

Оценка амбулаторной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и факторов, влияющих на ее проведение

В.А.Сергеева, С.В.Майорова

Кафедра госпитальной терапии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России

Введение

Оставаясь самым частым нарушением сердечного ритма в популяции [2, 11, 30], по мнению многих авторов, фибрилляция предсердий (ФП) практически стала эпидемией XXI в. [26, 27, 33].

Являясь сама по себе независимым предиктором смерти [16, 31], ФП приводит к развитию сердечной недостаточности и тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Среди последних наибольшее значение имеет кардиоэмболический ишемический инсульт (КЭИ), который часто имеет большие размеры, предрасполагает к наиболее тяжелому течению и является непосредственной угрозой жизни больных. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2008 г. ишемический инсульт явился причиной смерти у 7,3 млн человек. Исходя из того, что у пациентов с ФП частота развития ишемического инсульта в 5 раз выше по сравнению с пациентами с синусовым ритмом [36], проблема ТЭО при ФП требует пристального внимания.

Известно, что распространенность ФП увеличивается с возрастом [11, 13, 21, 22, 30] наряду с риском возникновения КЭИ, вплоть до 14% в год среди лиц в возрастной группе старше 80 лет [18, 24, 35].

Последнее время предметом изучения стали половые различия в особенностях ТЭО и летальности от них у пациентов с ФП [20]. Было выявлено, что до 75 лет ФП чаще встречается у мужчин, а после 75 лет 60% больных с ФП – женщины [8]. По данным Копенгагенского исследования, риск развития ишемического инсульта у женщин с ФП в 4,6 раза, а смертность – в 2,5 раза выше, чем у мужчин [7]. Гендерные различия с превалированием высокого риска тромбоэмболий у женщин могут быть связаны с особенностями свертывающей системы крови и влиянием соответствующих половых гормонов, а также с большей частотой распространения среди женщин ревматических пороков сердца (2/3 больных с митральным стенозом – женщины) [34].

Помимо возраста и пола, на риск возникновения КЭИ влияет еще целый ряд факторов: наличие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и других, оценка значимости которых в развитии ТЭО привела к созданию стандартизованных шкал, среди них в настоящее время общепризнанной является шкала CHA2DS2-VASc [9, 10, 19, 24]. Согласно CHA2DS2-VASc все факторы риска (ФР) условно (в зависимости от «стоимости» в баллах) разделены на 2 категории: «большие» и «клинически значимые, небольшие». После проведения стратификации ФР КЭИ по данной шкале определяется дальнейшая тактика ведения конкретного пациента в зависимости от количества набранных баллов. Так, 2 балла и более следует считать высоким риском КЭИ и в качестве антитромботической терапии (АТТ) назначать больным с ФП пероральные антикоагулянты (ПАК).

Одним из грозных осложнений АТТ является развитие кровотечений, в том числе внутримозговых, непосредственно угрожающих жизни больного, – в связи с этим для стратификации рисков кровотечений введена в употребление шкала HAS-BLED, в которой разные клинические состояния, влияющие на повышение риска кровотечения, имеют ценность по 1 баллу [9, 15]. При количестве баллов, равном 3 и выше, риск развития кровотечения у пациента с ФП считается высоким. Многие факторы шкалы HAS-BLED имеют модифицируемый характер и при адекватном ведении больного могут быть нивелированы лечащим врачом – например, АГ, злоупотребление алкоголем, сопутствующий прием пациентом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [3, 28]. В целом высокий балл по шкале HAS-BLED не является причиной отмены ПАК, а лишь требует более тщательного контроля их назначения.

Наряду с антиаритмической терапией в лечении ФП адекватной АТТ в настоящее время отводится ведущая роль, что связано с существенным улучшением прогноза таких пациентов. В частности, метаанализ контролируемых исследований показал, что применение пероральных антагонистов витамина К снижает суммарный риск развития КЭИ на 67% [12, 14, 32]. Причем этот эффект сопоставим при проведении первичной и вторичной профилактики инсульта, а также в отношении инвалидизирующего и неинвалидизирующего инсульта.

