

## РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОЙ АКАДЕМИИ СЕМЕЙНЫХ ВРАЧЕЙ И АМЕРИКАНСКОГО КОЛЛЕДЖА ТЕРАПЕВТОВ ПО ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ\*

*Винченца Сноу, Кэвин Уэллс, Майкл Лефевр, Роберт Макнамара, Эрик Басс, Ли Грин, Кейт Михэль, Дуглас Оуэнс, Джеффри Сусман, Дэбора Аллен и Кристель Мотур-Пильсон, объединенная комиссия экспертов AAFP/ACP по фибрилляции предсердий*

### MANAGEMENT OF NEWLY DETECTED ATRIAL FIBRILLATION: A CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FROM THE AMERICAN ACADEMY OF FAMILY PHYSICIANS AND THE AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS

*Vincenza Snow, Kevin B. Welss, Michael LeFevre, Robert McNamara, Eric Bass, Lee A. Green, Keith Michl, Douglas K. Owens, Jeffrey Susman, Deborah I. Allen and Christel Mottur-Pilson, the joint AAFP/ACP Panel on Atrial Fibrillation*

Объединенная комиссия в составе Американской академии семейных врачей и Американского колледжа терапевтов в сотрудничестве с научно-исследовательским центром при Университете Джона Хопкинса систематически проводила обзор имеющихся данных по лечению впервые выявленной фибрилляции предсердий и разрабатывала рекомендации по тактике ведения взрослых пациентов с этой аритмией. Данные рекомендации неприменимы к пациентам с послеоперационной фибрилляцией предсердий или фибрилляцией предсердий после инфаркта миокарда, к пациентам с сердечной недостаточностью IV функционального класса по NYHA, к пациентам, уже принимающим антиаритмические препараты, или к пациентам с пороками сердца. Наиболее ценными эти рекомендации являются для терапевтов и семейных врачей, занимающихся оказанием первой медицинской помощи. Рекомендации сводятся к следующему.

1. Контроль частоты желудочковых сокращений с постоянным приемом антикоагулянтных препаратов — рекомендуемая тактика ведения большинства пациентов с фибрилляцией предсердий. Не доказано, что при фибрилляции предсердий восстановление синусового ритма предпочтительнее, чем контроль частоты желудочковых сокращений (на фоне постоянной антикоагулянтной терапии) для снижения заболеваемости и смертности, а в некоторых подгруппах пациентов восстановление синусового ритма может оказаться даже менее эффективным, чем контроль частоты желудочковых сокращений. Восстановление синусового ритма целесообразно при других особых состояниях, например, при наличии выраженной симптоматики у пациента, снижении толерантности к физическим нагрузкам или предпочтениях самого пациента. Степень доказательства — 2А.

2. Пациенты с фибрилляцией предсердий должны постоянно получать терапию антикоагулянтами — подобранную дозу варфарина, за исключением тех па-

\* Annals of Internal Medicine, 2003;139:1009–1017. Перепечатано с разрешения American College of Physicians.

циентов, у которых риск развития инсульта низкий или при наличии особых противопоказаний к приему варфарина (тромбоцитопения, недавняя травма или операция, алкоголизм). Степень доказательства — 1А.

3. Для эффективного контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с фибрилляцией предсердий во время физических нагрузок и в покое рекомендуются следующие препараты: атенолол, метопролол, дилтиазем и верапамил (лекарства расположены в алфавитном порядке по классу). Дигоксин эффективен только для контроля частоты желудочковых сокращений в покое и поэтому должен использоваться в качестве препарата второго ряда. Степень доказательства — 1В.

4. Для тех пациентов, которым необходима срочная кардиоверсия для восстановления синусового ритма, приемлемыми вариантами являются как электрическая кардиоверсия (прямая дефибрилляция; степень доказательства IC+), так и фармакологическая кардиоверсия (степень доказательства — 2А).

5. Как ранняя неотложная кардиоверсия (при отсутствии внутрисердечного тромба под контролем чреспищеводной эхокардиографии) с коротким предшествующим курсом антикоагулянтной терапии и последующим приемом антикоагулянтов, так и отсроченная кардиоверсия с предшествующим и последующим курсами антикоагулянтов являются приемлемыми методами лечения для пациентов, которым необходима кардиоверсия. Степень доказательства — 2А.

6. Большинство пациентов с восстановленным синусовым ритмом после фибрилляции предсердий не нуждаются в поддерживающей синусовый ритм антиаритмической терапии до тех пор, пока риск ее применения перевешивает пользу. В отдельной группе больных, чье качество жизни ухудшается из-за фибрилляции предсердий, для поддержания синусового ритма рекомендуются следующие препараты: амиодарон, дизопирамид, пропафенон и соталол (лекарства перечислены в алфавитном порядке). Выбор антиаритмического препарата зависит от риска развития побочных эффектов индивидуально у каждого пациента. Степень доказательства — 2А.

Фибрилляция предсердий является наиболее частым типом аритмий у взрослых. Частота ее встречаемости увеличивается с возрастом больных, от 1% в возрастной категории моложе 60 лет до 8% в возрастной категории старше 80 лет. При сопоставлении данных по возрасту оказалось, что мужчины болеют чаще женщин. К заболеваниям сердца, связанным с развитием фибрилляции предсердий, относятся артериальная гипертензия, ревматическое поражение митрального клапана, ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность. К внесердечным причинам относятся гипертиреоз, легочная патология, различные хирургические вмешательства и алкогольная интоксикация. Фибрилляция предсердий может быть

как симптоматичной — сопровождаться слабостью, головокружением, одышкой, дискомфортом в области сердца (чувство аритмичного сердцебиения), падением артериального давления, так и протекать бессимптомно. У пациентов с фибрилляцией предсердий имеется повышенный риск развития тромбоэмболических осложнений.

Задачей данного руководства являлась разработка рекомендаций по возможному методу лечения впервые диагностированной фибрилляции предсердий на первом этапе оказания медицинской помощи. Оно предназначено для взрослых пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий, диагностированной на основании данных электрокардиографического исследования. Американский колледж кардиологии и Американская ассоциация сердца рекомендуют лечить впервые выявленную фибрилляцию предсердий вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов с учетом того факта, что длительность диагностированного приступа может быть неизвестна, так же, как неизвестным может быть наличие таких эпизодов в прошлом [1]. Эти рекомендации неприменимы к пациентам с послеоперационной или постинфарктной фибрилляцией предсердий, к пациентам с сердечной недостаточностью IV функционального класса по NYHA, к пациентам, уже принимающим антиаритмические препараты, или к пациентам с пороками сердца. Рекомендации предназначены для терапевтов и семейных врачей, занимающихся оказанием первой медицинской помощи.

