

Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Орлов Ю. А.

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ РАСТВОРЕНИЯ ТРОМБА В УШКЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

<i>Цель</i>	Сравнить частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП) после растворения тромба в ушке левого предсердия (УЛП) и у больных с персистирующей ФП без предшествующего тромбоза УЛП.
<i>Материал и методы</i>	В основную группу были включены 43 пациента, у которых при первом исследовании – чреспищеводной эхокардиографии, – был выявлен тромб в УЛП, а при повторном исследовании, проведенном в среднем через $7,1 \pm 2,0$ нед приема антикоагулянтов, было констатировано растворение тромба. В контрольную группу были включены 123 пациента с оценкой риска по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc более 0 у мужчин и более 1 балла у женщин, у которых тромб в УЛП выявлен не был. Наблюдение за включенными в исследование пациентами продолжалось в среднем $47,3 \pm 17,9$ мес. Учитывались следующие неблагоприятные исходы: смерть от любых причин, ишемический инсульт или системная тромбоэмболия, геморрагический инсульт или тяжелое кровотечение, инфаркт миокарда (ИМ).
<i>Результаты</i>	В основной группе нежелательные клинические исходы были зарегистрированы у 39,5% больных, в контрольной – у 3,3% ($p < 0,001$). При этом у больных основной группы чаще отмечались как ишемические инсульты (относительный риск – ОР 12,9; 95% доверительный интервал – ДИ 2,89–57,2), так и ИМ (ОР 5,72; 95% ДИ 1,09–30,1). Однако число ИМ в обеих группах, как и число инсультов в контрольной группе, увеличивалось на протяжении всего периода наблюдения, в то время как число инсультов в основной группе быстро увеличивалось только в течение первого года наблюдения.
<i>Заключение</i>	У больных с персистирующей ФП риск развития ССО после растворения тромба в УЛП остается значительно выше, чем у больных с ФП, у которых тромба выявлено не было.
<i>Ключевые слова</i>	Фибрилляция предсердий; тромб в ушке левого предсердия; пероральные антикоагулянты; инсульт
<i>Для цитирования</i>	Mazur E.S., Mazur V.V., Bazhenov N.D., Orlov Yu.A. Risk of Cardiovascular Complications in Patients With Persistent Atrial Fibrillation After Dissolution of a Thrombus in the Left Atrial Appendage. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(5):17–22. [Russian: Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д., Орлов Ю.А. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий после растворения тромба в ушке левого предсердия. <i>Кардиология</i> . 2021;61(5):17–22].
<i>Автор для переписки</i>	Мазур Евгений Станиславович. E-mail: mazur-tver@mail.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – широко распространенная аритмия, клиническое значение которой в значительной мере связано с риском развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО), в первую очередь, кардиоэмболического инсульта [1]. Единственным эффективным способом профилактики тромбоэмболий при ФП является антикоагулянтная терапия (АКТ), решение о назначении которой принимается в зависимости от оценки риска развития инсульта по клинической шкале CHA₂DS₂-VASc [2–4]. Кроме входящих в эту шкалу клинических предикторов инсульта, о высоком риске его развития свидетельствует выявление при чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) тромба в ушке левого предсердия (УЛП) и/или феномена спонтанного эхоконтрастирования (ФСЭК) высокой степени. Так, по данным В. S. Lowe и соавт. [5], относительный риск (ОР) развития ТЭО

у больных с ФП и выявленным тромбом УЛП составляет 2,74 (95% доверительный интервал – ДИ 1,23–6,08), а у больных с ФСЭК высокой степени – 3,43 (95% ДИ 1,56–7,42). По данным R. M. Melduni и соавт. [6], ОР развития инсульта у больных с выявленным при ЧП-ЭхоКГ тромбом в УЛП равен 3,21 (95% ДИ 1,48–6,95). Однако в действующих рекомендациях [2–4] выявленный при ЧП-ЭхоКГ тромб в УЛП не рассматривается как самостоятельный фактор риска, который необходимо учитывать при решении вопроса о назначении постоянной АКТ. Указано лишь, что в случае выявления тромба следует отложить запланированную кардиоверсию, назначить эффективную АКТ на срок не менее 3 нед и перед кардиоверсией повторно провести ЧП-ЭхоКГ, чтобы удостовериться в растворении тромба [2]. Вопрос о тактике ведения пациента в случае сохранения тромба в рекомендациях не рассматривается. Не рассматривается и вопрос