На сегодняшний день варфарин – антагонист витамина К – является стандартным средством эффективной профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП. Однако ряд трудностей, связанных с приемом этого препарата, – прежде всего контроль международного нормализованного отношения (МНО) и риск развития жизнеугрожающих кровотечений [1], – не способствует широкому его назначению лечащими врачами пациентам с ФП, и зачастую в реальности АТТ этой категории больных ограничивается приемом антиагрегантов (АА).

Последние годы активно внедряются препараты новой генерации – прямые ингибиторы тромбина, так называемые гатраны (дабигатран этексилат, AZD0837) и ингибиторы фактора Ха, так называемые ксабаны (ривароксабан, аписксабан, эдоксабан, бетриксабан, YM150).

Эффективность и относительная безопасность новых ПАК, подтвержденные в нескольких крупных исследованиях последних лет (RE-LY, ROCKET-AF, AVERROES), позволили включить их сначала в 2010 г. в рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по лечению больных с ФП, а в последующем, в 2012 г., – в рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кар-

диостимуляции (ВНОА) в качестве препаратов 1-й линии АТТ у пациентов с ФП при условии отсутствия гемодинамически значимых пороков или протезов клапанов сердца, тяжелой почечной недостаточности, выраженных заболеваний печени, внутричерепного кровотечения в анамнезе, а также недавнего ишемического инсульта [5, 6, 25].

Новые ПАК не требуют титрования дозы и контроля показателей МНО в отличие от антагонистов витамина К. Для проверки наличия их антикоагулянтного действия рекомендованы неспецифические коагуляционные тесты, тем не менее отсутствие достаточного опыта применения в Российской Федерации и высокая стоимость препятствуют их широкому распространению в реальной клинической практике.

Таким образом, несмотря на простоту и доступность системы стратификации рисков ТЭО при ФП, большой арсенал антитромботических препаратов, в лечении таких больных возникают определенные трудности. В нашем исследовании при оценке АТТ пациентов с ФП мы постарались учесть ее особенности у разных категорий больных и выявить некоторые факторы, способствующие неадекватному ведению таких пациентов лечащими врачами.

Целью настоящего исследования стала оценка проводимой на амбулаторном этапе АТТ и разных факторов, способных оказать влияние на проведение данной терапии.

Материалы и методы

В исследование были включены 100 пациентов (54 мужчины и 46 женщин) с ФП, госпитализированных в стационары кардиологического профиля нескольких клинических больниц г. Саратова (ГУЗ ОКБ, МУЗ 1-я ГКБ им. Ю.Я.Гордеева). В большинстве случаев причиной госпитализации послужило ухудшение состояния на фоне декомпенсации ХСН.

На I этапе нашего исследования была проведена работа с архивной документацией для оценки АТТ, осуществляемой на амбулаторном этапе, наряду с анкетированием пациентов по данному вопросу. После получения результатов лабораторно-инструментального исследования производилась стратификация риска КЭИ по шкале CHA2DS2-VASc и риска кровотечений по шкале HAS-BLED, кроме того, осуществлялся тщательный сбор анамнеза об особенностях течения ФП. На II этапе сопоставлены полученные данные и проводимая в реальности АТТ, что позволило оценить ее адекватность. Все пациенты участвовали в исследовании добровольно, согласие на статистическую обработку личной информации получено.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакетов Microsoft Excel 2010, StatPlus 2009 Professional.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов с ФП ($n=100$) в нашем исследовании составил $64,95 \pm 1,15$ года. Из всех участников исследования 46% были женщины, 54% – мужчины. Преобладали жители г. Саратова – 47%, 27% составили жители районных центров и 27% – сельской местности.