Данное руководство основано на работах McNamara и соавт. [2] и отчете «Лечение первого приступа фибрилляции предсердий» [3] научно-исследовательского центра при Университете Джона Хопкинса в сотрудничестве с Агентством по исследованиям и оценке качества лечения в здравоохранении (AHRQ), Роквилл, Мэриленд (Rockville, Maryland). Эти рекомендации были разработаны совместно Американской академией семейных врачей (AAFP) и Американским колледжем терапевтов (ACP). Объединенная комиссия экспертов AAFP/ACP провела обзор имеющегося опыта, выработала и классифицировала рекомендации (табл. 1). Эти рекомендации были одобрены обеими организациями.

В данном руководстве по тактике ведения пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий содержатся рекомендации по следующим вопросам: контроль частоты желудочковых сокращений или восстановление синусового ритма, профилактика инсультов и антикоагулянтная терапия, электрическая кардиоверсия или фармакологическая кардиоверсия, роль чреспищеводной эхокардиографии в проводимом лечении и противорецидивная терапия.

Таблица 1

## Подход Guyatt к классификации рекомендаций\*

Градация рекомендаций	Ясность соотношения риск/польза	Методологическая значимость доказательств	Возможность применения на практике
1A	Ясно	Рандомизированные исследования без существенных ограничений	Строгая рекомендация; может применяться для большинства пациентов, в основном без оговорок
1B	Ясно	Рандомизированные исследования без существенных ограничений (противоречивые результаты, незначимые методологические недостатки)	Строгая рекомендация; по-видимому, может применяться для большинства пациентов
1C+	Ясно	Нерандомизированные исследования для данного конкретного пациента или группы пациентов, но результаты рандомизированных исследований, включающих различных пациентов, могут быть недвусмысленно экстраполированы на пациента в подходящей ситуации; или доступны неоспоримые доказательства обзорных исследований	Строгая рекомендация; может применяться для большинства пациентов во многих ситуациях
1C	Ясно	Обзорные исследования	Рекомендация со средней степенью доказательности; может быть изменена при появлении более строгих и значимых доказательств
2A	Не ясно	Рандомизированные исследования без существенных ограничений	Рекомендация со средней степенью доказательности; оптимальное действие может различаться в зависимости от обстоятельств, или предпочтений пациента, или социальных условий
2B	Не ясно	Рандомизированные исследования без существенных ограничений (противоречивые результаты, незначимые методологические недостатки)	Рекомендации со слабой степенью доказательности; при определенных обстоятельствах для некоторых пациентов будет лучше применить альтернативные подходы
2C	Не ясно	Обзорные исследования	Рекомендации с очень слабой степенью доказательности; другие альтернативы могут быть обоснованно приемлемы

\* Адаптировано из источника [4] в списке использованной литературы.

## 1. КОНТРОЛЬ ЧАСТОТЫ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ СОКРАЩЕНИЙ ИЛИ ВОССТАНОВЛЕНИЕ СИНУСОВОГО РИТМА?

Одним из фундаментальных вопросов в лечении фибрилляции предсердий является вопрос, стоит ли осуществлять кардиоверсию. Ответ на него зависит от целого ряда факторов: что обеспечит более эффективную защиту от тромбоэмболических осложнений, уменьшит смертность, позво-

лит облегчить симптомы или повысит качество жизни — контроль частоты желудочковых сокращений или восстановление синусового ритма? Возникает другой клинически значимый вопрос — имеет ли преимущество та или иная стратегия в отдельных группах пациентов, таких как: женщины, больные с артериальной гипертензией или стойкой сердечной недостаточностью или молодые пациенты со структурно не измененным серд-

цем. В четырех исследованиях сравнивали эффективность контроля частоты желудочковых сокращений и восстановления синусового ритма: в исследовании были включены в основном пожилые пациенты (старше 65 лет), а женщины и молодые пациенты со здоровым сердцем и пароксизмальной фибрилляцией предсердий были представлены мало [5].

В исследовании AFFIRM по изучению отдаленных результатов поддержания синусового ритма у больных с фибрилляцией предсердий (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) сравнивался контроль частоты желудочковых сокращений с восстановлением синусового ритма. В обеих группах было рекомендовано использование антикоагулянтов [6]. В течение 3,5 года наблюдались более 4000 пациентов в возрасте около 65 лет или имеющие хотя бы 1 фактор риска развития инсульта или смерти, такие как артериальная гипертензия, диабет, перенесенный инсульт или сердечная недостаточность. Немногим более одной трети пациентов были включены в исследование после возникновения первого приступа фибрилляции предсердий, и более 90% больных имели приступ в предыдущие 6 недель. Более чем в двух третях случаев эпизоды фибрилляции предсердий длились минимум 2 дня. Средний возраст больных составил 70 лет, 61% пациентов составляли мужчины, 89% — белые. У 71% пациентов отмечалась артериальная гипертензия, у 38% — ишемическая болезнь сердца, у 18% проводимая ранее антиаритмическая терапия оказалась неэффективной, и у 12% не наблюдалось сердечной патологии (пациенты с идиопатической фибрилляцией предсердий). Пациенты были рандомизированы в две группы: в одной из них проводили только контроль частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий, а в другой — восстановление синусового ритма. Врачи осуществляли подбор терапии: начинали с назначения фармакологических препаратов, при необходимости применяли нефармакологические методы лечения. В группе контроля частоты желудочковых сокращений проводился непрерывный прием антикоагулянтов, а в группе по восстановлению синусового ритма при сохранении синусового ритма на фоне антиаритмической терапии в течение 4—12 последовательных недель прием антикоагулянтов прекращали. Преобладание синусового ритма в группе восстановления синусового ритма наблюдалось у 82, 73 и 63% больных через 1 год, 3 и 5 лет соответственно, а в группе контроля частоты желудочковых сокращений — у 34,6% на 5-м году наблюдения.

По данным результатов исследования AFFIRM, уровень общей смертности статистически не различался между исследуемыми группами пациен-

тов. Однако тактика восстановления синусового ритма ассоциировалась с большим риском смертности, чем тактика контроля частоты желудочковых сокращений, среди пожилых пациентов, пациентов без застойной сердечной недостаточности и пациентов с ишемической болезнью сердца. Частота инсультов также не различалась по группам; 70% всех инсультов происходили у пациентов, которые прекращали прием антикоагулянтов или у которых уровень международного нормализованного отношения (МНО) составлял менее 2,0. В группе восстановления синусового ритма также было больше число госпитализаций ( $p < 0,001$ ).

