<https://doi.org/10.35336/VA-2021-2-11-17>

ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ И ОСОБЕННОСТЕЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ
НА ВЕРОЯТНОСТЬ РАСТВОРЕНИЯ ТРОМБОВ В УШКЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ
У БОЛЬНЫХ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

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

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Тверь, ул. Советская, д. 4

Цель - изучить влияние продолжительности и особенностей антикоагулянтной терапии на вероятность растворения тромбов в ушке левого предсердия (УЛП) у больных персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. Проанализированы результаты повторных чреспищеводных эхокардиографических исследований, выполненных 68 больным персистирующей ФП, у которых при первом исследовании был выявлен тромб в УЛП. После выявления тромба 37 (54,4%) больных начали или продолжили прием варфарина, 31 (45,6%) пациент принимали прямые оральные антикоагулянты. Повторные исследования выполнялись с интервалом 3-5 недель. Одно повторное исследование было сделано 53 пациентам, два - 11, три - 4 пациентам. Для выявления факторов, влияющих на вероятность растворения тромба, использовался регрессионный анализ Кокса, анализ времени растворения тромба проводился путем построения кривых Каплана-Майера.

Результаты. Вероятность растворения тромба в УЛП достигает 50% через $35,0 \pm 3,7$ дней приема антикоагулянтов. Для тромбов небольшого размера (не более 18 мм) это время сокращается до $30,0 \pm 1,4$ дней, а для больших тромбов - увеличивается до $45,0 \pm 7,4$ дней ($p=0,038$). Время растворения небольших тромбов зависит от особенностей лечения: на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов медиана кривой растворения равна $24,0 \pm 3,7$ дням, а на фоне приема варфарина - $40,0 \pm 7,2$ дням ($p=0,009$). Зависимости времени растворения больших тромбов от особенностей лечения выявлено не было.

Заключение. У больных персистирующей ФП время растворения тромбов УЛП зависит от их размера, а время растворения небольших тромбов - от особенностей антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: персистирующая фибрилляция предсердий; чреспищеводная эхокардиография; тромбоз ушка левого предсердия; пероральные антикоагулянты; варфарин.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов

Рукопись получена: 17.06.2021 **Исправленная версия получена:** 12.07.2021 **Принята к публикации:** 14.07.2021

Ответственный за переписку: Мазур Евгений Станиславович, E-mail: mazur-tver@mail.ru.

Е.С.Мазур - ORCID ID 0000-0002-8879-3791, В.В.Мазур - ORCID ID 0000-0003-4818-434X, Н.Д.Баженов - ORCID ID 0000-0003-0511-7366, Ю.А.Орлов - ORCID ID 0000-0001-9114-0436

Для цитирования: Мазур ЕС, Мазур ВВ, Баженов НД, Орлов ЮА. Влияние продолжительности и особенностей антикоагулянтной терапии на вероятность растворения тромбов в ушке левого предсердия у больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2021;28(2): 11-17. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-2-11-17>.

THE ASSOCIATION OF ANTICOAGULATION THERAPY CHARACTERISTICS WITH LEFT ATRIAL
THROMBUS LYSIS IN PATIENTS WITH NONVALVULAR PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION

E.S. Mazur, V.V. Mazur, N.D. Bazhenov, Yu.A. Orlov

Tver State Medical University, Russia, Tver, 4 Sovetskaya str

Purpose. The aim of this study was to reveal the effect of the duration and characteristics of anticoagulant therapy on the clot dissolution in the left atrial appendage (LAA) in patients with persistent atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The repeat transesophageal echocardiography was performed in 68 patients with persistent AF, because the thrombus was detected in the LAA during the first examination. Of these, 37 (54.4%) patients started or continued to receive warfarin and 31 (45.6%) patients continued to receive the direct oral anticoagulants. Transesophageal echocardiography was repeated after 3-5 weeks. One follow-up examination was for 53 patients, two follow-up examination was for 11 patients and three follow-up examination was for 4 patients. Cox regression analysis was performed to identify factors affecting the likelihood of clot dissolution and Kaplan-Meier survival analyses with log-rank tests were used to compare the clot dissolution time.