Для более полной характеристики группы включенных в исследование пациентов приводим некоторые клинические факторы. Средняя продолжительность ФП в общей группе составила $7,14 \pm 0,87$ года. У 44% имелась постоянная форма ФП, у 49% – персистирующая, 7% больных имели пароксизмальную ФП. Среди причин, способствующих возникновению ФП, преобладала атеросклеротическая болезнь сердца – 53%, у 32% был в анамнезе инфаркт миокарда, дисфункция щитовидной железы – у 21%, миокардит – у 6%, инфекционный эндокардит – у 2%, злоупотребляли алкоголем 8%

Рис. 1. Структура проводимой АТТ у пациентов с высоким риском ТЭО.

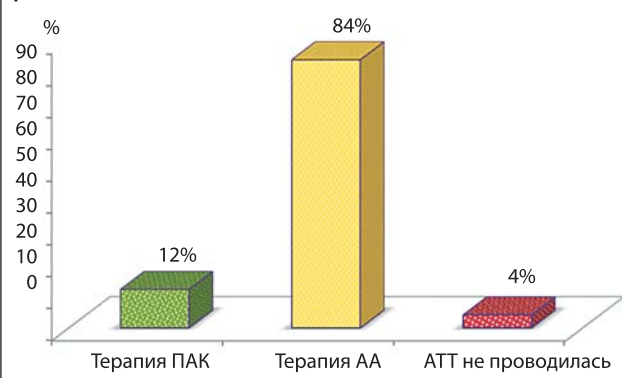
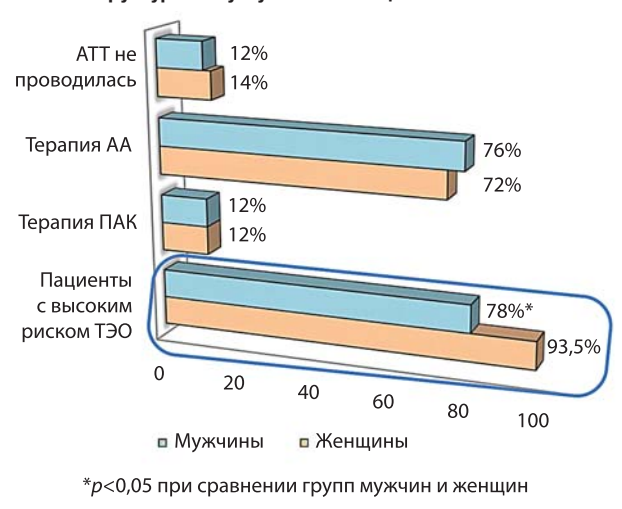


Рис. 2. Распределение пациентов по половому составу.



Рис. 3. Структура АТТ у мужчин и женщин.



пациентов. Среди ФР развития ФП ожирение наблюдалось у 50% больных, хроническая болезнь почек – у 30%, сахарный диабет – у 18% участников исследования, у 6% – хроническая обструктивная болезнь легких, у 2% – выявлено обструктивное апноэ. Сочетание нескольких ФР имелось у 33% пациентов.

Стратификация риска ТЭО была проведена по рекомендованной в настоящее время шкале CHA2DS2-VASc. Согласно действующим рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО), ВНОА и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов (АССХ) по диагностике и лечению ФП от 2012 г. при количестве набранных баллов по этой шкале, равном 2 и более, в качестве профилактики развития КЭИ больным показан прием ПАК. В общей базе пациентов среднее значение индекса CHA2DS2-VASc, отражающее риск развития КЭИ, со-

ставило $3,25 \pm 0,17$. Среди обследованных у подавляющего большинства (85%) выявлен высокий риск развития КЭИ, пациентов с низким риском развития ТЭО оказалось 15%. В группе больных с высоким риском КЭИ по шкале CHA₂DS₂-VASc нами была оценена АТТ. Только 12% обследованных из этой группы принимали ПАК (в большинстве случаев в сочетании с АА). При оценке проводимой терапии ПАК установлено, что в 100% случаев назначался варфарин – самый распространенный традиционный ПАК в России, являющийся антагонистом витамина К. Из группы участников исследования с высоким риском КЭИ 84% принимали только АА, 4% АТТ не проводилась вообще. Таким образом, адекватной АТТ не проводилось у подавляющего большинства пациентов (рис. 1).