В другом недавнем исследовании RACE по сравнению тактики контроля частоты желудочковых сокращений с электрической кардиоверсией при персистирующей форме фибрилляции предсердий (Rate Control versus Electrical Cardioversion for persistent atrial fibrillation) пациенты были рандомизированы в группы с агрессивным способом восстановления синусового ритма или контролем частоты желудочковых сокращений [7]. В исследовании были включены 522 пациента (средний возраст 68 лет). 64% пациентов составляли мужчины, у 49% наблюдалась артериальная гипертензия, и у 27% — ишемическая болезнь сердца. У всех пациентов отмечалась персистирующая форма фибрилляции предсердий длительностью менее 1 года, и все как минимум 1 раз подвергались электрической кардиоверсии (критерием включения в исследование являлось проведение не более двух электрических кардиоверсий в анамнезе). Основной целью данного исследования была оценка уровня сердечно-сосудистой смертности, частоты сердечной недостаточности, тромбоэмболических осложнений, кровотечений, имплантаций электрокардиостимуляторов и развития выраженных побочных эффектов на фоне приема антиаритмических препаратов. И вновь не было обнаружено статистически значимых различий по вышеуказанным показателям между исследуемыми группами пациентов. Так же, как в исследовании AFFIRM, инсульты чаще развивались у пациентов, которым отменяли антикоагулянты, или у тех, у кого МНО было менее 2,0. При ретроспективном анализе у больных с артериальной гипертензией и у женщин контроль частоты желудочковых сокращений оказался более благоприятным по сравнению с восстановлением синусового ритма. Поскольку это был ретроспективный анализ, данные наблюдения должны быть подтверждены в последующих исследованиях. Необходимо отметить, что, несмотря на агрессивный протокол лечения, по окончании исследования только у 39% пациентов из группы по восстановлению синусового ритма наблюдался синусовый ритм.



В исследовании PIAF по оценке фармакологического лечения фибрилляции предсердий (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation) 252 пациента в возрасте от 18 до 75 лет с впервые диагностированной или персистирующей симптоматической фибрилляцией предсердий (средняя длительность фибрилляции предсердий составляла около 4 месяцев) были рандомизированы в группу контроля частоты желудочковых сокращений с помощью дилтиазема и в группу с применением агрессивного способа восстановления синусового ритма (при необходимости осуществлявшегося несколько раз) и поддерживающей терапии амиодароном [8]. Конечной целью исследования было уменьшение симптоматики, связанной с фибрилляцией предсердий. Через год от начала исследования уменьшение симптоматики и качество жизни были одинаковыми в обеих группах. Отмечалось повышение толерантности к физическим нагрузкам (дистанция ходьбы) в группе восстановления синусового ритма, однако количество госпитализаций в этой группе было выше.

Мы представляем предварительные результаты рандомизированного исследования STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation) по стратегии лечения фибрилляции предсердий, так как окончательные выводы еще не опубликованы [9]. Пациенты были рандомизированы в две группы: в одной проводился контроль частоты желудочковых сокращений с длительной антикоагулянтной терапией, а в другой пациенты получали антикоагулянты за 3 недели до восстановления синусового ритма и в течение 4-х недель после предпринятой попытки его восстановления на фоне дальнейшего приема антиаритмических препаратов для поддержания синусового ритма. Пациентам, вошедшим в данное исследование, как минимум 1 раз проводилась кардиоверсия. Более чем через 1,5 года наблюдения не было выявлено различий между группами по конечным результатам в показателях смертности, частоты инсультов, транзиторных ишемических атак, сердечно-легочной реанимации или тромбоэмболий. Интересно, что через год только 40% больных из группы восстановления синусового ритма имели синусовый ритм. На основании данных результатов сделано предположение, что пролонгирование антикоагулянтной терапии после восстановления синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий привело бы к уменьшению частоты осложнений в группе восстановления синусового ритма. Можно также предположить, что, несмотря на агрессивный подход к лечению фибрилляции предсердий, направленный на восстановление синусового ритма, удержание последнего оказывается невозможным у значительной части пациентов.

В целом в вышеуказанных рандомизированных исследованиях были представлены пациенты пре-

имущественно старшей возрастной группы, мужского пола, с такими факторами риска, как инсульты, артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца. Молодые же пациенты с идиопатической пароксизмальной формой фибрилляции предсердий были мало представлены в данных исследованиях, поэтому пока остается неясным, какая тактика ведения предпочтительна у данной подгруппы — восстановление синусового ритма или контроль частоты желудочковых сокращений.

*Рекомендация 1: контроль частоты желудочковых сокращений с постоянным приемом антикоагулянтных препаратов — рекомендуемая тактика ведения большинства пациентов с фибрилляцией предсердий. Не доказано, что при фибрилляции предсердий восстановление синусового ритма предпочтительнее, чем контроль частоты желудочковых сокращений (на фоне постоянной антикоагулянтной терапии) для снижения заболеваемости и смертности, а в некоторых подгруппах пациентов восстановление синусового ритма может оказаться даже менее эффективным, чем контроль частоты желудочковых сокращений. Восстановление синусового ритма целесообразно при других особых состояниях, например, при наличии выраженной симптоматики у пациента, снижении толерантности к физическим нагрузкам или предпочтениях самого пациента. Степень доказательства — 2А.*

(Примечание. Данной рекомендации присвоена степень доказательства 2А, так как она не адаптирована к различным группам пациентов. Ясным и хорошо доказанным является свидетельство в отношении риска/эффективности [степень доказательства 1А]).

Данные многих рандомизированных клинических исследований в настоящее время показывают, что агрессивное восстановление синусового ритма в ряде случаев не имеет преимуществ перед контролем частоты желудочковых сокращений в отношении снижения заболеваемости и смертности и может оказаться малоэффективным у некоторых пациентов. В группе пациентов, которым активно проводится восстановление синусового ритма (с приемом антикоагулянтов в течение 1 месяца после кардиоверсии), выше частота госпитализаций и побочных эффектов на фоне проводимой антиаритмической терапии, и часто не удается сохранить синусовый ритм. Так, например, в исследовании AFFIRM отмечалась тенденция к увеличению смертности у пациентов старше 65 лет с ишемической болезнью сердца, но без признаков выраженной сердечной недостаточности, у которых пытались восстановить синусовый ритм. В исследовании RACE наблюдалась тенденция к увеличению летальности у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертен-

зии и у женщин, которым проводили восстановленные синусового ритма. При принятии решения о тактике лечения впервые диагностированной фибрилляции предсердий врач и пациент должны учитывать вышеуказанные факторы, тяжесть состояния, степень выраженности симптоматики, качество жизни и переносимость терапии.

