случаях может рассматриваться целесообразность немедикаментозных методов лечения, например катетерной абляции (табл. 46) [466].

Целесообразность антикоагулянтной терапии определяют с учетом наличия факторов риска тромбоэмболических осложнений (см. раздел). Однако антикоагулянты нельзя применять у спортсменов, если существует угроза ударов и столкновений.

7.7. Беременность

ФП редко возникает во время беременности у женщин без ФП и без заболеваний сердца в анамнезе. У пациенток с ранее диагностированной ФП во время беременности в 52% случаев развиваются рецидивы аритмии. При ФП во время беременности чаще возникают осложнения у плода. У пациенток без врожденных или приобретенных пороков сердца ФП обычно хорошо переносится во время беременности.

7.7.1. Контроль частоты сердечных сокращений у беременных

Бета-адреноблокаторы проникают через плаценту и вызывают различные нежелательные эффекты, включая задержку внутриутробного развития, подавление функции системы дыхания у новорожденного, брадикардию и гипогликемию, особенно

если лечение начинают на ранних сроках беременности (в частности, в первые 12-24 недели). У детей беременных женщин с артериальной гипертонией, получавших пропранолол, не было отмечено врожденных пороков [467], однако сообщалось о задержке роста. Применение атенолола в первом триместре, но не в более поздние сроки беременности, сопровождалось задержкой роста плода. При мета-анализе исследований, в которых оценивался риск применения бета-адреноблокаторов у беременных с артериальной гипертонией, было выявлено пограничное увеличение числа новорожденных, которые оказались “меньше гестационного возраста”.

Дигоксин свободно проникает через плаценту, а интоксикация сердечными гликозидами у матери сопровождалась смертью плода. Опыт применения верапамила и дилтиазема ограничен, однако их пероральное применение для контроля ЧСС обычно безопасно.

7.7.2. Контроль ритма сердца у беременных

Контроль ритма у беременных пациенток с ФП изучался лишь в небольших исследованиях, основанных на анализе единичных клинических случаев. Применение амиодарона у беременных связано с серьезными побочными эффектами на плод, поэтому данный препарат должен использоваться только в чрезвычайных ситуациях [468]. Флекаинид и соталол применяли для купирования аритмий, и при этом они не вызывали нежелательных эффектов у плода. Назначения любых лекарственных средств следует по возможности избегать в первом триместре беременности, когда происходит органогенез. Описаны несколько случаев успешной ЭКВ у беременных с ФП. Нежелательных эффектов у плода при этом не выявили. Энергия разряда сопоставима у беременных и небеременных женщин.

При любых чрезвычайных ситуациях во время беременности, пациенты должны получать 100% кислород, как можно раньше должен быть установлен внутривенный доступ и мать должна быть расположена на левом боку, чтобы улучшить венозный возврат [469].

7.7.3. Антикоагуляция у беременных

Антагонисты витамина К могут быть тератогенными и, во многих случаях, в первом триместре их следует заменить на нефракционированный или низкомолекулярный гепарин [467]. По данным одного систематизированного обзора, врожденные пороки отмечались в 6,4% случаев, когда варфарин применяли на протяжении всей беременности, и отсутствовали, когда его заменяли на гепарин между 6-й по 12-й неделями беременности. Варфарин легко проникает через плаценту, а у плода может наблюдаться передозировка, даже при терапевтическом значении МНО у женщины.

Низкомолекулярные гепарины не проникают через плаценту. Они широко применялись для лечения и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности без негативного влияния на плод. Чтобы поддерживать адекватную антикоагуляцию в третьем триместре рекомендуется регулярно проводить лабораторные тесты (например, каждые 10-14 дней), при необходимости корректируя дозу препаратов, поскольку у некоторых женщин для сохранения адекватного антикоагулянтного эффекта могут потребоваться высокие дозы антагонистов витамина К и гепарина.

Если у женщины с ФП и искусственным клапаном сердца решено прекратить прием антагонистов витамина К на 6-12-й неделях беременности, необходимо осуществлять постоянную внутривенную инфузию лечебной дозы нефракционированного гепарина или подкожно вводить индивидуально подобранную дозу нефракционированного или низкомолекулярного гепарина. Лечение антагонистами витамина К может быть возобновлено во втором триместре; при этом ожидается небольшое увеличение тератогенного риска.

Нет никаких данных о тератогенезе при применении НОАК, поэтому не рекомендуется прием этих препаратов во время беременности.

Таблица 30. Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у беременных

Рекомендации	класс	Уровень	источник
Электрическая кардиоверсия может быть выполнена безопасно на любых сроках беременности, рекомендуется у пациенток с гемодинамически нестабильной ФП, и в тех случаях, когда риск продолжающегося приступа ФП считается высоким для матери или плода	I	C	

Антикоагулянты рекомендуют беременным пациенткам с ФП с риском инсульта. Чтобы свести к минимуму риск тератогенного и внутриматочного кровотечения, рекомендуется доза гепарина, подобранная с учетом массы тела во время первого триместра беременности и 2-4 недели до родов. Антагонисты витамина К или гепарин могут быть использованы в оставшейся части беременности	I	B	
НОАК следует избегать во время беременности и у женщин, планирующих беременность.	III	C	

7.8. Послеоперационная фибрилляция предсердий

ФП – наиболее частое осложнение операций на сердце (30% после операции коронарного шунтирования, 40% после операций на клапанах сердца и 50% при сочетании этих вмешательств). Ее частота достигает пика на 2-4-й день после операции. По данным анализа 58 исследований, включавших в совокупности 8565 больных, было показано, что профилактика и/или лечение послеоперационной ФП бета-адреноблокаторами, соталолом или амиодароном, а также, менее убедительно предсердная стимуляция, снижают риск неблагоприятных исходов (ФП, инсульт и длительность госпитализации) (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,37–0,51) [470]. Лечение послеоперационной ФП базируется в основном на исследованиях у больных, перенесших операцию на сердце, с гораздо меньшим количеством исследований в несердечной хирургии.

7.8.1. Профилактика послеоперационной ФП

Бета-адреноблокаторы наиболее эффективны, если их применять и до и после операции на сердце по сравнению с только до- или послеоперационным использованием [470-472]. Отмена бета-адреноадреноблокатора – достоверный фактор риска развития послеоперационной ФП, поэтому ее следует избегать. По крайней мере за 1 неделю до вмешательства следует начать лечение бета1-адреноблокатором, не обладающим внутренней симпатомиметической активностью.

Профилактическое применение амиодарона снижало частоту послеоперационной ФП (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,42–0,59), существенно сокращало длительность госпитализации, снижало частоту инсультов и послеоперационных желудочковых тахикардий, но не влияло на послеоперационную смертность [472]. Частота ФП в группе амиодарона была

ниже, чем в группе плацебо (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,34–0,69), в том числе у больных в возрасте <65 лет и ≥65 лет, больных, перенесших коронарное шунтирование или операцию на клапанах сердца с коронарным шунтированием или без него, а также пациентов, получавших и не получавших бета-адреноблокаторы перед операцией. Нежелательные эффекты периперационного профилактического внутривенного введения амиодарона включают в себя увеличенную вероятность развития брадикардии и гипотонии после вмешательства [473]. При мета-анализе 14 рандомизированных контролируемых исследований не была подтверждена связь между снижением риска развития ФП после операции и суммарной дозой амиодарона [474]. Благоприятный эффект амиодарона был также подтвержден результатами другого мета-анализа [471].

Соталол снижал частоту послеоперационной ФП на 64% по сравнению с плацебо, однако он не влиял на длительность госпитализации, риск инсульта или смертность [471]. Применение соталола повышает риск развития брадикардии и желудочковой тахикардии типа tdp, особенно при наличии электролитных нарушений, поэтому в хирургической практике его применяют редко.

Гипомагниемия – независимый фактор риска послеоперационной ФП. При мета-анализе 20 рандомизированных исследований, включавших в совокупности 2490 больных, было показано, что профилактическое внутривенное введение магния снижает вероятность развития послеоперационной ФП (ОШ 0,54; 95% ДИ 0,38–0,75) [475]. Клиническое значение этого метода лечения недостаточно хорошо установлено.

Применение статинов сопровождается снижением риска послеоперационной ФП на 22-34% (см. раздел).

В нескольких ретроспективных исследованиях ингибиторы АПФ и БРА не оказывали влияние на частоту ФП после операций на сердце. Кроме того, при их применении существует потенциальный риск ухудшения функции почек в ранние сроки после операции.

Кортикостероиды обладают мощными противовоспалительными свойствами. Их эффективность в профилактике ФП изучалась в кардио-торакальной хирургии. По данным мета-анализа, лечение кортикостероидами сопровождалась снижением частоты послеоперационной ФП на 26-45% и уменьшением длительности госпитализации [476]. Эффект был более выраженным при использовании средних доз кортикостероидов (50-210

мг эквивалента дексаметазона), чем у больных с более низкими или высокими дозами. Учитывая возможное неблагоприятное влияние кортикостероидов на метаболизм глюкозы и заживление раны, а также повышенный риск инфекций, целесообразность их применения для профилактики ФП представляется спорной.

При мета-анализе 8 исследований было показано, что профилактическая стимуляция предсердий снижает частоту послеоперационной ФП независимо от места или алгоритма стимуляции (ОШ 0,57; 95% ДИ 0,38–0,84) [470], однако в других исследованиях эффективность этого метода подтверждена не была [477]. Нарушение функции предсердных электродов или неадекватная чувствительность может способствовать нанесению проаритмических экстрасимулов на предсердия, что повышает вероятность развития ФП. В небольших исследованиях изучались дигоксин, верапамил, дилтиазем и напроксен. Полученные результаты противоречивы.

7.8.2. Антикоагуляция у послеоперационных пациентов

Послеоперационная ФП ассоциируется с увеличением риска раннего инсульта, увеличением госпитализации и 30-дневной смертности [478-480]. В долгосрочной перспективе, пациенты с эпизодами послеоперационной ФП имеют двукратное увеличение сердечно-сосудистой смертности, высокий риск развития ФП и ишемического инсульта, по сравнению с пациентами, которые после операции остаются на синусовом ритме [480-486]. Назначение ОАК было связано со снижением долгосрочной смертности у пациентов с послеоперационной ФП [487], хотя эти данные не основываются на результатах контролируемых исследований. Антикоагуляция гепарином или антагонистами витамина К обоснована, если ФП сохраняется более 48 ч [488]. Перед кардиоверсией следует соблюдать стандартные меры предосторожности, касающиеся использования антикоагулянтов (см. раздел).

7.8.3. Контроль ритма у послеоперационных пациентов

У большинства больных со стабильной гемодинамикой синусовый ритм восстанавливается спонтанно в течение 24 ч. В первую очередь следует по возможности устранить предрасполагающие факторы (обезболивание, улучшение гемодинамики,

отмена внутривенных средств инотропного действия, коррекция электролитных и метаболических нарушений, анемии и гипоксии) [489].

При наличии выраженных симптомов или невозможности адекватного контроля ЧСС может быть выполнена кардиоверсия. ЭКВ эффективна в 95% случаев, однако чаще проводят медикаментозную кардиоверсию. Было показано, что амиодарон и ибутилид по эффективности превосходят плацебо в восстановлении синусового ритма у больных с послеоперационной ФП (раздел 4.2.1.3).

Коротко действующие бета-адреноблокаторы (например, эсмолол) особенно полезны при нестабильной гемодинамике. Могут применяться также другие средства, блокирующие атрио-вентрикулярный узел, такие как недигидропиридиновые антагонисты кальция, однако дигоксин менее эффективен при высоком адренергическом тоне.

Препараты, применяемые для контроля ЧСС у больных с послеоперационной ФП, перечислены в табл. .

Рекомендации по профилактике и лечению послеоперационной ФП представлены в табл..

Таблица 31. Рекомендации по профилактике и лечению послеоперационной фибрилляции предсердий

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Для профилактики послеоперационной ФП после кардиохирургических операций рекомендуется периоперационная пероральная терапия бета-блокаторами.	I	B	401,402
При гемодинамически значимых послеоперационных ФП рекомендуется восстановление синусового ритма с помощью электрической кардиоверсии или антиаритмических препаратов.	I	C	402,411
После операций на сердце у пациентов с ФП, для профилактики инсультов, должен быть рассмотрен долгосрочный прием антикоагулянтов, учитывая индивидуальные риски инсульта и кровотечений.	IIa	B	404
Для симптомных послеоперационных пациентов с ФП, с целью восстановления синусового ритма, должны назначаться антиаритмические препараты.	IIa	C	
У больных с высоким риском послеоперационной ФП следует рассмотреть перед операцией целесообразность профилактического применения амиодарона.	IIa	A	401-403

Пациентам с ФП без нарушений гемодинамики рекомендуется контроль частоты желудочкового ритма и применение антикоагулянтов.	IIa	B	410
Для кардиоверсии послеоперационной ФП у больных без тяжелой сердечной недостаточности, гипотензии или серьезных структурных заболеваний сердца (особенно аортального стеноза), может быть рассмотрено внутривенное введение вернакаланта.	IIb	B	410

7.9. ФП у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца

Предсердные аритмии (ФП, трепетание предсердий, предсердные тахикардии) после хирургического лечения врожденных пороков сердца часто дебютируют поздно, и встречаются у 15 – 40% взрослых больных с врожденными пороками сердца (ВПС). Аритмии ассоциируются с сердечной недостаточностью, обмороками, тромбоэмболическими эпизодами и внезапной сердечной смертью [490-494]. Патофизиологический субстрат аритмии связан с гипертрофией, фиброзом, гипоксемией, хронической гемодинамической перегрузкой, а также хирургическими рубцами и заплатами. Кроме того, первичные аномалии, связанные с дополнительными путями проведения, могут приводить к возвратной предсердной и желудочковой тахикардии, блокадам сердца и дисфункции синусового узла [490]. Предсердная макрореентри тахикардия или атипичное трепетание предсердий может индуцироваться после любой хирургической процедуры с участием хирургических разрезов или заплат на предсердиях.

7.9.1. Общие принципы для коррекции ФП у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца

Для принятия решения о длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с ВПС и ФП используются обычные факторы риска инсульта. Назначение антикоагулянтная терапия должно рассматриваться при развитии ФП также и у пациентов с ВПС после коррекции порока, цианозом, процедурой Фонтена или при системном правом желудочке. Могут быть использованы бета-блокаторы, верапамил, дилтиазем, и препараты наперстянки. При назначении следует проявлять осторожность, в плане брадикардии и гипотонии.

Блокаторы натриевых каналов подавляют примерно половину предсердных

аритмий у пациентов с процедурой Фонтена [495]. Амiodарон более эффективен, но длительное лечение этим антиаритмическим препаратом сопряжено с высоким риском внесердечных побочных эффектов у этих относительно молодых пациентов. Довольно часто у пациентов с ВПС, подвергающихся кардиоверсии предсердной тахикардии или трепетания предсердий, выявляют внутрисердечные тромбы [496]. Следовательно, за несколько недель до планируемой кардиоверсии должно рассматриваться выполнение ЧПЭХО и антикоагулянты [491]. Радиочастотная абляция может быть хорошим вариантом для симптоматического пациентов с ВПС и предсердными аритмиями, особенно у пациентов с фибрилляцией предсердий и другими макро-реентри тахикардиями. Процедуры должны проводиться в квалифицированных центрах и специализированными бригадами.

7.9.2. Предсердные тахиаритмии и межпредсердные дефекты

Трепетание и фибрилляция предсердий встречается у 14 – 22% взрослых пациентов с неоперированными дефектами межпредсердной перегородки (ДМПП), особенно у пожилых пациентов [497] и может привести к сердечной недостаточности [498]. Раннее закрытие дефекта может уменьшить риск развития ФП, но полностью не устранить его. Объемная перегрузка предсердий [499,500] легочная гипертензия [501] и, возможно, аритмогенный эффект межпредсердной заплаты, могут способствовать развитию этих аритмий [502]. Решение о назначении антикоагулянтов должно приниматься на основе факторов риска инсульта. У больных с пароксизмальной или постоянной формой ФП, может быть рассмотрена операция «Лабиринт» во время хирургического закрытия или катетерная абляция во время интервенционного закрытия дефекта межпредсердной перегородки. Катетерная абляция поздних предсердных аритмий весьма эффективна, что было показано в небольших группах пациентов, после хирургической коррекции дефекта межпредсердной перегородки [503].

7.9.3. Предсердные тахиаритмии после операции Фонтена

От предсердных тахиаритмий страдает до 40% пациентов после операции Фонтена. Эти пациенты склонны к развитию трепетания предсердий, предсердной тахикардия, ФП,

ускоренного узлового ритма, узловой тахикардии с дисфункцией синусового узла или без нее [504]. Пациенты после предсердно-легочного анастомоза (возможно, из-за более высоких перегрузок объемом и давлением), имеющие ранние послеоперационные предсердные аритмии более склонны к развитию предсердных аритмий в отдаленном периоде [505]. Предсердные аритмии, также могут быть первым проявлением обструкции предсердно-легочного анастомоза, которое должно быть быстро идентифицировано. Формирование тромбов в правом предсердии у пациентов после процедуры Фонтена с предсердными аритмиями, требует терапии оральными антикоагулянтами [506]. Создание кава-пульмональных анастомозов (в обход правого предсердия) у некоторых пациентов, уменьшает выраженность сердечной недостаточности и количество рецидивов аритмий [495,507]. Катетерная абляция предсердных аритмий у пациентов после операции Фонтена весьма эффективна, но очень сложна и требует использования специальных систем трехмерной навигации [508].