Results. The chance of the LAA thrombus lysis is 50% after 35.0 ± 3.7 days of receiving anticoagulants. This time is reduced to 30.0 ± 1.4 days for small thrombus (no more than 18 mm), and it increases to 45.0 ± 7.4 days ($p = 0.038$) for large thrombus. The dissolution time of small thrombus depends on the characteristics of the treatment: the median of

the dissolution curve is 24.0 ± 3.7 days when the patients received the direct oral anticoagulants, and the median of the dissolution curve is 40.0 ± 7.2 days ($p = 0.009$), if the patients received warfarin. The dependence of the dissolution time of large thrombus on the characteristics of treatment did not found.

Conclusion. The LAA thrombus dissolution time in patients with atrial fibrillation depends on their size, and the dissolution time of small thrombi depends on the characteristics of anticoagulant therapy.

Key words: persistent atrial fibrillation; transesophageal echocardiography; left atrial appendage thrombosis; oral anticoagulants; warfarin

Conflict of Interests: nothing to declare

Received: 17.06.2021 **Revision received:** 12.07.2021 **Accepted:** 14.07.2021

Corresponding author: Mazur Evgeniy Stanislavovich, E-mail: mazur-tver@mail.ru

E.S.Mazur - ORCID ID 0000-0002-8879-3791, V.V.Mazur - ORCID ID 0000-0003-4818-434X, N.D.Bazhenov - ORCID ID 0000-0003-0511-7366, Yu.A.Orlov - ORCID ID 0000-0001-9114-0436

For citation: Mazur ES, Mazur VV, Baszhenov ND, Orlov YuA. The association of anticoagulation therapy characteristics with left atrial thrombus lysis in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(2): 11-17. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-2-11-17>.

Клиническое значение фибрилляции предсердий (ФП) в значительной мере связано с риском развития тромбоэмболических осложнений, причиной которых в 92-98% случаев служит тромбоз ушка левого предсердия (УЛП) [1]. При чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) тромбоз УЛП выявляется у 0,5-8,3% больных персистирующей неклапанной ФП, получающих адекватную антикоагулянтную терапию (АКТ), и у 5,1-27,1% больных, такой терапии не получающих [2]. Таким образом, выявление при ЧПЭхоКГ тромбоза УЛП у больных ФП не является казуистикой, что делает актуальным вопрос о тактике ведения таких пациентов.

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению ФП [3, 4], в случае выявления предсердного тромба у больного с персистирующей неклапанной ФП следует отложить планируемую кардиоверсию как минимум на 3 недели, в течение которых пациент должен получать адекватную АКТ (класс рекомендаций I). Перед кардиоверсией следует рассмотреть вопрос о проведении повторной ЧПЭхоКГ для подтверждения растворения тромба (класс рекомендаций IIa). При этом в рекомендациях не указаны оптимальные сроки проведения повторной ЧПЭхоКГ, то есть не определена продолжительность приема антикоагулянтов, при которой вероятность растворения выявленного тромба становится достаточно высокой. Представленные в литературе данные по этому вопросу не слишком многочисленны и весьма противоречивы. Так, в исследовании M.Saeed et al. [5] через 4 недели приема варфарина растворение тромба в УЛП было констатировано в 90% случаев, а по данным Е.С.Кропачевой и соавт. [6], адекватная терапия антагонистами витамина К в течение года приводит к лизису лишь 43,7 % тромбов УЛП.

Достаточно противоречивы и представленные в литературе данные о влиянии особенностей АКТ на сроки растворения тромбов в УЛП. Под особенностями АКТ подразумевается использование антагонистов витамина К или прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Так, анализ результатов исследования X-TRA

и данных регистра CLOT-AF показал, что через 6-8 недель приема ривароксабана полное растворение тромба отмечается в 41,5% случаев, а через 3-12 недель лечения антагонистами витамина К - в 62,5% случаев [7]. В исследовании A.Hussain et al. [8] растворение тромба при повторной ЧПЭхоКГ, выполненной в среднем через 67 дней после первого исследования, было констатировано у 74% больных, получавших варфарин, и у 77% больных, получавших ПОАК. Различий между ПОАК и варфарином по частоте растворения тромба в УЛП не было выявлено и в исследовании A.D.Niku et al. [9], в котором при повторной ЧПЭхоКГ, выполненной через 96 ± 72 дня после первого исследования, растворение тромба отмечалось в 58,7% случаев.

Таким образом, результаты представленных и целого ряда других исследований свидетельствуют о влиянии сроков и особенностей АКТ на вероятность растворения тромбов УЛП, но характер этого влияния требует уточнения [10-15].