о ведении пациентов после успешного тромболитика. По умолчанию пациенты с лизированным тромбом должны лечиться так же, как и пациенты с недиагностированным тромбозом, т. е. в зависимости от оценки риска развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc. Однако такой подход представляется не совсем оправданным, поскольку перенесенный инсульт, косвенно свидетельствующий о наличии в анамнезе предсердного тромбоза, добавляет к оценке риска сразу 2 балла, в то время как прямое выявление тромба не учитывается при оценке риска ТЭО.

Поиск ответа на сформулированные выше вопросы представляется актуальным, поскольку выявление тромба в УЛП у больных с ФП не является казуистикой. По данным разных исследований [7], при ЧП-ЭхоКГ тромб в УЛП у больных с ФП, получающих АКТ, выявляется в 0,5–17,8% случаев [8, 9], а у больных, не получающих такой терапии, – в 5,1–20,8% случаев [8, 10]. Лизис тромба через 6–8 нед АКТ отмечается у 50–95% больных [11–13]. Во всех этих случаях врач вынужден решать вопрос о тактике ведения больного без опоры на обоснованные клинические рекомендации, разработать которые, по мнению экспертов, не позволяет отсутствие достаточной доказательной базы [14]. Иначе говоря, необходимы данные о частоте появления осложнений после растворения тромба у больных с ФП.

Цель

Сравнить частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных с персистирующей ФП после растворения тромба в УЛП и у больных с персистирующей ФП без предшествующего тромбоза УЛП.

Материал и методы

Исследование носило наблюдательный проспективный характер, было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, получило одобрение этического комитета ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (протокол № 7 от 26.03.2014 г.). Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Областная клиническая больница, г. Тверь» с сентября 2014 г. по сентябрь 2019 г.

В исследование включали больных с персистирующей ФП, которым перед проведением кардиоверсии была выполнена ЧП-ЭхоКГ. Исследование проводили в день планируемой кардиоверсии на аппаратах Vivid E9 и Vivid S70 (GE, США). Сканирование УЛП осуществляли из среднепищеводного доступа в сечениях от 0 до 180° с пошаговым интервалом 10–30°. Тромбы в УЛП определяли как дискретные эхопозитивные массы, отличные по плотности от эндокарда и гребенчатых мышц, а спонтанное эхоконтрастирование – как контрастные подвижные, облакоподобные эхосигналы в полости левого предсердия.

В период включения пациентов в исследование 312 больным была выполнена ЧП-ЭхоКГ с персистирующей ФП, у 237 (76,0%) из которых не выявлено противопоказаний к кардиоверсии, т. е. не было тромба в УЛП и/или ФСЭК высокой степени. В исследование не включали 97 мужчин с оценкой риска развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, равной 0, и 66 женщин с оценкой риска, равной 1 баллу; 42 пациента отказались от участия в исследовании. Остальные 123 пациента подписали информированное согласие на участие в исследовании и были включены в группу контроля.

Тромб в УЛП при первом чреспищеводном исследовании был выявлен у 59 (18,9%) пациентов, ФСЭК высокой степени без предсердного тромбоза – у 16 (5,12%). Эффективность вновь назначенной или скорректированной АКТ у 54 больных с тромбом УЛП оценивали при повторных ЧП-ЭхоКГ. Растворение тромба в среднем через 7,1±2,0 нед лечения было констатировано у 43 (79,6%) пациентов. Все эти пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и были включены в основную группу.

