

О.Й. Жарінов, д.м.н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Еволюція лікування фібриляції передсердь: найважливіші підсумки 2009 року

Постійна еволюція шляхів лікування фібриляції передсердь (ФП) визначається значною поширеністю цієї патології, високим ризиком інвалідизуючих ускладнень і колосальними витратами на ведення хворих. Стрімке накопичення наукової інформації зумовлює часте оновлення стандартів ведення хворих з ФП, де детально висвітлені принципи класифікації, методи діагностики, підходи до медикаментозної терапії та інтервенційних втручань [1, 2, 11]. Останній такий документ видала у 2006 році Американська колегія кардіологів спільно з Американською кардіологічною асоціацією та Європейським кардіологічним товариством [2]. Протягом 2009 року відбулося чимало непересічних подій, які стосувалися лікування ФП. З огляду на це варто узагальнити підстави для перегляду або оновлення деяких ключових аспектів ведення хворих з ФП.

Прогрес антиаритмічної терапії. Дослідження ATHENA

У березні 2009 року консультативна рада з кардіо- і нефрологічних препаратів Управління за контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами (FDA) США більшістю голосів ухвалила позитивне рішення щодо застосування нового антиаритмічного препарату дронедадону для лікування ФП і тріпотіння передсердь [12]. Це рішення стало неординарною подією для сучасної антиаритмічної терапії. Останнім антиаритмічним препаратом, дозволеним на цей час у США, був дофетилід. З огляду на ризик пірует-тахікардії лікування цим препаратом має обов'язково починатися у стаціонарних умовах із забезпеченням відповідного контролю у перші 72 години. Загалом протягом останніх десятиліть у світі з'явилося небагато інших антиаритмічних препаратів (флекаїнід, ібутилід, азимілід). Проте не була доведена здатність згаданих препаратів зменшувати серцево-судинну захворюваність і смертність у пацієнтів із шлуночковими порушеннями серцевого ритму або ФП.

Основна особливість структури молекули дронедадону на відміну від аміодарону полягає у відсутності іонів йоду. Це зумовлює переваги препарату щодо обмеження токсичного впливу на щитоподібну залозу та інші органи, але водночас може негативно позначитися на його ефективності, адже один з механізмів досягнення антиаритмічного ефекту аміодарону залежить від його тиреотропного впливу. Подібно до аміодарону новий препарат характеризується адренергічними властивостями, що дає можливість сповільнити частоту скорочень шлуночків. Він блокує низку калієвих і натрієвих каналів, а також кальцієві канали L-типу. Дронедадон пригнічує секрецію креатиніну нирковими каналцями, що може призвести до деякого підвищення рівня креатинінемії без істотного зниження функції нирок. Період напівжиття цього препарату становить 30 годин. Він метаболізується переважно печінковими ферментами системи цитохрому P450. Супутнє застосування дронедадону призводить до підвищення рівня дигоксину і не впливає на рівень міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) на тлі терапії варфарином.

Ефективність дронедадону в пацієнтів з пароксизмальною і персистуючою ФП оцінювали у проспективному подвійному сліпому дослідженні ATHENA [10]. На цей час це найбільше за обсягом дослідження лікування ФП. У ньому брали участь 4628 хворих з ФП або тріпотінням передсердь і принаймні одним додатковим фактором ризику (вік понад 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, раніше перенесений інсульт, стенозуюче ураження лівої передньої низхідної артерії або систолічна дисфункція лівого шлуночка). Учасники дослідження рандомізовано приймали дронедадон у дозі 400 мг двічі на добу (n=2301) або

плацебо (n=2327) протягом періоду до 30 місяців.

Середній вік пацієнтів становив 72 роки. У 60% з них були виявлені ознаки структурного захворювання серця, у 30% – стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій, у 16% – уражень клапанів серця, у 21% – серцевої недостатності II або III функціонального класу за NYHA. На початок дослідження 82% учасників приймали препарати для контролю частоти серцевих скорочень, у тому числі бета-блокатори (71%), антагоністи кальцію (14%), і/або дигоксин (14%). Крім того, 70% хворих приймали один з блокаторів ренін-ангіотензинової системи, 39% – статини, 60% – пероральні антикоагулянти, а 44% – ацетилсаліцилову кислоту (АСК).