Цель работы - изучить влияние продолжительности и особенностей АКТ на вероятность растворения тромбов в УЛП у больных персистирующей ФП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование носило ретроспективный характер, было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской декларации, одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России и согласовано с администрацией лечебного учреждения, на базе которого проводилось. Все больные при поступлении в стационар давали письменное информированное согласие на использование результатов выполненных им исследований в научных целях.

Источником информации для настоящего исследования послужил регистр ЧПЭхоКГ, выполненных перед планируемой кардиоверсией больным персистирующей ФП в 2011-2018 гг одним из авторов настоящей статьи. Исследования выполнялись на аппаратах Vivid E9 и Vivid S70 (GE, США) чреспищеводным

матричным мультиплановым фазированным датчиком (2D/3D/4D) 6VT-D. Сканирование УЛП осуществлялось из среднепищеводного доступа в сечениях от 0 до 180° с пошаговым интервалом 10-30°. Тромбы в УЛП определялись как дискретные эхопозитивные массы, отличные по плотности от эндокарда и гребенчатых мышц. Внесение информации в регистр началось после выполнения оператором 50 чреспищеводных исследований, результаты которых формально можно было бы считать недостоверными.

На момент анализа регистр содержал информацию о 662 пациентах с персистирующей ФП, у 124 (16,5%) из которых при первой ЧПЭхоКГ был выявлен тромб в УЛП. В исследование были включены 68 пациентов, у которых после выявления тромба была выполнена как минимум одна повторная ЧПЭхоКГ.

На момент выявления тромба АКТ получали все пациенты, однако лишь у 30 (44,1%) из них ее продолжительность превышала 3 недели (подготовленные пациенты). После выявления тромба в УЛП 37 (54,4%) пациентов начали или продолжили прием варфарина в дозах, обеспечивающих поддержание МНО на уровне 2-3 единиц, 14 (20,6%) - прием дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки, 14 (20,6%) - ривароксабана по 20 мг 1 раз в сутки и 3 (4,4%) - апиксабана по 5 мг 2 раза в сутки. Повторные ЧПЭхоКГ выполнялись с интервалом 3-5 недель. Одно повторное исследование было выполнено 53 пациентам, два - 11, три - 4 пациентам.

Таблица 1.

Характеристика включенных в исследование больных

Показатель	Значение
Возраст, лет	61,0 (54,0-65,5)
Мужчины	41 (60,3%)
Идиопатическая ФП	13 (19,1%)
Артериальная гипертензия	46 (67,6%)
Ишемическая болезнь сердца	9 (13,2%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	5 (7,4%)
Дилатационная кардиомиопатия	6 (8,8%)
Сердечная недостаточность	22 (32,4%)
Сахарный диабет	10 (14,7%)
ОНМК в анамнезе	5 (7,4%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	2,0 (1,0-3,0)
Трепетание предсердий	10 (14,7%)
Длительность пароксизма, дней	45,0 (25,5-65,5)
Длина тромба, мм	18,3 (12,0-27,30)
Кровоток в УЛП, см/с	13,5 (7,50-19,5)
Площадь УЛП, см ²	5,30 (4,50-6,19)

Примечание: данные представлены как медиана и межквартильный интервал - Me (P₂₅-P₇₅) или как абсолютное и относительное число - n (%); ФП - фибрилляция предсердий; ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения; CHA₂DS₂-VASc - клиническая шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений; УЛП - ушко левого предсердия.

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 22. Анализ времени растворения тромба осуществлялся путем построения кривых Каплана-Майера. Статистическая значимость различий характеристических кривых в сравниваемых группах оценивалась по логранговому критерию. Для выявления факторов, влияющих на вероятность растворения тромбов, использовался анализ регрессии Кокса методом пошагового исключения по критерию Wald. Результаты анализа признавались статистически значимыми при вероятности альфа-ошибки менее 5% (p<0,05).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст включенных в исследование больных варьировал от 33 до 80 лет, мужчин среди них было больше, чем женщин (табл. 1). Идиопатическая ФП, как и тяжелая органическая патология сердца (дилатационная кардиомиопатия, постинфарктный кардиосклероз) встречались редко, у большинства больных наиболее вероятной причиной развития аритмии являлась артериальная гипертензия. Несмотря на относительно небольшое число лиц с тяжелой органической патологией сердца, у каждого третьего пациента отмечались клинические проявления хронической сердечной недостаточности, в развитии которой, по всей видимости, заметную роль сыграло длительно существующее нарушение сердечного ритма. По данным ЧПЭхоКГ, длина тромба в УЛП варьировала от 7 до 40 мм, площадь УЛП - от 3,65 до 12,0 см², а скорость кровотока в нем - от 0 до 30 см/с.

