

Получена: 15 декабря 2016 / Принята: 10 февраля 2017 / Опубликовано online: 28 февраля 2017

УДК 616.12-008.318-08

## **КОММЕНТАРИИ К ЕВРОПЕЙСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ 2016 ГОДА: НОВЕЙШИЕ АСПЕКТЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА**

**Ахметжан М. Галимжанов**, <http://orcid.org/0000-0002-1605-9512>

Государственный медицинский университет города Семей,  
Кафедра интернатуры по терапии,  
г. Семей, Республика Казахстан

### **Аннотация**

27 августа 2016 года были опубликованы обновленные Европейские рекомендации по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий. Последний документ отличается внедрением существенных нововведений, особенно касательно антикоагулянтной терапии. В статье изложены основные ключевые моменты этих рекомендаций и рассмотрены вопросы их применения в нашей стране.

**Цель исследования:** выявление в рекомендациях 2016 года ключевых моментов, основанных на обширной доказательной базе и применимых в условиях здравоохранения Казахстана.

**Материалы и методы:** для достижения поставленной цели был проведен сравнительный анализ европейских рекомендаций по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий 2016 года с ее старыми версиями 2010 и 2012 года. Далее был выполнен поиск доказательной базы в онлайн-ресурсах PubMed, MEDLINE, Web of Science, Scopus, подтверждающей основные положения указанного документа на основании формирования поисковых запросов с использованием ключевых слов: фибрилляция предсердий, европейские рекомендации, антикоагулянтная терапия, варфарин, новые оральные антикоагулянты, инсульт.

**Результаты и выводы:** вышеуказанный документ отличается внедрением существенных нововведений, которые можно сгруппировать в следующие пункты:

1. подчеркнута прогностическая важность скрининга населения на выявление ФП;
2. модифицирована классификация EHRA;
3. введены изменения в использование шкалы CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc в зависимости от пола;
4. антитромбоцитарная терапия не рекомендуется для профилактики инсульта;
5. укреплена роль НОАК по сравнению с варфарином;
6. В список рекомендуемых НОАК был включен новый препарат эдоксaban;
7. рассмотрена возможность назначения ОАК после геморрагического инсульта;
8. разработан четкий алгоритм назначения ОАК после ишемического ОНМК;
9. рассмотрена возможность назначения двойной терапии вместо тройной у пациентов с ФП после ЧКВ;
10. Статины не рекомендуются для первичной профилактики ФП.

Применение основанных на доказательной медицине подходов в диагностике и лечении больных с ФП позволит улучшить ведение данной категории пациентов в Казахстане.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, европейские рекомендации, антикоагулянтная терапия, варфарин, новые оральные антикоагулянты, инсульт.

## Тұжырым

**ЖҮРЕКШЕ ФИБРИЛЛЯЦИЯСЫМЕН НАУҚАСТАРДЫ  
ЖҮРГҮЗУ БОЙЫНША 2016 ЖЫЛДЫҢ  
ЕУРОПАЛЫҚ ҰСЫНЫМДАР ТУРАЛЫ БАЯНДАУ:  
КЛИНИЦИСТЕРГЕ АРНАЛҒАН ЖАҢА ТҰСТАРЫ**

**Ахметжан М. Галимжанов**, <http://orcid.org/0000-0002-1605-9512>

Семей Мемлекеттік Медицина Университеті,  
Терапия бойынша интернатура кафедрасы,  
Семей қ., Қазақстан.

2016 жылдың 27 тамызында жүрекше фибрилляциясымен науқастарды жүргізу бойынша жанартылған Еуропалық ұсынымдар жарияланған. Соңғы құжат елеулі ұсыныстарды енгізумен ерекшеленеді. Бұл мақалада осы ұсынымдардың ең маңызды тұстары және біздің елімізде осы нұсқауларды пайдалану мүмкіндіктері туралы баяндалған.

**Зерттеу мақсаты:** ауқымды дәлелді базасында негізделген 2016 жылдың ұсыныстардың негізгі түінділерді анықтау және оларды Қазақстанның денсаулық сақтау жүйесінде қолдану мәселерді зерттеу.

**Құралдар мен әдістер:** қойылған мақсатқа қол жеткізу үшін 2016 жылдың жүрекше фибрилляциясымен науқастарды жүргізу бойынша жанартылған Еуропалық ұсынымдар және 2010, 2012 жылдардың нұсқауларымен салыстырмалы талдау жүргізілген. 2016 ұсынымдардың негізгі түінділерді растайтын зерттеулерді табу үшін PubMed, MEDLINE, Web of Science, Scopus онлайн-ресурстарда жүйелі түрде әдебиеттерді іздеу орындалған. «Жүрекше фибрилляциясы, еуропалық нұсқаулар, антикоагулянты терапиясы, варфарин, жаңа пероралды антикоагулянттар, инсульт» шешуші сөздерді пайдалана отырып, іздеу сұраныстар қалыптастырылған.