Наблюдение за включенными в исследование пациентами продолжали до июня 2020 г. Учитывали следующие неблагоприятные исходы (конечные точки): смерть от любых причин, ишемический инсульт (ИИ) или системная тромбоэмболия, геморрагический инсульт или большое кровотечение, инфаркт миокарда (ИМ). Средняя длительность наблюдения составила 47,3±17,9 мес.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ SPSS Statistics version 15.0. Для количественных признаков, подчиняющихся закону нормального распределения, рассчитывали средние величины и стандартные отклонения (M±SD). Сравнение межгрупповых средних в этом случае осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента для несвязанных переменных. При отклонении распределения признака от нормального данные представляли в виде медианы и межквартильного размаха – Me [P₂₅; P₇₅]. В этом случае сравнение межгрупповых средних проводили с помощью критерия Манна–Уитни. При частотном анализе качественных признаков использовали критерий хи-квадрат. Анализ времени наступления событий выполняли путем построения кривых Каплана–Мейера, для сравнения которых использовали логранговый критерий. Во всех случаях межгрупповые различия признавали статистически значимыми при значениях p<0,05.

Результаты

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, половому составу и распространенности сопутствующих заболеваний, за исключением хронической сердечной недостаточности, которая в основной группе отмечалась

Таблица 1. Характеристика основной и контрольной групп наблюдения

Показатель	Группа		p
	основная (n=43)	кон-трольная (n=123)	
Возраст, годы	63,6±8,7	62,2±9,2	0,373
Мужчины	26 (60,5)	79 (64,2)	0,660
Артериальная гипертензия	32 (74,4)	103 (83,7)	0,177
Ишемическая болезнь сердца	10 (23,3)	14 (11,4)	0,057
Застойная ХСН	24 (55,8)	44 (35,8)	0,022
Дилатационная КМП	2 (4,7)	1 (0,8)	0,104
Гипертрофическая КМП	1 (2,3)	0	0,582
Сахарный диабет	7 (16,3)	21 (17,1)	0,905
Тромбоэмболии в анамнезе	7 (16,3)	17 (13,8)	0,694
СНА₂DS₂-VASC, баллы	3,0±2,1	2,6±1,4	0,236
> 1 у мужчин, > 2 у женщин	29 (67,4)	92 (74,8)	
1 у мужчин, 2 у женщин	12 (27,9)	31 (25,2)	0,050
0 у мужчин, 1 у женщин	2 (4,7)	0	
Длительность заболевания, мес	4,0 [1,0; 36,0]	24,0 [4,0; 60,0]	0,000
Длительность пароксизма, дни	40,0 [14,0; 90,0]	30,0 [4,5; 91,0]	0,178
Постоянная АКТ			
• до начала исследования	17 (39,5)	85 (69,1)	0,002
• в том числе варфарин	14 (82,4)	42 (49,4)	0,013
• на момент окончания исследования	43 (100)	123 (100)	1,000
• в том числе варфарин	15 (34,9)	43 (35,0)	0,993
Всего неблагоприятных исходов	17 (39,5)	4 (3,3)	0,000
Ишемический инсульт	9 (20,9)	2 (1,6)	0,000
Геморрагические осложнения	3 (7,0)	0	0,022
Инфаркт миокарда	4 (9,3)	2 (1,6)	0,021
Смерть от любых причин	6 (14,0)	1 (0,8)	0,002

Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения – M±SD, медианы и межквартильного интервала – Me [P₂₅; P₇₅], абсолютного и относительного значения – n (%). ХСН – хроническая сердечная недостаточность; КМП – кардиомиопатия; СНА₂DS₂-VASC – клиническая шкала оценки риска инсульта у больных с фибрилляцией предсердий; АКТ – антикоагулянтная терапия.

в 1,5 раза чаще, чем в контрольной (табл. 1). В основной группе чаще встречалась и сопутствующая ишемическая болезнь сердца, однако эти различия не достигали статистической значимости.