Кроме того, согласно нашим результатам в значительном большинстве случаев лечащие врачи в качестве профилактики КЭИ ограничивались назначением АА. Применение АА в качестве АТТ у пациентов с ФП является некорректным, так как не обеспечивает защиты от ТЭО, что было доказано в ряде масштабных исследований (BAFTA, SPAF-I, ACTIVE OP). Согласно рекомендациям РКО, ВНОА и АССХ по диагностике и лечению ФП от 2012 г. применение АА оправдывает себя только в том случае, если пациент отказывается принимать любые ПАК. Хотя и этот момент требует дальнейшего обсуждения. Комбинацию ПАК и АА также нельзя назвать рациональной АТТ, так как в отсутствие преимуществ в профилактике ТЭО по сравнению с монотерапией ПАК вызывает больший риск развития геморрагических осложнений.

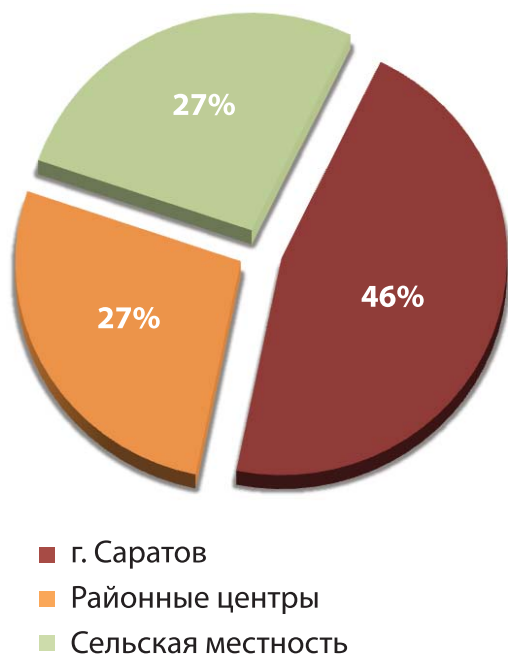
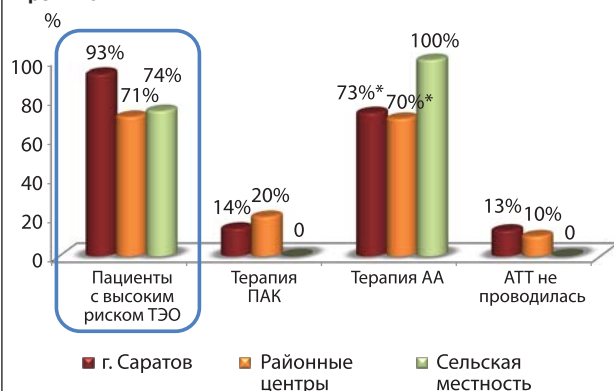
При анализе проводимой АТТ у мужчин и женщин были получены определенные данные (рис. 2).

Стратификация риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc среди пациентов-женщин показала, что только 6,5% не нуждались в приеме ПАК (сумма баллов по шкале равнялась 1), у остальных 93,5%, имевших высокий риск развития КЭИ, в качестве адекватной профилактики ТЭО должна была рассматриваться терапия ПАК. Среди ФР ТЭО у женщин преобладали ХСН II–IV класса по NYHA – New York Heart Association (98%), АГ (89%), перенесенный инфаркт миокарда (35%).

Группу низкого риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc (до 2 баллов) составили 22% мужчин, остальные 78% (имевшие 2 балла и более) вошли в группу пациентов с высоким риском ТЭО. Среди ФР ТЭО преобладали ХСН II–IV класса по NYHA (96%), АГ (83%), перенесенный инфаркт миокарда (30%). Таким образом, в нашем исследовании при практически одинаковом распределении пациентов по половому составу у женщин имелся больший риск развития ТЭО по сравнению с мужчинами ($p < 0,05$); рис. 3.