**Нәтижелер мен қорытындылар:** бұл құжат елеулі ұсыныстарды енгізумен ерекшеленеді. Бұл жаңалықтарды мынадай тармақтарға топтауға болады:

1. жүрекше фибрилляциясын анықтау үшін халықты скринингтік тексеріп-қараудың болжау маңыздылығы баяндалған.
  2. EHRA жіктелуі өзгертілген.
  3. CHA2 DS2-VASc шкаласын жынысына қарай пайдалануда өзгерістер еңгізілді.
  4. Инсульт алдын алу үшін антитромбоцитарды емді қолдануы ұсынылмаған.
  5. Варфаринмен салыстырғанда жаңа оралды антикоагулянттардың рөлі нығайтылған.
  6. Ұсынылған жаңа оралды антикоагулянттардың тізіміне эдоксабан деген жаңа препарат қосылған.
  7. Геморрагиялық инсульттан кейін оралды антикоагулянттарды қолдану мүмкіндігі қарастырылған.
  8. Ишемиялық инсульттан кейін оралды антикоагулянттарды қолдану туралы нақты алгоритмі әзірленген.
  9. Жүрекше фибрилляциясымен науқастарда реваскуляризациядан кейін ушеселенген терапияның орынына екеселенген антикоагулянты емді қолдану мүмкіндіктері баяндалған.
  10. Жүрекше фибрилляциясын бастапқы алдын алу үшін статиндер ұсынылмаған.
- Дәлелді медицинаға негізделген ұсынымдарды қолдануі біздің елімізде жүрекше фибрилляциясының диагностикасы мен емін жаңа деңгейге көтеруге мүмкіндігі береді.

**Негізгі сөздер:** жүрекше фибрилляциясы, еуропалық нұсқаулар, антикоагулянты терапиясы, варфарин, жаңа пероралды антикоагулянттар, инсульт.

## Summary

**COMMENTS ON 2016 EUROPEAN GUIDELINES  
FOR THE MANAGEMENT OF ATRIAL FIBRILLATION:  
NEW ASPECTS FOR PHYSICIANS****Akhmetzhan M. Galimzhanov**, <http://orcid.org/0000-0002-1605-9512>**Semey State Medical University, The Department of internship in internal medicine,  
Semey, Kazakhstan.**

Updated European guidelines for the management of atrial fibrillation were published on the 27 of August, 2016. This document is remarkable for new recommendations, especially about anticoagulation therapy. Key points of these guidelines and the possibility of their use in our country are described in the article.

**Objective:** to find out essential evidence-based key points of the 2016 guidelines and to investigate the possibility of their use in Kazakhstan.

**Materials and methods:** To achieve these goals major differences between 2016, 2012, 2010 guidelines were analyzed. Then, to find out investigations, that support key points of the 2016 guidelines, a literature review in PubMed, MEDLINE, Web of Science, Scopus databases were carried out. The following key words was used: atrial fibrillation, European guidelines, anticoagulation, warfarin, novel antagonist oral anticoagulants.

**Results and conclusions:** Aforementioned document is remarkable for inculcation of new essential recommendations, which can be listed in the next statements:

1. The prognostic value of the screening to determine silent atrial fibrillation has been highlighted.
2. EHRA symptom scale has been modified.
3. Changes in the CHA2 DS2-VASc scale using were introduced depend on gender.
4. Antiplatelet therapy is not recommended to prevent a stroke.
5. The role of novel anticoagulant has been strengthened in comparison with warfarin.
6. Edoxaban has been introduced as a recommended novel anticoagulant.
7. The possibility of the treatment with oral anticoagulant after intracranial haemorrhage has been scrutinized.
8. Algorithm about the use of oral anticoagulant after ischemic stroke has been developed.
9. The possibility of use double anticoagulant therapy instead of triple therapy among patients with atrial fibrillations after percutaneous coronary intervention has been proposed.
10. Statins are not recommended for primary prevention of atrial fibrillation.

Overall, this evidence-based approach will enable to improve the management of atrial fibrillation in Kazakhstan.

**Key words:** atrial fibrillation, European guidelines, anticoagulation, warfarin, novel oral anticoagulants, stroke.

**Библиографическая ссылка:**

Галимжанов А.М. Комментарии к Европейским рекомендациям по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий 2016 года: новейшие аспекты для практикующего врача // Наука и Здоровоохранение. 2017. №1. С. 74-86.

Galimzhanov A.M. Comments on 2016 European guidelines for the management of atrial fibrillation: new aspects for physicians. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 1, pp. 74-86.

Галимжанов А.М. Жүрекше фибрилляциясымен науқастарды жүргүзу бойынша 2016 жылдың Еуропалық ұсынымдар туралы баяндау: клиницистерге арналған жаңа тұстары // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №1. Б. 74-86.

**Актуальность.** Сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в структуре смертности в Республике Казахстан (РК). По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), ишемическая болезнь сердца, приведшая к гибели 51 400 (32,5% всех смертей) людей за 2012 год, является лидирующей причиной смертности в РК [35]. Значительный вклад в ухудшение эпидемиологической ситуации вносит фибрилляция предсердий (ФП). Казахстан относится к странам со средней распространенностью ФП (475-550 на 100 000 населения) [5], однако учитывая относительно низкое качество диагностики пароксизмальных форм, следует предполагать большую распространенность ФП. Поэтому для нашей страны новая версия рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) [18] по ведению пациентов с ФП имеет важное значение. Этот документ (далее — рекомендации 2016 года) подготовила рабочая группа по данной проблеме ЕОК в сотрудничестве с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии, Европейской ассоциацией сердечного ритма (EHRA) и Европейской организацией инсульта и была опубликована 27 августа 2016 года в официальном журнале ЕОК «European Heart Journal».