Сравниваемые группы были сопоставимы по средним оценкам риска развития ИИ по шкале СНА₂DS₂-VASC, что стало следствием исключения из группы сравнения лиц с нулевой оценкой по этой шкале. При этом в основной группе у 2 (4,7%) больных оценка риска по шкале СНА₂DS₂-VASC была равна нулю.

Продолжительность последнего пароксизма ФП в сравниваемых группах была практически одинаковой, медиана составляла 31 день, однако длительность заболевания в контрольной группе была значительно больше, чем в основной (24 мес против 4 мес соответственно; p<0,001). Можно полагать, что различием по длительности заболева-

ния объясняется то, что в контрольной группе доля пациентов, получающих показанную им постоянную АКТ, была почти в 2 раза больше, чем в основной группе (69,1% против 39,5% соответственно; p<0,005). Отметим, что в основной группе большинство пациентов получали варфарин, в то время как в контрольной группе варфарин и прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) использовались одинаково часто. На момент завершения исследования все включенные в него пациенты получали постоянную АКТ, причем в обеих группах варфарин был назначен примерно 30% пациентов.

За время наблюдения нежелательные клинические исходы были зарегистрированы у 21 (12,7%) из 166 включенных в исследование пациентов: ИИ – у 11 (6,6%) пациентов, геморрагический инсульт – у 2 (1,2%), тяжелое кровотечение – у 1 (0,6%), ИМ – у 6 (3,6%). Умерли 7 (4,2%) пациентов. Причиной смерти в 3 (42,9%) случаях стал ИИ, в 3 (42,9%) – геморрагические осложнения и в 1 (14,3%) случае – ИМ. Таким образом, 66,7% неблагоприятных исходов и 85,7% случаев смерти оказались связаны с ТЭО ФП и геморрагическими осложнениями АКТ.

Нежелательные клинические исходы значительно чаще регистрировались в основной группе: 39,5% против 3,3% соответственно (p<0,001). При этом в основной группе чаще отмечались как ИИ (ОР 12,9; 95% ДИ 2,89–57,2), так и ИМ (ОР 5,72; 95% ДИ 1,09–30,1). Однако число ИМ в обеих группах, как и число инсультов в контрольной группе, увеличивалось на протяжении всего периода наблюдения, в то время как число инсультов в основной группе быстро увеличивалось только в течение первого года после включения пациентов в исследование (рис. 1).

Все неблагоприятные исходы развились на фоне АКТ, для проведения которой на момент завершения исследования у 108 (65,1%) пациентов использовались ППОАК, а у 58 (34,9%) – варфарин. В контрольной группе число исходов, возникших на фоне приема варфарина и ППОАК, не различалось, однако в основной группе ИИ и геморрагические осложнения на фоне терапии варфарином отмечались значительно чаще, чем на фоне лечения ППОАК (табл. 2). Так, в основной группе ОР развития ИИ на фоне терапии варфарином по сравнению с терапией ППОАК составил 14,9 (95% ДИ 2,05–108,4), а ОР геморрагических осложнений – 3,73 (95% ДИ 0,36–37,9). При этом ОР развития ИМ в основной группе у лиц, принимавших варфарин, был ниже, чем у лиц, получавших ППОАК, – 0,62 (95% ДИ 0,07–5,48).

Таким образом, в течение года после растворения тромба в УЛП риск развития ИИ у больных с персистирующей ФП выше, чем в группе больных, у которых тромбы при ЧП-ЭхоКГ выявлены не были. Риск развития ИИ после растворения тромба у больных, получающих варфарин, выше, чем у больных, получающих ППОАК.