7.9.4. Предсердные тахиааритмии после коррекции тетрады Фалло

После коррекции тетрады Фалло, примерно треть больных страдает от предсердных аритмий, включая внутри-предсердную возвратная тахикардия, фокусную предсердную тахикардия, трепетание и фибрилляция предсердий. В качестве механизмов развития предсердных аритмий обсуждается ре-ентри в области каватрикуспидального перешейка и зоны послеоперационного рубца правого предсердия.

Таблица 32. Рекомендации у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Закрытие дефекта межпредсердной перегородки должно быть рассмотрено до 40 лет, чтобы уменьшить вероятность развития трепетания и фибрилляции предсердий.	IIa	C	
У пациентов, которым необходимо хирургическое закрытие дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) и которые имеют в анамнезе симптомную ФП, должна быть рассмотрена хирургическая абляция ФП во время хирургического закрытия ДМПП.	IIa	C	
Операцию Cox Maze следует рассматривать у пациентов с симптомной ФП и показаниями для коррекции врожденных пороков сердца. Все эти операции должны выполняться в опытных центрах.	IIa	C	

Следует рассматривать пероральные антикоагулянты у всех взрослых пациентов с внутрисердечной коррекцией, цианозом, паллиативной операцией Фонтена или системным правым желудочком и наличием в анамнезе ФП, трепетания предсердий или предсердной тахикардией.	IIa	C	
При всех других врожденных пороках сердца с ФП, антикоагулянты следует рассчитывать по стандартной схеме.	IIb	C	
Катетерная абляция предсердных тахикардий, связанных с врожденными пороками сердца, может рассматриваться, если планируется ее выполнение в опытном центре.	IIb	C	
У пациентов с врожденными пороками сердца чреспищеводная эхокардиография перед кардиоверсией может быть рассмотрена наравне с 3-х недельной антикоагулянтной терапией.	IIb	C	

7.10. Клапанные пороки сердца

ФП часто развивается у больных с пороками клапанов сердца. Увеличение размера левого предсердия отмечается на раннем этапе прогрессирующего митрального порока сердца и развитие пароксизмальной или постоянной ФП считают показанием к раннему чрескожному или хирургическому вмешательству на митральном клапане [84]. ФП часто развивается также на поздних стадиях порока аортального клапана, когда дилатация ЛЖ и увеличение конечного диастолического давления отражаются на функции левого предсердия.

Лечение ФП у больных с пороком клапана сердца проводят по стандартной схеме, хотя обычно отдают предпочтение стратегии контроля ЧСС, учитывая низкую вероятность стойкого восстановления синусового ритма (табл.). У пациентов с пороками клапанов сердца имеется высокий риск развития тромбоемболий, поэтому “порог” для назначения антикоагулянтов должен быть низким (раздел 4.1).

Таблица 33. Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий больных с пороками клапанов сердца

рекомендации	класс	Уровень	источник
Больным с митральным стенозом и ФП (пароксизмальной, персистирующей или постоянной) показана терапия антагонистами витамина К (варфарином) с целевым МНО 2,0-3,0	I	C	
Больным с ФП и клинически значимой митральной регургитацией показана терапия антагонистами витамина К (варфарином) с целевым МНО 2,0-3,0	I	C	
При впервые возникшей ФП у больных с бессимптомным средне-тяжелым или тяжелым митральным стенозом следует рассмотреть целесообразность чрескожной баллонной дилатации митрального отверстия, если отсутствует тромб в левом предсердии	IIa	C	

Целесообразность раннего оперативного вмешательства на митральном клапане следует рассматривать у больных с тяжелой митральной регургитацией, сохранной функцией ЛЖ и впервые возникшей ФП даже при отсутствии симптомов, особенно если может быть выполнена реконструктивная операция	IIa	C	
--	-----	---	--

7.11. Острый коронарный синдром (ОКС)

ФП развивается у 2-21% больных с ОКС [204]. Широкое применение чрескожных вмешательств на коронарных артериях, особенно в острую фазу, привело к снижению частоты развития ФП у этих пациентов. Лечение ингибиторами АПФ, БРА или бета-адреноблокаторами, начатое на ранние сроки инфаркта миокарда, также, вероятно, способствует снижению частоты ФП [107]. ФП чаще развивается у пациентов пожилого возраста, а также у больных с сердечной недостаточностью, более высокой ЧСС при поступлении в стационар и дисфункцией ЛЖ. Ее частота не зависит от способа реперфузионного лечения (тромболитическая терапия, чрескожное коронарное вмешательство или отсутствие реперфузионной терапии) [509]. ФП у больных с острым коронарным синдромом ассоциируется с увеличением госпитальной летальности и поздней смертности и повышенным риском ишемического инсульта во время госпитализации и после выписки. Рекомендации по ведению пациентов с ОКС и ФП основываются преимущественно на мнении экспертов, так как соответствующие клинические исследования не проводились.

Больным с острым коронарным синдромом может быть проведена неотложная ЭКВ, если ФП сочетается с рефрактерной ишемией или нарушением гемодинамики. Для уменьшения ЧСС и снижения потребности миокарда в кислороде может быть показано внутривенное введение бета-адреноблокатора или недигидропиридинового антагониста кальция. Внутривенное введение дигоксина и/или амиодарона является альтернативой для больных с тяжелой дисфункцией ЛЖ и сердечной недостаточностью (табл.). Информацию об антикоагулянтной терапии у больных с ФП и острым коронарным синдромом см. в разделе .

Таблица 34. Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у больных с острым коронарным синдромом

рекомендации	класс	Уровень	источник
Больным с ОКС и ФП следует провести ЭКВ, если отмечаются тяжелое нарушение гемодинамики, рефрактерная к антиангинальной терапии ишемия или не удается добиться адекватного контроля ЧСС с помощью лекарственных средств.	I	C	
Для замедления частого желудочкового ритма у больных с ФП и ОКС	I	C	
Для замедления частого желудочкового ритма у больных с ФП и ОКС ре- комендуется внутривенное введение бета-адреноблокаторов.	I	C	
Для замедления частого желудочкового ритма у больных с ФП и ОКС следует рассмотреть возможность внутривенного введения недигидропиридиновых антагонистов кальция (верапамила, дилтиазема), если отсутствуют клинические признаки сердечной недостаточности.	IIa	C	
Для замедления частого желудочкового ритма у больных с ФП и ОКС, сопровождающейся сердечной недостаточностью, можно рассмотреть возможность внутривенного введения дигоксина.	IIb	C	
Применение флекаинида или пропафенона у больных с ФП и ОКС не рекомендуется.	III	B	272

7.12. Сахарный диабет

Сахарный диабет и ФП часто сочетаются друг с другом, так как ассоциируются с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией и дисфункцией ЛЖ, а также дисфункцией вегетативной нервной системы и нарушением функции ионных каналов. По данным популяционных исследований, частота сахарного диабета у больных с ФП составляет 13%. Сахарный диабет – независимый фактор риска развития ФП (ОР 1,4-1,8). Наличие сахарного диабета ухудшает прогноз с увеличением риска смерти и сердечно-сосудистых осложнений у больных с ФП. Целесообразно устранить имеющиеся факторы риска, включая контроль АД, использование статинов и т.д. (табл.) Важное значение сахарного диабета отмечается во всех схемах стратификации риска инсульта, и у больных сахарным диабетом рекомендуется антитромботическая терапия (см. раздел).

Таблица 35. рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у больных сахарным диабетом

рекомендации	класс	Уровень	источник
У больных с ФП и сахарным диабетом рекомендуется контролировать все сердечно-сосудистые факторы риска, включая АД, уровень липидов в крови и др.	I	C	

7.13. Гипертиреоз

ФП развивается у 10-25% больных гипертиреозом, особенно у мужчин и пожилых пациентов. Основная цель лечения – восстановление нормальной функции щитовидной железы, которое может сопровождаться спонтанным восстановлением ритма. Если выбрана стратегия контроля ритма сердца, перед кардиоверсией следует нормализовать функцию щитовидной железы, чтобы снизить риск развития рецидивов аритмии. Антиаритмические средства и ЭКВ обычно неэффективны при сохранении тиреотоксикоза.

Бета-адреноблокаторы могут эффективно снизить ЧСС. В случае тиреотоксического шторма возможно их внутривенное введение; при этом могут потребоваться высокие дозы. Альтернативой могут служить недигидропиридиновые антагонисты кальция, такие как дилтиазем и верапамил (табл.).

Несмотря на отсутствие доказательств, при наличии факторов риска инсульта рекомендуется использовать пероральные антикоагулянты для профилактики системных тромбоэмболий. Остается неясным, повышена ли вероятность тромбоэмболий у больных с ФП, ассоциирующейся с компенсированным тиреотоксикозом, при отсутствии факторов риска.

В клинической практике часто отмечается развитие гипертиреоза (а также бессимптомных изменений показателей функции щитовидной железы) после лечения амиодароном. Выделяют два варианта гипертиреоза, вызванного амиодароном: I типа (повышенная продукция T4 и T3, вызванная йодом) и II типа (деструктивный тиреоидит, сопровождающийся преходящим увеличением T4 и T3 с последующим снижением функции щитовидной железы). Хотя лечение амиодароном может быть продолжено на фоне эффективной заместительной терапии гормонами щитовидной железы, в случае развития гипертиреоза его необходимо вовремя диагностировать. Тиреотоксикоз может развиваться и после отмены амиодарона.

Таблица 36. Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у больных гипертиреозом

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Больным с ФП и активным заболеванием щитовидной железы рекомендуется антитромботическая терапия с учетом наличия других факторов риска инсульта.	I	C	

Для контроля частоты желудочкового ритма у пациентов с ФП на фоне тиреотоксикоза рекомендуется применение бета-адреноблокаторов, если нет противопоказаний.	I	C	
Если применение бета-адреноблокатора не возможно, для контроля ЧСС у больных с ФП и тиреотоксикозом рекомендуется назначение недигидропиридинового антагониста кальция (дилтиазема или верапамила).	I	C	
Если желателен контроль ритма сердца, перед кардиоверсией необходимо нормализовать функцию щитовидной железы, иначе велика вероятность рецидива.	I	C	
После нормализации функции щитовидной железы рекомендации по антитромботической профилактике соответствуют таковым у больных без гипертиреоза.	I	C	

7.14. Заболевание легких

ФП часто встречается у больных с хроническими заболеваниями легких и имеет неблагоприятное прогностическое значение (развитие гипоксии на фоне обострений). Ключевое значение имеют лечение заболевания легких и коррекция метаболических нарушений, поскольку антиаритмические средства и ЭКВ скорее всего будут не эффективны при сохранении нарушенной функции легких. При тяжелой ХОБЛ часто развивается мультифокальная предсердная тахикардия, которую можно спутать с ФП.

Бронходилататоры, особенно теофиллины и агонисты бета-адренорецепторов, могут спровоцировать развитие ФП; контролировать частоту желудочкового ритма в таких случаях бывает трудно. Неселективные бета-адреноблокаторы, соталол, пропafenон и аденозин обычно противопоказаны больным с бронхоспазмом, поэтому предпочтительно назначение недигидропиридиновых антагонистов кальция. Селективные бета-адреноблокаторы (например, бисопролол) в небольших дозах часто хорошо переносятся и эффективны. Для восстановления синусового ритма возможно внутривенное введение флекаинида. При наличии нарушений гемодинамики показана ЭКВ (табл. 55). В рефрактерных случаях для контроля частоты желудочкового ритма могут потребоваться абляция атрио-вентрикулярного узла и стимуляция желудочков.

Таблица 37. Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у больных с заболеванием легких

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
--------------	-------	---------	----------

У больных с ФП, развившейся во время острого заболевания легких или обострения хронической болезни легких, лечение следует начинать с коррекции гипоксемии и ацидоза.	I	C	
Если у больного с заболеванием легких ФП вызывает нарушение гемодинамики, следует провести ЭКВ.	I	C	
Для контроля частоты желудочкового ритма при ФП у пациентов с обструктивной болезнью легких следует рассмотреть целесообразность использования недигидропиридиновых антагонистов кальция (дилтиазема или верапамила).	IIa	C	
В качестве альтернативы для контроля ЧСС при ФП следует рассмотреть возможность применения селективных бета-адреноблокаторов	IIa	C	
Пациентам с бронхоспастическим синдромом, у которых развилась	III	C	
Неселективные бета-адреноблокаторы, соталол, пропафенон и аденозин не рекомендуется использовать у больных с обструктивной болезнью легких, у которых развилась ФП.	III	C	

7.15. Лечение пациентов с трепетанием предсердий (ТП)

Цели ведения пациентов с трепетанием предсердий схожи с лечением ФП [510]. На основе имеющихся данных, риск инсульта у пациентов с трепетанием предсердий не сильно отличается от такового при ФП [511]. Кроме того, многие пациенты с трепетанием предсердий имеют сопутствующую ФП [512-514]. Таким образом, у пациентов с трепетанием предсердий антикоагулянтная терапия должна применяться также, как у пациентов с ФП. Контроль частоты при ТП достигается теми же лекарственными средствами, как и при ФП, но дозы препаратов как правило требуются более высокие. Флекаинид, пропафенон, дофетилид и внутривенно ибутилид более приемлемы для кардиоверсии трепетания предсердий. Они должны комбинироваться с препаратами для контроля ЧСС, чтобы избежать проведения 1:1 на желудочки. Ибутилид самый эффективный препарат для конверсии трепетания предсердий, но не ФП, в то время как вернакалант является менее эффективным в восстановлении типичного ТП [515,516]. Электрическая кардиоверсия трепетания предсердий может быть выполнена с использованием более низких энергий (50 – 100 Дж), чем при ФП [517,518]. Учащающаяся предсердная электрокардиостимуляция (эндокардиальная или чреспищеводная) часто используется для восстановления синусового ритма, обычно, в специализированных центрах [519,520]. ЧПЭХО и антикоагулянты, перед кардиоверсией или чреспищеводной стимуляцией, используются как при ФП.

Абляция кава-трикуспидального перешейка при истмус-зависимых ТП (по часовой

стрелке или против часовой стрелки) эффективно сохраняет синусовый ритм с эффективностью 90-95% [521]. Эта процедура эффективно снижает рецидивы ФП у отдельных пациентов [522,523] и поможет избежать ненужных госпитализаций [523,524]. Абляция перешейка является относительно безопасным и более эффективным методом, чем антиаритмическая лекарственная терапия и рекомендуется при рецидивирующем течении трепетания предсердий. Катетерная абляция левопредсердной макро-реентри тахикардии является более сложной процедурой, с более низким уровнем эффективности и высоким уровнем послеоперационных рецидивов.

Таблица 38. Рекомендации по профилактике и лечению трепетания предсердий (ТП).

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Для пациентов с трепетанием предсердий рекомендуется антитромботическая терапия с тем же профилем риска, что используется для ФП.	I	B	
Учащающую стимуляцию предсердий при трепетании следует рассматривать как альтернативу электрической кардиоверсии при наличии в лечебном учреждении соответствующей аппаратуры и опыта.	IIa	B	
Абляция кава-трикуспидального перешейка в лечении типичного ТП рекомендуется для пациентов с неэффективной антиаритмической лекарственной терапией или в качестве лечения первой линии, с учетом предпочтений пациента.	I	B	
Если трепетание предсердий было зарегистрировано до абляции ФП, должна быть рассмотрена катетерная абляция кава-трикуспидального перешейка в рамках процедуры абляции ФП.	IIa	C	

8. Участие пациента в лечении, самообразование, самоуправление

8.1 Пациент-ориентированный подход

У самостоятельных и грамотных пациентов лучше придерживаться длительной терапии, и весьма вероятно, что при долгосрочном лечении хронических заболеваний, таких как ФП, эффективность таких пациентов будет лучше, так как они осознают свою ответственность за процесс собственной терапии [102]. Совместное решение при пациент-ориентированном подходе к организации лечения обеспечивает соблюдение принципов терапии и соблюдение прав и возможностей пациента, учет индивидуальных особенностей, предпочтений, потребностей и ценностей больного (см. главу) [101,525,526]. У пациентов, активно участвующих в процессе лечения, как правило, лучшие

результаты, а само взаимодействие можно рассматривать как результат интегрированного обучения пациента.

8.2. Интегрированное обучение пациента

Образование является необходимым условием для осознанного участия пациентов в пациент-ориентированном подходе. Однако, отсутствие понимания у пациентов с ФП, является распространенным явлением, даже у тех, кто получил устную и письменную информацию [25,527,528], указывающее на необходимость дальнейшего структурированного обучения пациентов.

Были разработаны несколько информационных программ для пациента, в основном ориентированные на оральную антикоагулянтную терапию. Эта целевая группа разработала специальное приложение для пациентов с ФП, для поддержки и обучения пациентов. Она включает в себя специализированный подход к обучению пациентов, с упором на основное заболевание, распознавание симптомов, терапия, модифицируемые факторы риска для ФП и меры профилактики [529,530].

8.3. Самостоятельное лечение и совместное принятие решений

Самостоятельное лечение в первую очередь ориентировано на решение сложных задач, таких как соблюдение лечебного режима или изменение в поведении (например, отказ от курения или снижение веса) [531]. Это требует понимания методов и целей лечения [532]. В рамках мультидисциплинарной команды (людей смежных специальностей) можно управлять этим интерактивным процессом обучения, где общение, доверие и взаимное уважение способствуют взаимодействию с пациентом.