Данные популяционных и когортных исследований также указывают на более высокий риск ТЭО у женщин [20, 37]. Оценка реальной структуры АТТ в группе женщин, относящихся к категории высокого риска по ТЭО, показала: только 12% получали ПАК, при этом 60% из них получали их в комбинации с АА, 72% принимали только АА, 14% пациенток вообще не получали АТТ, несмотря на высокий риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc. В группе мужчин, нуждающихся в приеме ПАК, ситуация почти полностью повторилась: 12% получали ПАК (2/3 из них принимали также АА), 76% получали только АА, 12% не получали никакой АТТ. Таким образом, подход к проведению АТТ как среди мужчин, так и среди женщин оказался абсолютно неадекватным (см. рис. 3).

При изучении особенностей проводимой АТТ в зависимости от места проживания пациентов (рис. 4, 5) были выявлены следующие данные. В группе жителей областного центра 93% пациентов составили группу высокого риска по развитию ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc и, соответственно, нуждались в приеме ПАК. Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc в этой группе паци-

Рис. 4. Распределение пациентов в зависимости от места проживания.**Рис. 5. Структура АТТ пациентов в зависимости от места проживания.**

* $p < 0,05$ при сравнении с группой пациентов из сельской местности

ентов составил $3,39 \pm 0,20$. Среди жителей районных центров в группе с высоким риском ТЭО оказались 71% пациентов, средний балл по шкале CHA2DS2-VASc – $3,04 \pm 0,38$. В группе пациентов, проживающих в сельской местности, 74% пациентов имели высокий риск развития КЭИ по шкале CHA2DS2-VASc, средний балл составил в этой группе $3,15 \pm 0,37$. В качестве ПАК во всех случаях назначался варфарин. Среди пациентов – жителей г. Саратова в группе высокого риска только 14% получали варфарин, 1/2 из них принимали его в сочетании с АА, 73% получали только АА, остальным 13% пациентов АТТ не проводилась.

В группе жителей районных центров, нуждающихся в приеме ПАК, только 20% получали варфарин, 45% из них принимали также и АА, 70% получали только АА и у 10% пациентов АТТ не проводилась. У жителей сельской местности из группы высокого риска развития ТЭО ни один пациент не получал ПАК, однако в 100% случаев наблюдался прием АА (см. рис. 5). Таким образом, на амбулаторном этапе большинству пациентов области с ФП не проводятся необходимые медикаментозные мероприятия по профилактике ТЭО, особенно проживающим в сельской местности вдали от крупных медицинских учреждений.

Согласно рекомендациям РКО, ВНОА и АССХ по диагностике и лечению ФП от 2012 г. подход к АТТ у боль-

Рис. 6. Распределение пациентов по форме ФП.**Рис. 7. Структура АТТ в зависимости от формы ФП.**

* $p < 0,05$ при сравнении с группой пациентов с постоянной ФП

** $p < 0,01$ при сравнении с группами пациентов с постоянной и персистирующей ФП

*** $p < 0,01$ при сравнении с группой пациентов с персистирующей ФП

ных с ФП должен основываться не на форме самой аритмии, а на суммарном риске ТЭО у конкретного пациента. Доказано, что наличие пароксизмальной формы ФП так же ассоциируется с увеличением риска инсульта, как и наличие постоянной или персистирующей формы ФП [10]. Группа пациентов с постоянной формой ФП в нашем исследовании составила 44%, с персистирующей – 49% и с пароксизмальной – 7% (рис. 6).

Среднее значение по шкале CHA2DS2-VASc в группе постоянной ФП составило $3,63 \pm 0,24$ балла, в группе персистирующей ФП – $3,22 \pm 0,23$ балла, в группе пароксизмальной ФП – $2,0 \pm 0,49$ балла. Среди пациентов с постоянной ФП группа с высоким риском ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc составила 91%, в группе персистирующей ФП – 82%, с пароксизмальной ФП – 71%, следовательно, данным пациентам была показана АТТ с использованием ПАК. Получали данные препараты в группе постоянной ФП 11% пациентов (1/2 – в сочетании с АА), в группе персистирующей ФП – 12% (1/3 – в сочетании с АА) и ни одного пациента из группы пароксизмальной ФП. АА в группе высокого риска развития ТЭО с постоянной ФП принимали 93% пациентов, с персистирующей – 81%, с пароксизмальной – 43% (рис. 7).