В данной работе проводится сравнительная оценка рекомендаций 2016 года с ее старыми версиями: Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ФП (далее — рекомендации 2010 года) и Обновления рекомендации по ведению пациентов с ФП (обновления рекомендации 2012 года), разработанные рабочей группой ЕОК в сотрудничестве с EHRA и опубликованные в журнале ЕОК «European Heart Journal» в 2010 и 2012 году соответственно.[3,16]

Кроме того, рассматриваются нововведения в плане их практического применения в условиях отечественного здравоохранения. Следует отметить, что рекомендации 2016 года еще не переведены на русский язык, в связи с этим данная статья имеет актуальное значение для практикующих врачей.

**Цель исследования:** выявление в рекомендациях 2016 года ключевых моментов, основанных на обширной доказательной базе и применимых в условиях здравоохранения Республики Казахстан.

**Материалы и методы:** для достижения поставленной цели был проведен сравнительный анализ рекомендации 2016 года с рекомендациями 2010 года и обновлениями рекомендации 2012 года. Далее был выполнен поиск доказательной базы в онлайн-ресурсах PubMed, MEDLINE, Web of Science, Scopus, подтверждающей основные положения рекомендации 2016 года на основании формирования поисковых запросов с использованием ключевых слов: фибрилляция предсердий, европейские рекомендации, антикоагулянтная терапия, варфарин, новые оральные антикоагулянты, инсульт.

*Критерии включения публикаций:*

Публикации с четко сформулированными и статистически доказанными выводами за последние 10 лет (в основном за последние 3-5 лет);

Публикации, индексируемые в базы PubMed, MEDLINE, Web of Science, Scopus;

*Критерии исключения публикаций:*

Газетные публикации;

Неопубликованные наблюдения;

Личные сообщения;

Резюме докладов.

**Результаты и обсуждение результатов.**

Важно, что в новых рекомендациях 2016 г подчеркнута прогностическая ценность скрининга на выявление скрытых, бессимптомных эпизодов ФП, к чему, к сожалению, в РК уделяется мало внимания. Основанием служит тот факт, что пароксизмальная, персистентная, постоянная формы ФП в одинаковой степени увеличивают риск острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [9]. К тому же ФП обуславливает развитие 36% инсульта у пациентов старше 80 лет и 20% криптогенных инсультов [28]. Поэтому ЕОК рекомендует всем пациентам старше 75 лет и лицам с высоким риском развития ОНМК проводить систематический ЭКГ скрининг (IIb B), а пациентам, выжившим после инсульта необходимо выявление ФП путем

мониторирования ЭКГ вплоть до использования имплантируемых петлевых мониторов. По официальным данным Ассоциации инсульта Великобритании, только в одной Англии с ее развитой системой здравоохранения при своевременном выявлении и правильном лечении ФП можно было бы предотвратить 7 000 случаев ОНМК и спасти 2100 жизней каждый год [32]. Поэтому применение вышеуказанных рекомендации позволит поднять на качественно новый уровень профилактику инсульта в нашей стране.

В 2014 г была модифицирована классификация тяжести симптомов ФП EHRA [36]. Класс 2 классификации был подразделен на подклассы 2а и 2в. У пациентов обоих подклассов присутствуют легкие симптомы и обычная повседневная жизнедеятельность не нарушена, однако пациенты подкласса 2в «обеспокоены» по поводу этих симптомов. Предполагается, что данная модификация будет иметь существенное значение в выборе стратегии лечения — контроля ритма или частоты [11].

Лечение ФП является комплексным, однако только антикоагулянтная терапия приводит к снижению смертности и улучшению прогноза [13]. По данному вопросу была накоплена существенная доказательная база, что привело к модификации подходов к антикоагулянтной терапии.

Были внедрены существенные нововведения в использование шкалы CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc. В старых версиях рекомендации не было различия в стратификации риска инсульта у мужчин и женщин. В новой версии подчеркнута, что терапия оральными антикоагулянтами (ОАК) строго рекомендована для мужчин с ФП с оценкой по шкале CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  и для женщин с оценкой  $\geq 3$ . (IA) Если у мужчины оценка по шкале CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 1$ , а у женщины  $\geq 2$ , то следует рассмотреть возможность терапии ОАК. Таким образом, женский пол изолированно не относится к факторам риска инсульта [23].

Ключевые новшества касаются антитромбоцитарной терапии. Если в предыдущих версиях рекомендации рассматривалась возможность назначения

аспирина и/или клопидогреля вместо ОАК, то в рекомендациях 2016 года данная возможность не рассматривается. Авторы рекомендаций обосновывают это решение результатами рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), указывающими на неэффективность одинарной и даже двойной антитромбоцитарной терапии в профилактике сосудистых события по сравнению с варфарином (годовой риск сердечно-сосудистых событий 5,6% при приеме аспирина с клопидогрелем, тогда как при приеме варфарина этот показатель составляет 3,9%) [6, 8]. К тому же риск кровотечений почти одинаков при сравнении антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии [7,22,6,33]. Однако антикоагулянтная терапия зачастую не назначается. По официальным данным Ассоциации инсульта Великобритании, 31% лиц с ФП, кому показана антикоагулянтная терапия, не получают антикоагулянты [14] и только 41% пациентов с ФП, госпитализированных с диагнозом ОНМК, принимают оральные антикоагулянты [29]. Поэтому это положение является особенно важным, так как поможет развеять сомнения многих врачей, избегающих применение варфарина, основывая свое решение на более безопасном профиле антиагрегантов.

