

## АДЕКВАТНОСТЬ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е.И. Баранова<sup>1, 2</sup>, А.В. Соболева<sup>1, 2</sup>, Р.С. Азнаурян Р.С.<sup>1</sup>, В.А. Ионин<sup>1</sup>,  
Е.А. Чубенко<sup>1, 2</sup>, А.А. Кацап<sup>1</sup>, Д.И. Яцук<sup>1, 2</sup>

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фибрилляция предсердий, новые прямые оральные антикоагулянты, антикоагулянтная терапия

**Цель.** Оценить риск инсульта и характер антитромботической терапии на амбулаторном и стационарном этапах лечения у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. **Материал и методы.** Проведен анализ 576 историй болезни пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение в 2013 г. Изучены факторы риска развития инсульта и системных эмболий по шкале CHA2DS2-VASc и оценена антитромботическая терапия. **Результаты.** Фибрилляция предсердий диагностирована у 26,3% больных. Неклапанная фибрилляция предсердий выявлена у 82,2% из них. По шкале CHA2DS2-VASc 2 и более баллов имели 111 (88,8%) пациентов, 1 балл — 13 (10,4%) больных и 0 баллов имел лишь 1 больной. Среднее количество баллов по шкале CHA2DS2-VASc у пациентов с фибрилляцией предсердий  $3,9 \pm 1,0$ . Только 40% больных с неклапанной фибрилляцией предсердий получали антикоагулянты на догоспитальном этапе. Антиагреганты получали 38,4% больных и 21,6% пациентов не получали антитромботическую терапию. Лишь 26,8% из пациентов, принимавших варфарин, при госпитализации имели целевое значение МНО. Терапия антикоагулянтами в клинике была назначена 93 больным (74,4%). **Выводы.** Большинство пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в клинику кардиологии, имеют высокий риск развития инсульта и системной эмболии, но не получают адекватную антитромботическую терапию.

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга.

<sup>2</sup> ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии.

**Ф**ибрилляция предсердий — наиболее часто встречающееся нарушение сердечного ритма. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время наблюдается «эпидемия» фибрилляции предсердий — данная аритмия регистрируется у 33,5 млн человек, что составляет 0,5% населения. Частота фибрилляции предсердий (ФП) за последние 20 лет увеличилась

среди мужчин на 28%, среди женщин — на 36%. Смертность среди больных с ФП выросла в 2 раза, а утрата трудоспособности — на 18% [1]. Фибрилляция предсердий в 5,6 раза увеличивает риск развития инсульта [2]. Большинство инсультов у больных с данным видом аритмии — кардиоэмболические (ишемические).

Риск развития инсульта и системных эмболий у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий выше среди лиц пожилого возраста, страдающих гипертонической болезнью, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, заболеваниями атеросклеротического генеза и перенесших инсульт. В настоящее время вероятность развития инсульта при неклапанной ФП следует оценивать с помощью шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (табл. 1) [3, 4].

Максимальное количество баллов, которое может быть у больного с ФП, — 9. Чем больше количество баллов у пациента, тем выше риск развития инсульта. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества [3] и Российского кардиологического общества [4], пациентам с ФП, имеющим по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 2 и более баллов, показана терапия оральными антикоагулянтами (класс ре-

комендаций I). Если у пациента 1 балл, терапию оральными антикоагулянтами следует рассмотреть (класс рекомендаций IIa). Пациентам с 0 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc терапия антикоагулянтами не показана, так как они имеют низкий риск развития инсульта [4]. Антиагреганты при ФП значительно менее эффективны, чем антикоагулянты, поэтому их применение ограничивается использованием лишь у тех пациентов с ФП, которые не могут по каким-либо причинам принимать антикоагулянты или используются в сочетании с антикоагулянтами ограниченный период времени после острого коронарного синдрома и чрескожного вмешательства на коронарных артериях у больных с ФП.

Какова же ситуация с назначением антикоагулянтов при неклапанной ФП в настоящее время?