При анализе АТТ в целом выявлено, что во всех группах проводились неоднократные госпитализации в связи с ухудшением состояния, 42% пациентов назначались ПАК (при проведении кардиоверсии), однако при выписке на амбулаторный этап они не рекомендовались. Таким образом, ни в одной из групп пациентов не проводилось адекватной терапии ПАК. В группе особого риска развития КЭИ оказались пациенты с пароксизмальной формой ФП, которым, несмотря на высокий риск по шкале CHA2DS2-VASc, АТТ не проводилась. Возможно, с одной стороны, это объясняется сложностью диагностики этой формы ФП, требующей динамического наблюдения за больным с использованием методов длительного мониторингирования ЭКГ, а с другой – недооценкой лечащими врачами риска ТЭО у пациентов при этой форме ФП.

Как показал проведенный анализ, большинство пациентов с ФП не защищены от неблагоприятных последствий ввиду отсутствия адекватной профилактики ТЭО. Данная ситуация требует дальнейшего глубокого изучения. Мы предприняли попытку оценить факторы, способные оказать влияние на проведение АТТ на амбулаторном этапе (рис. 8).

Для оценки возможных факторов, способных повлиять на назначение адекватной АТТ пациентам с ФП лечащими врачами, мы проанализировали группу обследованных с высоким риском ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc, которым не назначались ПАК. В нее вошли 85% пациентов. Средний возраст – $69,65 \pm 1,09$ года. Группу составили 54% мужчин и 46% женщин; преобладающее большинство (76%) имели среднее и среднеспециальное образование, почти 1/2 (44%) всех пациентов – жители г. Саратова, остальные 26% – из районных центров области и 30% – сельские жители. Наше внимание мы сосредоточили на некоторых очевидных клинических и технических моментах в ведении этой категории пациентов.

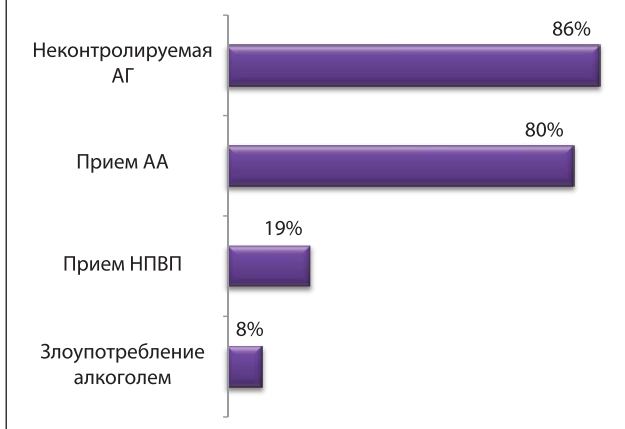
ФП часто протекает бессимптомно и долгое время может оставаться недиагностированной [16]. Бессимптомные эпизоды могут наблюдаться при любой форме ФП. Такое течение заболевания способствует тому, что первыми проявлениями ФП могут быть ТЭО. В обследованной группе пациентов мы определили выраженность клинических симптомов самой аритмии с помощью индекса EHRA (European Heart Rhythm Association). Шкала EHRA предполагает анализ только симптомов, которые связаны с ФП и проходят или уменьшаются после восстановления синусового ритма или эффективного контроля частоты сердечных сокращений. Так, среди обследованных 4% не отмечали каких-либо симптомов (класс I), связанных с аритмией, легкие симптомы были выявлены у 24% (класс II), выраженные симптомы, ограничивающие повседневную активность, – у 72% (классы III и IV). Группа пациентов с «немым» течением ФП требует пристального внимания лечащего врача и должна настораживать в отношении развития ТЭО, при наличии высокого риска развития КЭИ по шкале CHA2DS2-VASc таким пациентам необходимо назначать ПАК.