## 2. АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Мы проанализировали 16 клинических исследований, в которых изучалась роль антикоагулянтной терапии в лечении фибрилляции предсердий [10–24]. Три из этих исследований будут рассматриваться отдельно, так как они были посвящены вторичной профилактике тромбоэмболических осложнений и в них включали больных с инсультами и транзиторными ишемическими атаками в анамнезе [11, 16, 24]. Метаанализ публикаций по первичной профилактике тромбоэмболических осложнений позволил получить данные об эффективности в целом (профилактика инсультов и периферических эмболий) и безопасности (развитие значительных и незначительных кровотечений) применения варфарина по сравнению с плацебо, аспирина по сравнению с плацебо и варфарина по сравнению с аспирином. Установлено, что варфарин более эффективен для проведения первичной профилактики инсультов по сравнению с плацебо (относительный коэффициент риска 0,30 в 95%-ном доверительном интервале 0,19–0,48), хотя существует свидетельство и об увеличении вероятности обширного кровотечения при такой терапии (относительный коэффициент риска 1,90 в доверительном интервале 0,89–4,00). Эти критерии эффективности получены путем модификации данных, разработанных в Научно-исследовательском центре при Университете Джона Хопкинса. Значение относительного коэффициента риска больше 1,0 и 99%-ный доверительный интервал, не включающий значение 1,0 ( $p < 0,01$ ), свидетельствовали о значимой эффективности терапии. Значение относительного коэффициента риска больше 1,0 и 95%-ный доверительный интервал, не включающий значение 1,0, или 99%-ный доверительный интервал, включающий значение 1,0 ( $0,01 \leq p < 0,050$ ), указывали на умеренную степень эффективности терапии. 95%-ный доверительный интервал, включающий значение 1,0, в своей заключительной части ( $0,05 < p < 0,2$ ) свидетельствовал о предположительной эффективности терапии. Неубедительное доказательство эффективности обозначалось как 95%-ный доверительный интервал со значительными колебаниями относительно значения 1,0. И наконец, о полном отсутствии эффективности свидетельствовали значения относительного коэффициента риска, близкое к 1,0, и узкий 95%-ный доверительный интервал.

Эффективность аспирина по сравнению с плацебо в первичной профилактике инсультов при фибрилляции предсердий была предположительной (относительный коэффициент риска 0,68 в доверительном интервале 0,46–1,02), а вероятность развития кровотечения при такой терапии была неубедительной (относительный коэффициент риска 0,82 в доверительном интервале 0,37–1,78). При сравнении эффективности варфарина и аспирина в первичной профилактике инсультов умеренные доказательства были получены в пользу варфарина (относительный коэффициент риска 0,66 в доверительном интервале 0,45–0,99) с неубедительным доказательством риска развития выраженных кровотечений (относительный коэффициент риска 1,61 в доверительном интервале 0,75–3,44). Проведенные исследования показали, что подобранные терапевтические дозы варфарина были более эффективны в профилактике инсультов при фибрилляции предсердий, чем низкие дозы варфарина в сочетании с аспирином (относительный коэффициент риска 0,44 в доверительном интервале 0,14–1,39), но при первом варианте профилактики повышалась вероятность кровотечения (относительный коэффициент риска 1,4 в доверительном интервале 0,72–2,7).

Сравнение эффективности варфарина и аспирина для вторичной профилактики инсультов при фибрилляции предсердий проводилось в двух исследованиях [11, 24]. В одном из них больных распределяли по наличию или отсутствию показаний к назначению варфарина. Было установлено, что среди пациентов, получающих варфарин, последний был более эффективен в отношении профилактики инсультов (относительный коэффициент риска 0,38 в доверительном интервале 0,22–0,66;  $p = 0,001$ ), однако его применение увеличивало риск развития кровотечения (относительный коэффициент риска 4,1 в доверительном интервале 1,2–14;  $p = 0,029$ ) по сравнению с плацебо. Что касается пациентов, получающих аспирин в связи с наличием противопоказаний к назначению варфарина, не было выявлено статистически значимой разницы в эффективности профилактики инсультов и риске развития кровотечения при сравнении групп аспирина и плацебо.

В относительно молодой возрастной группе пациентов (средний возраст 65 лет) абсолютное уменьшение частоты развития инсультов на фоне приема варфарина по сравнению с аспирином было ниже, чем в возрастной группе старше 65 лет (соответственно 5,5 на 1000 человек/год по сравнению с 15 на 1000 человек/год). Эти данные говорят о том, что у пациентов с меньшим риском развития инсультов в профилактике тромбоэмболических осложнений более эффективным может

оказаться аспирин. В настоящее время в литературе очень мало публикаций о применении других антитромботических препаратов. В одном клиническом исследовании данные сравнительного анализа применения низкомолекулярного гепарина и плацебо в профилактике инсультов оказались неубедительными, и ни в одной из групп не наблюдалось эпизодов кровотечений.

*Рекомендация 2: пациенты с фибрилляцией предсердий должны постоянно получать терапию антикоагулянтами — подобранную дозу варфарина, за исключением тех пациентов, у которых риск развития инсульта низкий или при наличии особых противопоказаний к приему варфарина (тромбоцитопения, недавняя травма или операция, алкоголизм). Степень доказательств — 1А.*

Клинические факторы риска развития инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий были разработаны на основе существующих данных мировой литературы [25]. Стратификация риска возникновения инсульта при фибрилляции предсердий производилась с учетом следующих факторов риска: недавно развившейся застойной сердечной недостаточности (манифестирующей в течение последних 100 дней или документированной эхокардиографически), артериальной гипертензии (систолической или диастолической), возраста около 75 лет, сахарного диабета, инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе. Была разработана балльная система оценки риска CHADS<sub>2</sub> — аббревиатура из вышеуказанных факторов риска (congestive heart failure, hypertension, age, diabetes, stroke): каждый фактор риска оценивался в 1 балл, за исключением инсульта и транзиторной ишемической атаки, которые оценивались в 2 балла. Общее количество баллов составило 6 (табл. 2).

Аспирин может оказаться полезным в профилактике тромбоэмболических осложнений у боль-

ных с фибрилляцией предсердий и низким риском развития инсульта, однако в настоящее время убедительных доказательств данного утверждения пока нет. Также нет ясной стратегии ведения пациентов с фибрилляцией предсердий после спонтанного восстановления синусового ритма, однако существует предположение о целесообразности продолжения антикоагулянтной терапии. В настоящее время нет исчерпывающих данных о роли низкомолекулярного гепарина или других антитромботических препаратов в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий.

### 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЧАСТОТЫ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ СОКРАЩЕНИЙ

В 48 клинических исследованиях, проанализированных агентством AHRQ, было выявлено 17 различных препаратов, позволяющих контролировать частоту желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий [2]. Авторы сконцентрировали свое внимание на исследованиях следующих препаратов — дигоксина, антагонистов кальция и β-блокаторов [2]. Результаты сравнительного анализа применения дигоксина и плацебо в контроле частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий, особенно при физических нагрузках, оказались весьма противоречивыми [26–32]. Недигидропиридиновые антагонисты кальция — дилтиазем и верапамил — уменьшали частоту желудочковых сокращений более эффективно, чем плацебо или дигоксин, как в условиях покоя, так и при физической нагрузке [33–47]. Такие β-блокаторы, как атенолол и метопролол, продемонстрировали хорошую эффективность контроля частоты желудочковых сокращений как в покое, так и при физических нагрузках [39, 47–55]. Данные о подобной результативности других β-блокаторов были менее убедитель-