При начале антикоагулянтной терапии необходимо отдавать предпочтение назначению новых оральные антикоагулянтов (НОАК) по сравнению с варфарином (IA). В обновлениях рекомендации 2012 года назначение НОАК рекомендовано при невозможности использования антагонистов витамина К (АВК) по различным причинам. На усиление роли НОАК повлияли результаты крупнейший мета-анализ Ruff et al. 2014 г, проанализировавшего данные 4 крупных РКИ, в которых сравнивались эффекты варфарина и НОАК. Данный мета-анализ обхватил 71683 пациентов, среди которых 42411 лиц с ФП, принимали НОАК и 29272 пациента в качестве антикоагулянта использовали варфарин. В качестве конечных точек были выбраны случаи инсульта и системных эмболии, ишемических и геморрагических инсультов, инфаркта миокарда, общая смертность, крупные кровотечения, интракраниальные и

гастроинтестинальные кровотечения. НОАК оказались более эффективными в профилактике инсульта и системных эмболии: в группе НОАК было зарегистрировано на 19% меньше ишемических событий по сравнению с группой варфарина. Основное преимущество НОАК заключалось в снижении количества случаев геморрагических инсультов (RR 0.49; 95% CI 0.38–0.64;  $P < 0.0001$ ). Недостатком лечения НОАК являлось увеличение количества желудочно-кишечных кровотечений (RR 1.25; 95% CI 1.01 – 1.55;  $P = 0.04$ ). Однако, несмотря на это, смертность была на 10% ниже в группе пациентов, принимающих НОАК (RR 0.90; 95% CI 0.85 – 0.95;  $P = 0.0003$ ) [30].

Следует сказать, что указанные в рекомендациях препараты — Дабигатран («Прадакса»), Ривароксабан («Ксарелто»), Аписабан («Эликвис») - зарегистрированы в РК [2]. Примечательно, что существенное снижение количества интракраниальных кровотечений при приеме НОАК по сравнению с варфарином не зависит от качества контроля международного нормализованного отношения (МНО) [26, 34]. Данное преимущество особенно полезно в местностях с ограниченными возможностями контроля МНО, когда врачи вынуждены отказываться от назначения антикоагулянтной терапии.

В список рекомендуемых НОАК был включен новый препарат эдоксабан — оральный ингибитор Ха фактора нового поколения. Доказательная база препарата представлена РКИ ENGAGE AF-TIMI 48. В исследовании участвовали 21105 лиц с ФП, рандомизированные в 3 группы: принимающих варфарин, эдоксабан 30 мг и эдоксабан 60 мг. Эдоксабан 60 мг оказался достоверно более эффективным в профилактике ОНМК по сравнению с варфарином (RR 0.79; 97.5% CI 0.63-0.99;  $P < 0.001$ ). К тому же при такой эффективности в предотвращении ишемических событий, данная дозировка эдоксабана была более безопасной: в группе эдоксабана 60 мг было зарегистрировано на 20% ниже количества крупных кровотечений (RR 0.80; 95% CI 0.71-0.91;  $P < 0.001$ ). Сниженная дозировка препарата оказалась менее эффективной в профилактике инсульта, однако ее эффективность была сравнима с

пользой приема варфарина (RR 1.13, 95% CI 0.96–1.34;  $P = 0.10$ ). Явным преимуществом применения данной дозировки является ее безопасный профиль — количество зарегистрированных крупных кровотечений было на 53% ниже по сравнению с варфарином (RR 0.47, 95% CI 0.41–0.55;  $P < 0.001$ ). Кроме того, вне зависимости от дозировки, в группе пациентов, принимающих эдоксабан, было отмечено достоверно меньшее количество первичных и вторичных неблагоприятных событий в виде смертности от любых причин, инсульта, жизнеугрожающих кровотечений, системных эмболии. Учитывая данные факты, ЕОК включило эдоксабан в качестве рекомендуемых препаратов в лечении ФП [12].

Моментом, сдерживающим применение рекомендации 2016 года в Казахстане, является высокая стоимость НОАК. Однако, по данным крупнейшего систематического обзора Pinyol et al [27], несмотря на высокую стоимость, НОАК (аписабан) являются экономически более выгодными средствами по сравнению с варфарином за счет снижения расходов на лечение геморрагических осложнений и постоянный контроль МНО.

По данным систематического обзора Yasaka et al [37], использование варфарина в азиатской популяции связано с многократно повышенным риском внутримозговых кровотечений по сравнению с не-азиатским населением. Напротив, использование всех рекомендуемых доз НОАК осложнялось значительно меньшим количеством интракраниальных геморрагии по сравнению с варфарином среди лиц как азиатской, не-азиатской национальности. К тому же РКИ демонстрирует высокую эффективность НОАК в профилактике инсульта и эмболических событий как в странах Азии, так и за её пределами [37]. Учитывая данные факты, многие азиатские страны уже приняли НОАК как антикоагулянт первого выбора при ФП [4,15,37].