Препаратом выбора в лечении больных с ФП с высоким риском ТЭО в Российской Федерации по-прежнему остается варфарин – антагонист витамина К. Одним из определяющих факторов назначения антагонистов витамина К является наличие возможности у пациента контроля МНО, который показывает уровень антикоагуляционного действия данной группы препаратов. В группе пациентов высокого риска ТЭО у 32% такой возможности не было, 62% обследованных имели возможность контролировать данный показатель. Следует учесть, что значительное число пациентов просто не владели информацией о диагностических возможностях ближайших лечебно-профилактических учреждений либо не осознавали значимость регу-

Рис. 8. Факторы, влияющие на проведение адекватной АТТ.



Рис. 9. Модифицируемые ФР развития кровотечения.



лярного контроля МНО, в связи с чем данный показатель, скорее всего, в реальности выше, так как только 26% пациентов из данной группы проживали в сельской местности на некотором удалении от лечебных учреждений. Отдельного внимания требует и тот факт, что среди пациентов с возможностью амбулаторного контроля МНО по месту жительства при измерении данного показателя в рамках нашего исследования только у 27% был достигнут его целевой уровень (2,0–3,0).

Развитие кровотечений, особенно внутримозговых, является одним из грозных осложнений АТТ, ограничивающих ее применение и вызывающих тревогу у лечащих врачей при назначении соответствующей терапии. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ по диагностике и лечению ФП от 2012 г. для стратификации риска геморрагических осложнений предлагают использовать шкалу HAS-BLED. При наличии у пациента 3 баллов и более по этой шкале риск развития кровотечения оценивается как «высокий». В обследованной группе высокий риск развития геморрагических осложнений имели 52% пациентов. Максимальное значение по шкале HAS-BLED составило 5 баллов и только у 2 пациентов. Средний балл составил $2,56 \pm 0,11$. Необходимо отметить, что в самой шкале HAS-BLED есть модифицируемые факторы, на которые могут повлиять как лечащий врач, так и сам пациент. Это контроль артериального давления, прием пациентом НПВП и АА, злоупотребление алкоголем. В группе пациентов с высоким риском кровотечения по HAS-BLED оказалось, что контроль артериального давления не достигнут у 93%, у 27% был выявлен постоянный прием НПВП, 81% постоянно принимали АА, 11% пациентов злоупотребляли алкоголем (рис. 9). Коррекция данных факторов может значительно снизить риск развития геморрагических осложнений у конкретного пациента. Следовательно, высокий риск кровотечений по шкале

HAS-BLED не может служить причиной отказа от выбора ПАК для лечения пациентов с ФП, имеющих, в свою очередь, высокий риск КЭИ по шкале CHA2DS2-VASc, что подтверждается проведенными клиническими исследованиями [17, 23].

Важным фактором в проведении АТТ у пациентов с ФП является осведомленность их самих о необходимости проведения данной терапии. Только 34% обследованных при анкетировании указали в качестве цели назначения ПАК «разжижение крови», однако даже среди пациентов, получавших ПАК, только 27% осознали необходимость и имели представление о возможных неблагоприятных исходах своего заболевания. Неутешительным остался уровень информированности пациентов и в отношении контроля МНО, о котором мы уже упоминали. Все это может негативно сказаться на приверженности АТТ у пациентов с ФП в целом.

Выводы

В данный момент на амбулаторном этапе ситуация с назначением АТТ остается достаточно сложной. Большинство пациентов с ФП и высоким риском КЭО не защищены от неблагоприятных исходов из-за отсутствия адекватной АТТ. Особого внимания среди этой категории заслуживают женщины, пациенты с малосимптомным течением ФП и пароксизмальной формой ФП, а также жители сельской местности, проживающие на некотором удалении от лечебно-профилактических учреждений.