При повторной ЧПЭхоКГ, которая была выполнена всем 68 пациентам в среднем через 33,2±14,2 дня после первой, растворение тромба констатировано в 45 (66,2%) случаев. Из 23 больных, у которых тромб к моменту проведения второго исследования не растворился, 15 больным было выполнено третье исследование, при котором растворение тромба констатировано у 10 пациентов. Четвертое исследование выполнено 4 паци-

Рис. 1. Кривая вероятности растворения тромбов в ушке левого предсердия на фоне адекватной антикоагулянтной терапии у больных персистирующей фибрилляцией предсердий.

ентам, из которых у 3 было констатировано растворение тромба. На основании полученных данных была построена кривая Каплана-Мейера, отражающая вероятность растворения тромбов на фоне АКТ в зависимости от сроков ее проведения (рис. 1). Представленный график свидетельствует, что растворение четверти выявленных тромбов можно ожидать через 4 недели приема антикоагулянтов, половины - через 5 недель лечения, а 75% - через 8-9 недель адекватной АКТ.

Для выявления факторов, влияющих на вероятность растворения тромба в УЛП, был выполнен регрессионный анализ Кокса с включением в него всех учитываемых в настоящем исследовании переменных. При этом количественные переменные были преобразованы в бинарную форму. Риск тромбоэмболических осложнений расценивался как невысокий при оценке по шкале CHA₂DS₂-VASc не более 1 балла у мужчин и не более 2 баллов у женщин. Для остальных количественных переменных точкой разделения послужило их медианное значение. В частности, тромб в УЛП считался небольшим, если его максимальный размер не превышал 18 мм.

По данным регрессионного анализа Кокса, независимое статистически значимое влияние на вероятность растворения тромба в УЛП оказывают три фактора: риск тромбоэмболических осложнений, размер тромба и особенности АКТ, а именно применение ПОАК или варфарина (табл. 2). Как следует из представленных в таблице данных, невысокий риск тромбоэмболических осложнений, небольшой размер тромба и использование ПОАК независимо друг от друга повышают шансы растворения тромба в УЛП примерно в 2 раза.

Анализ Каплана-Мейера выявил статистически значимое расхождение кривых вероятности растворения небольших и больших тромбов и близкое к уровню статистической значимости расхождение кривых растворения тромбов на фоне приема ПОАК и варфарина (рис. 2а,б). Как следует из представленных на гра-

фиках данных, независимо от особенностей АКТ, для растворения половины небольших тромбов требуется не менее 4 недель лечения, а для растворения половины больших тромбов - не менее 6 недель. В те же сроки можно ожидать растворения половины выявленных тромбов (независимо от их размера) при лечении ПОАК и варфарином.

Влияние особенностей АКТ на вероятность растворения выявленных тромбов оказалось весьма выраженным при небольших размерах тромба и статистически незначимым при тромбах большого размера (рис. 3). Так, для растворения большинства (75%) небольших тромбов требуется примерно 4 недели лечения ПОАК и 8-9 недель лечения варфарином. При этом растворения большинства больших тромбов можно ожидать не ранее 11-12 недель лечения, независимо от того, используются ли ПОАК или варфарин. Таким образом, ПОАК обеспечивают более быстрое по сравнению с варфарином растворение тромбов УЛП, но лишь в том случае, когда размер тромба не превышает 18 мм.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование показало, что вероятность растворения тромба в УЛП возрастает по мере

Таблица 2.
Результаты регрессионного анализа Кокса методом пошагового исключения

Предиктор	ОШ	95% ДИ для ОШ	p
Невысокий риск ТО	1,840	1,080-3,134	0,025
Небольшой тромб*	2,126	1,233-3,669	0,007
Прием ПОАК	2,252	1,275-3,976	0,005

Примечание: ДИ - доверительный интервал, ОШ - отношение шансов, ТО - тромбоэмболические осложнения, * - не более 18 мм, ПОАК - прямые оральные антикоагулянты

Рис. 2. Кривые вероятности растворения тромбов в ушке левого предсердия у больных персистирующей фибрилляцией предсердий: а - небольших (не более 18 мм) и больших тромбов, б - на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) и варфарина.