Таблица 39. Рекомендации для участия пациентов в лечении, их образовании, самостоятельном лечении

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
С учетом обучения, всем пациентам рекомендуется все формы профилактики и лечения ФП, что и обычным пациентам.	I	D	

Вовлечение пациента в процесс лечения должно быть рассмотрено в рамках индивидуальной программы и учитывать ответственность за изменения в образе жизни пациента.	IIa	B	
Должны быть рассмотрены все этапы совместного принятия решений, чтобы гарантировать аккуратный и тщательный уход, соответствующий потребностям, ценностям и предпочтениям пациента.	IIa	B	

9. Пробелы в уровне доказательности

Есть некоторые направления в терапии ФП, где часть исследований показывает результаты, отличные от результатов нескольких, адекватно проведенных рандомизированных исследований (например, по оральным антикоагулянтам). В других областях (например, контроль ритма, общие принципы терапии ФП и изменения в образе жизни) рекомендации являются хорошо доказанными. Изучение таких разделов, как контроль частоты сердечных сокращений нуждается в новых исследованиях для выработки более четких рекомендаций. В этой главе обсуждаются «серые зоны», требующие дальнейших исследований.

Основные изменения, приводящие к ФП

ФП имеет различные причины у разных пациентов. Необходимы дополнительные исследования основных причин (электрофизиологические механизмы) ФП в разных группах пациентов [533,534]: сопутствующих заболеваний, приводящих к ФП, ответа на терапию при различных патофизиологических механизмах аритмии.

Какую фибрилляцию предсердий следует лечить?

Технологические достижения позволяют проводить скрининг нерегулярного пульса пациента с помощью различных ЭКГ устройств, смартфонов и других технологий. Это может быть очень полезно для обнаружения «асимптомных», недиагностированных эпизодов ФП. Необходимо адекватно провести исследования по оценке диагностической точности таких устройств, оценить их диагностический результат в различных популяциях пациентов, в кратчайший срок поставить диагноз и решить вопрос о необходимости профилактики

инсульта [535].

Эпизоды предсердной тахикардии и необходимость антикоагулянтной терапии

Основная часть пациентов с ФП, получающих ОАК, диагностирована по методике ЭКГ-мониторирования. Технологические достижения позволяют оперативно обнаружить эпизоды частого предсердного ритма у пациентов с имплантированными устройствами и предсердным электродом. Некоторые из этих пациентов могут быть подвержены высокому риску инсульта, но неясно, какова роль антикоагулянтов в их лечении. Контролируемых исследований, оценивающих прием ОАК у пациентов с эпизодами частого предсердного ритма нет.

Риск инсульта в конкретных группах населения

Несколько групп пациентов с ФП нуждаются в дополнительном изучении, чтобы лучше охарактеризовать опасность для них при развитии ФП: вероятность инсульта и других, связанных с аритмией осложнений (например, пациенты с одним из факторов риска инсульта, не европейцы). Изучение отягощающих факторов (например, сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, пол) может объяснить различия в частоте развития ФП и ее осложнений [536].

Антикоагулянтная терапия у пациентов с хронической болезнью почек

Применение НОАК не было испытано у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин, существует очень мало данных о влиянии ОАК на пациентов, находящихся на гемодиализе или других формах заместительной почечной терапии. Необходимы исследования по оценке ОАК у пациентов с тяжелой ХПН, для выбора лучшей терапии у больных с высоким риском развития инсульта и кровотечения.

Окклюзия ушка левого предсердия для профилактики инсульта

Наиболее частым основанием для имплантации устройств окклюзии ушка левого

предсердия (уЛП) в клинической практике является высокий риск кровотечений и, реже, наличие противопоказаний для приема ОАК [537]. К сожалению, окклюдеры ушка левого предсердия не были проверены в этих группах пациентов. Кроме того, окклюдеры ушка левого предсердия не сравнивали с терапией НОАК у пациентов с риском кровотечения или с торакоскопической методикой клипирования уЛП. Существует явная необходимость проведения правильным образом спланированного и мощного исследования, чтобы определить клиническую роль окклюдеров уЛП по сравнению с терапией НОАК у пациентов с относительными или абсолютными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии и/или у тех, кто получил ишемический инсульт на антикоагулянтной терапии.

Антикоагулянты у больных с фибрилляцией предсердий после геморрагического или ишемического инсульта

Описано не менее 2% серьезных кровотечений в год у больных с ФП, получающих антикоагулянтную терапию. Наблюдательные данные свидетельствуют о том, что прием ОАК можно возобновить даже после произошедшего внутримозгового кровоизлияния [538,539]. Необходимо срочно провести контролируемые исследования, оценивающие различные антикоагулянты и профилактику инсульта, выбор лучшей тактики ведения пациентов, которые имели эпизоды кровотечения и которые привели к отказу от ОАК. В некоторых исследованиях (например, Apache-AF [Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intraCerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation][540]) продолжаются, но необходимы более обширные исследования. Аналогично этому, необходимы проспективные данные по профилактике инсульта и риска кровотечений в случае возобновления ОАК у пациентов после инсульта или внутричерепного кровотечения.

Антикоагулянтная терапия и оптимальные сроки для плановой кардиоверсии

На основании ретроспективных данных, предыдущим рекомендациям - безопасным временным окном для кардиоверсии ФП, в качестве "золотого стандарта", может служить интервал ≤ 48 ч. Однако, новые факты демонстрируют, что начинать прием антикоагулянтов перед кардиоверсией пациентов с ФП следует в период до 24 ч или 12 ч,

что обеспечивает еще лучшую профилактику инсультов [259,541-544]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить четкую границу в данной клинической ситуации.

Конкурирующие причины инсульта или транзиторной ишемической атаки у больных с фибрилляцией предсердий

Проспективные исследования продемонстрировали преимущество каротидной эндартерэктомии по сравнению со стентированием у пациентов с тяжелыми симптомными стенозами внутренних сонных артерий [545]. Эндартерэктомия минимизирует потребность в комбинированной терапии ОАК и пероральными антиагрегантами, такой подход имеет преимущество у пациентов с ФП, в связи с риском снижения кровотечения [546]. Однако немногие из этих исследований включали пациентов с ФП. В крупном наблюдательном исследовании, изучающей госпитальную летальность, послеоперационные инсульты и сердечно-сосудистые осложнения, все вышеперечисленные факторы были выше у пациентов с ФП, перенесших стентирование сонных артерий (457/7668; 6.0%) по сравнению с группой эндартерэктомии (4438/51 320; 8.6%; $P < 0.0001$) [547]. Несмотря на корректировку базового риска, это может просто отражать тип пациентов рекомендуемый для каждой процедуры, и необходимы дальнейшие рандомизированные исследования, чтобы выявить оптимальную тактику лечения у пациентов с ФП и каротидным атеросклерозом.

Антикоагулянтная терапия у пациентов с биологическими клапанами сердца (включая транскатетерное протезирование аортального клапана) и специфические формы приобретенных пороков сердца.

Оптимальная антитромботическая терапия в первые месяцы после протезирования биологическими протезами (в том числе после транскатетерного протезирования клапана) не известна. АВК остается основным препаратом в остром послеоперационном периоде; НОАК вероятно обладают такой же эффективностью. У пациентов без ФП, многие центры используют только антиагреганты. На основании субанализа исследования ROCKET-AF, НОАК также эффективны, как и АВК у пациентов с умеренным аортальным стенозом [548], как и в исследовании Loire Valley AF [549]. Дальнейшие исследования необходимы, чтобы

подтвердить эти наблюдения [\[550\]](#). Безопасность и эффективность применения НОАК у больных с ревматическими пороками митрального клапана не были оценены и должны быть впоследствии изучены.

Антикоагулянтная терапия после успешной катетерной аблации

Учитывая поздние сроки рецидивирования ФП после успешной катетерной аблации - Целевая Группа (Task Force) рекомендует продолжать прием ОАК у пациентов с ФП. Тем не менее, данные наблюдений позволяют предположить, что риск инсульта может быть ниже после катетерной аблации ФП по сравнению с пациентами, не проводившими такую операцию. Продолжающееся исследование EAST – AFNET 4 должно показать снижение риска инсульта у пациентов на контроле ритма, с постоянным приемом антикоагулянтов. Кроме того, остается необходимость в контролируемом исследовании, которое бы оценивало, когда можно прекратить прием ОАК после успешной катетерной аблации.

Сравнение препаратов для контроля ЧСС

Хотя контроль ЧСС является очень распространенным методом у пациентов с ФП, надежных данных, сравнивающих различные способы его достижения нет, причем большинство исследований были небольшими и неконтролируемыми, в течение короткого периода времени. Некоторые исследования [такие как RATE-AF (Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation) [\[551\]](#)], изучающие потенциальные эффекты различных препаратов для контроля ЧСС, их характеристики и побочные проявления в определенных группах пациентов, еще продолжаются.

Катетерная аблация персистирующей и длительно-персистирующей форм ФП

Хотя несколько недавних рандомизированных исследований поддерживают использование катетерной и/или хирургической аблации у пациентов с персистирующей и длительно-персистирующей формами ФП [\[552\]](#) существует очевидная потребность в оценке данных этого вмешательства в адекватном, большом и рандомизированном исследовании.

Оптимальная методика при повторной катетерной аблации

Изоляция легочных вен - самая важная составляющая для катетерной аблации ФП. Хотя были опубликованы множество различных дополнительных методов аблации, их ценность сомнительна у больных, перенесших первую процедуру катетерной аблации, в том числе и с персистирующей ФП [368,552]. Понятно, что многие пациенты нуждаются в нескольких процедурах катетерной аблации, поэтому к таким вмешательствам должны быть выработаны специфические протоколы с конкретными целями и задачами. Нужны четкие клинические данные для определения наилучшего подхода у пациентов, которые нуждаются в повторной операции аблации.

Комбинированная терапия для поддержания синусового ритма

Отдаленные результаты показывают, что многие пациенты имеют симптомные рецидивы ФП после успешной катетерной аблации, даже когда она сделана в опытном центре. Эти пациенты часто получают антиаритмические препараты. Удивительно, но существует мало данных оценивающих различных мероприятий по сохранению синусового ритма у пациентов с рецидивом ФП после катетерной аблации. Проведение таких исследований представляется обоснованным и целесообразным.

Может ли контроль ритма сердца у пациентов с ФП улучшать прогноз?

Прогресс в контроле ритма (катетерная аблация, новые антиаритмические препараты) и длительное наблюдение пациентов показывает, что контроль ритма имеет прогностическое преимущество у пациентов с ФП, получающие антикоагулянты. Продолжающиеся исследования, например, CABANA and EAST – AFNET 4 получат первоначальные ответы на эти важные вопросы, но необходимо больше данных, в том числе и от хирургических методов аблации.

Торакоскопическая операция при ФП у пациентов без структурной патологии сердца

Малоинвазивная хирургия, эпикардальная абляция для лечения изолированной ФП дебютировала десять лет назад [553]. С тех пор методика развилась в полностью торакоскопическую [554] и теперь включает «линии» полного «лево-предсердного лабиринта» [416]. Необходимы рандомизированные исследования с использованием «стандартной» процедуры, чтобы четко определить преимущества и риски торакоскопической абляции при ФП, а также для дальнейшего выбора такой терапии Группой специалистов по лечению ФП (ГСФП).

Хирургическая резекция ушка левого предсердия

Резекция ушка левого предсердия выполняется кардиохирургами в течение многих десятилетий, но проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих частоту ишемического инсульта с или без резекции ушка ЛП, в настоящее время не хватает. В настоящее время в исследовании LAAOS (Left Atrial Appendage Occlusion Study) III в рандомизации находятся кардиохирургические больные с ФП после сопутствующей резекции ушка или без нее [555]. Необходимы данные, чтобы подтвердить безопасность и эффективность торакоскопической изоляции, после первичных позитивных результатов [556].

Сопутствующая хирургия фибрилляции предсердий

Необходимы адекватно спланированные, рандомизированные исследования, использующие единый подход для создания «линий повреждения» в предсердиях и выбор источников энергии, чтобы оценить преимущества и риски сопутствующей операции «Лабиринт» у симптомных пациентов с ФП. Вскоре должны быть опубликованы результаты рандомизированных исследований у пациентов после длительного наблюдения с таким типом операций [557]. Такие исследования помогут ГСФП определиться с оптимальной терапией для отдельных пациентов, включая полный список медикаментозных, интервенционных и хирургических вариантов лечения ФП.

Таблица 40. Делать или не делать – выдержки из руководства.

Рекомендации	Класс	Уровень
Общие рекомендации для диагностики и скрининга ФП		
Документированное ЭКГ является обязательным для установления диагноза ФП.	I	B
Рекомендуется постоянный контроль пульса или ЭКГ у пациентов с ФП >65 лет.	I	B
Рекомендуется кратковременная запись ЭКГ с последующим непрерывным мониторингом ЭКГ не менее 72 часов у пациентов с ТИА или ишемическим инсультом, в качестве обследования на ФП.	I	B
Рекомендуется опросить кардиостимуляторы и ИКД на плановой основе для выявления эпизодов частого ритма. Пациенты с эпизодами частого ритма должны пройти дополнительное мониторирование ЭКГ, чтобы до начала терапии документировать пароксизмы ФП.	I	B
Общие рекомендации для лечения ФП		
Для пациентов с адаптированной формой обучения рекомендуется все формы профилактики и лечения ФП, что и обычным пациентом.	I	C
Для всех пациентов с ФП рекомендуется полная оценка сердечно-сосудистого профиля, включая точный сбор анамнеза, тщательное клиническое обследование и оценка сопутствующих заболеваний.	I	C
Рекомендуется использовать в клинической практике и научных исследованиях модифицированную шкалу EHRA для количественной оценки ФП-связанных симптомов.	I	C
Для всех пациентов с ФП рекомендуется трансторакальная эхокардиография в плане обследования и лечения.	I	C
Для всех пациентов с ФП рекомендуется оценка функции почек, анализы креатинина в сыворотке крови или клиренса креатинина для выявления заболеваний почек и для выбора правильной дозировки препаратов, применяемых в терапии ФП.	I	A
Рекомендации по профилактике инсультов у пациентов с ФП		
Для прогнозирования риска инсульта у пациентов с ФП рекомендуется использовать шкалу CHA2DS2-VASc.	I	A
Для профилактики тромбоэмболий у мужчин с ФП, 2 балла или более по шкале CHA2DS2-VASc, рекомендуется пероральная антикоагулянтная терапия.	I	A
Для профилактики тромбоэмболий у женщин с ФП, 3 балла или более по шкале CHA2DS2-VASc, рекомендуется пероральная антикоагулянтная терапия.	I	A
НОАК более предпочтительны у больных с ФП, чем антагонисты витамина К, если нет противопоказаний к приему новых пероральных антикоагулянтов (апиксабан, дабигатран, эдоксабан или ривароксабан).	I	A
Терапия антагонистами витамина К (МНО 2,0–3,0 или выше) рекомендуется для профилактики инсульта у пациентов с ФП и умеренно выраженным и тяжелым митральным стенозом или механическими клапанами сердца.	I	B C
Новые антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, эдоксабан и ривароксабан) не рекомендуется у пациентов с механическими клапанами сердца (уровень доказательности B) или средней и тяжелой степенью митрального стеноза (уровень доказательности C).	III	A
Рекомендуется частый и внимательный лабораторный контроль МНО у пациентов, получающих с антагонисты витамина К, для нахождения пациентов в оптимальном терапевтическом окне.	I	B
Следует избегать комбинации пероральных антикоагулянтов и антиагрегантов у пациентов с ФП, без особых показаний для применения антиагрегантов, в связи с повышением риска кровотечений.	III	B

Не рекомендуется антикоагулянтная или антиагрегантная терапия для профилактики инсульта, у мужчин или женщин с ФП, без дополнительных факторов риска инсульта.	III	A
Антиагрегантная монотерапия не рекомендуется для профилактики инсульта у пациентов с ФП, независимо от факторов риска инсульта.	III	B
Рекомендуется продолжать антикоагулянтную терапию для профилактики инсульта, после хирургической окклюзии ушка ЛП у пациентов риском возникновения ФП.	I	B
Не рекомендуется генетическое тестирование до начала приема антагонистов витамина К.	III	B
Рекомендуется прерывание терапии пероральными антикоагулянтами у пациентов ФП и тяжелым активным кровотечением, пока источник не будет устранен.	I	C
Во время беременности и у женщин, планирующих беременность, следует избегать приема НОАК.	III	C
Для пациентов с трепетанием предсердий рекомендуется антитромботическая терапия с тем же профилем риска, что используется для ФП.	I	B
Абляция каватрикуспидального перешейка в лечении типичного ТП рекомендуется для пациентов с неэффективностью антиаритмической лекарственной терапии или в качестве первой линии, с учетом предпочтений пациента.	I	B
Рекомендуется пожизненная антикоагулянтная терапия для профилактики инсульта при у пациентов с гипертрофической кардиомиопатии, имеющих ФП.	I	B
Не рекомендуется назначение прямых антикоагулянтов - гепарина или низкомолекулярных гепаринов у пациентов с ФП, сразу после ишемического инсульта.	III	A
Не рекомендуется системный тромболитизис, с помощью рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, если МНО выше 1.7 (или у пациентов на приеме дабигатрана, если активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) находится вне нормального диапазона).	III	C
После ТИА или инсульта, комбинированная ОАК и антиагрегантная терапия не рекомендуется.	III	B
Рекомендации для поддержания ЧСС (контроль частоты)		
Бета-блокаторы, дигоксин, дилтиазем или верапамил рекомендуются для контроля ЧСС при ФП у пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 40\%$.	I	A
Бета-адреноблокаторы и/или дигоксин рекомендуется для контроля ЧСС при ФП у пациентов с ФВ ЛЖ $< 40\%$.	I	B
У пациентов с постоянной формой ФП (т. е. там, где не планируется восстановление синусового ритма), антиаритмические препараты не должны постоянно использоваться для контроля ЧСС.	III	B
Рекомендации для поддержания синусового ритма (ритм-контроль)		
Ритм-контроль терапия лучше у пациентов с симптомной ФП.	I	B
Кардиоверсия ФП (электрическая или фармакологическая) рекомендуется у симптоматических пациентов с персистирующей или длительно-персистирующей формой ФП, как часть ритм-контроль терапии.	I	B
У пациентов без ишемической или структурной патологии сердца в анамнезе, для фармакологической кардиоверсии впервые возникшей ФП, рекомендуется флекаинид, пропафенон или вернакалант.	I	A