Спостереження тривало в середньому 21 місяць. Прийом досліджуваного препарату був передчасно припинений (переважно з огляду на небажані події) у 30,2% пацієнтів у групі дронедадону і 30,8% у групі плацебо. Первинна кінцева точка (сумарна кількість перших госпіталізацій з огляду на серцево-судинні причини і випадків смерті внаслідок будь-яких причин) була зареєстрована відповідно у 31,9% і 39,4% хворих. Загалом дронедадон зменшив цей показник на 24% (p<0,001) порівняно з плацебо, передусім за рахунок кількості госпіталізацій. Кількість випадків смерті внаслідок серцево-судинних причин становила відповідно 2,7% і 3,9% (p=0,03). Прогностичний ефект дронедадону визначався переважно зменшенням імовірності смерті внаслідок порушень серцевого ритму. Натомість дронедадон достовірно не вплинув на ймовірність смерті від усіх причин.

У пацієнтів з вихідним синусовим ритмом тривалість періоду до першого рецидиву ФП або тріпотіння передсердь зменшилася на 25% (p<0,001). Прийом дронедадону асоціювався зі зменшенням частоти здійснення електричної кардіоверсії порівняно з плацебо (27% і 33%, p=0,01). Постійна форма ФП протягом періоду дослідження сформувалася у меншій кількості пацієнтів у групі дронедадону порівняно з плацебо (7,7% і 12,7%, p<0,001). Імовірність першої госпіталізації внаслідок серцево-судинних причин зменшилася на 25% (p<0,001), а госпіталізацій, зумовлених ФП, на 37% (p<0,001). Ризик інших госпіталізацій був майже еквівалентний у групах активного лікування і плацебо. Кількість днів перебування в стаціонарі зменшилася на 35% (p<0,001). Водночас у групі дронедадону частіше траплялися брадикардія, подовження інтервалу QT, нудота, діарея, висипка, підвищення рівня креатиніну. Натомість частота небажаних подій, пов'язаних з дисфункцією щитоподібної залози або легень, не відрізнялась у порівнюваних групах. Наголосимо, що тривалість періоду спостереження (у середньому менше 2 років) була меншою, ніж у дослідженнях, у яких виявляли подібні побічні ефекти аміодарону.

Результати проведених досліджень дали підстави експертам FDA дозволити застосування дронедадону для лікування ФП та тріпотіння передсердь у пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка вище 35%, у яких немає тяжкої серцевої недостатності. Невдовзі, вперше за останні 40 років (від часу появи аміодарону) в арсеналі засобів антиаритмічної терапії з'явиться новий препарат з доведеною здатністю зменшувати серцево-судинну захворюваність і смертність.

Прогрес антикоагулянтної терапії. Дослідження RE-LY

Профілактика інсульту та інших тромбоемболічних ускладнень – одне з найважливіших завдань ведення хворих з ФП. Протягом останніх років сформувалися узгоджені підходи до стратифікації ризику, на основі яких усі пацієнти з частими пароксизмами або постійною формою ФП поділяються на групи високого, середнього або низького ризику інсульту. Відповідно, вони отримують антиагреганти (АСК) або непрямі антикоагулянти (варфарин). Утім, існує чимало обмежень до проблем терапії антикоагулянтами, що зумовлює недостатнє застосування (у європейських країнах приблизно дві третини від бажаного) та низьку прихильність до лікування пероральними антикоагулянтами (ПАК). Субоптимальне застосування варфарину визначається взаємодією цього препарату з іншими ліками та їжею, проблемами моніторингу показника МНС, ризиком кровотеч. Саме тому сьогодні проводиться низка досліджень ефективності нових антитромботичних засобів: інгібіторів тромбіну та інгібіторів фактору Ха (табл.).

Найпомітнішою подією Європейського конгресу кардіологів у Барселоні, безперечно, стала презентація результатів дослідження RE-LY, у якому порівнювали ефективність перорального інгібітора тромбіну дабігатрану та варфарину [5]. Дабігатран – конкурентний інгібітор тромбіну, причому його дія не залежить від системи цитохрому P450. Отже, передбачається, що на відміну від варфарину ефект дабігатрану менше залежить від різноманітних взаємодій, а також поліморфізму генів цитохрому P450. Більше того, у разі застосування препарату



О.Й. Жарінов

немає потреби у моніторингу антикоагулянтного ефекту та корекції дози.