Таблица 2

Стратификация риска развития инсультов по шкале CHADS<sub>2</sub>\*

Шкала CHADS <sub>2</sub>	Частота развития инсультов (в 95%-ном доверительном интервале)	CHADS <sub>2</sub> Риск
0	1,9 (1,2–3,0)	Низкий
1	2,8 (2,0–3,8)	Низкий
2	4,0 (3,1–5,1)	Умеренный
3	5,9 (4,6–7,3)	Умеренный
4	8,5 (6,3–11,1)	Высокий
5	12,5 (8,2–17,5)	Высокий
6	18,2 (10,5–27,4)	Высокий

\* Шкала CHADS<sub>2</sub> составлена путем присвоения 1 балла следующим факторам риска: недавно развившейся застойной сердечной недостаточности (манифестирующей в течение последних 100 дней или документированной эхокардиографически), артериальной гипертензии (систолической или диастолической), возрасту около 75 лет и сахарному диабету, и присвоения 2 баллов инсульту или транзиторной ишемической атаке. Шкала от 0 до 1 расценивается как низкий риск развития инсульта, от 2 до 3 — как умеренный риск развития инсульта, и от 4 до 6 — как высокий риск развития инсульта. Данные коэффициенты риска развития инсульта — это предполагаемый риск его возникновения у 100 пациентов в год, рассчитанный по экспоненциальной модели выживаемости Национального Регистра по фибрилляции предсердий.



ными, а результаты оценки толерантности к физическим нагрузкам на фоне приема всех видов  $\beta$ -блокаторов — противоречивыми.

Была доказана эффективность комбинаций дигоксина и дилтиазема, дигоксина и атенолола, и дигоксина и бетаксолола в контроле частоты желудочковых сокращений как в покое, так и при физических нагрузках. Лабеталол в сочетании с дигоксином был неэффективен в покое, но эффективен при физических нагрузках.

Сообщаемые данные о частоте развития побочных эффектов на фоне приема вышеуказанных препаратов были противоречивыми, кроме того, из большинства исследований были исключены пациенты с застойной сердечной недостаточностью. Однако, по данным большинства исследований, возникновением побочных эффектов сопровождалась в основном терапия антагонистами кальция и дигоксином.

*Рекомендация 3: для эффективного контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с фибрилляцией предсердий во время физических нагрузок и в покое рекомендуются следующие препараты: атенолол, метопролол, дилтиазем и верапамил (лекарства расположены в алфавитном порядке по классу). Дигоксин эффективен только для контроля частоты желудочковых сокращений в покое и поэтому должен использоваться в качестве препарата второго ряда. Степень доказательства — 1B.*

Безусловно, при выборе тех или иных лекарственных препаратов для контроля частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий нужно руководствоваться вероятностью развития побочных эффектов индивидуально у каждого пациента. Хотя комбинированная терапия дигоксином и дилтиаземом, атенололом или бетаксололом доказала свою эффективность в контроле частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий в покое и при физических нагрузках, ее применение предпочтительно в тех случаях, когда монотерапия оказывается неэффективной.

#### 4. НЕОТЛОЖНАЯ КАРДИОВЕРСИЯ

##### Спонтанное восстановление синусового ритма и рецидивирование фибрилляции предсердий после кардиоверсии

Хотя нет регулярных сообщений о частоте спонтанного восстановления синусового ритма при фибрилляции предсердий, об этом можно судить по частоте восстановления синусового ритма в группах пациентов, принимавших плацебо. В клинических исследованиях по изучению фармакологической кардиоверсии частота спонтанного восстановления синусового ритма в группах плацебо варьировала от 0 до 76%. Из 21 клинического исследования, в которых были группы плацебо, в 5 частота

спонтанного восстановления синусового ритма составила 0%, в 10 — 1–33%, и в 6 — более 33%. О частоте рецидивов фибрилляции предсердий можно судить по данным эффективности в исследованиях с проведением фармакологической кардиоверсии. Так, во многих из этих исследований менее чем у 50% пациентов синусовый ритм сохранялся через 3 месяца наблюдения. Эти различия в показателях частоты спонтанного восстановления синусового ритма и частоты рецидивов фибрилляции предсердий обусловлены разными категориями пациентов, вошедших в данные исследования. Так, в некоторые исследования были включены пациенты с увеличенным левым предсердием, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, клапанными пороками сердца и фибрилляцией предсердий разной продолжительности. Кроме того, важную роль играла возрастная категория включенных в исследования пациентов. Тем не менее на основе имеющихся данных мы не можем точно судить, какие именно характеристики пациентов являлись наилучшими предикторами спонтанного восстановления синусового ритма или рецидивирования фибрилляции предсердий.

#### Электрическая кардиоверсия

Немедленная эффективность прямой наружной кардиоверсии превысила 90% после широкого внедрения в клиническую практику наружных двухфазных дефибрилляторов. Риск развития тромбоэмболических осложнений не различается при электрической и фармакологической кардиоверсии. При принятии решения о проведении электрической или медикаментозной кардиоверсии необходимо также принимать во внимание предпочтения пациента.

#### Антиаритмическая терапия перед электрической кардиоверсией или электрическая кардиоверсия без предшествующей антиаритмической терапии?

Из 8 рандомизированных исследований, посвященных изучению данного вопроса, в 7 исследованиях не было отмечено улучшения эффективности электрической кардиоверсии при применении хинидина, пропафенона или соталола. В одном исследовании сообщалось о повышении эффективности электрической кардиоверсии при применении ибутилида, но этот препарат может индуцировать желудочковые нарушения ритма.

#### Фармакологическая кардиоверсия

Для разработки рекомендаций по неотложной фармакологической кардиоверсии при фибрилляции предсердий был проведен метаанализ 54 рандомизированных клинических исследований. В 36 из них, где были контрольные группы, авторы от-



мечали высокую эффективность экстренной кардиоверсии с помощью ибутилида, флекаинида, дофетилида, пропафенона и амиодарона и умеренную эффективность хинидина [2]. Доказательств эффективности кардиоверсии соталолом и дизопирамидом было недостаточно. В небольшом числе сравнительных исследований флекаинид был эффективнее пропафенона и прокаинамида, пропафенон эффективнее амиодарона, амиодарон эффективнее хинидина, а хинидин эффективнее соталолом для незамедлительного восстановления синусового ритма при фибрилляции предсердий.

Одним из грозных побочных эффектов антиаритмической терапии при восстановлении синусового ритма может быть развитие двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии (желудочковой тахикардии по типу «пируэт»). Риск ее развития приобретает еще большее значение, когда ставится вопрос о начале кардиоверсии фибрилляции предсердий в амбулаторных условиях или в стационаре. О возникновении желудочковых аритмий при проведении фармакологической кардиоверсии сообщалось только в 30 из 54 рандомизированных клинических исследований. При этом оказалось, что желудочковые аритмии не развивались на фоне применения амиодарона и прокаинамида, а у пациентов, принимавших флекаинид, пропафенон и соталол, частота развития желудочковых аритмий составляла 2% или ниже. Частота возникновения желудочковых аритмий достигала 9% у пациентов, принимавших ибутилид, и 12% у пациентов, принимавших хинидин и дофетилид. Согласно данным двух исследований, большинство приступов аритмий возникали в первые 24–72 часа после фармакологической кардиоверсии. Хотя аритмогенные осложнения в целом редко сопутствуют экстренной кардиоверсии, чаще всего они встречаются при фармакологической кардиоверсии, чем при электрической.

