



Анализ последних международных клинических исследований по фибрилляции предсердий: тенденции и перспективы

Марданов Б.У.*, Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский институт профилактической медицины
Минздрава России.
101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

Авторы:

Марданов Баходир Умарович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ ГНИЦ ПМ МЗ РФ, г. Москва.

Корнеева Марина Николаевна, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ ГНИЦ ПМ МЗ РФ, г. Москва;

Ахмедова Эсмеральда Биннатовна, м.н.с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ ГНИЦ ПМ МЗ РФ, г. Москва.

Резюме

Актуальность фибрилляции предсердий (ФП) как медицинской и социальной проблемы, прежде всего, обусловлена тем, что данное нарушение ритма сердца, являясь значимой причиной развития сердечной недостаточности, инсульта и других тромбоэмболических осложнений, достоверно повышает относительный риск общей и сердечно-сосудистой смертности. Осложнения ФП служат причиной стойкой инвалидизации лиц трудоспособного возраста. Все это обуславливает необходимость продолжения целого ряда рандомизированных исследований, посвященных изучению эффективности тех или иных методов контроля ритма сердца и частоты сердечных сокращений, а также улучшения прогноза заболевания. В настоящей статье анализируются положения, касающиеся медикаментозного и немедикаментозного лечения ФП, которые пересмотрены в последних национальных и международных рекомендациях.

Ключевые слова

Фибрилляция предсердий, рекомендации, антикоагулянты, антиаритмические препараты, абляция.

Analysis of latest international guidelines for atrial fibrillation: trends and perspectives

Mardanov B.U., Korneeva M.N., Akhmedova E.B.

Autors:

Bakhodir U. Mardanov, PhD, Senior researcher of the department of comorbid diseases prevention, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Marina N. Korneeva, PhD, Junior researcher of the department of comorbid diseases prevention, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Esmeralda B. Akhmedova, Junior researcher of the department of comorbid diseases prevention, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Summary

The urgency of atrial fibrillation (AF) as the health and social problems, primarily due to the fact that the rhythm of the heart, being a significant cause of heart failure, stroke and other thromboembolic complications, significantly increases the relative risk of total and cardiovascular mortality. In addition, complications of AF are the cause of persistent disability of working age. All this leads to the continuation of a number of randomized studies examining the effectiveness of various methods to control the heart rhythm and heart rate, as well as improving the prognosis of the disease. In this article the provisions concerning drug and non-drug treatment of diseases, subject to revision in the latest national and international guidelines.

Keywords

Atrial fibrillation, recommendations anticoagulants, antiarrhythmic drugs, ablation

Список сокращений

АГ — артериальная гипертония

АСК — ацетилсалициловая кислота

ДИ — доверительный интервал

ИМ — инфаркт миокарда

НОАК — непрямые оральные антикоагулянты

ОР — отношение рисков

СН — сердечная недостаточность

ФП — фибрилляция предсердий

ЧСС — частота сердечных сокращений

Фибрилляция предсердий: актуальность проблемы, распространенность, прогноз

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным суправентрикулярным нарушением ритма сердца, характеризующееся беспорядочным возбуждением и сокращением различных участков миокарда предсердий до 400–700 раз в мин, в отсутствие согласованного их сокращения [1]. В отечественной литературе термины «ФП» и «мерцательная аритмия», который был предложен Г.Ф. Лангом, равнозначны.

Актуальность проблемы изучения ФП, прежде всего, связана с тем, что данное нарушение ритма сердца, являясь одной из причин развития сердечной недостаточности, инсульта и других тромбоэмболических осложнений, достоверно повышает относительный риск общей и сердечно-сосудистой смертности. Несмотря на большую распространенность и относительно благоприятное течение, в настоящее время ФП рассматривают как потенциаль-

но опасную для жизни аритмию, учитывая широкий спектр ее негативных последствий, связанных не только с существенным ухудшением качества жизни, но и значительным повышением частоты серьезных осложнений и смерти. Установлено, что ФП в 5 раз увеличивает риск развития мозгового инсульта. Ишемический инсульт у больных с ФП сравнительно других причин чаще рецидивирует, и заканчивается смертью, что вызывает повышенные затраты на лечение [2].