У дослідженні RE-LY взяли участь 18 113 пацієнтів з ФП і додатковими факторами ризику інсульту. Порівнювали ефективність двох доз дабігатрану (110 мг або 150 мг двічі на добу), призначених сліпим способом, і варфарину, дозу якого коригували відкритим способом за показником МНС. Спостереження тривало в середньому два роки. Первинною кінцевою точкою дослідження була сума випадків системних емболій та інсульту. Частота їх виявилася достовірно нижчою у групі пацієнтів, які отримували дабігатран 150 мг двічі на добу (1,11%), порівняно з групою тих, які лікувались дабігатраном 110 мг двічі на добу (1,53%) і варфарином (1,69%) (зменшення ризику у групі більшої дози дабігатрану порівняно з варфарином на 34%, p<0,001). Частота негеморагічних інсультів становила 0,92%, 1,34% і 1,20% відповідно, геморагічних інсультів – 0,10%, 0,12% і 0,38%. Великі кровотечі були зареєстровані у 3,11%, 2,71% і 3,36% пацієнтів на рік (p=0,003 для порівняння варфарину і нижчої дози дабігатрану). Частота екстракраніальних кровотеч у порівнюваних групах була подібною. У групах хворих, які приймали дабігатран, спостерігали деяке збільшення частоти випадків інфаркту міокарда (0,74%, 0,72% і 0,53% відповідно) і шлуночково-кишкових побічних ефектів (частота диспепсії – 11,3%, 11,8% і 5,8%). Водночас кількість випадків гіперферментемії (за показниками активності трансаміназ АСТ і АЛТ) не відрізнялась у порівнюваних групах і була втричі меншою (близько 2%), ніж під час застосування іншого інгібітора тромбіну ксимелагратрану, програма досліджень якого була припинена раніше внаслідок вираженої гепатотоксичної дії препарату.

Таким чином, порівняно з варфарином у підбраній дозі дабігатран у дозі 150 мг двічі на добу більшою мірою попереджував інсульт, а в дозі 110 мг двічі на добу рідше викликав кровотечі. Отже, менша доза препарату виявилася більш безпечною, особливо у хворих, які приймали аміодарон, хінідин і верапаміл [7].

Які наслідки може мати дослідження RE-LY для клінічної практики?

Таблиця. Дослідження нових ПАК при ФП

Клас	Препарати	Стан дослідження (порівняно з варфарином, крім*)
ПАК	текарфарин (АТІ-5923)	EmbraceAC: не показана перевага над варфарином
Інгібітори Ха	ривароксабан	ROCKET-AF – триває набір хворих
	едоксабан	Engage AF TIMI48 – триває набір хворих
	апіксабан	ARISTOTLE – триває набір хворих AVERROES – триває набір хворих (*проти АСК)
	бетриксабан (PRT 054021)	-
	YM150	-
Інгібітори фактору Ха	і драпаринукс (п/шк)	AMADEUS – збільшення ризику кровотеч, порівняно з варфарином
	і драбіотапаринукс (п/шк)	BOREALIS-AF – триває набір хворих
Прямі інгібітори тромбіну	дабігатран	RE-LY – закінчено, RELY-ABLE – триває набір хворих

! Безперечно, це дослідження вперше похитнуло позиції варфарину як безальтернативного засобу вибору у пацієнтів з ФП і високим ризиком тромбоемболічних ускладнень. В арсеналі лікаря з'являється новий терапевтичний засіб, який поєднує потужну антитромботичну дію з відносно незначним ризиком геморагічних побічних ефектів та відсутністю потреби в постійному лабораторному контролі безпеки. Потенційна поява в Україні таких засобів, як дабігатран, може виявитися корисною для багатьох пацієнтів з ФП, які з різних причин (не лише медичного, а й соціального характеру) не отримують оптимальної антикоагуляції. Разом з тим у пацієнтів, які вже приймають варфарин і в яких спостерігається відмінний контроль МНС, немає потреби відмінити препарат і переходити на прийом дабігатрану.