Нет надежных критериев, по которым можно предсказать, у каких пациентов выше риск развития аритмий, и этот вопрос приобретает особую остроту, когда нужно решить, в каких условиях проводить срочную кардиоверсию — амбулаторно или в стационаре. Хотя и является общепринятым проводить стратификацию риска развития аритмий, основываясь на наличии или отсутствии структурного заболевания сердца, в настоящее время недостаточно данных для выдвижения этого положения в качестве официальной рекомендации. Кроме того, отсутствуют данные о сравнительном анализе относительной безопасности проведения кардиоверсии в стационаре и амбулаторно, поэтому в этом отношении также нельзя дать никаких рекомендаций.

*Рекомендация 4: для тех пациентов, которым необходима срочная кардиоверсия для восстано-*

*вления синусового ритма, приемлемыми вариантами являются как электрическая кардиоверсия (прямая дефибрилляция; степень доказательства IC+), так и фармакологическая кардиоверсия (степень доказательства 2A).*

Хотя в настоящее время накоплено множество свидетельств об эффективности как электрической, так и фармакологической кардиоверсии, нет данных о сравнительной эффективности этих методов, показывающих превосходство одного метода над другим, поскольку подобного рода исследований не проводилось. Следует отметить, что эффективность по удержанию синусового ритма в отдаленном периоде наблюдения была умеренной и низкой вне зависимости от метода проведения кардиоверсии — электрического или фармакологического. Ибутилид, флекаинид, дофетилид, пропафенон и амиодарон оказались весьма эффективными препаратами для проведения экстренной медикаментозной кардиоверсии при фибрилляции предсердий, а эффективность хинидина в этом отношении оказалась умеренной. Антиаритмическая терапия перед электрической кардиоверсией не улучшает результативность экстренной кардиоверсии, хотя после проведения кардиоверсии она может быть эффективной для удержания синусового ритма. Недостаточно данных о безопасности проведения кардиоверсии в стационаре или амбулаторно, поэтому пока строгих рекомендаций в этом отношении не существует.

## 5. РОЛЬ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСТРЕННОЙ КАРДИОВЕРСИИ

### Чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ)

Чреспищеводную ЭхоКГ проводили перед кардиоверсией для стратификации риска развития тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий. В исследовании ACUTE по оценке кардиоверсии с помощью трансэзофагеальной ЭхоКГ (Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography) пациенты были рандомизированы для проведения кардиоверсии под контролем ЭхоКГ с коротким периодом приема антикоагулянтов до кардиоверсии и после кардиоверсии в течение 4 недель и в группу так называемой традиционной терапии (3 недели приема антикоагулянтов перед кардиоверсией и 4 недели после кардиоверсии) [56]. Между группами не было различий в показателях частоты инсультов, преходящих ишемических атак или периферических эмболий. Однако частота кровотечений была выше в группе традиционной терапии. В группе, где кардиоверсия проводилась под контролем ЭхоКГ, продолжительность кардиоверсии была меньше и уровень первоначального успеха

был выше. Однако частота сохранения синусового ритма через 8 недель была одинаковой в обеих группах.

### Измерение левого предсердия

Трансторакальная ЭхоКГ применялась для прогнозирования успешности кардиоверсии с помощью измерения левого предсердия. О размерах левого предсердия сообщалось только в 6 исследованиях по изучению экстренной кардиоверсии. В 5 из них было выявлено обратно пропорциональное отношение между размерами левого предсердия и успешностью кардиоверсии. Данные этих исследований нельзя суммировать, поэтому сложно определить, существует ли пороговый размер левого предсердия, при превышении которого нецелесообразно проводить кардиоверсию. Эти результаты могут только качественно подтвердить существующее мнение о том, что чем больше размеры предсердия, тем меньше вероятность успеха кардиоверсии. Имеется слишком мало доказательств для ответа на вопрос, могут ли данные о размере левого предсердия помочь предсказать вероятность успешного поддержания синусового ритма. Поэтому мы пришли к выводу, что пациентам, направляемым на кардиоверсию, из-за отсутствия достаточных доказательств нецелесообразно рекомендовать стандартное измерение левого предсердия для прогнозирования успеха кардиоверсии. Тем не менее трансторакальная ЭхоКГ может быть полезной для определения функции левого желудочка или гипертрофии.

*Рекомендация 5: как ранняя неотложная кардиоверсия (при отсутствии внутрисердечного тромба под контролем чреспищеводной эхокардиографии) с коротким предшествующим курсом антикоагулянтной терапии и последующим приемом антикоагулянтов, так и отсроченная кардиоверсия с предшествующим и последующим курсами антикоагулянтов являются приемлемыми методами лечения для пациентов, которым необходима кардиоверсия. Степень доказательств — 2А.*

В исследованиях, сравнивающих традиционную тактику ведения пациентов — 3 недели приема антикоагулянтов перед кардиоверсией и 4 недели приема после кардиоверсии, с тактикой ранней кардиоверсии под контролем чреспищеводной ЭхоКГ с приемом антикоагулянтов (до трех недель) после кардиоверсии, не было обнаружено различий в показателях частоты инсультов, транзиторных ишемических атак и периферических эмболий. Однако частота встречаемости небольших и массивных кровотечений была выше в группе с традиционной тактикой ведения пациентов. Выбор между двумя этими стратегиями должен осуществляться на основе предпочтений пациента и клинической ситуации, включая противопоказания к чреспищеводной

водной ЭхоКГ или доступность выполнения этого метода.

### 6. ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Был проведен метаанализ 35 рандомизированных клинических исследований по изучению 8 антиаритмических препаратов, применяемых для поддержания синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий (20 из этих клинических исследований включали контрольные группы) [2]. Наиболее эффективными для сохранения синусового ритма оказались амиодарон, дизопирамид, пропafenон и соталол, а умеренно эффективными — флекаинид, хинидин и азимилид. Сравнительный анализ показал, что амиодарон эффективнее пропafenона и соталола в удержании синусового ритма.