Как было указано выше, ФП относится к наиболее распространенным нарушениям ритма сердца, и встречается в общей популяции населения в 1–2% случаев, причем с возрастом частота ФП растет. Многоцентровые исследования выявили, что распространенность этой патологии составляет ~ 0,5% в возрасте < 60 лет, > 60 лет — 5%, > 75 лет > 10%. Также показано, что ФП чаще развивается у мужчин, чем у женщин. Пароксизмы ФП составляют > 1/3 госпитализаций по поводу нарушений ритма сердечной деятельности [3], в т.ч. в связи

с увеличением продолжительности жизни населения, отмечается рост распространенности ФП в среднем на 13% за последние 20 лет. При этом прогнозируется, что распространенность ФП удвоится в ближайшие 50 лет. Согласно данным ААС (Американской Ассоциации сердца) в США ФП страдают от 2,7 млн до 6,1 млн взрослых американцев и это число, как ожидается, удвоится в течение следующих 25 лет. Ранее считалось, что основная причина ФП — порок сердца (стеноз митрального клапана). В настоящее время в качестве основного этиологического фактора ФП рассматривают артериальную гипертензию (АГ). Увеличивается количество больных с идиопатической ФП [4].

Прогноз больных с ФП в первую очередь связан с гемодинамическими и тромбогенными осложнениями самой аритмии, но также зависит от возраста пациента, наличия и тяжести сопутствующей патологии. Опасность ФП для жизни пациента связана, прежде всего, с риском развития тромбоэмболических осложнений и дисфункцией миокарда, приводящей к прогрессированию сердечной недостаточности (СН).

По результатам исследования REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health), в котором > 63 тыс. больных с ФП, кардиоваскулярная смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, потребность в госпитализации в связи с прогрессированием симптомов СН у них имели место значительно чаще, чем у больных без ФП [5]. Установлено, что ~ 1/3 всех инсультов связана с ФП. Частота инсульта у пациентов с неклапанной ФП, не принимающих антикоагулянты, составляет в среднем 5% в год, что в 2–7 раз выше, чем у лиц без ФП. Цереброваскулярные осложнения ФП особенно часто возникают у пациентов старшего возраста. По данным Фремингемского исследования (n=5070 пациентов на протяжении 34 лет), риск развития инсульта в возрасте 50–59 лет повышается в 4 раза, 60–69 лет — в 2,6 раза, 70–79 лет — в 3,3 раза, 80–89 лет — в 4,5 раза. Весомым фактором риска развития инсульта является наличие митрального порока сердца, прежде всего стеноза митрального клапана. При ФП неклапанного генеза возникновению инсульта способствуют такие факторы, как перенесенные ранее эмболии или инсульты, АГ, возраст > 65 лет, ИМ в анамнезе, сахарный диабет, выраженная систолическая дисфункция левого желудочка и/или застойная СН, увеличенный размер левого предсердия (> 50 мм), наличие тромба в левом предсердии [6].

ФП является фактором как первично провоцирующим, так и усугубляющим течение СН. Наличие ФП повышает риск развития СН в 3–4 раза. Высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) при ФП приводит к нарушениям гемодинамики за счет уменьшения наполнения желудочков, снижения коронарного кровотока, снижения сократимости и дилатации желудочков. Сохранение ЧСС > 130 уд./мин в течение 10–15% длительности суток может привести к развитию тахикардической кардиомиопатии с тяжелой застойной СН. Однако даже при нормальной ЧСС потеря вклада предсердий в сердечный выброс и нерегулярный ритм существенно ухудшают гемодинамику. При этом ударный объем сердца уменьшается в среднем на 20%, сердечный выброс — на 0,8–1,0 л/мин, а давление заклинивания в легочной артерии увеличивается на 3–4 мм рт. ст.

Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы оказывают значительное влияние на прогноз у пациентов с ФП. У пациентов с АГ при наличии ФП риск развития осложнений на протяжении 5 лет > в 2 раза, развитие левожелудочковой недостаточности чаще в 5 раз, инсульта — в 3 раза, смертности — в 3 раза. При ИМ летальность повышается в 2 раза, смертность — в 1,8 раза. По данным разных исследований, наличие ФП у пациентов с СН повышает смертность в 2,7–3,4 раза, при этом риск развития инсульта и тромбоэмболических осложнений удваивается [7].