Рисунок 1. Кривые вероятности развития ишемического инсульта (А) и инфаркта миокарда (Б) в основной и контрольной группах

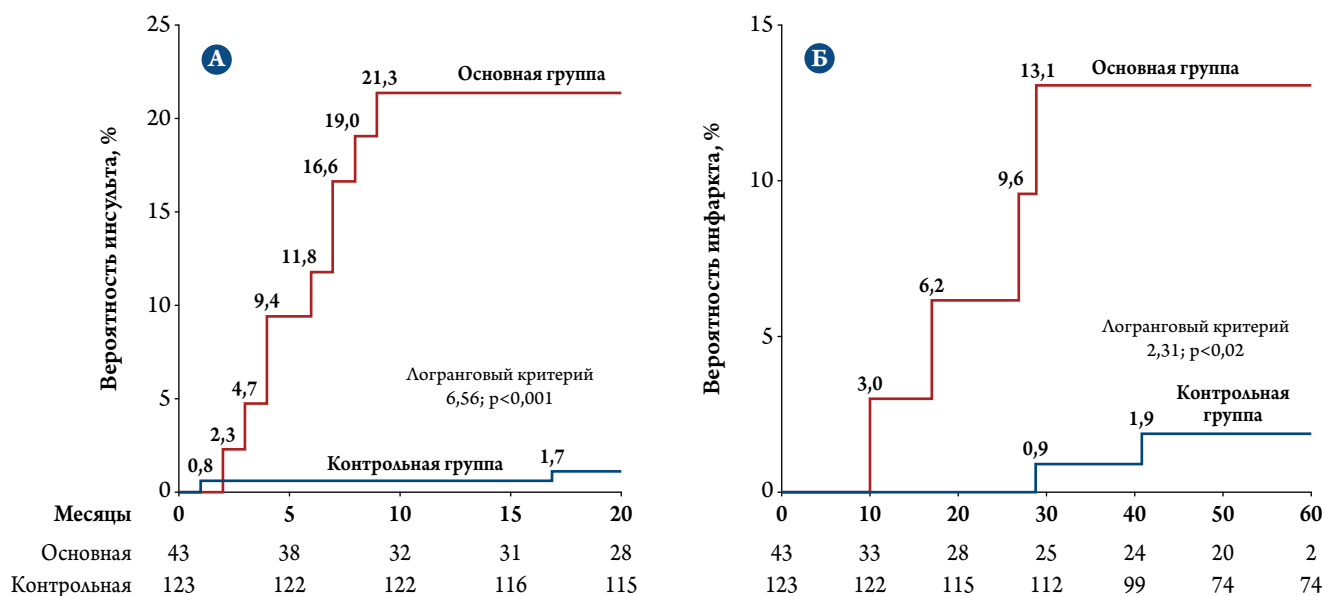


Таблица 2. Частота неблагоприятных исходов у больных, получающих варфарин и прямые пероральные антикоагулянты

Исход	Основная группа			Контрольная группа		
	варфарин (n=15)	ППОАК (n=28)	p	варфарин (n=43)	ППОАК (n=80)	p
Ишемический инсульт	8 (53,3)	1 (3,6)	0,000	0	2 (2,5)	0,296
Геморрагические осложнения	2 (13,3)	1 (3,6)	0,232	–	–	–
Инфаркт миокарда	1 (6,7)	3 (10,7)	0,664	0	2 (2,5)	0,296
Смерть от любых причин	4 (26,7)	2 (7,1)	0,079	0	1 (1,3)	0,462
Все неблагоприятные исходы	12 (80,0)	5 (17,9)	0,000	0	4 (5,0)	0,137

Данные представлены в виде абсолютного и относительного значения – n (%). ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты.