Наблюдательное исследование, проводившееся в Европе в 2013 г., — EORP-AF (Euro-Observational Research Program-AF) среди 3119 больных с фибрилляцией предсердий показало, что 80% больных с ФП получают антикоагулянты, в том числе 72,2% — антагонисты витамина К и 7,7% пациентов с ФП получают но-

**ТАБЛИЦА 1. Шкала риска развития инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc**

Признаки	Баллы
Хроническая сердечная недостаточность или фракция выброса левого желудочка <40%	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст >75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт/транзиторная ишемическая атака/тромбоэмболии	2
Сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферических артерий, атеросклеротические бляшки в аорте)	1
Возраст 65—74 года	1
Женский пол	1

вые прямые оральные антикоагулянты (НПО-АК) [1].

Согласно данным Европейского регистра больных с фибрилляцией предсердий (PREFER in AF) в 2012–2013 гг. в Европе большинство пациентов с данной аритмией — 93,5% получали антитромботическую терапию, причем антиагреганты в качестве монотерапии получали лишь 11,2% больных, а антикоагулянты или сочетание антикоагулянтов с антиагрегантами — 82,3% пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [5]. Анализ антитромботической терапии у пациентов с высоким риском инсульта и системной эмболии показал, что чем большее число факторов риска тромботических осложнений фибрилляции предсердий у пациентов, тем чаще им назначается терапия антикоагулянтами. Так, все больные с максимальным количеством баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, имевшие 9 баллов, получали терапию антикоагулянтами, и среди этих пациентов не было больных, не получавших никакой антитромботической терапии или получавших только антиагреганты [5].

Вместе с тем результаты Европейского регистра свидетельствуют о том, что врачи в Европе далеко не всегда придерживаются рекомендаций Европейского кардиологического общества и нередко назначают антикоагулянты при неклапанной фибрилляции предсердий без должных показаний. Так, 62% больных, не имеющих по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ни одного фактора риска инсульта и системной эмболии, т. е. имеющих 0 баллов, были назначены антикоагулянты, которые им были не показаны [5].

Данные Европейского регистра в очередной раз подтверждают тот факт, что терапия антагонистами витамина К, в частности варфарином, в большинстве случаев не позволяет обеспечить стабильное целевое МНО, а следовательно, эффективную профилактику тромботических осложнений. Среди 1891 боль-

ного, получавшего варфарин, лишь 39% имели стабильное целевое МНО. Вместе с тем терапия новыми прямыми оральными антикоагулянтами назначалась небольшой доле пациентов — лишь 6,1% больных получали эти препараты [5].

Ситуация в России с применением антитромботической терапии при фибрилляции предсердий менее изучена. В 2013 г. опубликованы данные Регистра кардиоваскулярных заболеваний в регионе РФ (РЕКВАЗА) [6]. Из 1000 пациентов с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий, обратившихся в случайно выбранную поликлинику г. Рязани в марте—мае 2012 года, фибрилляция предсердий выявлена у 13,7% больных. 10,2% больных, имевших фибрилляцию предсердий, перенесли инсульт. Вместе с тем лишь 4,4% больных с фибрилляцией предсердий получали антагонист витамина К варфарин и ни один больной не получал новый прямой оральные антикоагулянт [6]. Отражают ли данные регистра, полученные в г. Рязани, ситуацию в других регионах России?

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования: оценить риск развития инсульта и системных эмболий, а также оценить адекватность антитромботической терапии на амбулаторном и стационарном этапах лечения у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологическое отделение.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили 576 историй болезни пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение кафед-

ры терапии факультетской Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова Минздрава России в 2013 г. Детально проанализированы истории болезни 125 пациентов с неклапанной ФП. Ретроспективно учтены факторы риска развития инсульта и системных эмболий по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и оценена антитромботическая терапия, которую пациенты получали на догоспитальном этапе лечения, и антитромботическая терапия, проводившаяся в клинике и рекомендованная пациентам с ФП для последующего применения на амбулаторном этапе лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Фибрилляция предсердий у госпитализированных больных.** Фибрилляция предсердий диагностирована у 152 пациентов (26,3%) из 576 больных, госпитализированных в кардиологическое отделение. При этом у 27 больных (17,8%) выявлена ФП клапанной этиологии и они не были включены в дальнейший анализ. В течение 2013 г. в отделение кардиологии поступили 125 больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, т. е. 82,2% от общего числа больных с ФП. Среди этих пациентов было 64 мужчины и 61 женщина, средний возраст больных —  $68 \pm 2$  года.