Известно, что страны с низким и средним уровнем заработка имеют доступ только к 10% мировых ресурсов здравоохранения, хотя на их долю приходится около 90 % всей мировой заболеваемости сердечно-сосудистой патологией [25]. В результате они не имеют

возможности проводить собственные исследования и вынуждены вслепую перенимать рекомендации развитых стран. Большинство клинических протоколов, принятых в РК, также основаны на рекомендациях ЕОК. Однако, согласно данным ВОЗ [35], смертность от ишемической болезни сердца в период от 2000 до 2012 года существенно не изменилась. Поэтому назревает явная необходимость проведения многоцентровых РКИ в казахстанской популяции, в том числе для выяснения эффективности и безопасности НОАК.

Ряд кардинальных изменений были внедрены по ведению пациентов с ФП после ОНМК. Если в старых рекомендациях 2010 года данному вопросу было выделено лишь несколько абзацев, то новые рекомендации 2016 года характеризуются выделением целого раздела, посвященного вопросу вторичной профилактики инсульта при ФП.

Неожиданным в рекомендациях 2016 года является положение о возможности возобновления лечения ФП ОАК на 4-8 неделе после внутримозгового кровотечения. Напомним, что в рекомендациях 2010 года об этом не было указано. Российские же кардиологи рассматривают наличие геморрагического инсульта в анамнезе в качестве абсолютного противопоказания к назначению ОАК [1]. Европейские кардиологи обосновывают свое решение на результатах двух ретроспективных когортных исследованиях Nielsen et al и Kuramatsu et al, опубликованных в 2015 году. По данным Kuramatsu et al, в группе пациентов, возобновивших прием ОАК, было зарегистрировано только 5,2% ишемических осложнений, тогда как в группе пациентов без ОАК эта цифра составляла 15,2% [21]. В исследовании Nielsen et al общее количество неблагоприятных событий (общая смертность, ишемический инсульт), выраженных на 100 человеко-лет, составляло 13,6 в группе возобновления терапией ОАК и 27,3 в популяции пациентов без антикоагулянтной терапии (HR: 0.55, 95%CI 0.39-0.78). при этом риск кровотечения был сопоставим: для повторного внутримозгового кровотечения эти цифры составляли 8,6 и 8,0 соответственно (HR: 0.91, 95%CI 0.56-1.49), для

экстракраниальных кровотечений — 1,5 и 1,5 (HR: 0.92, 95%CI 0.30-2.76) соответственно для обеих групп [24]. Однако авторы указывают на ограниченность их исследований и необходимость проведения многоцентровых РКИ. Поэтому на данный момент класс рекомендации невысок - IIb B.

Существенным преимуществом рекомендации 2016 года является разработка четкого алгоритма по инициации терапии ОАК после ишемического инсульта. ЕОК рекомендует возобновлять прием ОАК сразу после первого дня возникновения транзиторной ишемической атаки. Касательно ишемического инсульта, то было выделены дополнительные клинические факторы, которые необходимо учитывать при выборе сроков начала антикоагулянтной терапии. К ним европейские кардиологи отнесли: «оценка по шкале тяжести инсульта NIHSS (National Institutes of Health stroke severity scale), размеры мозгового инфаркта при визуализации, необходимость операции на каротидных сосудах, наличие геморрагической трансформации при повторной визуализации, клиническая и неврологическая стабильность, возраст, уровень артериального давления». В зависимости от наличия и выраженности данных факторов предполагается возобновлять терапию ОАК на 3, 6 и 12 день после возникновения ишемического инсульта [18].

Разработаны новые подходы в ведении пациентов с ФП после острого коронарного синдрома (ОКС) и чрескожных вмешательств (ЧКВ). В отличие от рекомендаций 2010 г. в рекомендациях 2016 г. не указываются различия в длительности комбинированной терапии антиагрегантами и антикоагулянтами в зависимости от типа установленного стента. Так, в рекомендациях 2010 года предполагалось назначение тройной терапии в виде комбинация ОАК, аспирин и клопидогреля пациентам с ФП после планового ЧКВ продолжительностью в 1 месяц при имплантации стента без лекарственного покрытия, и от 3 до 6 месяцев при использовании стента с покрытием. В 2016 году ЕОК рекомендует назначать тройную терапию на 1 месяц всем пациентам

с ФП после планового ЧКВ вне зависимости от типа стента [18].

Следующим, заслуживающим внимания, моментом является назначение двойной терапии вместо тройной на начальном этапе лечения после ОКС. Если в рекомендациях 2010 года в качестве такой двойной терапии предполагалось назначение ОАК вместе с каким-либо антиагрегантом, то в рекомендациях 2016 года как альтернативу тройной терапии рекомендуется использовать комбинацию ОАК именно вместе с клопидогрелем 75 мг в день. ЕОК обосновывает свое решение результатами многоцентрового РКИ Dewilde et al, охвативший 573 пациентов, принимающих ОАК. Пациенты были рандомизированы в группы двойной и тройной терапии. Двойная терапия оказалась более безопасной схемой: кровотечение развилось только у 54 (19,4%) пациентов, принимающих клопидогрель с ОАК, тогда как в группе тройной терапии эта цифра достигла 126 человек (44,4%) (HR 0,36, 95% CI 0,26–0,50,  $p < 0,0001$ ). Количество пациентов, достигших комбинированной конечной точки в виде смерти и ишемических событий (инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризация, тромбоз стента) была сравнима в обеих группах: 11,1% в группе двойной терапии и 17,6% в группе тройной терапии [10]. Учитывая данные факты, двойную схему лечения можно рассматривать как прекрасную альтернативу тройной. Однако принимая во внимание лимитированность исследования, ЕОК присвоило данной рекомендации уровень IIb C [18].