Це зумовлено менш зручним дозуванням (двічі на добу), а також дещо більшим ризиком негеморагічних побічних ефектів [7]. Очевидно, значення виявленого в дослідженні RE-LY деякого підвищення ризику інфаркту міокарда найближчим часом залишиться предметом додаткових субаналізів і, можливо, нових досліджень.

Прогрес антитромбоцитарної терапії. Дослідження ACTIVE

До впровадження інгібіторів тромбіну та інгібіторів фактору Ха єдиною реальною альтернативою варфарину в клінічній практиці залишається подвійна антиагрегантна терапія. Її вже широко застосовують у пацієнтів, які перенесли гострі коронарні синдроми, порушення мозкового кровообігу ішемічного походження, а також після імплантації стентів. Оцінка ефективності подвійної антитромбоцитарної терапії стала одним з ключових завдань програми досліджень ACTIVE.

Програма ACTIVE складається з трьох досліджень: ACTIVE W, ACTIVE A й ACTIVE I [6]. Компоненти ACTIVE W і ACTIVE A почалися як два паралельні дослідження.

У першому з них порівнювали ефективність варфарину та подвійної антитромбоцитарної терапії. Дослідження припинили передчасно. Під час проміжного аналізу було встановлено, що у пацієнтів з ФП, які можуть приймати ПАК, варфарин забезпечив більш відчутний ефект профілактики судинних подій, ніж подвійна антитромбоцитарна терапія [4]. При порівнянні результатів лікування у групах не спостерігали достовірних відмінностей частоти великих кровотеч; утім кількість малих кровотеч була меншою у групі комбінації АСК і клопидогрелю. Результати дослідження ACTIVE W узгоджувалися з діючими стандартами і підкреслюють переваги терапії ПАК з належним контролем рівня антикоагуляції у пацієнтів з ФП.

Однією з найважливіших подій щорічного конгресу Американської колегії кардіологів в Орlando стала презентація результатів дослідження ACTIVE A. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні оцінювали ефективність і безпеку подвійної антитромбоцитарної терапії у пацієнтів з ФП, які не могли приймати ПАК. Порівнювали ефективність комбінації клопидогрелю 75 мг у поєднанні з АСК 75-100 мг і монотерапії АСК для профілактики тяжких судинних ускладнень (сумарної кількості випадків інсульту, системних емболій, інфаркту міокарда або смерті від судинних причин) у хворих з ФП [3].

У дослідженні взяли участь 7554 пацієнтів з ФП, які не могли приймати ПАК і які мали принаймні один фактор ризику

інсульту: вік понад 75 років; артеріальну гіпертензію; перенесені раніше інсульти, транзиторні ішемічні атаки або системні емболії; дисфункцію лівого шлуночка; документоване захворювання периферичних артерій; вік від 55 до 74 років із супутнім цукровим діабетом або перенесеним інфарктом міокарда чи діагностованим раніше коронарним атеросклерозом. Неможливість застосування ПАК визначав лікар за огляду на такі причини: наявність ознак підвищеного ризику кровотечі, рішення лікаря про неможливість прийому ПАК або небажання пацієнта приймати ці препарати. Медіана тривалості спостереження становила 3,6 року.

Подвійна антитромбоцитарна терапія достовірно (на 11%) зменшила ймовірність великих судинних подій (6,8% проти 7,6% на рік, $p=0,01$). Найвідчутнішим був ефект профілактики інсульту, ймовірність виникнення якого зменшилася на 28% (2,4% проти 3,3% на рік, $p<0,001$). Щодо інших судинних подій, ефект подвійної антитромбоцитарної терапії не досяг рівня статистичної достовірності. Зокрема, частота виникнення інфаркту міокарда зменшилася на 22% (0,7% проти 0,9% на рік, $p=0,08$), а частота системних емболій, смерті від судинних причин та смерті від усіх причин майже не змінилася. Натомість збільшилася частота великих кровотеч (2,0% проти 1,3% на рік, $p < 0,001$) і внутрішньочерепних кровотеч (0,4% проти 0,2% на рік, $p=0,006$). Водночас кількість фатальних кровотеч зросла незначно (0,3% і 0,2%, $p=0,07$), геморагічного інсульту – не змінилася (0,2% і 0,2%).