При выборе антиаритмической терапии необходимо учитывать возможность развития проаритмогенных эффектов, особенно развития аритмий типа «пируэт» или других желудочковых аритмий. В литературе до сих пор до конца не раскрыт истинный риск возникновения проаритмогенных осложнений при применении различных антиаритмических препаратов. В данном обзоре сообщалось, что развитие желудочковых аритмий на фоне поддерживающей терапии антиаритмическими препаратами отмечено в 18 из 35 клинических исследований [2]. При лечении амиодароном и дизопирамидом желудочковых аритмий не отмечалось. Хотя желудочковые аритмии также не было при лечении флекаинидом, следует отметить, что из большинства исследований по изучению эффективности флекаинида в удержании синусового ритма были исключены пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, так как им противопоказан прием данного антиаритмического препарата. Желудочковые аритмии наблюдались у 0–3% пациентов на фоне приема пропafenона, у 0–5% пациентов на фоне приема соталола и у 0–12% пациентов на фоне приема хинидина. Другие побочные действия предполагали прекращение приема или изменение дозировки антиаритмических препаратов у 50–60% больных, которым назначали хинидин или дизопирамид, и у 10–25% больных, которым назначали пропafenон, флекаинид, амиодарон или соталол. Следует отметить, что в одном из крупных исследований по изучению эффективности амиодарона для сохранения синусового ритма, в которое был включен 201 пациент, лечение этим антиаритмическим препаратом прекратили у 4 пациентов из-за токсичного поражения легких, у 2-х — по причине развития гипотиреоза, у 1 — по причине развития гипертиреоза и у 2-х по другим причинам [57].

*Рекомендация 6: большинство пациентов с восстановленным синусовым ритмом после фибрилляции*

предсердий не нуждаются в поддерживающей синусовый ритм антиаритмической терапии, до тех пор, пока риск ее применения перевешивает пользу. В отдельной группе больных, у которых качество жизни ухудшается из-за фибрилляции предсердий, для поддержания синусового ритма рекомендуются следующие препараты: амиодарон, дизопирамид, пропранолон и соталол (лекарства перечислены в алфавитном порядке). Выбор антиаритмического препарата зависит от риска развития побочных эффектов индивидуальности у каждого пациента. Степень доказательности — 2А.

У всех антиаритмических препаратов имеется некий потенциальный риск развития как незначительных, так и опасных и тяжелых побочных эффектов, поэтому при выборе тактики лечения необходимо тщательно взвесить соотношение риска и пользы. При приеме амиодарона больше вероятность развития некардиальных побочных эффектов, чем при приеме других антиаритмических препаратов, однако он считается наиболее эффективным и безопасным при лечении больных с систолической сердечной недостаточностью и гипертрофией левого желудочка. Соталол и амиодарон считаются самыми безопасными антиаритмическими препаратами у пациентов с ишемической болезнью сердца [2]. В тщательно отобранной группе пациентов со значительным ухудшением качества жизни в связи с фибрилляцией предсердий, преимущества поддерживающей терапии антиаритмическими препаратами могут перевешивать риск развития побочных эффектов.

**Примечание.** Данные клинические рекомендации являются всего лишь руководством и ни в коей мере не могут быть применимы ко всем пациентам и всем клиническим ситуациям. Их целью не является замена или отвержение решений и суждений клинициста. Все клинические рекомендации Американского колледжа терапевтов (АСР) признаются недействительными через 5 лет после их публикации или при появлении обновлений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fuster V., Ryden L. E., Asinger R. V. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conference (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2001. — Vol. 38. — P. 1231–1266.
2. McNamara R. L., Tamariz L. J., Segal J. S., Bass E. B. Management of atrial fibrillation: Review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion and echocardiography // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 139. — P. 1018–1033.
3. McNamara R. L., Bass E. B., Miller M. R. et al. Evidence report on management of new onset atrial fibrillation. Agency for Healthcare Research and Quality publication no. AHRQ 01-E026. — Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, January 2001.
4. Guyatt G., Sinclair J., Cook D. et al. Moving from evidence to action: Grading Recommendations — A qualitative approach. Users Guide to the medical literature. — Chicago, IL: American Med. Assoc., 2002.
5. Falk R. H. Management of atrial fibrillation — radical reform or modest modification? (Ed.) // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 1883–1884.
6. Wyse D. G., Waldo A. L., DiMarco J. P. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // *Ibid.* — 2002. — Vol. 347. — P. 1825–1833.
7. 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 // *Ibid.* — 2002. — Vol. 347. — P. 1834–1840.
8. Hohnloser S. H., Kuck K. H., Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation — Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): A randomised trial // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356. — P. 1789–1794.
9. Intervention strategies in the treatment of atrial fibrillation. Proceedings of an international symposium. — Dresden, Germany, March 19–20, 1999 // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1999. — Vol. 4 (Suppl. 3). — P. 333–387.
10. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation investigators // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 323. — P. 1505–1511.
11. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group // *Lancet.* — 1993. — Vol. 342. — P. 1255–1262.
12. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study // *Ibid.* — 1994. — Vol. 343. — P. 687–691.
13. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention Atrial Fibrillation III randomised clinical trial // *Ibid.* — 1996. — Vol. 348. — P. 633–638.
14. Petersen P., Boysen G., Godtfredsen J. et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study // *Ibid.* — 1989. — Vol. 1. — P. 175–179.
15. Gullov A. L., Koefoed B. G., Petersen P. et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 158. — P. 1513–1521.
16. Morocutti C., Amabile G., Fattapposta F. et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators // *Stroke.* — 1997. — Vol. 28. — P. 1015–1021.
17. Harenberg J., Weuster B., Pfitzer M. et al. Prophylaxis of embolic events in patients with atrial fibrillation using low molecular weight heparin // *Semin. Thromb. Hemost.* — 1993. — Vol. 19 (Suppl. 1). — P. 116–121.
18. Ezekowitz M. D., Bridgers S. L., James K. E. et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 327. — P. 1406–1412.
19. Connolly S. J., Laupacis A., Gent M. et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1991. — Vol. 18. — P. 349–355.
20. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results // *Circulation.* — 1991. — Vol. 84. — P. 527–539.
21. Hellemons B. S., Langenberg M., Lodder J. et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: Randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin // *BMJ.* — 1999. — Vol. 319. — P. 958–964.
22. Pengo V., Zasso A., Barbero F. et al. Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in non-rheumatic atrial fibrillation // *Amer. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 82. — P. 433–437.