Интересны результаты исследования Secemsky et al, опубликованные 17 октября 2016 года после выхода на свет рекомендации 2016 года. Данное исследование объединило около 10000 пациентов, подвергшихся ЧКВ. В группе пациентов, принимающих ОАК, было отмечено большее количество случаев внутрибольничных кровотечений, повторных госпитализаций и сниженная долгосрочная выживаемость. При этом 84,9% пациентов из данной группы получала именно тройную антикоагулянтную терапию при выписке из стационара [31]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования по изучению

двойной терапии в виде ОАК с клопидогрелем у пациентов с ФП после ОКС.

Рекомендации, касающиеся выбора препаратов, контролирующих ритм или частоту сердечных сокращений, не подверглись существенным изменениям. Бета-блокаторы указаны в качестве препарата выбора для контроля частоты. Хотя данный класс препаратов по данным мета-анализа Kotecha et al. 2014 года не показал эффективность в снижении общей смертности при ФП, на данный момент они являются наиболее безопасными [19, 20].

В рекомендациях 2016 г поменялось отношение к статинам в качестве препарата в профилактике ФП. Рандомизированное контролируемое исследование Zheng et al. показало отсутствие положительного эффекта периперативного назначения розувастатина в профилактике постоперационной ФП [38]. По этой причине в новом выпуске рекомендации статины больше не рекомендуют в качестве препаратов для первичной профилактики ФП.

#### **Преимущества и недостатки исследования.**

Согласно обзору Owolabi et al [25], рекомендации, опубликованные в журналах с высоким импакт-фактором, зачастую не доходят до сведения практикующих врачей. По данным исследования Kamalbekova et al [17], большинство врачей в Казахстане не знают принципов доказательной медицины, не имеют доступа к источникам доказательной информации и придерживаются традиционного лечения. Преимуществом данной работы является акцентирование на применении рекомендации 2016 года в ежедневной практике врача. Недостатком является повествовательный характер работы с отсутствием собственного статистического анализа данных.

#### **Вывод**

Рекомендации 2016 г отличаются внедрением существенных нововведений, которые можно сгруппировать в следующие пункты:

1. подчеркнута прогностическая важность скрининга населения на выявление ФП;
2. модифицирована классификация EHRA;

3. введены изменения в использование шкалы CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc в зависимости от пола;
4. антитромбоцитарная терапия не рекомендуется для профилактики инсульта;
5. укреплена роль НОАК по сравнению с варфарином;
6. В список рекомендуемых НОАК был включен новый препарат эдоксабан;
7. рассмотрена возможность назначения ОАК после геморрагического инсульта;
8. разработан четкий алгоритм назначения ОАК после ишемического ОНМК;
9. рассмотрена возможность назначения двойной терапии вместо тройной у пациентов с ФП после ЧКВ;
10. Статины не рекомендуются для первичной профилактики ФП.

Применение основанных на доказательной медицине подходов в диагностике и лечении больных с ФП позволит улучшить ведение данной категории пациентов в Казахстане.

#### Литература:

1. Кардиология. Национальное руководство: краткое издание/ под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 864 с.
2. Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники МЗСР РК. Государственный реестр. [http://www.dari.kz/category/gos\\_reestr\\_excel](http://www.dari.kz/category/gos_reestr_excel). (Дата обращения: 15 декабря 2016 года).
3. *Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., Schotten U., Savelieva I. et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360–1420.
4. *Chern-En Chiang, Tsu-Juey Wu, Kwo-Chang Ueng et al.* 2016 Guidelines of the Taiwan Heart Rhythm Society and the Taiwan Society of Cardiology for the management of atrial fibrillation. *Journal of the Formosan Medical Association* (2016) 115, 893e952. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2016.10.005>. (Accessed on January 25, 2017).
5. *Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., Singh D., Rienstra M. et al.* Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; 129: 837–847.
6. *Connolly S., Pogue J., Hart R. et al.* ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903–1912.
7. *Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., Diener H.C., Hart R. et al.* AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–817.
8. *Connolly S.J., Pogue J., Eikelboom J., Flaker G., Commerford P. et al.* ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029–2037.
9. *Dariush Mozaffarian et al.* Heart Disease and Stroke Statistics--2015 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131: e 535. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000219.
10. *Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F., Kelder J.C. et al.* Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107–1115.
11. *Freeman J.V., Simon D.N., Go A.S., Spertus J., Fonarow G.C. et al.* Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators and Patients. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8:393–402.
12. *Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D. et al.* Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104.
13. *Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I.* Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857–867.