У больных с ишемической и/или структурной патологией сердца, для кардиоверсии ФП рекомендуется амиодарон.	I	A
Для кардиоверсии ФП/трепетания предсердий рекомендуется эффективная антикоагуляция как минимум за 3 недели до кардиоверсии.	I	B
Для исключения сердечного тромба рекомендуется чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭХО), как альтернатива оральных антикоагулянтов, при планировании ранней кардиоверсии.	I	B
При выборе антиаритмического препарата следует провести тщательную оценку сопутствующих заболеваний, сердечно-сосудистого риска, потенциальных проаритмических эффектов и токсических внесердечных эффектов, а также предпочтений пациента и тяжести его симптоматики.	I	A
У пациентов с нормальной функцией левого желудочка и без патологической гипертрофии левого желудочка, для профилактики рецидивирующей симптомной ФП, рекомендуются дронедазон, флекаинид, пропафенон или соталол.	I	A
Только у пациентов со стабильной ИБС и без сердечной недостаточности, для профилактики рецидивирующей симптомной ФП, рекомендуется прием дронедазона.	I	A
У пациентов с сердечной недостаточностью, для профилактики рецидивирующей симптомной ФП, рекомендуется прием амиодарона.	I	B
Антиаритмическая лекарственная терапия не рекомендуется у пациентов с удлинением интервала QT (> 0.5 сек), со значимой дисфункцией синусового или атриовентрикулярного узла, и не имеют имплантированного кардиостимулятора.	III	C
Катетерная абляция симптомной пароксизмальной ФП рекомендуется для улучшения симптомов ФП у пациентов, которые имеют симптомные рецидивы ФП на фоне приема антиаритмической лекарственной терапии (амиодарон, дронедазон, флекаинид, пропафенон, соталол), а также предпочитают поддержание синусового ритма, и если она выполняется электрофизиологом, который получил соответствующую подготовку и выполняющего данную процедуру в опытном центре.	I	A
Ингибиторы АПФ или БРА не рекомендуется для вторичной профилактики ФП у пациентов с небольшими проявлениями или без основного заболевания сердца.	III	B
Умеренная регулярная физическая активность рекомендуется для предотвращения ФП, в то время как спортсменам нужно разъяснить, что длительное интенсивное участие в спортивных соревнованиях может способствовать ФП.	I	A

11. Краткое руководство для ведения больных с фибрилляцией предсердий

(1) Обязательное ЭКГ исследование в популяции пациентов с риском ФП, особенно перенесших инсульт и пожилых людей.

(2) Иметь документированный эпизод ФП на ЭКГ до начала лечения.

(3) Оценивать всех пациентов с ФП по клиническим данным, ЭКГ и ЭХОКГ - это базовые исследования, для выявления сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертония, сердечная недостаточность, пороки сердца и другие.

(4) Обеспечить пациентов с ФП четкой информацией и подготовить их к возможному лечению.

(5) Предложить изменения в образе жизни для всех пациентов с ФП, чтобы сделать их лечение более эффективным.

(6) Адекватно лечить базовые сердечно-сосудистые заболевания, например, пластика или протезирование клапанов при ФП у пациентов со значительными клапанными пороками сердца, лечение сердечной недостаточности и артериальной гипертензии.

(7) Использование оральных антикоагулянтов у всех пациентов с ФП, кроме пациентов с низким риском инсульта на основании шкалы CHA2DS2-VASc или при наличии реальных противопоказаний к приему антикоагулянтной терапии.

(8) Антикоагулянтная терапия у пациентов с ТП такая же, как и при ФП. Предлагать аблацию перешейка у симптоматичных пациентов с ТП.

(9) Снизить факторы риска кровотечения у всех пациентов с ФП, принимающих оральные антикоагулянты, например, при лечении гипертонии, уменьшая продолжительность и интенсивность сопутствующей антитромбоцитарной и НПВС терапии, лечение анемии и устранение причин кровопотери, поддержания стабильных значений МНО у пациентов, получающих АВК и снизить потребление алкоголя.

(10) Проверять частоту желудочковых сокращений у всех пациентов с ФП и использовать лекарственные средства для контроля частоты с постепенным снижением ЧСС.

(11) Оценивать симптомы ФП у всех пациентов с ФП с помощью модифицированной шкалы симптомов EHRA. Всякий раз, когда пациенты имеют симптомную ФП, лечение должно быть направлено на улучшение симптомов при контроле ЧСС (контроль частоты), либо дальнейший выбор антиаритмических препаратов, кардиоверсии, катетерной или хирургической аблации (при контроле ритма).

(12) Выбор антиаритмических препаратов зависит от профиля их безопасности и

рассмотреть вопрос о катетерной или хирургической аблации, когда антиаритмические препараты неэффективны.

(13) Не предлагать рутинного генетического тестирования для пациентов с ФП, если нет подозрения на наследственное сердечное заболевание.

(14) Не использовать антитромбоцитарную терапию для профилактики инсульта при ФП.

(15) Не навсегда прекращать оральные антикоагулянты при ФП у пациентов с высоким риском инсульта, если такое решение будет принято группой специалистов по терапии ФП.

(16) Не используйте терапию контроля ритма у бессимптомных пациентов с ФП, а также у пациентов с постоянной формой ФП.

(17) Не выполнять кардиоверсию или аблацию без антикоагулянтов, за исключением случаев, если предсердный тромбоз был исключен методом чреспищеводной эхокардиографии.

Список литературы.

1. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31: 2369-2429
2. Сулимов В.А., Голицин В.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ. Москва, 2013.
3. P.Kirchhof, S.Benussi, Dipak Kotecha et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European heart journal, 2016.
4. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/ Paisley study. Heart 2001; 86: 516–521.
5. 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; 285: 2370–2375.
6. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J., et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J 2007; 28: 2803–2817.
7. Lip G.Y., Golding D.J., Nazir M., et al. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. Br J Gen Pract 1997; 47: 285–289.
8. Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J., et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation 2006; 114: 119–125.
9. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A., et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J 2006; 27: 949–953.

10. Naccarelli G.V., Varker H., Lin J., Schulman K.L. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1534–1539.
11. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042–1046.
12. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946–952.
13. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359–364.
14. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term casecontrol study. *Eur Heart J* 2013; 34: 1061–1067.
15. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384: 2235–2243.
16. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.
17. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476–484.
18. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014; 45: 520–526.
19. Henriksson KM, Farahmand B, Asberg S, Edvardsson N, Terent A. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke* 2012; 7: 276–281.
20. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Kohrmann M, Wachter R, Rosin L, Kirchhof P. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke* 2013; 44: 3357–3364.
21. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997; 28: 316–321.
22. Knecht S, Oelschlaeger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008; 29: 2125–2132.
23. Ball J, Carrington MJ, Stewart S, SAFETY investigators. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart* 2013; 99: 542–547.
24. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, Yusuf S. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ* 2012; 184: E329–336.
25. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006; 119: 448.e1–19.
26. von Eisenhart Rothe A, Hutt F, Baumert J, Breithardt G, Goette A, Kirchhof P, Ladwig KH. Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a longitudinal analysis—data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1354–1362.
27. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, Mahaffey KW, Gersh BJ, Hylek E, Naccarelli G, Go AS, Reiffel J, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2014; 167: 735–742.e2.
28. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, Rosin L, Kirch W, Wegscheider K, Meinertz T. Management of patients with atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry. *Clin Cardiol* 2014; 37: 277–284.
29. Nieuwlaet R., Capucci A., Camm A.J., et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2422–2434.
30. Nabauer M., Gerth A., Limbourg T., et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11: 423–434.

31. Sanchez P.L., Fernandez-Aviles F. Structural heart disease: a new chapter in cardiovascular disease. ESC Monographic issue: Structural Heart Disease. Ed. Ruiz C.E. *eur Heart j* 2010; 12 (suppl. E): e1.
32. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G., et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807–1816.
33. Goette A., Bukowska A., Dobrev D., et al. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J* 2009; 30: 1411–1420.
34. Fox C.S., Parise H., D'Agostino R.B. Sr, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004; 291: 2851–2855.
35. Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C., et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'Research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009; 30: p2969–2977c.
36. Nikulina S.Yu., Shulman V.A., Shesternaya P.a., et al. Association of ADRB1 gene polymorphism with atrial fibrillation. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 2010; 14: 249–253.
37. Hodgson-Zingman D.M., Karst M.L., Zingman L.V., et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008; 359: 158–165.
38. Olson T.M., Michels V.V., Ballew J.D., et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005; 293: 447–454.
39. Chen Y.H., Xu S.J., Bendahhou S., et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003; 299: 251–254.
40. Gudbjartsson D.F., Holm H., Gretarsdottir S., et al. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet* 2009; 41: 876–878.
41. Kirchhof P., Sipido KR, Cowie MR, et al. ESC CRT R&D and European Affairs Work Shop on Personalized Medicine. The continuum of personalized cardiovascular medicine: a position paper of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2014;35: 3250–3257.
42. Kirchhof P, Breithardt G, Aliot E, et al. Personalized management of atrial fibrillation: Proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2013; 15: 1540–1556.
43. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. Heart Rhythm Society, European Heart Rhythm Association. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2011; 13: 1077–1109.
44. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation—a translational appraisal. *Physiol Rev* 2010
45. Daoud E.G., Bogun F., Goyal R., et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996; 94: 1600–1606
46. Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C., et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659–666.
47. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1385–1394.
48. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005; 112:307–313.
49. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009; 30: 2969–2977c.
50. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GY. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol* 2015; 191: 172–177.

51. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J, CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370: 2478–2486.
52. Rizos T, Guntner J, Jenetzky E, Marquardt L, Reichardt C, Becker R, Reinhardt R, Hepp T, Kirchhof P, Aleynichenko E, Ringleb P, Hacke W, Veltkamp R. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke* 2012;43: 2689–2694.
53. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Cote R, Sharma M, Blakely JA, Shuaib A, Hachinski V, Coutts SB, Sahlas DJ, Teal P, Yip S, Spence JD, Buck B, Verreault S, Casaubon LK, Penn A, Selchen D, Jin A, Howse D, Mehdiratta M, Boyle K, Aviv R, Kapral MK, Mamdani M, EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014; 370: 2467–2477.
54. Friberg L, Engdahl J, Frykman V, Svennberg E, Levin LA, Rosenqvist M. Population screening of 75- and 76-year-old men and women for silent atrial fibrillation (STROKESTOP). *Europace* 2013; 15: 135–140.
55. Kirchhof P., Lip G.Y., Van Gelder I.C., et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Europace* 2012; 14:8–27.
56. Healey J.S., Connolly S.J., Gold M.R., et al.; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012; 366: 120–129.
57. Binici Z., Intzilakis T., Nielsen O.W., et al. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 2010; 121: 1904–1911.
58. Fitzmaurice D.A., Hobbs F.D., Jowett S., et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 335: 383.
59. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Raftery J, Davies M, Lip G. A randomised controlled trial and costeffectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess* 2005;9: III-IV, IX-X, 1–74.
60. Jabaudon D., Sztajzel J., Sievert K., et al. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004; 35: 1647–1651.
61. Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Iles R, Lip GY, Davies MK. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace* 2012; 14: 1553–1559.
62. Hindricks G., Pokushalov E., Urban L., et al. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation—results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 141–147.
63. Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation* 2013; 127: 930–937.
64. Kaleschke G, Hoffmann B, Drewitz I, Steinbeck G, Naebauer M, Goette A, Breithardt G, Kirchhof P. Prospective, multicentre validation of a simple, patientoperated electrocardiographic system for the detection of arrhythmias and electrocardiographic changes. *Europace* 2009; 11: 1362–1368.
65. Tieleman RG, Plantinga Y, Rinkes D, Bartels GL, Pasma JL, Cator R, Hofman C, Houben RP. Validation and clinical use of a novel diagnostic device for screening of atrial fibrillation. *Europace* 2014; 16: 1291–1295.
66. Barrett PM, Komatireddy R, Haaser S, Topol S, Sheard J, Encinas J, Fought AJ, Topol EJ. Comparison of 24-hour Holter monitoring with 14-day novel adhesive patch electrocardiographic monitoring. *Am J Med* 2014; 127:95.e11–97.
67. Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, Krass I, McLachlan AJ, Redfern J, Bennett AA, Briffa T, Bauman A, Martinez C, Wallenhorst C, Lau JK, Brieger DB, Sy RW, Freedman SB. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. *Thromb Haemost* 2014; 111: 1167–1176.
68. Quinn FR, Gladstone D. Screening for undiagnosed atrial fibrillation in the community. *Curr Opin Cardiol* 2014; 29: 28–35.

69. Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG, Ezekowitz MD, Hilker C, Koehler J, Ziegler PD. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: a subgroup analysis of TRENDS. *Heart Rhythm* 2011; 8: 1416–1423.
70. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruiz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 377–387.
71. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, Passman RS, Sanna T, Bernstein RA, Diener HC, Di Lazzaro V, Rymer MM, Hogge L, Rogers TB, Ziegler PD, Assar MD. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from CRYSTAL AF. *Neurology* 2016; 86: 261–269.
72. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE III. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
73. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ, Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13: 429–438.
74. Bun SS, Latcu DG, Marchlinski F, Saoudi N. Atrial flutter: more than just one of a kind. *Eur Heart J* 2015; 36: 2356–2363.
75. Granada J, UribeW, Chyou PH, Maassen K, Vierkant R, Smith PN, Hayes J, Eaker E, Vidaillet H. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2242–2246.
76. Halligan SC, Gersh BJ, Brown RD Jr, Rosales AG, Munger TM, Shen WK, Hammill SC, Friedman PA. The natural history of lone atrial flutter. *Ann Intern Med* 2004; 140: 265–268.
77. Senoo K, Lip GY, Lane DA, Buller HR, Kotecha D. Residual risk of stroke and death in anticoagulated patients according to the type of atrial fibrillation: AMADEUS Trial. *Stroke* 2015; 46: 2523–2528.
78. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, Healey JS, Hart RG, Alings M, Avezum A, Diaz R, Hohnloser SH, Lewis BS, Shestakovska O, Wang J, Connolly SJ. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirintreated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J* 2015; 36: 281–287a.
79. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, Lane DA, Lallemand B, Lip GY, Fauchier L. Pattern of atrial fibrillation and risk of outcomes: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2682–2687.
80. Lee G, Sanders P, Kalman JM. Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art. *Lancet* 2012;380:1509–1519.
81. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, Nattel S, Schotten U, Rienstra M. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1715–1723.
82. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 2014; 114: 1453–1468.
83. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, Camm J, Akhtar M, Luderitz B. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigationaltherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1303–1309.
84. Sears SF, Serber ER, Alvarez LG, Schwartzman DS, Hoyt RH, Ujhelyi MR. Understanding atrial symptom reports: objective versus subjective predictors. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 801–807.
85. Peinado R, Arribas F, Ormaetxe JM, Badia X. Variation in quality of life with type of atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 1402–1409.
86. Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, Krapf L, Lewalter T, Merioua I, Murin J, Naditch-Brule L, Ponikowski P, Rosenqvist M, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Brette S, Neill JO, RealiseAF investigators. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart* 2012;98: 195–201.
87. Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH, Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) Study investigators. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1430–1436.
88. Pepine CJ. Effects of pharmacologic therapy on health-related quality of life in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review of randomized and nonrandomized trials. *Clin Med Insights Cardiol* 2013; 7:1–20.

89. Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, Kingma JH, Crijns HJ, Van Gelder IC, RACE Study Group. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 241–247.
90. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, Kanagaratnam L, Heddle W, Leitch J, Perks A, Ferguson L, Bulsara M. The Australian intervention randomized control of rate in atrial fibrillation trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1697–1702.
91. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, McDonagh TA, Underwood SR, Markides V, Wong T. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1894–1903.
92. Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, Magnani JW, Fontes JD, Sinner MF, Van Gelder IC, Ellinor PT, Benjamin EJ. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities. *Circulation* 2012;125: 2933–2943.
93. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Piori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 2803–2817.
94. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014; 16:6–14.
95. Lip GY, Laroche C, Popescu MI, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Dan GA, Kalarus Z, Crijns HJ, Oliveira MM, Tavazzi L, Maggioni AP, Boriani G. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry. *Europace* 2015; 17: 1777–1786.
96. Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, Vrijhoef HJ, Prins MH, Pisters R, Pison LA, Blaauw Y, Tieleman RG. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2692–2699.
97. Hendriks J, Tomini F, van Asselt T, Crijns H, Vrijhoef H. Cost-effectiveness of a specialized atrial fibrillation clinic vs. usual care in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 1128–1135.
98. Tran HN, Tafreshi J, Hernandez EA, Pai SM, Torres VI, Pai RG. A multidisciplinary atrial fibrillation clinic. *Curr Cardiol Rev* 2013; 9: 55–62.
99. Conti A, Canuti E, Mariannini Y, Viviani G, Poggioni C, Boni V, Pini R, Vanni S, Padeletti L, Gensini GF. Clinical management of atrial fibrillation: early interventions, observation, and structured follow-up reduce hospitalizations. *Am J Emerg Med* 2012; 30: 1962–1969.
100. Carter L, Gardner M, Magee K, Fearon A, Morgulis I, Doucette S, Sapp JL, Gray C, Abdelwahab A, Parkash R. An Integrated Management Approach to Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002950.
101. Wagner EH, Austin BT, Von Korff M. Organizing care for patients with chronic illness. *Milbank Q* 1996; 74: 511–544.
102. Nuno R, Coleman K, Bengoa R, Sauto R. Integrated care for chronic conditions: the contribution of the ICC Framework. *Health Policy* 2012; 105: 55–64.
103. Bartel T, Erbel R, Acute Trial Investigators. Transoesophageal echocardiography for immediate and safe cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22: 2041–2044.
104. Hughes M., Lip G.Y. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99: 295–304.
105. Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69: 546–554.
106. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the

- Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388–2442.
107. Schmitt J., Duray G., Gersh B.J., Hohnloser S.H. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009; 30: 1038–1045.
 108. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. *JAMA* 1998; 279: 1273–1277.
 109. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864–2870.
 110. van Walraven C, Hart RG, Wells GA, Petersen P, Koudstaal PJ, Gullov AL, Hellemons BS, Koefed BG, Laupacis A. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003; 163: 936–943.
 111. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasani RS, Wolf PA, D'Agostino RB, Larson MG, Kannel WB, Benjamin EJ. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003; 290: 1049–1056.
 112. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137:263–272.
 113. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857–867.
 114. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383: 955–962.
 115. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, Darabantiu D, Crijns HJ, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP, Boriani G. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J* 2014; 35: 3365–3376.
 116. Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Lewalter T, Goette A, Wegscheider K, Treszl A, Meinertz T, Oeff M, Ravens U, Breithardt G, Steinbeck G. Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. *Thromb Haemost* 2011; 105: 1010–1023.
 117. Lip GY, Al-Khatib SM, Cosio FG, Banerjee A, Savelieva I, Ruskin J, Blendea D, Nattel S, De Bono J, Conroy JM, Hess PL, Guasch E, Halperin JL, Kirchhof P, MD GC, Camm AJ. Contemporary management of atrial fibrillation: what can clinical registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches? *J Am Heart Assoc* 2014; 3:e001179.
 118. Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 495–504.
 119. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 342:d124.
 120. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 635–642.
 121. Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1385–1394.
 122. Fauchier L, Lecoq C, Clementy N, Bernard A, Angoulvant D, Ivanov F, Babuty D, Lip GY. Oral Anticoagulation and the Risk of Stroke or Death in Patients With Atrial Fibrillation and One Additional Stroke Risk Factor: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2016; 149: 960–968.

123. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G, Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2016; 47:1364–1367.
124. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH, Reilly PA, Vinereanu D, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. *Circulation* 2012; 125: 1605–1616.
125. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Christersson C, Ezekowitz J, Gersh BJ, Hanna M, Hohnloser S, Horowitz J, Huber K, Hylek EM, Lopes RD, McMurray JJ, Granger CB. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2274–2284.
126. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Oldgren J, Siegbahn A, Stewart RA, White HD, Granger CB, Wallentin L, ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016; 37:1582–1590.
127. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151:713–719.
128. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138:1093–1100.
129. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:395–401.
130. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33:1500–1510.
131. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L, ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016; 387:2302–2311.
132. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Metaanalysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
133. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
134. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817.
135. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
136. van Walraven C., Hart R.G., Connolly S., et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2009; 40: 1410–1416.
137. Diener H.C., Connolly S., Ezekowitz M.D., et al. Efficacy and Safety of Dabigatran compared with Warfarin Dabigatran in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1157–1163.
138. Huisman M.V., Lip G., Diener H.-C., et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012; 107: Doi:10.1160/TH11-10- 0718.
139. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, Deenadayalu N, Jarolim P, Betcher J, Shi M, Brown K, Patel I, Mercuri M, Antman EM. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015; 385:2288–2295.

140. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al., for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
141. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ, RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376:975-983.
142. Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Harrell FE, Singer DE, Becker RC, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc* 2014; 3:e000521.
143. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367:625-635.
144. Albertsen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, Graungaard T, Larsen TB, Lip GY. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013; 44:1329-1336.
145. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2014;36:297-306.
146. Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Packer DL, Noseworthy PA. Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2016; 117:69-75.
147. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:3816-3822.
148. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, Kerr PG, Young EW, Robinson BM. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010; 77:1098-1106.
149. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2223-2233.
150. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2662-2668.
151. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, Hansen ML, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2471-2482.
152. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991; 84:527-539.
153. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, Raunso J, Tolstrup JS, Hansen PR, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 106:739-749.
154. Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace* 2014; 16:631-638.
155. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367:1903-1912.
156. Bajaj NS, Parashar A, Agarwal S, Sodhi N, Poddar KL, Garg A, Tuzcu EM, Kapadia SR. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7:296-304.
157. Lewalter T, Kanagaratnam P, Schmidt B, Rosenqvist M, Nielsen-Kudsk JE, Ibrahim R, Albers BA, Camm AJ. Ischaemic stroke prevention in patients with atrial fibrillation and high bleeding risk: opportunities and challenges for percutaneous left atrial appendage occlusion. *Europace* 2014; 16:626-630.

158. Meier B, Blaauw Y, Khattab AA, Lewalter T, Sievert H, Tondo C, Glikson M. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace* 2014; 16:1397–1416.
159. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:1–12.
160. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised noninferiority trial. *Lancet* 2009; 374:534–542.
161. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation* 2013; 127:720–729.
162. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Whisenant B, Kar S, Swarup V, Gordon N, Holmes D, PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312:1988–1998.
163. Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, Valderrabano M, Reddy VY. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:2614–2623.
164. Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, Sick P, Sievert H. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2551–2556.
165. Santoro G, Meucci F, Stolcova M, Rezzaghi M, Mori F, Palmieri C, Paradossi U, Pastormerlo LE, Rosso G, Berti S. Percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with non-valvular atrial fibrillation: implantation and up to four years follow-up of the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention* 2016; 11:1188–1194.
166. Park J.W., Bethencourt A., Sievert H., et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 77: 700–706.
167. Klein A.L., Grimm R.A., Murray R.D. et al.; Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411–1420.
168. Cox J.L. Cardiac surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15: 250–262.
169. Budera P, Straka Z, Osmanic P, Vanek T, Jelinek S, Hlavicka J, Fojt R, Cervinka P, Hulman M, Smid M, Maly M, Widimsky P. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J* 2012; 33:2644–2652.
170. Healey JS, Crystal E, Lamy A, Teoh K, Semelhago L, Hohnloser SH, Cybulsky I, Abouzahr L, Sawchuck C, Carroll S, Morillo C, Kleine P, Chu V, Lonn E, Connolly SJ. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J* 2005; 150:288–293.
171. Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47:847–854.
172. Whitlock RP, Vincent J, Blackall MH, Hirsh J, Fremes S, Novick R, Devereaux PJ, Teoh K, Lamy A, Connolly SJ, Yusuf S, Carrier M, Healey JS. Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II). *Can J Cardiol* 2013; 29:1443–1447.
173. Diener HC, Stanford S, Abdul-Rahim A, Christensen L, Hougaard KD, Bakhai A, Veltkamp R, Worthmann H. Anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and intracranial hemorrhage. *Expert Rev Neurother* 2014; 14:1019–1028.
174. Hankey GJ, Norrving B, Hacke W, Steiner T. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke* 2014; 9:627–632.

175. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, Selim MH, Farrokhyar F, Spears J, Kulkarni AV, Singh S, Alqahtani A, Rochwerf B, Alshahrani M, Murty NK, Alhazzani A, Yarascavitch B, Reddy K, Zaidat OO, Almenawer SA. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 2015;314: 1832–1843.
176. Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace* 2013; 15:787–797.
177. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34:2159–2219.
178. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houstoun M, MaCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015; 131:157–164.
179. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123:2363–2372.
180. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, White HD, Paolini JF, Nessel CC, Berkowitz SD, Mahaffey KW, Patel MR, Sherwood MW, Becker RC, Halperin JL, Hacke W, Singer DE, Hankey GJ, Breithardt G, Fox KA, Califf RM, ROCKETAF Investigators. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKETAF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:891–900.
181. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzylo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093–2104.
182. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerales M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981–992.
183. Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquio L. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: a single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009; 7:159–166.
184. van Schie RM, Wadelius MI, Kamali F, Daly AK, Manolopoulos VG, de Boer A, Barallon R, Verhoef TI, Kirchheiner J, Haschke-Becher E, Briz M, Rosendaal FR, Redekop WK, Pirmohamed M, Maitland van der Zee AH. Genotype-guided dosing of coumarin derivatives: the European pharmacogenetics of anticoagulant therapy (EU-PACT) trial design. *Pharmacogenomics* 2009; 10:1687–1695.
185. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, Limdi NA, Page D, Roden DM, Wagner MJ, Caldwell MD, Johnson JA. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009; 360:753–764.
186. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Frye-Anderson A, Kim RB, Roden DM, Stein CM. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008; 358:999–1008.
187. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL, BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373:823–833.
188. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004; 57:1132–1139.
189. Parry-Jones AR, Di Napoli M, Goldstein JN, et al. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2015;78: 54–62.

190. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015;373: 2413–2424.
191. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35:1736–1745.
192. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127: 634–640.
193. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, Akl EA, Lansberg MG, Guyatt GH, Spencer FA, American College of Chest Physicians. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e637S–668S.
194. Rubboli A, Faxon DP, Juhani Airaksinen KE, Schlitt A, Marin F, Bhatt DL, Lip GYH. The optimal management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. The 10th Anniversary Overview. *Thromb Haemost* 2014;112: 1080–1087.
195. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, Hricak V, Barnathan ES, Bordes P, Witkowski A, Markov V, Oppenheimer L, Gibson CM, ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374:29–38.
196. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, Kastrati A. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2060–2066.
197. Jackson LR II, Ju C, Zettler M, Messenger JC, Cohen DJ, Stone GW, Baker BA, Effron M, Peterson ED, Wang TY. Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Receiving an Oral Anticoagulant and Dual Antiplatelet Therapy: A Comparison of Clopidogrel Versus Prasugrel From the TRANSLATE-ACS Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8: 1880–1889.
198. Fox C.S., Parise H., D’Agostino R.B. Sr, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004; 291: 2851–2855.
199. Gulamhusein S., Ko P., Carruthers S.G., Klein G.J. Acceleration of the ventricular response during atrial fibrillation in the Wolff–Parkinson–White syndrome after verapamil. *Circulation* 1982; 65: 348–354.
200. Fetsch T., Bauer P., Engberding R., et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1385–1394.
201. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–1833.
202. Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A., et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834–1840.
203. Roy D., Talajic M., Nattel S., et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667–2677.
204. Dorian P., Guerra P.G., Kerr C.R., et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 218–224.
205. Hsu L.F., Jais P., Sanders P., et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2373–2383.
206. Khan M.N., Jais P., Cummings J., et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359: 1778–1785.
207. Van Gelder I.C., Groenveld H.F., Crijns H.J., et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362: 1363–1373.
208. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336:525–533.

209. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF Jr, Gheorghiade M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006; 114:397–403.
210. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, Xu X, Ullal AJ, Than CT, Schmitt S, Holmes TH, Frayne SM, Phibbs CS, Yang F, Hoang DD, Ho PM, Heidenreich PA. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:660–668.
211. Hallberg P, Lindback J, Lindahl B, Stenestrand U, Melhus H. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63:959–971.
212. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, Ziada K, Bailey AL, Zegar MM, Shah J, Morales G, Macaulay T, Sorrell VL, Campbell CL, Gurley J, Anaya P, Nasr H, Bai R, Di Biase L, Booth DC, Jondeau G, Natale A, Roy D, Smyth S, Moliterno DJ, Elayi CS. Increased mortality among patients taking digoxin—analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2013; 34:1481–1488.
213. Gheorghiade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, Cleland JG, Butler J, Epstein AE, Patel K, Aban IB, Aronow WS, Anker SD, Ahmed A. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 1489–1497.
214. Flory JH, Ky B, Haynes K, S MB, Munson J, Rowan C, Strom BL, Hennessy S. Observational cohort study of the safety of digoxin use in women with heart failure. *BMJ Open* 2012; 2: e000888.
215. Andrey JL, Romero S, Garcia-Egido A, Escobar MA, Corzo R, Garcia-Dominguez G, Lechuga V, Gomez F. Mortality and morbidity of heart failure treated with digoxin. A propensity-matched study. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 1250–1258.
216. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, Thomas LE, Marzec LN, Pokorney SD, Gersh BJ, Go AS, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Chang P, Peterson ED, Piccini JP, ORBIT-AF Investigators. Digoxin Use and Subsequent Outcomes Among Patients in a Contemporary Atrial Fibrillation Cohort. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:2691–2698.
217. Singh B.N., Connolly S.J., Crijns H.J., et al. Dronedronone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987–999.
218. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1944–1951.
219. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J* 2009; 85:303–312.
220. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:304–310.
221. Koh KK, Kwon KS, Park HB, Baik SH, Park SJ, Lee KH, Kim EJ, Kim SH, Cho SK, Kim SS. Efficacy and safety of digoxin alone and in combination with low-dose diltiazem or betaxolol to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995; 75:88–90.
222. Lewis RV, McMurray J, McDevitt DG. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalised patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13:1–6.
223. Tsuneda T, Yamashita T, Fukunami M, Kumagai K, Niwano S, Okumura K, Inoue H. Rate control and quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: the Quality of Life and Atrial Fibrillation (QOLAF) Study. *Circ J* 2006; 70:965–970.
224. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics or maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5:CD005049.
225. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:913–920.
226. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667–2677.

227. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH. Dronedronarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357:987–999.
228. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, Ravens U, Samol A, Steinbeck G, Treszl A, Wegscheider K, Breithardt G. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet* 2012; 380:238–246.
229. Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F, Bunch TJ, Schilling RJ, Hunter RJ, Pappone C, Neumann T, Noelker G, Fiala M, Bertaglia E, Frontera A, Duncan E, Nalliah C, Jais P, Weerasooriya R, Kalman JM, Gaita F. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7:1011–1018.
230. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012; 367:1587–1595.
231. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA, ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:333–340.
232. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, Laroche C, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse GH, Perez-Villacastin J, Riahi S, Taborsky M, Theodorakis G, Trines SA, Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2014;35: 1466–1478.
233. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedronarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360:668–678.
234. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, Lopes RD, Povsic TJ, Raju SS, Shah B, Kosinski AS, McBroom AJ, Sanders GD. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014; 160:760–773.
235. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *PACE* 2013; 36:122–133.
236. de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, Opolski G, Spinler SA. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165: 258–262.
237. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825–1833.
238. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ, Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1834–1840.
239. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, Achremczyk P, Investigators of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation Study. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004; 126:476–486.
240. Kong MH, Shaw LK, O'Connor C, Califf RM, Blazing MA, Al-Khatib SM. Is rhythmcontrol superior to rate-control in patients with atrial fibrillation and diastolic heart failure? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2010; 15:209–217.
241. Kotecha D, Kirchhof P. Rate and rhythm control have comparable effects on mortality and stroke in atrial fibrillation but better data are needed. *Evid Based Med* 2014; 19:222–223.
242. Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Kuck KH, Vardas P, Wegscheider K. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J* 2013; 166:442–448.
243. ClinicalTrials.gov. Catheter Ablation vs Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial (CABANA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00911508> (5 May 2016).