23. *Posada I. S., Barriales V.* Alternate-day dosing of aspirin in atrial fibrillation. LASAF Pilot Study Group // *Amer. Heart J.* — 1999. — Vol. 138. — P. 137–143.
24. *Yamaguchi T.* Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group // *Stroke.* — 2000. — Vol. 31. — P. 817–821.
25. *Gage B. F., Waterman A. D., Shannon W.* et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation // *JAMA.* — 2001. — Vol. 285. — P. 2864–2870.
26. *Lewis R. V., Laing E., Moreland T. A.* et al. A comparison of digoxin, diltiazem and their combination in the treatment of atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* — 1988. — Vol. 9. — P. 279–283.
27. *Falk R. H., Knowlton A. A., Bernard S. A.* et al. Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. A randomized, double-blinded trial // *Ann. Intern. Med.* — 1987. — Vol. 106. — P. 503–506.
28. *Wong C. K., Lau C. P., Leung W. H., Cheng C. H.* Usefulness of labetalol in chronic atrial fibrillation // *Amer. J. Cardiol.* — 1990. — Vol. 66. — P. 1212–1215.
29. *Jordaens L., Trouerbach J., Calle P.* et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo // *Eur. Heart J.* — 1997. — Vol. 18. — P. 643–648.
30. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group // *Ibid.* — 1997. — Vol. 18. — P. 649–654.
31. *Koh K. K., Kwon K. S., Park H. B.* et al. Efficacy and safety of digoxin alone and in combination with low-dose diltiazem or betaxolol to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation // *Amer. J. Cardiol.* — 1995. — Vol. 75. — P. 88–90.
32. *Ang E. L., Chan W. L., Cleland J. G.* et al. Placebo controlled trial of xamoterol versus digoxin in chronic atrial fibrillation // *Brit. Heart J.* — 1990. — Vol. 64. — P. 256–260.
33. *Goldenberg I. F., Lewis W. R., Dias V. C.* et al. Intravenous diltiazem for the treatment of patients with fibrillation or flutter and moderate to severe congestive heart failure // *Amer. J. Cardiol.* — 1994. — Vol. 74. — P. 884–889.
34. *Ellenbogen K. A., Dias V. C., Plumb V. J.* et al. A placebo-controlled trial of continuous intravenous diltiazem infusion for 24-hour heart rate control during atrial fibrillation and atrial flutter: A multicenter study // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1991. — Vol. 18. — P. 891–897.
35. *Salerno D. M., Dias V. C., Kleiger R. E.* et al. Efficacy and safety of intravenous diltiazem for treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. The Diltiazem-Atrial Fibrillation / Flutter Study Group // *Amer. J. Cardiol.* — 1989. — Vol. 63. — P. 1046–1051.
36. *Lewis R. V., Irvine N., McDevitt D. G.* Relationships between heart rate, exercise tolerance and cardiac output in atrial fibrillation: The effects of treatment with digoxin, verapamil and diltiazem // *Eur. Heart J.* — 1988. — Vol. 9. — P. 777–781.
37. *Lundström T., Ryden L.* Ventricular rate control and exercise performance in chronic atrial fibrillation: Effects of diltiazem and verapamil // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1990. — Vol. 16. — P. 86–90.
38. *Lundström T., Moor E., Ryden L.* Differential effects of xamoterol and verapamil on ventricular rate regulation in patients with chronic atrial fibrillation // *Amer. Heart J.* — 1992. — Vol. 124. — P. 917–923.
39. *Lewis R. V., McMurray J., McDevitt D. G.* Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalised patients with chronic atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 13. — P. 1–6.
40. *Panidis I. P., Morganroth J., Baessler C.* Effectiveness and safety of oral verapamil to control exercise-induced tachycardia in patients with atrial fibrillation receiving digitalis // *Amer. J. Cardiol.* — 1983. — Vol. 52. — P. 1197–1201.
41. *Schreck D. M., Rivera A. R., Tricarico V. J.* Emergency management of atrial fibrillation and flutter: Intravenous diltiazem versus intravenous digoxin // *Ann. Emerg. Med.* — 1997. — Vol. 29. — P. 135–140.
42. *Lewis R. V., Irvine N., McDevitt D. G.* Relationships between heart rate, exercise tolerance and cardiac output in atrial fibrillation: The effects of treatment with digoxin, verapamil and diltiazem // *Eur. Heart J.* — 1988. — Vol. 9. — P. 777–781.
43. *Lewis R. V., Laing E., Moreland T. A.* et al. A comparison of digoxin, diltiazem and their combination in the treatment of atrial fibrillation // *Ibid.* — 1988. — Vol. 9. — P. 279–283.
44. *Pomfret S. M., Beasley C. R., Challenor V., Holgate S. T.* Relative efficacy of oral verapamil and digoxin alone and in combination for the treatment of patients with chronic atrial fibrillation // *Clin. Sci. (Lond.)* — 1988. — Vol. 74. — P. 351–357.
45. *Ahuja R. C., Sinha N., Saran R. K.* et al. Digoxin or verapamil or metoprolol for heart rate control in patients with mitral stenosis — a randomised cross-over study // *Int. J. Cardiol.* — 1989. — Vol. 25. — P. 325–331.
46. *Botto G. L., Bonini W., Broffoni T.* Modulation of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: Randomized, crossover study of the effects of slow-release formulations of gallopamil, diltiazem, or verapamil // *Clin. Cardiol.* — 1998. — Vol. 21. — P. 837–840.
47. *Farshi R., Kistner D., Sarma J. S.* et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: A crossover open-label study of five drug regimens // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1999. — Vol. 33. — P. 304–310.
48. *Channer K. S., James M. A., MacConnell T., Rees J. R.* Beta-adrenoceptor blockers in atrial fibrillation: The importance of partial agonist activity // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 37. — P. 53–57.
49. *Ahuja R. C., Sinha N., Saran R. K.* et al. Digoxin or verapamil or metoprolol for heart rate control in patients with mitral stenosis — a randomised cross-over study // *Int. J. Cardiol.* — 1989. — Vol. 25. — P. 325–331.
50. *Sweany A. E., Moncloa F., Vickers F. F., Zupkis R. V.* Antiarrhythmic effects of intravenous timolol in supraventricular arrhythmias // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1985. — Vol. 37. — P. 124–127.
51. *Myers J., Atwood J. E., Sullivan M.* et al. Perceived exertion and gas exchange after calcium and beta-blockade in atrial fibrillation // *J. Appl. Physiol.* — 1987. — Vol. 63. — P. 97–104.
52. *Lawson-Matthew P. J., McLean K. A., Dent M.* et al. Xamoterol improves the control of chronic atrial fibrillation in elderly patients // *Age Ageing.* — 1995. — Vol. 24. — P. 321–325.
53. *Lin S. K., Morganroth J., Heng M.* et al. Effect of orally administered celiprolol in patients with chronic atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 8 (Suppl. 4). — P. S112–S115.
54. *Koh K. K., Song J. H., Kwon K. S.* et al. Comparative study of efficacy and safety of low-dose diltiazem or betaxolol in combination with digoxin to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation: Randomized crossover study // *Int. J. Cardiol.* — 1995. — Vol. 52. — P. 167–174.
55. *DiBianco R., Morganroth J., Freitag J. A.* et al. Effects of nadolol on the spontaneous and exercise-provoked heart rate of patients with chronic atrial fibrillation receiving stable dosages of digoxin // *Amer. Heart J.* — 1984. — Vol. 108. — P. 1121–1127.
56. *Klein A. L., Grimm R. A., Murray R. D.* et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 1411–1420.
57. *Roy D., Talajic M., Dorian P.* et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators // *Ibid.* — 2000. — Vol. 342. — P. 913–920.