Основные положения европейских и российских рекомендаций по лечению и профилактике осложнений

Последние Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по ведению больных с ФП опубликованы в 2012 г. Национальные Рекомендации по диагностике и лечению ФП, предложенные Российским кардиологическим обществом (РКО), Всероссийским научным обществом аритмологов и ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России также в последний раз пересмотрены и опубликованы в 2012 г. Следует отметить, что в последних Национальных рекомендациях собрана и оценена вся имеющаяся информация по этой проблеме, в т.ч. изложенная в совместных рекомендациях Американской ассоциации сердца и американской коллегии кардиологов, а также рекомендации ЕОК.

После выпуска предшествующей редакции рекомендаций в 2011 г. произошли существенные

изменения взглядов относительно стратегий контроля ритма и частоты сокращений, а также вопросов профилактики инсульта и тромбоземболических осложнений. Изложенное в первую очередь было вызвано публикацией результатов 3 крупных исследований: ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), ROCKET-AF (Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) и PALLAS (The Permanent Atrial fibrillation Outcome Study Using Dronedaron on Top of Standard Therapy) [8, 9]. Первые два исследования касаются новых антикоагулянтов — ривороксабана и апиксабана, показания к назначению которых существенно расширились. Исследование PALLAS, в которое были включены 3236 больных, прекращено досрочно из-за увеличения частоты достижения первой конечной точки (инсульта) с 1,2% на фоне приема плацебо до 2,6% среди больных, принимавших дронедазон (ОР 2,29; $p=0,002$), а также частоты ИМ с 4,1% на фоне приема плацебо до 7,8% среди больных, принимавших дронедазон (ОР 1,97; $p=0,001$). Одновременно было отмечено статистически значимое увеличение ОР возникновения нарушения функции печени на фоне приема дронедазона по сравнению с плацебо — 3,8% и 1,7%, соответственно ($p<0,001$) [10].

Эпидемиологическая характеристика ФП в обеих рекомендациях показывает ее распространенность до 2% общей популяции. При этом в качестве основной причины ее развития рассматривается АГ. В рекомендациях ЕОК подчеркивается значимость активного выявления ФП в профилактике инсульта. Данное утверждение основано на ряде исследований, где показано, что даже короткие эпизоды и т.н. «скрытая» ФП увеличивают риск развития инсульта. Поэтому, у лиц > 65 лет для своевременной диагностики аритмии, необходим скрининг, заключающийся в пальпации пульса и последующей регистрации электрокардиограммы.

При классификации ФП помимо используемых длительное время 4 типов: впервые выявленной, пароксизмальной, персистирующей и постоянной, также рекомендуется выделять т.н. длительно персистирующую ФП. Этот тип аритмии диагностируется в том случае, когда ФП длится > 1 года, и выбрана стратегия восстановления и сохранения синусового ритма [2].

Для количественной оценки симптомов ФП рекомендуется использование шкалы EHRA (European

heart rhythm association), согласно которой выделяют 4 класса симптомов. Такая шкала была разработана относительно недавно, и позволяет оценивать именно те симптомы, которые связаны с аритмией, а также оценивать их динамику после восстановления синусового ритма [11].

Остается неизменной позиция, утверждающая, что стратегическая попытка сохранения синусового ритма не имеет преимуществ перед «невмешательством» в естественное течение аритмии при условии контроля частоты. В то же время, доказано, что избыточный контроль частоты также не улучшает прогноз у больных. Однако, касаясь вопросов медикаментозной терапии ФП, стоит отметить, что данный раздел рекомендаций ЕОК требует некоторой адаптации к реальной клинической практике в России. В рекомендациях ЕОК, положения, касающиеся отдельных антиаритмических препаратов, основаны на результатах крупных международных исследований. В то же время в России, как и ряде государств постсоветского пространства с успехом применяются не используемые на западе отечественные антиаритмические препараты: аллапинин, этацизин, прокаинамид.