244. Сулимов В. А., Гиляров. М. Ю. Применение нового отечественного антиаритмического препарата III класса нибентана для устранения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал 2002; № 6: 49-55.
245. Брегвадзе И.Н., Майков Е.Б., Бильдинов О.А. и др. Эффективность и безопасность нибентана при медикаментозной кардиоверсии у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий: роль ограничения доз препарата и применения магния сульфата. Кардиология 2007; 3: 48-55.
246. Шубик Ю.В., Медведев М.М., Ривин А.Е. Нибентан: препарат для фармакологической кардиоверсии при персистирующей форме фибрилляции предсердий. Кардиология 2005; №2: 19-24.
247. Попов С.В., Аубакирова Г.А., Антонченко И.В. и др. Эффективность антиаритмического препарата III класса нибентана у больных с фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии 2003; 31: 10-14.
248. Halpern S.W., Ellroot G., Singh B.N., Mandel W.J. Efficacy of intravenous procainamid infusion in converting atrial fibrillation to sinus rhythm. Relation to left atrium size. Brit Heart J 1980; 44: 589-595.
249. Fenster P.E., Comess K.A., Marsh A., et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm by acute intravenous procainamide infusion. Am Heart J 1983; 106: 501-504.
250. Kochiadakis G.E., Igoumenidis N.E., Solomou M.C., et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm using acute intravenous procainamide infusion. Cardiovasc Drugs Ther 1998; 12: 75-81.
251. Stiell I.G., Clement C.M., Symington C., et al. Emergency department use of intravenous procainamide for patients with acute atrial fibrillation or flutter. Acad Emerg Med 2007; 14: 1158-1164.
252. Alboni P., Botto G.L., Baldi N., et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the 'pill-in-the-pocket' approach. N Engl J Med 2004; 351: 2384-2391.
253. Востриков В.А. Эффективность и безопасность электроимпульсной терапии фибрилляции предсердий. В кн.: Методы нелинейного анализа в кардиологии и онкологии. Под редакцией Р.З. Назирова. Из-во Университет книжный дом, 2010, стр. 73-79.
254. Kirchhof P., Eckardt L., Loh P., et al. Anterior–posterior versus anterior–lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. Lancet 2002; 360: 1275–1279.
255. Oral H., Souza J.J., Michaud G.F., et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. N Engl J Med 1999; 340: 1849–1854.
256. Manios E.G., Mavrakis H.E., Kanoupakis E.M., et al. Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study. Cardiovasc Drugs Ther 2003; 17: 31–39.
257. Bianconi L., Mennuni M., Lukic V., et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. JACC 1996; 28: 700–706.
258. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodaron to prevent recurrence of atrial fibrillation. N Engl J Med 2000; 342: 913-920.
259. Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancari F, Hartikainen JE. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. J Am Coll Cardiol 2013;62: 1187–1192.
260. Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Kober L, Husted S, Torp-Pedersen C. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. Europace 2015; 17:18–23.
261. Schadlich PK, Schmidt-Lucke C, Huppertz E, Lehmacher W, Nixdorff U, Stellbrink C, Brecht JG. Economic evaluation of enoxaparin for anticoagulation in early cardioversion of persisting nonvalvular atrial fibrillation: a statutory health insurance perspective from Germany. Am J Cardiovasc Drugs 2007; 7:199–217.
262. Schmidt-Lucke C, Paar WD, Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Meurer J, Grewe R, Daniel WG, Hanrath P, Mugge A, Klein HU, Schmidt-Lucke JA. Quality of anticoagulation with unfractionated heparin plus phenprocoumon for the prevention of thromboembolic complications in cardioversion for non-valvular atrial fibrillation. Sub-analysis from the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. Thromb Res 2007; 119:27–34.

263. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Lehmacher W, Daniel WG, Hanrath P, Geller C, Mugge A, Sehnert W, Schmidt-Lucke C, Schmidt-Lucke JA. 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. *Circulation* 2004; 109:997–1003.
264. Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T, Biancari F, Airaksinen KE. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA* 2014; 312:647–649.
265. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344:1411–1420.
266. Kirchhof P., Andresen D., Bosch R., et al. Short-term versus longterm antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet* 2012; 380: 238–246.
267. Ahmed S., Rienstra M., Crijns H.J., et al.; CONVERT Investigators. Continuous vs. episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1784–1792.
268. Connolly S.J. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999; 100: 2025–2034.
269. Lafuente-Lafuente C., Mouly S., Longas-Tejero M.A., Bergmann J.F. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD005049.
270. McNamara R.L., Bass E.B., Miller M.R., et al. Management of new onset atrial fibrillation (evidence report/Technology assessment). In: Agency for Healthcare Research and Quality. 2001, Publication No. AHRQ 01-E026.
271. Connolly S.J. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999; 100: 2025–2034.
272. Kirchhof P., Franz M.R., Bardai A., Wilde A.M. Giant T–U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome. A systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. *JACC* 2009; 54: 143–149.
273. Singh B.N., Connolly S.J., Crijns H.J.G.M., et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987–999.
274. Le Heuzey J., De Ferrari G.M., Radzik D., et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 597–605.
275. Zimetbaum P.J. Dronedarone for atrial fibrillation – an odyssey. *N. Engl.J. Med.* 2009; 360: 1811–1813.
276. Nieuwlaat R., Hohnloser S.H., Connolly S.J. Effects of dronedarone in patients with permanent atrial fibrillation during the ATHENA study [abstract]. *Eur Heart J* 2011; 32: 618.
277. Connolly S.J., Camm A.J., Halperin J.L., et al. Dronedarone in highrisk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 2268–2276.
278. Joghtaei N., Weirich G., Huber W., Buchler P., Estner H. Acute liver failure associated with dronedarone. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 592–593.
279. Kober L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J., et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678–2687.
280. Skanes A.C., Healey J.S., Cairns J.A., et al., and the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for Stroke Prevention and Rate/Rhythm Control. *Can J Cardiol* 2012; 28: 125–136.
281. Camm A.J., Lip G.Y.H., De Caterina R., et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 31: 2369–2429.
282. Fetsch T., Bauer P., Engberding R., et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1385–1394.

283. Singh B.N., Singh S.N., Reda D.J., et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861–1872.
284. Kaab S., Hinterseer M., Nabauer M., Steinbeck G. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT-syndrome—a case-control pilot study using i.v. sotalol. *Eur Heart J* 2003; 24: 649–657.
285. Kirchhof P., Franz M.R., Bardai A., Wilde A.M. Giant T–U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome. A systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. *JACC* 2009; 54: 143–149.
286. Haverkamp W., Breithardt G., Camm A.J., et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1216–1231.
287. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Kober L, Torp-Pedersen C. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation* 2001; 104:292–296.
288. Shamiss Y, Khaykin Y, Oosthuizen R, Tunney D, Sarak B, Beardsall M, Seabrook C, Frost L, Wulffhart Z, Tsang B, Verma A. Dofetilide is safe and effective in preventing atrial fibrillation recurrences in patients accepted for catheter ablation. *Europace* 2009; 11:1448–1455.
289. Каверина Н.В., Лысковцев В.В., Сенова З.П. и др. Этацизин: фармакологические свойства и перспективы клинического применения. *Кардиология* 1984; №5: 52–57.
290. Недоступ А.В., Благова О.В. Этацизин: место в лечении аритмий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2009; №4:62–68.
291. Кукес В.Г., Шугушев Х.Х., Гнеушев Е.Т. и др. Фармакокинетика и фармакодинамика нового антиаритмического препарата этацизина при приеме внутрь. *Сов. медицина* 1985; №4: 81–82.
292. Лозинский Л.Г., Замотаев И.П., Керимова Р.Э. и др. Результаты лечения пароксизмальной мерцательной аритмии этацизином. *Кардиология* 1989; №7: 37–40.
293. Абдалла Аднан, Рулин В.А., Мазур Н.А. и др. Фармакокинетика и фармакодинамика нового отечественного антиаритмического препарата аллапинина. *Фармакол. и токсикол.* 1988; №5:47–49.
294. Курбанов Р.Д., Абдуллаев ТА. Фармакодинамика и эффективность аллапинина у больных с нарушениями ритма сердца. *Клин. Мед.* 1988; №10: 52–55.
295. Сыркин А.Л., Иванов Г.Г., Аксельрод А.С. и др. Прогнозирование эффективности поддерживающей антиаритмической терапии при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2010; №4: 84–87.
296. Соколов С.Ф., Голицын С.П., Малахов В.И. и др. Влияние аллапинина на функцию предсердно-желудочковой проводящей системы сердца. *Кардиология* 1988; №11: 90–95.
297. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., et al. Amiodarone or an implantable cardioverterdefibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225–237.
298. Burashnikov A, Barajas-Martinez H, Hu D, Nof E, Blazek J, Antzelevitch C. Atrial selective prolongation of refractory period with AVE0118 is due principally to inhibition of sodium channel activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 59:539–546.
299. Ford J, Milnes J, Wettwer E, Christ T, Rogers M, Sutton K, Madge D, Virag L, Jost N, Horvath Z, Matschke K, Varro A, Ravens U. Human electrophysiological and pharmacological properties of XEN-D0101: a novel atrial-selective Kv1.5/I_{Kur} inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 61:408–415.
300. Loose S, Mueller J, Wettwer E, Knaut M, Ford J, Milnes J, Ravens U. Effects of I_{Kur} blocker MK-0448 on human right atrial action potentials from patients in sinus rhythm and in permanent atrial fibrillation. *Front Pharmacol* 2014; 5:26.
301. Schram G, Zhang L, Derakhchan K, Ehrlich JR, Belardinelli L, Nattel S. Ranolazine: ion-channel-blocking actions and in vivo electrophysiological effects. *Br J Pharmacol* 2004; 142:1300–1308.
302. McCormack JG, Barr RL, Wolff AA, Lopaschuk GD. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischemic, and reperfused ischemic rat hearts. *Circulation* 1996; 93:135–142.
303. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less

- Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation* 2007; 116:1647–1652.
304. Scirica BM, Belardinelli L, Chaitman BR, Waks JW, Volo S, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Cheng ML, Braunwald E, Morrow DA. Effect of ranolazine on atrial fibrillation in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Europace* 2015; 17:32–37.
 305. Reiffel JA, Camm AJ, Belardinelli L, Zeng D, Karwowska-Prokopczuk E, Olmsted A, Zareba W, Rosero S, Kowey P, HARMONY Investigators. The HARMONY Trial: Combined Ranolazine and Dronedarone in the Management of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Mechanistic and Therapeutic Synergism. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8:1048–1056.
 306. Fragakis N, Koskinas KC, Katritsis DG, Pagourelas ED, Zografos T, Geleris P. Comparison of effectiveness of ranolazine plus amiodarone versus amiodarone alone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110: 673–677.
 307. Simopoulos V, Tagarakis GI, Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Lenos A, Chrysagis K, Skoularingis I, Molyvdas PA, Tsilimingas NB, Aidonidis I. Ranolazine enhances the antiarrhythmic activity of amiodarone by accelerating conversion of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Angiology* 2014; 65:294–297.
 308. Koskinas KC, Fragakis N, Katritsis D, Skeberis V, Vassilikos V. Ranolazine enhances the efficacy of amiodarone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Europace* 2014; 16:973–979.
 309. De Ferrari GM, Maier LS, Mont L, Schwartz PJ, Simonis G, Leschke M, Gronda E, Boriani G, Darius H, Guillaumon-Toran, Savelieva L, Dusi I, Marchionni V, Quintana N, Rendon M, Schumacher K, Tonini G, Melani L, Giannelli S, Alberto Maggi C, Camm AJ, RAFFAELLO Investigators. Ranolazine in the treatment of atrial fibrillation: Results of the dose-ranging RAFFAELLO (Ranolazine in Atrial Fibrillation Following An Electrical Cardioversion) study. *Heart Rhythm* 2015;12: 872–878.
 310. Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, Bourke JP, Teare MD, Keavney BD. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart* 2014; 100:1506–1510.
 311. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, Puu M, Yusuf S, Pfeffer MA. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1997–2004.
 312. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2299–2307.
 313. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 1832–1839.
 314. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S, CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152:86–92.
 315. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Horneftam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:712–719.
 316. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006; 152:217–222.
 317. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Nieminen MS, Edelman JM, Hille DA, Dahlöf B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006; 296:1242–1248.

318. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993–1004.
319. Marott SC, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J* 2014; 35:1205–1214.
320. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106:331–336.
321. Ueng K-C, Tsai T-P, Yu W-C, Tsai C-F, Lin M-C, Chan K-C, Chen C-Y, Wu D-J, Lin C-S, Chen S-A. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003; 24:2090–2098.
322. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace* 2011; 13:610–625.
323. Nergårdh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, Frick M. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2007; 28:1351–1357.
324. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:139–146.
325. Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Slottosch I, Wassmer G, Wahlers T. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4:Cd008493.
326. Kuhn EW, Liakopoulos OJ, Stange S, Deppe AC, Slottosch I, Choi YH, Wahlers T. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of 90,000 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45:17–26; discussion 26.
327. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, Du J, Guarguagli S, Hill M, Chen Z, Collins R, Casadei B. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2016; 374:1744–1753.
328. Goette A, Schon N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Hausler KG, Klein HU, Steinbeck G, Wegscheider K, Meinertz T. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5:43–51.
329. Bianconi L, Calo L, Mennuni M, Santini L, Morosetti P, Azzolini P, Barbato G, Biscione F, Romano P, Santini M. n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study. *Europace* 2011; 13:174–181.
330. Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, Naccarelli GV, Pratt CM. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:2363–2372.
331. Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, Silletta MG, Ferrazzi P, Gardner TJ, Latini R, Libby P, Lombardi F, O'Gara PT, Page RL, Tavazzi L, Tognoni G, OPERA Investigators. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial. *JAMA* 2012; 308:2001–2011.
332. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, Ohe T, Ohtsu H, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sato T, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E, Ogawa S, J-RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace* 2011; 13:473–479.
333. Macchia A, Grancelli H, Varini S, Nul D, Laffaye N, Mariani J, Ferrante D, Badra R, Figal J, Ramos S, Tognoni G, Doval HC, GESICA Investigators. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 463–468.

334. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Vincent J, Pitt B. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1598–1603.
335. Dabrowski R, Borowiec A, Smolis-Bak E, Kowalik I, Sosnowski C, Kraska A, Kazimierska B, Wozniak J, Zareba W, Szwed H. Effect of combined spironolactone-b-blocker+enalapril treatment on occurrence of symptomatic atrial fibrillation episodes in patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation (SPIR-AF study). *Am J Cardiol* 2010; 106:1609–1614.
336. Ito Y, Yamasaki H, Naruse Y, Yoshida K, Kaneshiro T, Murakoshi N, Igarashi M, Kuroki K, Machino T, Xu D, Kunugita F, Sekiguchi Y, Sato A, Tada H, Aonuma K. Effect of eplerenone on maintenance of sinus rhythm after catheter ablation in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2013; 111:1012–1018.
337. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012; 14:528–606.
338. Shah A.N., Mittal S., Sichrovsky T.C., et al. Longterm outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 661–667.
339. Wilber D.J., Pappone C., Neuzil P., et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 333–340.
340. Calkins H., Reynolds M.R., Spector P., et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 349–361.
341. Noheria A., Kumar A., Wylie J.V. Jr, Josephson M.E. Catheter ablation vs anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 581–586.
342. Jais P., Cauchemez B., Macle L., et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008; 118: 2498–2505.
343. Wazni O.M., Marrouche N.F., Martin D.O., et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634–2640.
344. Pappone C., Augello G., Sala S., et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *JACC* 2006; 48: 2340–2347.
345. Wazni O.M., Marrouche N.F., Martin D.O., et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as firstline treatment of symptomatic atrial fibrillation: A randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634–2640.
346. Weerasooriya R., Khairy P., Litalien J., et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *JACC* 2011; 57: 160–166.
347. Ouyang F., Tilz R., Chun J. et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year followup. *Circulation* 2010;122: 2368–2377.
348. Tzou W.S., Marchlinski F.E., Zado E.S., et al. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 237–242.
349. Arya A., Hindricks G., Sommer P., et al. Longterm results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace* 2010; 12: 173–180.
350. Oral H., Knight B.P., Ozaydin M., et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *JACC* 2002; 40: 100–104.
351. Lellouche N., Jais P., Nault I., et al. Early recurrences after atrial fibrillation ablation: prognostic value and effect of early reablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 599–605.
352. Pokushalov E., Romanov A., Corbucci G., et al. Does atrial fibrillation burden measured by continuous monitoring during the blanking period predict the response to ablation at 12-month follow-up? *Heart Rhythm*. 2012. doi. org/10.1016/j.hrthm.2012.03.047.

353. Medi C., Sparks P.B., Morton J.B., et al. Pulmonary vein antral isolation for paroxysmal atrial fibrillation: results from long-term follow up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22: 137–141.
354. Pappone C., Vicedomini G., Augello G., et al. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 808–814.
355. Tanner H., Makowski K., Roten L., et al. Complications arising from catheter ablation of atrial fibrillation: temporal trends and predictors. *Europace* 2011; 13: 646–653.
356. Wann L.S., Curtis A.B., January C.T., et al.; ACCF/AHA Task Force Members. 2011 ACCF/ AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: 104–123.
357. Wazni O., Wilkoff B., Saliba W. Catheter ablation for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 2296–2304.
358. Mohanty S, Gianni C, Mohanty P, Halbfass P, Metz T, Trivedi C, Deneke T, Tomassoni G, Bai R, Al-Ahmad A, Bailey S, Burkhardt JD, Gallinhouse GJ, Horton R, Hranitzky PM, Sanchez JE, Di Biase L, Natale A. Impact of Rotor Ablation in Non-Paroxysmal AF Patients: Results from a Randomized Trial (OASIS). *J Am Coll Cardiol*; doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.015. 2016.
359. Macle L, Khairy P, Weerasooriya R, Novak P, Verma A, Willems S, Arentz T, Deisenhofer I, Veenhuyzen G, Scavee C, Jais P, Puererfellner H, Levesque S, Andrade JG, Rivard L, Guerra PG, Dubuc M, Thibault B, Talajic M, Roy D, Nattel S, ADVICE trial investigators. Adenosine-guided pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: an international, multicentre, randomised superiority trial. *Lancet* 2015; 386:672–679.
360. Kobori A, Shizuta S, Inoue K, et al. UNDER-ATP Trial Investigators. Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the UNmasking Dormant Electrical Reconduction by Adenosine TriPhosphate (UNDER-ATP) trial. *Eur Heart J* 2015; 36:3276–3287.
361. Berntsen RF, Haland TF, Skardal R, Holm T. Focal impulse and rotor modulation as a stand-alone procedure for treatment of paroxysmal atrial fibrillation. A with in patient controlled study with implanted cardiac monitoring. *Heart Rhythm* 2016; doi: 10.1016/j.hrthm.2016.04.016.
362. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA* 2014; 311:498–506.
363. Ganesan AN, Nandal S, Luker J, Pathak RK, Mahajan R, Twomey D, Lau DH, Sanders P. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with concomitant left ventricular impairment: a systematic review of efficacy and effect on ejection fraction. *Heart Lung Circ* 2015; 24:270–280.
364. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2:349–361.
365. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, Sullivan T, Roberts-Thomson KC, Sanders P. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013; 2:e004549.
366. Forleo GB, Mantica M, De Luca L, Leo R, Santini L, Panigada S, De Sanctis V, Pappalardo A, Laurenzi F, Avella A, Casella M, Dello Russo A, Romeo F, Pelargonio G, Tondo C. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20: 22–28.
367. Lee G, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Vohra JK, Medi C, Rosso R, Teh A, Halloran K, Kalman JM. Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22:163–168.
368. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque JP, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P, STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 372:1812–1822.