Обсуждение

В настоящем исследовании изучалась частота развития инсультов у больных с ФП после растворения тромба в УЛП. Судя по доступной нам литературе, это первое исследование такого рода, однако частота развития инсультов у больных с ФП с выявленным при ЧП-ЭхоКГ тромбом в УЛП изучалась неоднократно. Так, в исследовании P. Bernhardt и соавт. [15] в течение 3 лет наблюдались 43 пациента с постоянной и персистирующей ФП, у которых при ЧП-ЭхоКГ был выявлен тромб в УЛП. Всем больным был назначен варфарин с целевым показателем международного нормализованного отношения (МНО) 2,5. ИИ развился у 22 (51%) больных, из которых 5 умерли. С учетом времени наблюдения заболеваемость ИИ в этом исследовании составила 17% в год. Это самый высокий из представленных в литературе показателей заболеваемости инсультом у больных с ФП и выявленным при ЧП-ЭхоКГ тромбом в УЛП.

В исследовании В. Dawn и соавт. [16] под наблюдением находились 87 больных с постоянной и персистирующей ФП и тромбом в УЛП или ФСЭК высокой степени, 67% из которых получали варфарин. ТЭО развились

у 21 (24%) пациента, что с учетом времени наблюдения (28±19 мес) составляет почти 10% в год. Значительно реже ИИ у больных с тромбом в УЛП регистрировались в более позднем исследовании В. S. Lowe и соавт. [5] – 20% в течение 6,4±3,6 года наблюдения, или 3,2% в год. Выраженное снижение частоты развития инсультов по сравнению с предыдущими исследованиями можно объяснить тем, что за разделяющее их десятилетие существенно изменился подход к назначению АКГ больным с ФП, в частности, практически не применяются антитромбоцитарные препараты как средство профилактики ТЭО при ФП.

В настоящей работе частота развития ИИ в основной группе обследуемых пациентов составила 20,9% за 3,1±1,9 года наблюдения (6,81% в год), т.е. была выше, чем в исследовании В. S. Lowe и соавт. [5]. При этом в исследовании В. S. Lowe и соавт. [5] включались больные с выявленным, но не растворенным тромбом в УЛП, в то время как в настоящее исследование включались больные с выявленным и растворенным тромбом. Таким образом, растворение тромба в УЛП у больных с ФП не снижает риск развития ИИ.

Второе, еще более важное различие между результатами сравниваемых исследований заключается в том, что в настоящем исследовании все случаи инсульта были зарегистрированы в течение первого года наблюдения, тогда как в исследовании В. S. Lowe и соавт. [5] число инсультов увеличивалось на протяжении всего периода наблюдения. Анализ кривой дожития показывает, что вероятность развития инсульта через 1 год после его обнаружения составляет 3,19%, через 2 года – 4,86%, через 3 года – 8,28%, через 4 года – 14,0%, через 5 лет – 20%. Аналогичная динамика отмечена и в исследовании R. M. Melduni и соавт. [6], согласно которому, ежегодно вероятность развития инсульта у больных с тромбом в УЛП в течение 5 лет наблюдения составляет 2,4; 5,1; 7,7; 11,2 и 19,3% соответственно.

Отмеченные различия наводят на мысль, что растворение тромба не только не снижает риск развития мозгового инсульта, но повышает вероятность его развития в течение первого года после тромболизиса. С патофизиологической точки зрения такое предположение выглядит достаточно правдоподобным, поскольку причиной ТЭО является не сам тромб в УЛП, а не фиксированные к эндокарду предсердий тромбоемболы, которые могут возникнуть в процессе как разрушения тромба, так и его формирования. Известно, например, что предиктором высокого риска развития ИИ служит не только сформировавшийся тромб, но и ФСЭК, который возникает при резком замедлении кровотока в предсердии и, по сути, служит проявлением «готовности» крови к образованию тромба. В исследовании В. S. Lowe и соавт. [5] под наблюдением находились 47 больных с ФСЭК, у 25% из которых развился ИИ. При этом ОР развития инсульта у больных с контрастированием оказался более высоким, чем у больных с тромбом в УЛП – 3,43 (95% ДИ 1,56–7,53) против 2,74 (95% ДИ 1,23–6,08) соответственно.