**Риск инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.** Результаты анализа факторов риска инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной ФП следующие: 0 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc имел 1 пациент (0,8%), 1 балл — 13 больных (10,4%), 2 балла — 16 больных (12,8%), 3 балла — 19 пациентов (15,2%), 4 балла — 24 пациента (19,2%), 5 баллов — 30 больных (24,0%), 6 баллов — 10 больных (8,0%), 7 баллов — 8 больных (6,4%), 8 бал-

лов — 3 пациента (2,4%) и 9 баллов — 1 больной (0,8%).

Следовательно, лишь 1 больному, имевшему 0 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, т. е. низкий риск развития инсульта, терапия антикоагулянтами не была показана. 13 (10,4%) пациентов имели 1 балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, и у них терапия антикоагулянтами должна была обсуждаться, если этот единственный балл не обусловлен женским полом, а таких пациенток среди 13 больных было лишь 3.

В среднем 1 пациент с неклапанной формой ФП имел риск развития инсульта и системных эмболий, равный  $3,9 \pm 1,0$  балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. 88,8% больных имели 2 и более баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, следовательно, риск инсульта и системных эмболий у них был высоким и им абсолютно показана была терапия антикоагулянтами независимо от вида ФП.

**Антитромботическая терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий на догоспитальном этапе.** Только 40% больных получали антикоагулянты на догоспитальном этапе, в том числе 30,4% варфарин, 3,2% принимали варфарин в сочетании с антиагрегантами и 6,4% пациентов принимали НПОАК. Значительная доля больных, которым были показаны антикоагулянты, принимали антиагреганты — 38,4%. Представляет особое значение тот факт, что из 27 (21,6%) пациентов, не получавших антитромботическую терапию, 21 больной (16,8% от общего числа больных с ФП) имели 2 и более факторов риска инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — т. е. несомненные показания для лечения антикоагулянтами. Среди этих пациентов 7 больных имели 5 баллов, 1 больной — 6 баллов и 4 пациента — 7 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Следует подчеркнуть, что среди пациентов, получавших антикоагулянты, лишь 26,8% при поступлении в клинику имели целевое значе-

ние МНО (от 2,0 до 3,0). Остальные 73,2% пациентов не имели целевого значения этого показателя, причем большинство больных имели МНО значительно ниже 2,0 и, безусловно, их нельзя отнести к категории получавших эффективную терапию по профилактике инсульта и системных эмболий.

**Антитромботическая терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в кардиологическом отделении.** В кардиологическом отделении больному с неклапанной ФП, не имевшему факторов риска инсульта, а также 3 пациенткам, у которых женский пол был единственным фактором риска, антитромботическая терапия не назначалась.

Терапия антикоагулянтами была назначена 93 (74,4%) больным, в том числе монотерапию варфарином получали 57 (45,6%) пациентов, сочетание варфарина с антиагрегантами — 9 больных (7,2%) и 27 (21,6%) пациентам была назначена терапия НПОАК. Большинство этих больных получали дабигатрана этексилат в дозе 150 мг или 110 мг 2 раза в день, значительно реже им назначался ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в день. Из этих 27 пациентов 2 после острого коронарного синдрома и ангиопластики получали комбинированную терапию — НПОАК в сочетании с антиагрегантами. Среди больных, получавших варфарин, целевое МНО (от 2,0 до 3,0) на момент выписки из стационара имели только 48,5% пациентов.

По-прежнему довольно существенная доля больных, которым были показаны антикоагулянты, принимали антиагреганты — 25 пациентов (20%). В это число вошли 3 пациента, имевшие 1 балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, а также 22 (17,6%) больных с 2 и более факторов риска инсульта. Анализ причин неназначения этим пациентам антикоагулянтов показал следующее: подавляющее большинство этих пациентов категорически отказались от терапии варфарином в связи с невозможностью регулярно посе-

щать поликлинику и контролировать МНО, а также отказались принимать НПОАК, не требующие контроля лабораторных показателей, в связи с финансовыми трудностями по приобретению этих препаратов (сравнительно высокая стоимость). У 2 больных в анамнезе были указания на непереносимость варфарина и других антагонистов витамина К (аллергические реакции). Таким пациентам были назначены антиагреганты, причем 6 из них получали комбинированную терапию (клопидогрел и аспирин или тикагрелор и аспирин) после острого коронарного синдрома и ангиопластики со стентированием коронарных артерий.