Анализ возможных факторов, способных повлиять на отказ от назначения ПАК, показал, что все они требуют детального анализа лечащим врачом. Высокий риск кровотечений по шкале HAS-BLED у пациента с ФП требует взвешенного и дифференцированного подхода с учетом наличия модифицируемых ФР и не может служить причиной отказа от назначения ПАК. По-прежнему, несмотря на внедрение препаратов новой генерации, не требующих отслеживания показателей свертываемости крови, наиболее распространенным и доступным остается варфарин, прием которого необходимо сопровождать контролем МНО. В связи с этим одной из причин отказа от его назначения следует считать отсутствие возможности контроля МНО у пациентов сельской местности из-за удаленного расположения лечебных учреждений.

Информированность пациентов о необходимости проведения им АТТ остается на очень низком уровне. Владение информацией пациентами в полной мере может положительно сказаться на их приверженности терапии ПАК, а также заинтересованности в поиске возможностей контроля МНО при терапии варфарином.

В целом низкий процент назначений ПАК во всех группах пациентов с ФП требует дальнейшего всестороннего изучения и анализа. В качестве одной из необходимых мер по улучшению ситуации следует рассмотреть вопрос обучения и дополнительного информирования практикующих врачей о значимости и необходимости проведения АТТ для пациентов с ФП в рамках специализированных конференций и семинаров, а также самих пациентов – в рамках школ для пациентов в условиях профильных стационаров.

Литература

1. Аркадьева Г.В., Радзевич А.Э. Длительная терапия варфарином у больных с мерцательной аритмией без поражения клапанов сердца с целью профилактики тромбоэмболических осложнений. *Рос. кардиол. журн.* 2005; 6: 50–6.
2. Сердечная Е.В., Татарский Б.А., Истомина Т.А. Эпидемиология фибрилляции предсердий. *Экология человека.* 2009; 11: 48–54.
3. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y et al. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA and HAS-BLED bleeding risk prediction scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The AMADEUS study. *JACC* 2012; 60: 861–7.
4. Boriani G, Botto GL, Padeletti L et al. Italian AT-500 Registry Investigators. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke* 2011; 42: 1768–70.

5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
6. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17.
7. Friberg J, Scharling H, Gadsboll N et al. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2004; 94: 889–94.
8. Friberg J, Scharling H, Gadsboll N et al. Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2003; 92: 1419–23.
9. 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: 1500–10.
10. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 967–75.
11. Go AS, Hylek EM, Phillips KA 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: 2370–5.
12. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Metaanalysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–67.
13. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949–53.
14. Hughes M, Lip GY. 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.
15. Jabangir A, Lee V, Friedman PA et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007; 115: 3050–6.
16. 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 NET-work (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28: 2803–17.
17. Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in non-valvular atrial fibrillation. *Circulation* 2012; 126: 860–5.
18. Lin LY, Lee CH, Yu CC et al. Risk factors and incidence of ischemic stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation – a nationwide database analysis. *Atherosclerosis* 2011; 217: 292–5.
19. Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl. 1): 344–51.
20. Michelena HI, Ezekowitz MD. Atrial fibrillation: are there gender differences? *J Gen Intern Med* 2000; 3: 44–9.
21. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ 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: 119–25.
22. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1534–9.
23. Olesen JB, Lip GY, Lindbardsen J et al. 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: 739–49.
24. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Br Med J* 2011; 342.
25. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
26. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455–61.
27. Coyne KS, Grandy S, Paramore C et al. Resource use and costs associated with atrial fibrillation in the US. *Circulation* 2004; 110 (Suppl. III): 826–32.
28. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a 'real world' anticoagulated atrial fibrillation population. *Chest* 2012; <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-0608> doi: 10.1378/chest.12-0608
29. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009; 30: 1038–45.
30. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516–21.
31. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359–64.
32. Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69: 546–54.
33. Flaberty ML, Kissela B, Woo D et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68: 116–21.
34. Turtzo LC, McCullough LD. Sex Differences in Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 462–74.
35. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2009; 40: 1410–6.
36. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687–91.
37. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS et al. Impact of Atrial Fibrillation on Mortality, Stroke, and Medical Costs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 229–34.