В настоящем исследовании связь между растворением тромба и появлением ФСЭК не изучалась, поэтому можно говорить лишь о некоей «гемокоагуляционной нестабильности», предположительно возникающей при растворении тромба и создающей предпосылки к появлению тромбоемболов. При этом появление такой нестабильности ассоциируется, главным образом, с приемом варфарина. Действительно, в 8 из 9 зарегистрированных в основной группе случаев инсульт развился у больных, принимавших варфарин. При этом в контрольной группе в обоих случаях инсульт развился у больных, получавших ППОАК.

Особенностью антикоагулянтного эффекта варфарина является его нестабильность, обусловленная влиянием разнообразных факторов, начиная от приема других лекарственных средств и заканчивая характером питания пациента [17]. При этом известно, что риск развития ИИ у лиц, получающих неадекватную терапию варфарином,

выше, чем у лиц, не получающих АКТ [4, 18, 19]. Возможно, что после растворения тромба даже небольшие колебания антикоагулянтного эффекта способны спровоцировать повторное тромбообразование, чем и объясняется высокая частота развития инсульта в первый год после растворения тромба у лиц, получающих варфарин.

Заметим, что похожая ситуация отмечается у больных с механическими протезами клапанов сердца, для которых прием варфарина является единственным вариантом профилактики тромбоза. Известно, что в течение первого года после операции на клапане тромбоз протеза развивается примерно у 10% пациентов, но в дальнейшем частота тромбоза резко снижается и составляет 0,3–1,3% в год [20].

Таким образом, судя по результатам настоящего исследования, растворение выявленного при ЧП–ЭхоКГ тромба в УЛП не снижает риск развития ИИ, особенно у больных, получающих АКТ варфарином. Результаты исследования представляются неожиданными и весьма важными с практической точки зрения, что требует их подтверждения или опровержения в дальнейших исследованиях.

Ограничения исследования

В исследовании не был учтен ряд факторов, потенциально способных повлиять на полученные результаты. В частности, не учитывались характер и эффективность лечебных мероприятий по контролю ритма сердца: профилактический прием антиаритмических препаратов, частота рецидивов ФП и повторных кардиоверсий, проведение катетерной абляции.

Недостатком планирования следует признать исключение из исследования пациентов с выявленным, но не растворенным тромбом в УЛП. Несмотря на относительно небольшое число таких больных, данные о частоте развития инсульта в этой группе могли бы оказаться весьма полезными при оценке и интерпретации результатов исследования.

Заключение

После растворения тромба в ушке левого предсердия у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий риск развития ишемического инсульта остается значительно выше, чем у больных с фибрилляцией предсердий, у которых при чреспищеводной эхокардиографии тромбы не выявлены. Вероятность развития ишемического инсульта после растворения тромба в ушке левого предсердия у больных, получающих варфарин, значительно выше, чем у больных, получающих прямые пероральные антикоагулянты.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 01.12.20