**Кровотечения на фоне антитромботической терапии в стационаре и их профилактика.** Переносимость антитромботической терапии в течение сравнительно краткосрочного пребывания в стационаре была хорошей. Кровотечений, представляющих угрозу для жизни пациентов, не было. У двух больных на фоне лечения возникли кишечные кровотечения: у одной больной на фоне лечения варфарином и у второго пациента — на фоне применения двойной антиагрегантной терапии, проводившейся после острого коронарного синдрома. В обоих случаях причиной кишечного кровотечения был ранее не диагностированный рак толстой кишки.

Желудочных кровотечений на фоне антитромботической терапии при неклапанной фибрилляции предсердий за время пребывания больных в клинике не было. В какой-то степени это обусловлено двумя обстоятельствами. Во-первых, при назначении антитромботической терапии учитывался риск развития кровотечений по шкале HAS-BLED. Больным с артериальной гипертензией до начала терапии антикоагулянтами назначались антигипертензивные препараты и только после снижения систолического АД до уровня менее 160 мм рт. ст. начиналась антитромботическая

терапия. Больным, имевшим показания для лечения антикоагулянтами, но получавшим на амбулаторном этапе терапию антиагрегантами, терапия аспирином отменялась, а после этого назначались антикоагулянты (варфарин или НПОАК). Во-вторых, при наличии лабораторных признаков анемии (особенно железодефицитной) больным проводилось эндоскопическое обследование — фиброэзофагогастродуоденоскопия для установления возможной причины хронической кровопотери. Нередко при этом выявлялись эрозивный гастрит, эзофагит и язва желудка. Больным с ФП и высоким риском желудочно-кишечных кровотечений оправдано сочетанное назначение антикоагулянтов и ингибиторов протонной помпы, так как нередко это пациенты пожилого возраста, а лечение антикоагулянтами планируется проводить длительное время.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Неклапанная фибрилляция предсердий часто — в 21,7% случаев — наблюдалась у больных, госпитализированных в кардиологическое отделение. Большинство этих пациентов — 88,8% — имели высокий риск развития инсульта или системной эмболии, так как по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc они имели 2 и более баллов, а среднее количество баллов по этой шкале у обследованных нами пациентов — 3,9. Эти данные сопоставимы с Европейским регистром больных с фибрилляцией предсердий (PREFER in AF), в который были включены пациенты со средним числом баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — 3,4 [5].

В соответствии с современными рекомендациями по ведению больных с фибрилляцией предсердий пациенты высокого риска инсульта и системных эмболий, имеющие 2 и более баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, должны получать терапию антикоагулянта-

ми. По данным Европейского регистра больных с фибрилляцией предсердий (PREFER in AF), 82,3% больных с ФП получают антикоагулянты. По нашим данным, на амбулаторном этапе лишь 40% пациентов с неклапанной ФП получали антикоагулянты. То есть лишь половина больных, которым показаны антикоагулянты, получали данную терапию и получали ее в 2 раза реже, чем в Европе. Вместе с тем частота назначения антикоагулянтов на амбулаторном этапе в Санкт-Петербурге значительно выше, чем в г. Рязани. По данным Регистра кардиоваскулярных заболеваний в регионе РФ (РЕКВАЗА), лишь 4,4% больных в этом регионе получали варфарин [6]. Безусловно, данное исследование не подразумевает получение объективной информации о терапии больных с ФП на амбулаторном этапе в Санкт-Петербурге в целом, но, по нашему мнению, может в какой-то мере дать представление о ситуации с лечением этих больных на амбулаторном этапе.

По нашим данным, 60,0% больных с неклапанной ФП не получали адекватную антитромботическую терапию, из них 38,4% больных получали лишь антиагреганты, а 21,6% пациентов не получали никакой терапии для предупреждения инсульта. По данным Европейского регистра, число таких больных в Европе значительно меньше — 17,3%.

Сходные данные получены в нашем исследовании и в Европейском регистре — среди больных с ФП, получавших антагонист витамина К варфарин, лишь 39% в Европе имели стабильное целевое МНО [5], а в нашем исследовании — 27% на догоспитальном этапе и 49% после подбора терапии варфарином в стационаре. Сложности при лечении варфарином больных ФП хорошо известны, к ним относятся: отсутствие стабильного поддержания адекватного уровня гипокоагуляции, не-

обходимость регулярного контроля эффективности терапии, длительный период полувыведения. Последний факт затрудняет лечение больных при развитии кровотечения или при необходимости экстренного хирургического вмешательства.