14. Health and Social Care Information Centre. (2015). Quality and Outcomes Framework (QOF) - 2014-15. Available: <https://docviewer.yandex.com/?url=http%3A%2F%2Fcontent.digital.nhs.uk%2Fcatalogue%2FPUB18887%2Fqof-1415-Report%2520v1.1.pdf&name=qof-1415-Report%20v1.1.pdf&lang=en&c=584053b173bc&page=1>. (Last accessed 15 December 2016)
15. *Jamshed D., Abhay B., Abraham O. et al.* The Indian consensus guidance on stroke prevention in atrial fibrillation: An emphasis on practical use of nonvitamin K oral anticoagulants. *Indian heart journal* 67 (2015) s13 – s34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2015.10.380>. (Accessed on January 25, 2017).
16. *John Camm A., Gregory Y.H. Lip, De Caterina R., Savelieva I., Atar D. et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* (2012) 33, 2719–2747. doi:10.1093/eurheartj/ehs253
17. *Kamalbekova G. and Kalieva M.* Evidence-based medicine Training: Kazakhstan experience. *International Journal of Risk & Safety in Medicine* 27 (2015) S95–S96 DOI 10.3233/JRS150705 IOS Press.
18. *Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D. et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
19. *Kotecha D., Holmes J., Krum H., Altman D.G., Manzano L. et al.* Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235–2243.
20. *Kotecha D., Manzano L., Krum H., Rosano G., Holmes J. et al.* Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of b blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i1855.
21. *Kuramatsu J.B., Gerner S.T., Schellinger P.D., Glahn J., Endres M. et al.* Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015;313:824–836.
22. *Mant J., Hobbs F.D., Fletcher K., Roalfe A., Fitzmaurice D. et al.* Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.
23. *Mikkelsen A.P., Lindhardsen J., Lip G.Y., Gislason G.H., Torp-Pedersen C. et al.* Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2012;10:1745–1751.
24. *Nielsen P.B., Larsen T.B., Skjoth F., Gorst-Rasmussen A., Rasmussen L. et al.* Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2015;132:517–525.
25. *Owolabi et al.* Controlling cardiovascular diseases in low and middle income countries by placing proof in pragmatism. *BMJ Glob Health*. 2016 October 5; 1(3): . doi:10.1136/bmjgh-2016-000105.
26. *Piccini J.P., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y., Patel M.R., Harrell F.E. et al.* Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000521.
27. *Pinyol C. et al.* A Systematic Literature Review on the Cost-Effectiveness of Apixaban for Stroke Prevention in Non-valvular Atrial Fibrillation. *Cardiol Ther* (2016) 5:171–186. Published online: July 25, 2016.
28. *Reiffel J.A.* Atrial fibrillation and stroke: epidemiology. *Am J Med*. 2014 Apr;127(4):e15-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.06.002. (abstract)
29. Royal College of Physicians Sentinel Stroke National Audit Programme (SSNAP). Clinical audit April - June 2015 report prepared by Royal College of Physicians, Clinical Effectiveness and Evaluation Unit on behalf of the Intercollegiate Stroke Working Party.
30. *Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N. et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial

fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383: 955–962.

31. Secemsky E. A., Butala N. M., Kartoun U., Mahmood S., Wasfy J. H. et al. Use of Chronic Oral Anticoagulation and Associated Outcomes Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e004310; originally published October 17, 2016; doi: 10.1161/JAHA.116.004310

32. Stroke Association. State of the Nation. Stroke statistics. January 2016. [https://www.stroke.org.uk/sites/default/files/state\\_of\\_the\\_nation\\_2016\\_110116\\_0.pdf](https://www.stroke.org.uk/sites/default/files/state_of_the_nation_2016_110116_0.pdf). (Accessed on December 15, 2016)

33. VanWalraven C., Hart R.G., Connolly S., Austin P.C., Mant J. et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke* 2009;40:1410–1416.

34. Wallentin L., Yusuf S., Ezekowitz M.D., Alings M., Flather M. et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975–983.

35. World Health Organization. Kazakhstan: WHO statistical profile. <http://who.int/gho/countries/kaz.pdf?ua=1>. Last updated: January 2015. (Accessed on December 15, 2016)

36. Wynn G.J., Todd D.M., Webber M., Bonnett L., McShane J. et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* 2014;16: 965–972.

37. Yasaka M., Gregory Y.H. Impact of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants on Intracranial Bleeding in Asian Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation Journal* Vol.78, October 2014. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0720.

38. Zheng Z., Jayaram R., Jiang L., Emberson J., Zhao Y. et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2016;374:1744–1753.

#### References:

1. Kardiologiya. Natsional'noe rukovodstvo: kratkoe izdanie [Cardiology. National guidelines:

brief edition]. pod red. Yu.N. Belenkova, R.G. Oganova. - M.: GEOTAR-Media, 2012. - 864 p.

2. Natsional'nyi tsentr ekspertizy lekarstvennykh sredstv, izdellii meditsinskogo naznacheniya i meditsinskoj tekhniki MZSR RK. Gosudarstvennyi reestr [The National Center for Drug Expertise, medical devices and medical equipment Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan. the state register] [http://www.dari.kz/category/gos\\_reestr\\_excel](http://www.dari.kz/category/gos_reestr_excel). Data poseshcheniya 15.12.2016.

3. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., Schotten U., Savelieva I. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360–1420.

4. Chern-En Chiang, Tsu-Juey Wu, Kwo-Chang Ueng et al. 2016 Guidelines of the Taiwan Heart Rhythm Society and the Taiwan Society of Cardiology for the management of atrial fibrillation. *Journal of the Formosan Medical Association* (2016) 115, 893e952. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2016.10.005>. (Accessed on January 25, 2017).

5. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., Singh D., Rienstra M. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837–847.

6. Connolly S., Pogue J., Hart R. et al. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903–1912.

7. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., Diener H.C., Hart R. et al. AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–817.