! Результати дослідження ACTIVE A матимуть важливі наслідки для вибору оптимальної антитромбоцитарної терапії у хворих з ФП, у яких є фактори підвищеного ризику тромбоемболічних ускладнень. Вони свідчать про те, що користь призначення подвійної антитромбоцитарної терапії є більшою, ніж асоційований з нею додатковий ризик кровотеч. Очевидно, ці результати насамперед вплинуть на тактику лікування хворих з високим рівнем ризику, які з різних причин не можуть застосовувати ПАК. Саме в цих пацієнтів найбільше виправдана подвійна антитромбоцитарна терапія комбінацією АСК і клопидогрелю. Безперечно, це знайде відображення в оновлених стандартах лікування хворих з ФП.

Перспективи застосування сартанів при ФП. Дослідження GISSI-AF й ACTIVE I

Ідея ад'ювантного застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) для підвищення ефективності антиаритмічної терапії не нова. Вона ґрунтується на добре встановленому значенні активації ренін-ангіотензинової системи у прогресуванні структурної та електричної перебудови передсердь, з якою асоціюється ФП. Антиаритмічну дію ІАПФ і БРА пояснюють гемодинамічними, антипроліферативними, протизапальними і антиоксидантними ефектами, які, у свою чергу, дозволяють запобігти розтягненню волокон передсердь, інтерстиціальному фіброзу, зменшенню тривалості потенціалу дії клітин передсердь, порушенням внутрішньоклітинного захоплення іонів кальцію, а також міжклітинного проведення імпульсів. Очевидно, антиаритмічні ефекти блокаторів ренін-ангіотензинової системи не є прямими, а реалізуються через корекцію змін гемодинаміки та нейрогуморального дисбалансу. Призначення ІАПФ або БРА

у багатьох пацієнтів з ФП насамперед визначається необхідністю лікування фонові артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності або систолічної дисфункції лівого шлуночка. Найбільш переконливими є отримані у дослідженнях LIFE (2001), CHARM (2003) і VALUE (2004) свідчення ефективності БРА для первинної профілактики ФП при відповідних показаннях. Натомість до цього часу не проведено жодного систематичного дослідження ефективності ІАПФ або БРА в доповнення до фонові антиаритмічної терапії у вторинній профілактиці ФП. Наголосимо, що у пацієнтів з частими пароксизмами або персистуючими епізодами ФП структурно-функціональні зміни міокарда передсердь більш виражені, ніж у пацієнтів без ФП [8]. А це може суттєво обмежувати антиаритмічний ефект блокаторів ренін-ангіотензинової системи.

У рандомізованому плацебо-контрольованому проспективному багатоцентровому дослідженні GISSI-AF оцінювали здатність БРА валсартану зменшувати частоту рецидивів ФП. До випробувань залучали пацієнтів із синусовим ритмом, у яких було принаймні два документовані епізоди ФП протягом останніх шести місяців або успішна кардіоверсія з приводу ФП протягом останніх двох тижнів. Критерієм відбору була наявність фонового серцево-судинного захворювання (артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, дисфункції лівого шлуночка, перенесеного інсульту або захворювання периферичних артерій), цукрового діабету або збільшення розмірів лівого передсердя понад 45 мм у чоловіків чи понад 40 мм у жінок. На тлі стабільної медикаментозної терапії з приводу основного захворювання і ФП рандомізовано застосовували валсартан у дозі до 320 мг або плацебо. Первинними кінцевими точками були період часу до першого рецидиву ФП і пропорція пацієнтів з більш ніж одним рецидивом ФП протягом одного року спостереження [9].

Усього у дослідженні взяли участь 1442 пацієнти. Рецидиви ФП були зареєстровані у 51,4% пацієнтів групи валсартану і у 52,1% групи плацебо. Більш ніж один епізод ФП виник у порівнюваних групах у 26,9% і 27,9% хворих (відмінності не достовірні). Результати були подібними у всіх попередньо визначених підгрупах пацієнтів, у тому числі у тих, які не отримували фонового лікування ІАПФ.