В разделе антиромбоцитарной терапии больных ФП выделяют т.н. «новые пероральные антикоагулянтные препараты» (НОАК): прямые ингибиторы тромбина и прямые ингибиторы Ха фактора. НОАК являются альтернативой антагонистов витамина К и имеют перед последними ряд преимуществ, такие как: предсказуемый антикоагулянтный эффект без необходимости постоянного контроля коагулограммы, меньшая степень взаимодействия с лекарственными и пищевыми продуктами, а также лучшее соотношение эффективности и безопасности. Выдвинуто ключевое положение относительно ацетилсалициловой кислоты (АСК). Отмечается, что профилактическая эффективность АСК невысока, при этом сохраняется риск крупных кровотечений, особенно у пожилых. Комбинированная терапия АСК с клопидогрелом должна быть ограничена небольшим количеством больных, которые отказываются принимать НОАК.

Естественно, актуальной остается стратификация риска у больных с ФП в отношении тромбоземболических осложнений, инсульта — в частности. В течение длительного времени с данной целью пользовались шкалой CHADS₂ (Congestive Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke (2 ball)).

В последних рекомендациях предлагается более всеобъемлющая шкала CHA₂DS₂-VASc (Congestive

Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category), согласно которой по одному баллу присваивается при наличии: СН, АГ, сахарного диабета, сосудистых заболеваний — перенесенный ИМ, атеросклероз сосудов нижних конечностей, атеросклероз аорты, возраста 65–74 лет и женского пола. А за возраст ≥ 75 лет и перенесенный инсульт или транзиторные ишемические атаки, или тромбозы — по 2 балла. По сравнению с CHADS₂ шкала CHA₂DS₂-VASc для ФП неклапанной этиологии имея более широкий диапазон баллов (от 0 до 9), включает большее число факторов риска: женский пол, возраст 65–74 лет и заболевания сосудов. Согласно данной шкале женщины, например, не могут получить индекс риска CHA₂DS₂-VASc равный 0 баллов. Общеизвестно, что шкала CHA₂DS₂-VASc помогает более детально и точно оценить степень риска развития инсульта, особенно у лиц с низким риском [2].

В рекомендациях ЕОК и РКО определена более значимая роль радиочастотной абляции (РЧА), в т. ч. стартовой терапии при выраженных симптомах и тяжелом течении ФП. У пациентов с рецидивирующей пароксизмальной ФП, сопровождающейся симптомами и нарушениями гемодинамики при стратегии контроль ритма первоначально целесообразно выполнять катетерную абляцию до назначения антиаритмических препаратов, естественно после взвешивания пользы и риска.

Новые тенденции в лечении ФП: результаты клинических исследований

Большинство рецидивов ФП после изоляции легочных вен обусловлены восстановлением проводимости между ними и левым предсердием. В исследовании UNDER-ATP (UNmasking Dormant Electrical Reconduction by Adenosine TriPhosphate) [12] оценивалась возможность снижения риска рецидива ФП путем дополнительного приложения РЧА во время первой процедуры абляции в зонах проведения, индуцированного введением аденозинтрифосфата (АТФ). После рандомизации 2113 больных с пароксизмальной, персистирующей или длительно персистирующей ФП подвергали изоляции легочных вен с использованием АТФ (n=1112) или по стандартной методике (n=1001). Первичной конечной точкой являлся рецидив предсердной тахикардии продолжительностью > 30 с или требующий повторной абляции, госпитализации, а также применения антиаритмических

препаратов I или III классов в период от 90 сут. до 1 года после абляции. В группе изоляции легочных вен с применением АТФ (0,4 мг/кг массы тела) проводимость между легочными венами и левым предсердием индуцировалась у 307 (27,6%) пациентов, но устранялась дополнительным приложением РЧА в 302 (98,4%) случаях. В течение 1 года события первичной конечной точки не регистрировались со сходной частотой — у 68,7% больных в группе изоляции легочных вен с применением АТФ и у 67,1% пациентов в группе стандартной изоляции легочных вен; скорректированный ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,74 до 1,09 (p=0,25).