В последние годы в арсенале клиницистов появилось несколько новых прямых оральных антикоагулянтов, которые имеют ряд преимуществ по сравнению с «эталонным» до последнего времени антикоагулянтом варфарином. Среди этих преимуществ: стабильный эффект, отсутствие необходимости проведения регулярного лабораторного контроля эффекта препарата, короткий период наступления эффекта и полувыведения из организма, что обеспечивает его быстрое выведение из организма в экстренных случаях [7]. Эффективность и безопасность НПОАК доказана в клинических исследованиях RELY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI.

Безусловно, представляют интерес данные мета-анализа, проведенного С.Т. Ruff с соавт. (2013), по сопоставлению новых прямых оральных антикоагулянтов (НПОАК) и варфарина [8]. В этот анализ включены данные, полученные при лечении 42 411 пациентов НПОАК и 29 272 больных — варфарином. Результаты сопоставления свидетельствуют о том, что НПОАК на 19% более эффективны, чем варфарин, предупреждают инсульт и системные эмболии; на фоне НПОАК на 51% реже, чем на фоне варфарина, возникают геморрагические инсульты, а ишемические инсульты — не чаще, чем на фоне лечения варфарином [8]. Исключение — препарат дабигатрана этаксилат (Прадакса) в дозе 150 мг 2 раза в день — этот препарат более эффективно, чем варфарин, предупреждает развитие не только геморрагических, но и ишемических инсультов.

Новые прямые оральные антикоагулянты не только эффективны, но и безопасны, на фоне их применения на 52% реже возникают внутричерепные кровоизлияния. Однако в целом на фоне использования НПОАК несколько чаще возникают желудочно-кишечные кровотечения, чем на фоне терапии варфарином [8].

В нашем исследовании после госпитализации в кардиологическое отделение была проведена оценка риска развития инсульта и, учитывая результаты этих данных, антитромботическая терапия большинству пациентов с неклапанной ФП была изменена. Терапия антикоагулянтами назначена 74,4% больных с неклапанной ФП, причем 52,8% больных получали терапию варфарином. Учитывая преимущества НПОАК по сравнению с варфарином, всем больным с неклапанной ФП, которые ранее не получали антикоагулянты, а также больным, не имевшим стабильного целевого МНО, и пациентам, испытывавшим затруднения с регулярным лабораторным контролем эффекта варфарина, было предложено начать длительную терапию НПОАК. Однако в связи со сравнительно высокой стоимостью этих препаратов лишь 21,6% больных согласились получать НПОАК.

Переносимость антитромботической терапии за короткий период пребывания в клинике больных с неклапанной фибрилляцией предсердий была хорошей. Кишечные кровотечения возникли у двух пациентов вследствие ранее не диагностированного рака толстой кишки. Тщательное обследование больных перед назначением антитромботической терапии (клинический анализ крови, биохимический анализ крови), оценка риска кровотечения по шкале HAS-BLED и воздействие на потенциально регулируемые факторы риска позволяют свести к минимуму риск кровотечений. Исключение алкоголя,

при возможности сочетание нестероидных противовоспалительных или антиагрегантных препаратов с антикоагулянтами, проведение предварительной фиброзофагогастродуоденоскопии и назначение ингибиторов протонной помпы позволяют значительно снизить риск развития кровотечений на фоне антитромботической терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий относятся к категории высокого риска развития инсульта и системной эмболии. Нередко эти больные не получают адекватную антитромботическую терапию.



## ИСТОЧНИКИ

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*, 2014, 25, 129(8): 837–847. doi: 0.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119. Epub 2013 Dec 17.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991, 22(8): 983–988.
3. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH 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. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2012, 33: 2719–2747.
4. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ 2012. *Российский кардиологический журнал*, 2013, 4(102): приложение 3.
5. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 Guidelines on atrial fibrillation. Primary results of the prevention of the thromboembolic events — European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*, 2014, 16(1): 6–14.
6. Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2013, 9 (1): 4–14.
7. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2094–2106.
8. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD 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(9921): 955–962.