8. Connolly S.J., Pogue J., Eikelboom J., Flaker G., Commerford P. et al. ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured

by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029–2037.

9. Dariush Mozaffarian et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2015 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:e535. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000219.

10. Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F., Kelder J.C. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107–1115.

11. Freeman J.V., Simon D.N., Go A.S., Spertus J., Fonarow G.C. et al. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators and Patients. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8:393–402.

12. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D. et al, Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104.

13. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857–867.

14. Health and Social Care Information Centre. (2015). Quality and Outcomes Framework (QOF) - 2014-15. Available: <https://docviewer.yandex.com/?url=http%3A%2F%2Fcontent.digital.nhs.uk%2Fcatalogue%2FPUB18887%2Fqof-1415-Report%2520v1.1.pdf&name=qof-1415-Report%20v1.1.pdf&lang=en&c=584053b173bc&page=1>. (Last accessed 15 December 2016)

15. Jamshed D., Abhay B., Abraham O. et al. The Indian consensus guidance on stroke prevention in atrial fibrillation: An emphasis on practical use of nonvitamin K oral anticoagulants. *Indian heart journal* 67 (2015) s13 – s34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2015.10.380>. (Accessed on January 25, 2017).

16. John Camm A., Gregory Y.H. Lip, De Caterina R., Savelieva I., Atar D. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the

management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* (2012) 33, 2719–2747. doi:10.1093/eurheartj/ehs253

17. Kamalbekova G. and Kalieva M. Evidence-based medicine Training: Kazakhstan experience. *International Journal of Risk & Safety in Medicine* 27 (2015) S95–S96 DOI 10.3233/JRS150705 IOS Press.

18. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehw210

19. Kotecha D., Holmes J., Krum H., Altman D.G., Manzano L. et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235–2243.

20. Kotecha D., Manzano L., Krum H., Rosano G., Holmes J. et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of b blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i1855.

21. Kuramatsu J.B., Gerner S.T., Schellinger P.D., Glahn J., Endres M. et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015;313:824–836.

22. Mant J., Hobbs F.D., Fletcher K., Roalfe A., Fitzmaurice D. et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.

23. Mikkelsen A.P., Lindhardsen J., Lip G.Y., Gislason G.H., Torp-Pedersen C. et al. Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2012;10:1745–1751.

24. Nielsen P.B., Larsen T.B., Skjoth F., Gorst-Rasmussen A., Rasmussen L. et al. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and

Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2015;132:517–525.

25. Owolabi et al. Controlling cardiovascular diseases in low and middle income countries by placing proof in pragmatism. *BMJ Glob Health*. 2016 October 5; 1(3): doi:10.1136/bmjgh-2016-000105.

26. Piccini J.P., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y., Patel M.R., Harrell F.E. et al. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc*, 2014;3:e000521.

27. Pinyol C. et al. A Systematic Literature Review on the Cost-Effectiveness of Apixaban for Stroke Prevention in Non-valvular Atrial Fibrillation. *Cardiol Ther* (2016) 5:171–186. Published online: July 25, 2016.

28. Reiffel J.A. Atrial fibrillation and stroke: epidemiology. *Am J Med*. 2014 Apr;127(4):e15-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.06.002. (abstract)

29. Royal College of Physicians Sentinel Stroke National Audit Programme (SSNAP). Clinical audit April - June 2015 report prepared by Royal College of Physicians, Clinical Effectiveness and Evaluation Unit on behalf of the Intercollegiate Stroke Working Party.

30. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383: 955–962.

31. Secemsky E. A., Butala N. M., Kartoun U., Mahmood S., Wasfy J. H. et al. Use of Chronic Oral Anticoagulation and Associated Outcomes Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc*.

2016;5:e004310; originally published October 17, 2016; doi: 10.1161/JAHA.116.004310

32. Stroke Association. State of the Nation. Stroke statistics. January 2016. [https://www.stroke.org.uk/sites/default/files/state\\_of\\_the\\_nation\\_2016\\_110116\\_0.pdf](https://www.stroke.org.uk/sites/default/files/state_of_the_nation_2016_110116_0.pdf). (Accessed on December 15, 2016)

33. VanWalraven C., Hart R.G., Connolly S., Austin P.C., Mant J. et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009;40:1410–1416.

34. Wallentin L., Yusuf S., Ezekowitz M.D., Alings M., Flather M. et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376:975–983.

35. World Health Organization. Kazakhstan: WHO statistical profile. <http://who.int/gho/countries/kaz.pdf?ua=1>. Last updated: January 2015. (Accessed on December 15, 2016)

36. Wynn G.J., Todd D.M., Webber M., Bonnett L., McShane J. et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*, 2014;16: 965–972.

37. Yasaka M., Gregory Y.H. Impact of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants on Intracranial Bleeding in Asian Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation Journal*. Vol.78, October 2014. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0720.

38. Zheng Z., Jayaram R., Jiang L., Emberson J., Zhao Y. et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2016;374:1744–1753.

#### Контактная информация:

**Галимжанов Ахметжан Маратович** — резидент-кардиолог, кафедра интернатуры по терапии Государственного медицинского университета города Семей, Казахстан.

**Почтовый адрес:** 071410, Восточно-Казахстанская область, г. Семей, 408 квартал, дом 16, кв 95.

**E-mail:** ahmed\_galimzhan@mail.ru

**Телефон:** 87752052362