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125–51. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665
- Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang Cen, Fargo R, Freedman B et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. *Chest*. 2018;154(5):1121–201. DOI: 10.1016/j.chest.2018.07.040
- Lowe BS, Kusunose K, Motoki H, Varr B, Shrestha K, Whitman C et al. Prognostic Significance of Left Atrial Appendage “Sludge” in Patients with Atrial Fibrillation: A New Transesophageal Echocardiographic Thromboembolic Risk Factor. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(11):1176–83. DOI: 10.1016/j.echo.2014.08.016
- Melduni RM, Gersh BJ, Wysokinski WE, Ammash NM, Friedman PA, Hodge DO et al. Real-Time Pathophysiologic Correlates of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients Who Underwent Transesophageal-Guided Electrical Cardioversion for Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2018;121(12):1540–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.02.044
- Krivoshchev Yu.S., Bashta D.I., Krasilnikova S.Yu., Vilenskiy L.I., Kolesnikov V.N., Chukov S.Z. et al. Left atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation - current status of the problem. *Journal of arrhythmology*. 2020;26(4):13–20. [Russian: Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Красильникова С.Ю., Виленский Л.И., Колесников В.Н., Чуков С.З. и др. Тромбоз ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий – современное состояние проблемы. *Вестник аритмологии*. 2019;26(4):13–20]. DOI: 10.35336/VA-2019-4-13-20
- Zhan Y, Joza J, Al Rawahi M, Barbosa RS, Samuel M, Bernier M et al. Assessment and Management of the Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(3):252–61. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.008
- Zylla MM, Pohlmeier M, Hess A, Mereles D, Kieser M, Bruckner T et al. Prevalence of Intracardiac Thrombi Under Phenprocoumon, Direct Oral Anticoagulants (Dabigatran and Rivaroxaban), and Bridging Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Flutter. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(5):635–40. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.12.016
- Zateyshchikov DA, Brovkin AN, Chistiakov DA, Nosikov VV. Advanced age, low left atrial appendage velocity, and Factor V promoter sequence variation as predictors of left atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2010;30(2):192–9. DOI: 10.1007/s11239-010-0440-1
- Wallace TW, Atwater BD, Daubert JP, Voora D, Crowley AL, Bahnson TD et al. Prevalence and Clinical Characteristics Associated With Left Atrial Appendage Thrombus in Fully Anticoagulated Patients Undergoing Catheter-Directed Atrial Fibrillation Ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2010;21(8):849–52. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2010.01729.x
- Frenkel D, D’Amato SA, Al-Kazaz M, Markowitz SM, Liu CF, Thomas G et al. Prevalence of Left Atrial Thrombus Detection by Transesophageal Echocardiography. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2016;2(3):295–303. DOI: 10.1016/j.jacep.2016.01.004
- Kawabata M, Goya M, Sasaki T, Maeda S, Shirai Y, Nishimura T et al. Left Atrial Appendage Thrombi Formation in Japanese Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients During Anticoagulation Therapy Warfarin vs. Direct Oral Anticoagulants. *Circulation Journal*. 2017;81(5):645–51. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-1089
- Mumoli N, Amellone C, Antonelli G, Augello G, Cloro C, D’Alleva A et al. Clinical Discussions in Antithrombotic Therapy Management in Patients With Atrial Fibrillation: A Delphi Consensus Panel. *CJC open*. 2020;2(6):641–51. DOI: 10.1016/j.cjco.2020.07.016
- Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, Luderitz B, Omran H. Atrial Thrombi—A Prospective Follow-up Study over 3 Years with Transesophageal Echocardiography and Cranial Magnetic Resonance Imaging. *Echocardiography*. 2006;23(5):388–94. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2006.00225.x
- Dawn B, Varma J, Singh P, Longaker RA, Stoddard MF. Cardiovascular death in patients with atrial fibrillation is better predicted by left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast as compared with clinical parameters. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(3):199–205. DOI: 10.1016/j.echo.2004.12.003
- Izmozherova N.V., Popov A.A., Bakhtin V.M. Efficacy and safety of anticoagulant treatment for non-valvular atrial fibrillation in multimorbid patients. *Kardiologija*. 2020;60(2):61–8. [Russian: Изможерова Н.В., Попов А.А., Бахтин В.М. Анализ эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии при неклапанной фибрилляции предсердий у полиморбидных больных. *Кардиология*. 2020;60(2):61–8]. DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n524
- Björck F, Renlund H, Lip GYH, Wester P, Svensson PJ, Själander A. Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiology*. 2016;1(2):172–80. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0199
- Haas S, ten Cate H, Accetta G, Angchaisuksiri P, Bassand J-P, Camm AJ et al. Quality of Vitamin K Antagonist Control and 1-Year Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: A Global Perspective from the GARFIELD-AF Registry. *PLOS ONE*. 2016;11(10):e0164076. DOI: 10.1371/journal.pone.0164076
- Dangas GD, Weitz JI, Giustino G, Makkar R, Mehran R. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(24):2670–89. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.958