Значительная часть ранних рецидивов после абляции ФП обусловлена послеоперационной уязвимостью левого предсердия. В исследовании EAST-AF (Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation trial) [13] оценивали способность антиаритмических препаратов, применявшихся в течение первых 90 сут. после абляции, снижать риск раннего рецидива ФП, уменьшать ремоделирование левого предсердия и улучшать отдаленные клинические исходы. После катетерной РЧА 2038 пациентов с пароксизмальной, персистирующей или длительной персистирующей ФП рандомизировали для 90-суточного лечения препаратами I или III классов (n=1016) или отказа от их применения (n=1022). Первичная конечная точка включала рецидив предсердной тахикардии продолжительностью ≥ 30 с, необходимость повторной абляции, госпитализацию или использование антиаритмических препаратов I или III классов с 90 сут. до 1 года после абляции. В течение первых 90 сут. после абляции отсутствие рецидивов предсердной тахикардии чаще отмечалось в группе антиаритмической фармакотерапии — 59,0% vs 52,1% в контроле — ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,73 до 0,96 (p=0,01), однако в последующий период наблюдения количество больных с отсутствием событий первичной конечной точки в сопоставлявшихся группах существенно не различалось — 69,5% и 67,8% соответственно; скорректированный ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,79 до 1,09 (p=0,38). Применение антиаритмических препаратов в течение 90 сут. после абляции ФП снижает частоту рецидива предсердных тахикардий в период лечения, но не приводит к улучшению клинических исходов в более поздней фазе наблюдения.

При длительной персистирующей ФП изоляции легочных вен часто недостаточно для успеха абляции. В исследовании BELIEF (Effect of Empirical Left

Atrial Appendage Isolation on Long-term Procedure Outcome in Patients With Persistent or Long-standing Persistent Atrial Fibrillation Undergoing Catheter Ablation) [14] у 173 пациентов с длительной персистирующей ФП после рандомизации выполняли стандартную изоляцию легочных вен (n=88) или дополняли ее электрической изоляцией ушка левого предсердия (n=85) при средней продолжительности процедуры 77 vs 93 мин, соответственно. Больные, подвергавшиеся электрической изоляции ушка левого предсердия, значительно чаще были свободны от ФП в течение года наблюдения — 56% vs 28%; ОР 1,92 (p=0,001). Пациентам обеих групп с рецидивами ФП проводили повторную абляцию, включавшую изоляцию ушка левого предсердия. При 2-летнем наблюдении ФП не регистрировалась у 76% больных с первоначальной изоляцией ушка левого предсердия и 56% пациентов, которым она проводилась при повторном вмешательстве (p=0,003). Изоляция ушка левого предсердия при длительной персистирующей ФП представляется обоснованной и требует патофизиологических исследований.

В отличие от антагонистов витамина К, НОАК имеют короткий период полураспада, что требует высокой приверженности лечению. В рандомизированном исследовании AEGEAN (Assessment of an Education and Guidance program for Eliquis Adherence in Non-valvular atrial fibrillation) [15] участвовали больные с ФП, использующие апиксабан после проведения образовательной программы: информационный буклет, специальный брелок для ключей, напоминания по мобильному телефону, доступ к виртуальной коагулологической клинике (n=579), или получения обычной информации о болезни и ее лечении (n=583). Соблюдение режима приема апиксабана 2 раза в сут. контролировали с помощью электронного устройства, находящегося в упаковке препарата. В течение 24 нед. пациенты ежедневно регулярно принимали антикоагулянт в 88,3% и 88,5% случаев (p=0,89), не прерывали его прием на 30 сут. в 91,1% и 90,5% случаев (p=0,76) в группах образовательной программы и контроля соответственно. Работа не выявила дополнительной пользы образовательной программы при лечении апиксабаном у больных с ФП.