Обмеженням, яке потрібно враховувати при інтерпретації отриманих результатів, була відносно незначна тривалість спостереження. Можна припустити, що одного року лікування недостатньо для реалізації сприятливих ефектів БРА на структурно-функціональний стан міокарда та інші фактори, які можуть сприяти аритмогенезу. Більше того, приблизно половина первинних кінцевих точок була зареєстрована протягом перших двох місяців після рандомізації. Лише у 8% учасників дослідження були виявлені ознаки серцевої недостатності або систолічної дисфункції лівого шлуночка, при яких можна очікувати найбільш сприятливих ефектів блокаторів ренін-ангіотензинової системи. Учасники цього дослідження були надто різними з точки зору специфічних показань для застосування БРА. На результати дослідження певним чином могла впливати терапія, призначена з приводу фонових захворювань і станів. У 85% пацієнтів була добре контрольована артеріальна гіпертензія, 57% уже приймали ІАПФ, а 70% – антиаритмічні препарати I або III класу. У 88% хворих електрична або фармакологічна кардіоверсія була здійснена

протягом двох тижнів перед рандомізацією. За цих умов призначення валсартану не забезпечило додаткового ефекту профілактики рецидивів ФП.

На Європейському конгресі кардіологів у Барселоні також були оприлюднені результати дослідження ACTIVE I, у якому оцінювали ефективність ірбесартану в учасників досліджень ACTIVE A й ACTIVE W, що не мали специфічних показань для призначення БРА II. Оцінювали ефективність ірбесартану (цільова доза 300 мг на добу) і плацебо протягом приблизно 4,1 року в 9016 пацієнтів з ФП.

Під час застосування препарату відбулося зниження артеріального тиску на 2,6/1,9 мм рт. ст. Первинна кінцева точка – сума випадків серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда або інсульту в кожній з порівнюваних груп становила 5,4%. Частота іншої первинної точки, яка в доповнення до вказаних компонентів враховувала кількість госпіталізацій внаслідок серцевої недостатності, становила 7,3% у групі ірбесартану і 7,7% у групі плацебо. Отже, виключно завдяки достовірному зменшенню кількості госпіталізацій, зумовлених серцевою недостатністю ($p=0,018$), вдалося досягти очікуваного результату.

Можна припустити, що результати досліджень GISSI-AF й ACTIVE I істотно не вплинуть на підходи до лікування та профілактики ФП у клінічній практиці.

! З огляду на отримані дані рутинне застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи у пацієнтів з ФП не обґрунтоване. Водночас немає підстав відмовлятися від ад'ювантного призначення ІАПФ або БРА у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і/або вираженими структурно-функціональними змінами міокарда: гіпертрофією, дилатацією і систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Адже саме в цих пацієнтів, особливо за наявності серцевої недостатності, переконливо доведено здатність блокаторів ренін-ангіотензинової системи зменшувати ймовірність першого епізоду ФП. З позицій доказової медицини застосування ІАПФ або БРА при відповідних показаннях потрібно продовжувати і після виникнення першого пароксизму.

Література

1. Фібриляція передсердь: сучасна класифікація, принципи ведення хворих: Методичні рекомендації / В.О. Бобров, О.Й. Жарінов, А.В. Ягєнський та співавт. – К.: КМАПО, 2001. – 31 с.
2. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1979-2030.
3. The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation // New Engl. J. Med. 2009. – Vol. 360. (Published at NEJM.org on March 31, 2009).
4. 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. – Vol. 367. – P. 1903-1912.
5. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // New Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 1139-1151.
6. Connolly S.J., Yusuf S., Budaj A. et al. Rationale and design of ACTIVE: the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events // Amer. Heart J. 2006. – Vol. 151. – P. 1187-93.
7. Gage B.F. Can we rely on RE-LY? // New Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 1200-1202.
8. Gillis A.M. Angiotensin receptor blockers for prevention of atrial fibrillation – A matter of timing or target? // New Engl. J. Med. 2009. – Vol. 360. – P. 1669-1671.
9. The GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation // New Engl. J. Med. 2009. – Vol. 360. – P. 1606-1617.
10. Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M. et al., for the ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation // New Engl. J. Med. 2009. – Vol. 360. – P. 668-678.
11. Levy S., Camm A.J., Saksena S., et al. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation // Europace 2003. – Vol. 5. – P. 119-122.
12. Zimetbaum P.J. Dronedarone for atrial fibrillation – an odyssey // New Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 1811-1813.