369. Seaburg L, Hess EP, Coylewright M, Ting HH, McLeod CJ, Montori VM. Shared decision making in atrial fibrillation: where we are and where we should be going. *Circulation* 2014; 129:704–710.
370. Kirchhof P, Breithardt G, Bax J. et al. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2016; 18:37–50.
371. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3:32–38.
372. Dagues N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K, Arya A, Husser D, Rallidis LS, Kremastinos DT, Piorkowski C. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20:1014–1019.
373. Dagues N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K, Arya A, Husser D, Rallidis LS, Kremastinos DT, Piorkowski C. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20:1014–1019.
374. Gupta A, Perera T, Ganesan A, Sullivan T, Lau DH, Roberts-Thomson KC, Brooks AG, Sanders P. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6:1082–1088.
375. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Ricci C, Skanes A, Ranucci M. Delayed cardiac tamponade after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a worldwide report. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:2696–2697.
376. Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke* 2012; 43:265–270.
377. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, et al. Periprocedural Stroke and Bleeding Complications in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation With Different Anticoagulation Management: Results From the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) Randomized Trial. *Circulation* 2014; 129:2638–2644.
378. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15:625–651.
379. Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C, et al. Feasibility and safety of uninterrupted periprocedural apixaban administration in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: Results from a multicenter study. *Heart Rhythm* 2015; 12:1162–1168.
380. Hohnloser SH, Camm AJ. Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. *Europace* 2013; 15:1407–1411.
381. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, et al. Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:982–988.
382. Providencia R, Marijon E, Albenque JP, Combes S, Combes N, Jourda F, Hireche H, Morais J, Boveda S. Rivaroxaban and dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2014; 16:1137–1144.
383. Stepanyan G, Badhwar N, Lee RJ, Marcus GM, Lee BK, Tseng ZH, Vedantham V, Olgin J, Scheinman M, Gerstenfeld EP. Safety of new oral anticoagulants for patients undergoing atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2014;40: 33–38.
384. Aryal MR, Ukaigwe A, Pandit A, Karmacharya P, Pradhan R, Mainali NR, Pathak R, Jalota L, Bhandari Y, Donato A. Meta-analysis of efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin or dabigatran in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014; 114:577–582.
385. Kaess BM, Ammar S, Reents T, Dillier R, Lennerz C, Semmler V, Grebmer C, Bourier F, Buiatti A, Kolb C, Deisenhofer I, Hessling G. Comparison of safety of left atrial catheter ablation procedures for atrial arrhythmias under continuous anticoagulation with apixaban versus phenprocoumon. *Am J Cardiol* 2015;115: 47–51.
386. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, Ma CS, Hess S, Wells DS, Juang G, Vijgen J, Hugl BJ, Balasubramaniam R, De Chillou C, Davies DW, Fields LE, Natale A,

- VENTURE-AF Investigators. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 36:1805–1811.
387. Wu S, Yang YM, Zhu J, Wan HB, Wang J, Zhang H, Shao XH. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants Compared With Uninterrupted Vitamin K Antagonists in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2016; 117:926–934.
 388. Santarpia G, De Rosa S, Polimeni A, Giampa S, Micieli M, Curcio A, Indolfi C. Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants versus Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10: e0126512.
 389. Hunter RJ, McCready J, Diab I, Page SP, Finlay M, Richmond L, French A, Earley MJ, Sporton S, Jones M, Joseph JP, Bashir Y, Betts TR, Thomas G, Staniforth A, Lee G, Kistler P, Rajappan K, Chow A, Schilling RJ. Maintenance of sinus rhythm with an ablation strategy in patients with atrial fibrillation is associated with a lower risk of stroke and death. *Heart* 2012; 98:48–53.
 390. Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Johannessen A, Kober L, Hvidtfeldt M, Ozcan C, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Oral anticoagulation therapy after radiofrequency ablation of atrial fibrillation and the risk of thromboembolism and serious bleeding: long-term follow-up in nationwide cohort of Denmark. *Eur Heart J* 2015; 36:307–314a.
 391. Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE, Jais P, Zado E, Rossillo A, Di Biase L, Schweikert RA, Saliba WJ, Horton R, Mohanty P, Patel D, Burkhardt DJ, Wazni OM, Bonso A, Callans DJ, Haissaguerre M, Raviele A, Natale A. The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:735–743.
 392. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Weiss JP, Crandall BG, Osborn JS, Mallender C, Anderson JL, Muhlestein BJ, Lappe DL, Day JD. Atrial fibrillation ablation patients have long-term stroke rates similar to patients without atrial fibrillation regardless of CHADS2 score. *Heart Rhythm* 2013; 10:1272–1277.
 393. Nedio S, Kornej J, Koutalas E, Bertagnolli L, Kosiuk J, Rolf S, Arya A, Sommer P, Husser D, Hindricks G, Bollmann A. Left atrial appendage morphology and thromboembolic risk after catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014; 11:2239–2246.
 394. Reynolds MR, Gunnarsson CL, Hunter TD, Ladapo JA, March JL, Zhang M, Hao SC. Health outcomes with catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy in atrial fibrillation: results of a propensity-matched analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5:171–181.
 395. Gallo C, Battaglia A, Anselmino M, Bianchi F, Grossi S, Nangeroni G, Toso E, Gaido L, Scaglione M, Ferraris F, Gaita F. Long-term events following atrial fibrillation rate control or transcatheter ablation: a multicenter observational study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016; 17:187–193.
 396. Packer D.L., Bardy G.H., Worley S.J., et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986; 57: 563–570.
 397. Gaita F., Riccardi R., Caponi D., et al. Linear cryoablation of the left atrium versus pulmonary vein cryoisolation in patients with permanent atrial fibrillation and valvular heart disease: correlation of electroanatomic mapping and long-term clinical results. *Circulation* 2005; 111: 136–142.
 398. Cox J.L., Boineau J.P., Schuessler R.B., et al. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA* 1991; 266: 1976–1980.
 399. Ngaage D.L., Schaff H.V., Mullany C.J., et al. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 434– 442; discussion 442–443.
 400. Gaita F., Riccardi R., Gallotti R. Surgical approaches to atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6: 401–405.
- Calkins H., Brugada J., Packer D.L., et al. HRS/ EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology. *Europace*,2007,9,335-379.

401. Boersma LV, Castella M, van Boven W, Berruezo A, Yilmaz A, Nadal M, Sandoval E, Calvo N, Brugada J, Kelder J, Wijffels M, Mont L. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation* 2012; 125:23–30.
402. Edgerton JR, Brinkman WT, Weaver T, Prince SL, Culica D, Herbert MA, Mack MJ. Pulmonary vein isolation and autonomic denervation for the management of paroxysmal atrial fibrillation by a minimally invasive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140:823–828.
403. McClelland JH, Duke D, Reddy R. Preliminary results of a limited thoracotomy: new approach to treat atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18: 1289–1295.
404. Castella M, Pereda D, Mestres CA, Gomez F, Quintana E, Mulet J. Thoracoscopic pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation and failed percutaneous ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140:633–638.
405. Krul SP, Driessen AH, van Boven WJ, Linnenbank AC, Geuzebroek GS, Jackman WM, Wilde AA, de Bakker JM, de Groot JR. Thoracoscopic video-assisted pulmonary vein antrum isolation, ganglionated plexus ablation, and periprocedural confirmation of ablation lesions: first results of a hybrid surgical-electrophysiological approach for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4:262–270.
406. La Meir M, Gelsomino S, Lorusso R, Luca F, Pison L, Parise O, Wellens F, Gensini GF, Maessen J. The hybrid approach for the surgical treatment of lone atrial fibrillation: one-year results employing a monopolar radiofrequency source. *J Cardiothorac Surg* 2012; 7:71.
407. Wang S, Liu L, Zou C. Comparative study of video-assisted thoracoscopic surgery ablation and radiofrequency catheter ablation on treating paroxysmal atrial fibrillation: a randomized, controlled short-term trial. *Chin Med J (Engl)* 2014;127: 2567–2570.
408. Phan K, Phan S, Thiagalingam A, Medi C, Yan TD. Thoracoscopic surgical ablation versus catheter ablation for atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49: 1044–1051.
409. Hu QM, Li Y, Xu CL, Han J, Zhang HB, Han W, Meng X. Analysis of risk factors for recurrence after video-assisted pulmonary vein isolation of lone atrial fibrillation: results of 5 years of follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148:2174–2180.
410. Edgerton JR, Edgerton ZJ, Weaver T, Reed K, Prince S, Herbert MA, Mack MJ. Minimally invasive pulmonary vein isolation and partial autonomic denervation for surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:35–38; discussion 39.
411. Wang J, Li Y, Shi J, Han J, Xu C, Ma C, Meng X. Minimally invasive surgical versus catheter ablation for the long-lasting persistent atrial fibrillation. *PLoS One* 2011;6: e22122
412. Wang JG, Xin M, Han J, Li Y, Luo TG, Wang J, Meng F, Meng X. Ablation in selective patients with long-standing persistent atrial fibrillation: medium-term results of the Dallas lesion set. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46:213–220.
413. Sirak JH, Schwartzman D. Interim results of the 5-box thoracoscopic maze procedure. *Ann Thorac Surg* 2012; 94:1880–1884
414. Kasirajan V, Spradlin EA, Mormando TE, Medina AE, Ovadia P, Schwartzman DS, Gaines TE, Mumtaz MA, Downing SW, Ellenbogen KA. Minimally invasive surgery using bipolar radiofrequency energy is effective treatment for refractory atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2012; 93:1456–1461.
415. Weimar T, Vosseler M, Czesla M, Boscheinen M, Hemmer WB, Doll KN. Approaching a paradigm shift: endoscopic ablation of lone atrial fibrillation on the beating heart. *Ann Thorac Surg* 2012; 94:1886–1892.
416. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011; 91:265–325.
417. Darkner S, Chen X, Hansen J, Pehrson S, Johannessen A, Nielsen JB, Svendsen JH. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdarone after CATHeter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J* 2014; 35:3356–3364.
418. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2:349–361.
419. Prakash A, Saksena S, Krol RB, Filipecki A, Philip G. Catheter ablation of inducible atrial flutter, in combination with atrial pacing and antiarrhythmic drugs ("hybrid therapy") improves rhythm control in patients with refractory atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2002; 6:165–172.

420. Tai CT, Chiang CE, Lee SH, Chen YJ, Yu WC, Feng AN, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Persistent atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with amiodarone and propafenone: electrophysiologic characteristics, radiofrequency catheter ablation, and risk prediction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10: 1180–1187.
421. Stabile G, De Simone A, Turco P, La Rocca V, Nocerino P, Astarita C, Maresca F, De Matteis C, Di Napoli T, Stabile E, Vitale DF. Response to flecainide infusion predicts long-term success of hybrid pharmacologic and ablation therapy in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1639–1644.
422. Anastasio N, Frankel DS, Deyell MW, Zado E, Gerstenfeld EP, Dixit S, Cooper J, Lin D, Marchlinski FE, Callans DJ. Nearly uniform failure of atrial flutter ablation and continuation of antiarrhythmic agents (hybrid therapy) for the long-term control of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2012; 35:57–61.
423. Garcia Seara J, Raposeiras Roubin S, Gude Sampedro F, Balboa Barreiro V, Martinez Sande JL, Rodriguez Manero M, Gonzalez Juanatey JR. Failure of hybrid therapy for the prevention of long-term recurrence of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2014; 176:74–79.
424. Mant J., Hobbs F.D., Fletcher K., et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493–503.
425. Wyse D.G. Pharmacotherapy for rhythm management in elderly patients with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2009; 25: 25–29.
426. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. European Society of Cardiology Committee, NASPE-Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—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 (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 1493–1531.
427. Tischenko A, Fox DJ, Yee R, Krahn AD, Skanes AC, Gula LJ, Klein GJ. When should we recommend catheter ablation for patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome? *Curr Opin Cardiol* 2008; 23:32–37.
428. Kibos A, Deharo JC, Adoubi A, Assouan X, Djiane P. [Clinical and electrophysiological study of asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2007; 56:237–240.
429. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Augello G, Santinelli O, Vicedomini G, Gulletta S, Mazzone P, Tortoriello V, Pappone A, Dicandia C, Rosanio S. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349:1803–1811.
430. Boahene KA, Klein GJ, Yee R, Sharma AD, Fujimura O. Termination of acute atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome by procainamide and propafenone: importance of atrial fibrillatory cycle length. *J Am Coll Cardiol* 1990;16: 1408–1414.
431. O’Nunain S, Garratt CJ, Linker NJ, Gill J, Ward DE, Camm AJ. A comparison of intravenous propafenone and flecainide in the treatment of tachycardias associated with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14:2028–2034.
432. Manolis AS, Estes NA III. Supraventricular tachycardia. Mechanisms and therapy. *Arch Intern Med* 1987; 147:1706–1716.
433. Simonian SM, Lotfipour S, Wall C, Langdorf MI. Challenging the superiority of amiodarone for rate control in Wolff-Parkinson-White and atrial fibrillation. *Intern Emerg Med* 2010; 5:421–426.
434. Guttman OP, Rahman MS, O’Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2014; 100:465–472.
435. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104:2517–2524.
436. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35:2733–2779.

437. Cecchi F, Olivotto I, Monteregegi A, Squillatini G, Dolara A, Maron BJ. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy: assessment in an unselected nonreferral based patient population. *Heart* 1998; 79:331–336.
438. Bunch TJ, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Brady PA, Cha YM, Rea RF, Shen WK, Powell BD, Ommen SR, Monahan KH, Haroldson JM, Packer DL. Substrate and procedural predictors of outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:1009–1014.
439. Di Donna P, Olivotto I, Delcre SD, Caponi D, Scaglione M, Nault I, Montefusco A, Girolami F, Cecchi F, Haissaguerre M, Gaita F. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodelling, and disease progression. *Europace* 2010; 12:347–355.
440. Gaita F, Di Donna P, Olivotto I, Scaglione M, Ferrero I, Montefusco A, Caponi D, Conte MR, Nistri S, Cecchi F. Usefulness and safety of transcatheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007; 99:1575–1581.
441. Kilicaslan F, Verma A, Saad E, Themistoclakis S, Bonso A, Raviele A, Bozbas H, Andrews MW, Beheiry S, Hao S, Cummings JE, Marrouche NF, Lakkireddy D, Wazni O, Yamaji H, Saenz LC, Saliba W, Schweikert RA, Natale A. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2006; 3:275–280.
442. McCready JW, Smedley T, Lambiase PD, Ahsan SY, Segal OR, Rowland E, Lowe MD, Chow AW. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace* 2011; 13:355–361.
443. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 2007; 115:442–449.
444. Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggrefe M, Menendez TM, Brugada J, Pollevick GD, Wolpert C, Burashnikov E, Matsuo K, Wu YS, Guerschicoff A, Bianchi F, Giustetto C, Schimpf R, Brugada P, Antzelevitch C. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation* 2004; 109:30–35.
445. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, Grossi S, Richiardi E, Borggrefe M. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003; 108:965–970.
446. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggrefe M, Schimpf R, Sbragia P, Leone G, Maury P, Anttonen O, Haissaguerre M, Gaita F. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006; 27:2440–2447.
447. Kaufman ES. Mechanisms and clinical management of inherited channelopathies: long QT syndrome, Brugada syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and short QT syndrome. *Heart Rhythm* 2009; 6:S51–55.
448. Giustetto C, Cerrato N, Gribaudo E, Scrocco C, Castagno D, Richiardi E, Giachino D, Bianchi F, Barbonaglia L, Ferraro A. Atrial fibrillation in a large population with Brugada electrocardiographic pattern: prevalence, management, and correlation with prognosis. *Heart Rhythm* 2014; 11:259–265.
449. Johnson JN, Tester DJ, Perry J, Salisbury BA, Reed CR, Ackerman MJ. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2008; 5:704–709.
450. Zellerhoff S, Pistulli R, Monnig G, Hinterseer M, Beckmann BM, Kobe J, Steinbeck G, Kaab S, Haverkamp W, Fabritz L, Gradaus R, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Bocker D, Kirchhof P. Atrial Arrhythmias in long-QT syndrome under daily life conditions: a nested case control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20:401–407.
451. Darbar D, Kannankeril PJ, Donahue BS, Kucera G, Stubblefield T, Haines JL, George AL Jr, Roden DM. Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation* 2008; 117:1927–1935.
452. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, Horton SC, Rodeheffer RJ, Anderson JL. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005; 293:447–454.
453. Ellinor PT, Moore RK, Patton KK, Ruskin JN, Pollak MR, Macrae CA. Mutations in the long QT gene, KCNQ1, are an uncommon cause of atrial fibrillation. *Heart* 2004; 90:1487–1488.

454. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36:2793–2867.
455. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013; 15:1389–1406.
456. Bertini M., Borleffs J.W., Delgado V., et al. Prediction of atrial fibrillation in patients with implantable cardioverter-defibrillator and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010.
457. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007; 115:3050–3056.
458. Fauchier L, Grimard C., Pierre B., et al. Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am J Cardiol* 2009; 103: 248–254.
459. Nasr I.A., Bouzamondo A., Hulot J.S., et al. Prevention of atrial fibrillation onset by betablocker treatment in heart failure: a metaanalysis. *Eur Heart J* 2007; 28: 457–462.
460. Aizer A., Gaziano J.M., Cook N.R., et al. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1572–1577.
461. Mozaffarian D., Furberg C.D., Psaty B.M., Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation* 2008; 118: 800–807.
462. Mont L., Sambola A., Brugada J., et al. Longlasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23: 477–482.
463. Heidebuechel H., Anne W., Willems R., et al. Endurance sports is a risk factor for atrial fibrillation after ablation for atrial flutter. *Int J Cardiol* 2006; 107: 67–72.
464. Calvo N., Mont L., Tamborero D., et al. Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes. *Europace* 2010; 12: 30–36.
465. Heidebuechel H., Panhuyzen-Goedkoop N., Corrado D., et al. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions Part I: supraventricular arrhythmias and pacemakers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 475–484.
466. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I., et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 844S–886S.
467. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest* 2001; 24:116–130.
468. Ghosh N, Luk A, Derzko C, Dorian P, Chow CM. The acute treatment of maternal supraventricular tachycardias during pregnancy: a review of the literature. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33:17–23.
469. Crystal E., Garfinkle M.S., Connolly S.S., et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD003611.
470. Burgess D.C., Kilborn M.J., Keech A.C. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006; 27: 2846–2857.
471. Bagshaw S.M., Galbraith P.D., Mitchell L.B., et al. Prophylactic amiodarone for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a metaanalysis. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1927–1937.
472. Patel A.A., White C.M., Gillespie E.L., et al. Safety of amiodarone in the prevention of postoperative atrial fibrillation: a metaanalysis. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 829–837.
473. Buckley M.S., Nolan P.E. Jr, Slack M.K., et al. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation after cardiac surgery: meta-analysis of dose response and timing of initiation. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 360–368.

474. Miller S., Crystal E., Garfinkle M., et al. Effects of magnesium on atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Heart* 2005; 91: 618–623.
475. Ho K.M., Tan J.A. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose–response meta-analysis. *Circulation* 2009; 119: 1853–1866.
476. Daoud E.G., Snow R., Hummel J.D., et al. Temporary atrial epicardial pacing as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 127–132.
477. Steinberg BA, Zhao Y, He X, Hernandez AF, Fullerton DA, Thomas KL, Mills R, Klaskala W, Peterson ED, Piccini JP. Management of postoperative atrial fibrillation and subsequent outcomes in contemporary patients undergoing cardiac surgery: insights from the Society of Thoracic Surgeons CAPS-Care Atrial Fibrillation Registry. *Clin Cardiol* 2014;37:7–13.
478. LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK, Fonner E Jr, Brown M, Rich JB, Quader M, Kern JA, Kron IL, Ailawadi G, Investigators for the Virginia Cardiac Surgery Quality Initiative. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg* 2014; 98:527–533; discussion 533.
479. Saxena A, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, Reid CM, Newcomb AE. Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multicenter Australian study of 19,497 patients). *Am J Cardiol* 2012; 109:219–225.
480. Gialdini G, Nearing K, Bhave PD, Bonuccelli U, Iadecola C, Healey JS, Kamel H. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA* 2014; 312:616–622.
481. Ahlsson A, Bodin L, Fengsrud E, Englund A. Patients with postoperative atrial fibrillation have a doubled cardiovascular mortality. *Scand Cardiovasc J* 2009;43: 330–336.
482. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37:1353–1359.
483. Mariscalco G, Klersy C, Zanobini M, Banach M, Ferrarese S, Borsani P, Cantore C, Biglioli P, Sala A. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation* 2008; 118:1612–1618.
484. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M, Lopez JA, Rasekh A, Wilson JM, Massumi A. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:742–748.
485. Phan K, Ha HS, Phan S, Medi C, Thomas SP, Yan TD. New-onset atrial fibrillation following coronary bypass surgery predicts long-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 48:817–824.
486. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V, Lattouf OM, Delurgio DB, Guyton RA, Leon AR, Puskas JD. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1370–1376.
487. Daoud E.G. Management of atrial fibrillation in the post-cardiac surgery setting. *Cardiol Clin* 2004; 22: 159–166.
488. Dunning J., Treasure T., Versteegh M., Nashef S.A. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 852–872.
489. Triedman JK. Arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Heart* 2002;87: 383–389.
490. Ammash NM, Phillips SD, Hodge DO, Connolly HM, Grogan MA, Friedman PA, Warnes CA, Asirvatham SJ. Outcome of direct current cardioversion for atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2012; 154:270–274.
491. Greason KL, Dearani JA, Theodoro DA, Porter CB, Warnes CA, Danielson GK. Surgical management of atrial tachyarrhythmias associated with congenital cardiac anomalies: Mayo Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2003; 6:59–71.
492. Payne L, Zeigler VL, Gillette PC. Acute cardiac arrhythmias following surgery for congenital heart disease: mechanisms, diagnostic tools, and management. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2011; 23:255–272.

493. Koyak Z, Harris L, de Groot JR, Silversides CK, Oechslin EN, Bouma BJ, BudtsW, Zwinderman AH, Van Gelder IC, Mulder BJ. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation* 2012; 126:1944–1954.
494. Fujita S, Takahashi K, Takeuchi D, Manaka T, Shoda M, Hagiwara N, Kurosawa H, Nakanishi T. Management of late atrial tachyarrhythmia long after Fontan operation. *J Cardiol* 2009; 53:410–416.
495. Feltes TF, Friedman RA. Transesophageal echocardiographic detection of atrial thrombi in patients with nonfibrillation atrial tachyarrhythmias and congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1365–1370.
496. Nagao K, Tsuchihashi K, Tanaka S, Iimura O. [Studies on atrial arrhythmias in atrial septal defect. The influences of aging on atrial fibrillation]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 1995; 32:27–32.
497. Giamberti A, Chessa M, Abella R, Butera G, Negura D, Foresti S, Carminati M, Cappato R, Frigiola A. Surgical treatment of arrhythmias in adults with congenital heart defects. *Int J Cardiol* 2008; 129:37–41.
498. Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SE, van Domburg R, van Rijen EH, Utens EM, Bogers AJ, Simoons ML. Excellent survival and low incidence of arrhythmias, stroke and heart failure long-term after surgical ASD closure at young age. A prospective follow-up study of 21–33 years. *Eur Heart J* 2003; 24:190–197.
499. Yamada T, McElderry HT, Muto M, Murakami Y, Kay GN. Pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation after direct suture closure of congenital atrial septal defect. *Circ J* 2007; 71:1989–1992.
500. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, Paelinck B, Morissens M, BudtsW. The importance of pulmonary artery pressures on late atrial arrhythmia in transcatheter and surgically closed ASD type secundum. *Int J Cardiol* 2011;152: 192–195.
501. de Salle P, Goenen M, Lecron J, Jaumin P, Tremouroux J. [Rhythm disorders occurring after surgical closure of the interatrial communication]. *Acta Cardiol* 1975; 30:239–249.
502. Scaglione M, Caponi D, Ebrille E, Di Donna P, Di Clemente F, Battaglia A, Raimondo C, Appendino M, Gaita F. Very long-term results of electroanatomic-guided radiofrequency ablation of atrial arrhythmias in patients with surgically corrected atrial septal defect. *Europace* 2014; 16:1800–1807.
503. Porter CJ, Garson A. Incidence and management of dysrhythmias after Fontan procedure. *Herz* 1993; 18:318–327.
504. Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, Gow RM, Williams WG, Trusler GA, Freedom RM. Risk factors for atrial tachyarrhythmias after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1735–1741.
505. Peters NS, Somerville J. Arrhythmias after the Fontan procedure. *Br Heart J* 1992; 68:199–204.
506. Kwak JG, Kim WH, Lee JR, Kim YJ. Surgical therapy of arrhythmias in single-ventricle patients undergoing Fontan or Fontan conversion. *J Card Surg* 2009; 24:738–741.
507. Correa R, Sherwin ED, Kovach J, Mah DY, Alexander ME, Cecchin F, Walsh EP, Triedman JK, Abrams DJ. Mechanism and ablation of arrhythmia following total cavopulmonary connection. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8:318–325.
508. Klein A.L., Grimm R.A., Murray R.D., et al. Stoddard MF. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411–1420.
509. Wellens HJ. Contemporary management of atrial flutter. *Circulation* 2002;106: 649–652.
510. Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshøj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart* 2015;101: 1446–1455.
511. Bertaglia E, Zoppo F, Bonso A, Proclemer A, Verlato R, Coro L, Mantovan R, D'Este D, Zerbo F, Pascotto P. Long term follow up of radiofrequency catheter ablation of atrial flutter: clinical course and predictors of atrial fibrillation occurrence. *Heart* 2004; 90:59–63.
512. Seara JG, Roubin SR, Gude Sampedro F, Barreiro VB, Sande JM, Manero MR, Grandio PC, Alvarez B, Juanatey JG. Risk of atrial fibrillation, stroke, and death after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter. *Clin Res Cardiol* 2014; 103:543–552.
513. Brembilla-Perrot B, Girerd N, Sellal JM, Olivier A, Manenti V, Villemin T, Beurrier D, de Chillou C, Louis P, Selton O, de la Chaise AT. Risk of atrial fibrillation after atrial flutter ablation: impact of AF history, gender, and antiarrhythmic drug medication. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25:813–820.

514. Bronis K, Metaxa S, Koulouris S, Manolis AS. Vernakalant: review of a novel atrial selective antiarrhythmic agent and its place in current treatment of atrial fibrillation. *Hosp Chronicles* 2012; 7:171–181.
515. Nair M, George LK, Koshy SK. Safety and efficacy of ibutilide in cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *J Am Board Fam Med* 2011; 24:86–92.
516. Reisinger J, Gstrein C, Winter T, Zeindlhofer E, Hollinger K, Mori M, Schiller A, Winter A, Geiger H, Siostrzonek P. Optimization of initial energy for cardioversion of atrial tachyarrhythmias with biphasic shocks. *Am J Emerg Med* 2010;28: 159–165.
517. Pinski SL, Sgarbossa EB, Ching E, Trohman RG. A comparison of 50-J versus 100-J shocks for direct-current cardioversion of atrial flutter. *Am Heart J* 1999;137: 439–442.
518. Manolis AS, Dragazis I, Kapelakis I, Papadimitriou P, Sakellaris N. Transesophageal overdrive pacing: A simple and versatile tool. *Hosp Chronicles* 2013;8: 143–145.
519. Poulidakis E, Manolis AS. Transvenous temporary cardiac pacing. *Rhythm* 2014; 9:20–27.
520. Spector P, Reynolds MR, Calkins H, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2009; 104:671–677.
521. Schmieder S, Ndrepepa G, Dong J, Zrenner B, Schreieck J, Schneider MA, Karch MR, Schmitt C. Acute and long-term results of radiofrequency ablation of common atrial flutter and the influence of the right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003; 24:956–962.
522. Bandini A, Golia P, Caroli E, Biancoli S, Galvani M. Atrial fibrillation after typical atrial flutter ablation: a long-term follow-up. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011; 12:110–115.
523. Dewland TA, Glidden DV, Marcus GM. Healthcare utilization and clinical outcomes after catheter ablation of atrial flutter. *PLoS One* 2014;9: e100509.
524. Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in America. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
525. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA* 2002; 288:1775–1779.
526. McCabe PJ. Self-management of atrial fibrillation: a new frontier for nursing research. *Prog Cardiovasc Nurs* 2008; 23:37–40.
527. Lip GY, Kamath S, Jafri M, Mohammed A, Bareford D. Ethnic differences in patient perceptions of atrial fibrillation and anticoagulation therapy: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Stroke* 2002; 33:238–242.
528. Hendriks JM, Crijns HJ, Tieleman RG, Vrijhoef HJ. The atrial fibrillation knowledge scale: development, validation and results. *Int J Cardiol* 2013;168: 1422–1428.
529. McCabe PJ. What patients want and need to know about atrial fibrillation. *J Multidiscip Healthc* 2011; 4:413–419.
530. Lorig KR, Holman H. Self-management education: history, definition, outcomes, and mechanisms. *Ann Behav Med* 2003; 26:1–7.
531. Alonso-Coello P, Montori VM, Sola I, Schunemann HJ, Devereaux P, Charles C, Roura M, Diaz MG, Souto JC, Alonso R, Oliver S, Ruiz R, Coll-Vinent B, Diez AI, Gich I, Guyatt G. Values and preferences in oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation, physicians' and patients' perspectives: protocol for a two-phase study. *BMC Health Serv Res* 2008; 8:221.
532. Fabritz L, Guasch E, Antoniadou C, et al. Expert consensus document: Defining the major health modifiers causing atrial fibrillation: a roadmap to underpin personalized prevention and treatment. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13:230–237.
533. VanWagoner DR, Piccini JP, Albert CM, et al. Progress toward the prevention and treatment of atrial fibrillation: A summary of the Heart Rhythm Society Research Forum on the Treatment and Prevention of Atrial Fibrillation, Washington, DC, December 9-10, 2013. *Heart Rhythm* 2015; 12: e5–e29.
534. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation* 2015; 131:2176–2184.
535. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13:321–332.
536. Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, Sievert H, Tamburino C, Teiger E, Pokushalov E, Kische S, Schmitz T, Stein KM, Bergmann MW, EWOLUTION investigators. Implant success and safety of left atrial

- appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J*; doi:10.1093/eurheartj/ehv730. 2016.
537. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015; 313:824–836.
 538. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GY. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2015; 132:517–525.
 539. van Nieuwenhuizen KM, van derWorp HB, Algra A, Kappelle LJ, Rinkel GJ, van Gelder IC, Schutgens RE, Klijn CJ, APACHE-AF Investigators. Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intracerebral hemorrhage in patients with Atrial Fibrillation (APACHE-AF): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015; 16:393.
 540. Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T, Biancari F, Airaksinen KE. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA* 2014; 312:647–649.
 541. Gronberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Vasankari T, Hartikainen JE, Airaksinen KE. Arrhythmic complications after electrical cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV study. *Europace* 2013; 15:1432–1435.
 542. Tse HF, Lau CP. Does sinus rhythm beget sinus rhythm? Effects of prompt cardioversion on the frequency and persistence of recurrent atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7:359–365.
 543. Van Gelder IC, Hemels ME. The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. *Europace* 2006;8: 943–949.
 544. Liu ZJ, Fu WG, Guo ZY, Shen LG, Shi ZY, Li JH. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing carotid artery stenting and carotid endarterectomy in the treatment of carotid stenosis. *Ann Vasc Surg* 2012; 26:576–590.
 545. Taylor DW, Barnett HJM, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, Simard D, Silver FL, Hachinski V, Clagett GP, Barnes R, Spence JD, ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) trial collaborators. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:2179–2184.
 546. Watanabe M, Chaudhry SA, Adil MM, Alqadri SL, Majidi S, Semaan E, Qureshi AI. The effect of atrial fibrillation on outcomes in patients undergoing carotid endarterectomy or stent placement in general practice. *J Vasc Surg* 2015;61: 927–932.
 547. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014; 35:3377–3385.
 548. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Babuty D, Angoulvant D, Lip GY, Fauchier L. Prognostic value of CHA2DS2-VASc score in patients with ‘non-valvular atrial fibrillation’ and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur Heart J* 2015; 36:1822–1830.
 549. Breithardt G, Baumgartner H. Valvular heart disease among non-valvular atrial fibrillation: a misnomer, in search of a new term. *Eur Heart J* 2015; 36:1794–1797.
 550. ClinicalTrials.gov. Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02391337> (5 May 2016).
 551. Kirchhof P, Calkins H. Catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;10.1093/eurheartj/ehw260.
 552. Wolf RK, Schneeberger EW, Osterday R, Miller D, Merrill W, Flege JB Jr, Gillinov AM. Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130: 797–802.
 553. Yilmaz A, Van Putte BP, Van Boven WJ. Completely thoracoscopic bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136:521–522.

554. Whitlock R, Healey J, Vincent J, Brady K, Teoh K, Royse A, Shah P, Guo Y, Alings M, Folkeringa RJ, Paparella D, Colli A, Meyer SR, Legare JF, Lamontagne F, ReentsW, Boning A, Connolly S. Rationale and design of the Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS) III. *Ann Cardiothorac Surg* 2014; 3:45–54.
555. Salzberg SP, Plass A, Emmert MY, Desbiolles L, Alkadhi H, Grunenfelder J, Genoni M. Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139:1269–1274.
556. Papworth Hospital NHS Foundation Trust. A randomised controlled trial to investigate the clinical and cost effectiveness of adding an ablation device-based maze procedure as a routine adjunct to elective cardiac surgery for patients with pre-existing atrial fibrillation.
<http://www.isrctn.com/ISRCTN82731440>.