При стандартной электрокардиостимуляции возможны смещение, нарушение целостности и функции электрода, развитие инфекции, перфорация сердца, венозная окклюзия, трикуспидальная регургитация. В исследовании LEADLESS II (The

LEADLESS Pacemaker IDE Study) [16] 300 пациентам, нуждающимся в постоянной однокамерной электрокардиостимуляции, нехирургическим путем (катетером трансфеморально) имплантировали в правый желудочек полностью автономный безводной кардиостимулятор цилиндрической формы длиной 42 мм и диаметром 6 мм. Первичной конечной точкой эффективности являлись приемлемые порог $\leq 2,0$ В с длительностью 0,4 мс, и амплитуда стимуляции через 6 мес., а первичной конечной точкой безопасности — отсутствие серьезных побочных эффектов, связанных с устройством, через 6 мес. Первичные конечные точки эффективности и безопасности достигались у 90% и 93,3% больных, соответственно. За 6 мес. отмечались смещение устройства (1,7%), перфорация сердца (1,3%), неэффективность стимуляции, потребовавшая замены устройства (1,3% случаев). В дальнейшем устройство имплантировали еще 226 пациентам, и частота осложнений имела тенденцию к снижению. Расчетный период работы батареи составляет 15 лет. Не решен вопрос о тактике при выходе из строя подобного кардиостимулятора — удалять устройство или имплантировать еще одно новое.

Заключение

Рост распространения ФП и его осложнений обуславливают продолжение исследований по изучению эффективности тех или иных методов контроля сердечного ритма и частоты сокращений желудочков, а также антитромботических препаратов у данной категории больных. А результаты исследований, доложенных на прошедшем осенью 2015 г в Лондоне конгрессе ЕОК, безусловно, найдут отражение в новых редакциях рекомендаций по ведению больных с ФП.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Kushakowski MS, Grishin YN. Cardiac arrhythmias. М.: Foliant; 2014, 720 p. Russian (Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. Аритмии сердца. М.: Фолиант; 2014, 720 с).
2. National guidelines for diagnosis and treatment of atrial fibrillation. RSC, RSCC and CSA. Moscow: 2012, 100 p. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. РКО, ВНОА и АССХ. Москва: 2012, 100 стр.).
3. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation:

- An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012; 33:2719-47.
4. AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. *JACC.* 2014;64(21):2246-80.
 5. Cacoub PP, Abola MT, Baumgartner I., et al. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis.* 2009;204(2):86-92.
 6. Oganov RG, Salimov VA, Bokeria LA, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of patients with atrial fibrillation. *Bulletin arrhythmology.* 2010; 59: 53-77. Russian [Оганов Р.Г., Салимов В.А., Бокерия Л.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии.* 2010;59: 53-77].
 7. Sychev O. Atrial fibrillation. Modern approaches to the treatment and prevention of complications in patients with concomitant heart disease. *Ukrain. Med. J.* 2011; 10-12: 54-8. Russian [Сычев О.С. Фибрилляция предсердий. Современные подходы к лечению и профилактике осложнений у пациентов с сопутствующей патологией сердца. *Укр. мед. ж.* 2011;10-12:54-8].
 8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981-92.
 9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al., for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvularatrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
 10. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedaronе in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365:2268-76.
 11. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2007;28: 2803-17.
 12. Kazuaki K, Koichi I, Atsushi K, et al. Slides of the Summary Presentation of the «UNmasking Dormant Electrical Reconduction by Adenosine TriPhosphate» presented on 30th August 2015 at Hotline Session at the European Society of Cardiology Congress 2015.
 13. Atsushi K, Koichi I, Kazuaki K, et al. Slides of the Summary Presentation of the « Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation trial» presented on 30th August 2015 at Hotline Session at the European Society of Cardiology Congress 2015.
 14. Luigi Di Biase. Slides of the Summary Presentation of the «Effect of Empirical Left Atrial Appendage Isolation on long-term procedure outcome in patients with Long-Standing Persistent AF undergoing Catheter Ablation: Results from the BELIEF Randomized Trial» presented on 30th August 2015 at Hotline Session at the European Society of Cardiology Congress 2015.
 15. Montalescot G, Brotonos C, Cosyns B, et al. Slides of the Summary Presentation of the «Assessment of an education and guidance program for apixaban adherence in non-valvular atrial fibrillation: the randomised AEGEAN study» presented on 30th August 2015 at Hotline Session at the European Society of Cardiology Congress 2015.
 16. Reddy VY, Bunch TJ, Cantillon DJ, et al. Slides of the Summary Presentation of the « Safety and Efficacy of a Leadless Pacemaker: Results from the LEADLESS II clinical trial» presented on 30th August 2015 at Hotline Session at the European Society of Cardiology Congress 2015.