увеличения продолжительности АКТ. Через 4 недели лечения вероятность растворения выявленного тромба составляет примерно 25 %, через 5 недель - 50%, а через 8-9 недель достигает 75%. При этом шансы растворения тромба возрастают примерно вдвое у больных с невысокой оценкой риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, при небольшом размере тромба (не более 18 мм) и при использовании ПОАК, а не варфарина.

Зависимость времени растворения тромба от его исходного размера согласуется с данными, полученными при изучении времени растворения тромбов левого желудочка [16]. Связь времени растворения тромба с клинической оценкой риска инсульта требует подтверждения результатами других исследований, но с патогенетической точки зрения представляется вполне возможной, если рассматривать образование тромба как результат смещения равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами крови в сторону первой из них. Сложнее обстоит дело с полученными в настоящем исследовании данными о большей «тромболитической» эффективности ПОАК (рис. 2б), особенно при тромбах небольшого размера (рис. 3).

В настоящее время в литературе не представлено доказательств преимущества ПОАК перед варфарином в отношении эффективности растворения тромбов в УЛП. В единственном рандомизированном исследовании, посвященном этому вопросу (X-TRA), было показано, что ривароксабан может использоваться для растворения предсердных тромбов, но не превосходит по своей эффективности варфарин [7]. В упоминавшихся выше нерандомизированных исследованиях [8, 9], также не было выявлено различий между ПОАК и антагонистами витамина К. Начатое в 2016 г. исследование RE-LATED AF-AFNET 7, имевшее своей целью сравнение эффективности дабигатрана и варфарина в отношении растворения тромбов в УЛП, было досрочно прекращено из-за невозможности включить необходимое число пациентов [13, 17]. Исследование по сравнению тромболитической терапии ривароксабаном и варфарином (NCT03792152) в настоящее время продолжается, но его результаты можно ожидать не ранее 2022 года. Таким образом, настоящая работа на сегодняшний день

является единственным исследованием, в котором продемонстрировано преимущество использования ПОАК для растворения тромбов УЛП, что требует тщательно-го анализа полученных результатов.

По данным ретроспективного многоцентрового исследования CLOT-AF registry [7], через 3-12 недель лечения (варфарин в 81,4% случаев), то есть в среднем через 53 дня растворение тромба отмечается в 62,5% случаев. Согласно характеристической кривой, представленной на рисунке 2б, к этому времени при лечении варфарином можно ожидать растворения примерно 59% выявленных тромбов. В исследовании A.Hussain et al. [8] растворение тромба через 67 дней лечения варфарином было констатировано у 74% больных, а согласно указанной характеристической кривой, к этому времени можно было ожидать растворения 72% выявленных тромбов. Таким образом, результаты настоящего исследования, касающиеся эффективности варфарина в отношении растворения тромбов УЛП, полностью согласуются с данными представленными в литературе исследований.

Однако по данным того же исследования A.Hussain et al. [8], через 67 дней лечения ПОАК растворились 77% тромбов, в то время как согласно представленной на рисунке 2б характеристической кривой, к этому времени можно было ожидать растворения 85% выявленных тромбов. Еще более выражены различия результатов настоящего исследования с результатами исследования X-TRA [7], в котором через 6-8 недель приема ривароксабана отмечено растворение 41,5% тромбов, тогда как согласно указанной характеристической кривой, к этому времени можно было ожидать растворения 78% выявленных тромбов. Очевидно, что эффективность использования ПОАК для растворения тромбов УЛП требует дальнейшего изучения, поскольку результаты таких исследований имеют немаловажное практическое значение.

Выше отмечалось, что в действующих рекомендациях указан минимальный, но не определен оптимальный срок проведения повторной ЧПЭхоКГ у больных с выявленным при первом исследовании тромбом в УЛП. По данным настоящего исследования, в общем случае, то есть без учета размеров тромба и характера

Рис. 3. Кривые вероятности растворения небольших (а) и больших (б) тромбов в ушке левого предсердия на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) и варфарина

АКТ, повторную ЧПЭхоКГ следует проводить не ранее, чем через 5 недель АКТ, когда вероятность растворения тромба достигает 50%. Однако у получающих ПОАК больных с небольшим (не более 18 мм) тромбом в УЛП повторное исследование может быть проведено значительно раньше, поскольку в такой ситуации вероятность растворения тромба достигает 50% уже через 4 недели лечения.

Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные о зависимости вероятности растворения тромба от его размера, сроков и характера АКТ могут быть использованы для оптимизации тактики ведения больных с диагностированным тромбом в УЛП. Однако к результатам исследования следует относиться достаточно осторожно, поскольку оно было

нерандомизированным и при выборе АКТ учитывались результаты ранее проводимого лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных персистирующей неклапанной ФП вероятность растворения выявленного в УЛП тромба зависит от продолжительности АКТ, используемых антикоагулянтов и исходного размера тромба. В среднем вероятность растворения тромба достигает 50% через $35,0 \pm 3,7$ дней лечения. Это время сокращается до $30,0 \pm 1,4$ дней у больных с небольшим (не более 18 мм) тромбом и при лечении ПОАК. При использовании ПОАК у больных с небольшим тромбом УЛП вероятность его растворения достигает 50% уже через $24,0 \pm 3,7$ дня лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cresti A, García-Fernández MA, Sievert H, et al. Prevalence of extra-appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation and atrial flutter in patients undergoing cardioversion: A large Transeophageal Echo study. *Euro-Intervention*. 2019; 15:e225-e230. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00128>.
2. Zhan Y, Joza J, Al Rawahi 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):252-261. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.008>.
3. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации (2020 г.). Доступно на: http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/382_1. [Atrial fibrillation and flutter. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation (2020). Available from: http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/382_1 (In Russ.)].
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2021; 5:373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
5. Saeed M, Rahman A, Afzal A, et al. Role of transesophageal echocardiography guided cardioversion in patients with atrial fibrillation, previous left atrial thrombus and effective anticoagulation. *Int J Cardiol*. 2006; 113(3):401-405. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.03.036>.
6. Кропачева ЕС, Панченко ЕП, Добровольский АБ, и др. Длительная терапия непрямими антикоагулянтами у больных с мерцательной аритмией без поражения клапанов сердца (проспективное наблюдение). Часть I. влияние 12-месячной терапии аценокумаролом на уровень Д-димера, частоту тромбоза и параметры гемодинамики в ушке левого предсердия. *Кардиология*. 2004;44(6): 19-25. [Kropacheva ES, Panchenko EP, Dobrovolsky AB, et al. Long-term therapy with anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation (prospective follow-up). Part I. Effect of 12-month therapy with acenocoumarol on content of D-dimer, frequency of thrombosis and parameters of hemodynamics of left auricle. *Kardiologiya*. 2004;44(6): 19-25 (In Russ.)].
7. Lip GYH, Hammerstingl C, Marin F, et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *American Heart Journal*. 2016;178:126-34. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.05.007>.
8. Hussain A, Katz WE, Genuardi MV, et al. Non-vitamin K oral anticoagulants versus warfarin for left atrial appendage thrombus resolution in nonvalvular atrial fibrillation or flutter. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019; 42(9):1183-1190. <https://doi.org/10.1111/pace.13765>.
9. Niku AD, Shiota T, Siegel RJ, et al. Prevalence and resolution of left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation and flutter with oral anticoagulation. *Am J Cardiol*. 2019; 123(1):63-68. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.09.027>.
10. Рычков АЮ, Хорькова НЮ, Белокурова АВ, Ярославская ЕИ. Прямые оральные антикоагулянты при тромбозе левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2018; 91:60-63. [Rychkov AY, Khorkova NY, Belokurova AV, Yaroslavskaya EI. Direct oral anticoagulants in the left atrial thrombosis in patients with atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2018;91: 60-63(In Russ.)].
11. Melillo E, Palmiero G, Ferro A, et al. Diagnosis and Management of Left Atrium Appendage Thrombosis in Atrial Fibrillation Patients Undergoing Cardioversion. Review. *Medicina* 2019; 55: 502-511. <https://doi.org/10.3390/medicina55090511>.
12. Кривошеев ЮС, Башта ДИ, Красильникова СЮ, и др. Тромбоз ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий - современное состояние проблемы. *Вестник аритмологии*. 2019;26(4): 13-20. [Krivosheev YS, Bashta DI, Krasilnikova SY, et al. Left atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation - current status of the problem. *Journal of Arrhythmology*. 2019; 26(4): 13-20 (In Russ.)] <https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-13-20>.
13. Кропачева ЕС. Внутрисердечный тромбоз: частота, факторы риска и место пероральных антикоагулянтов в лечении. *Атеротромбоз*. 2020;(1): 134-152. [Kropacheva ES. Intracardiac thrombosis: frequency, risk factors and place of oral anticoagulants in treatment. *Aterotromboz*. 2020; (1):134-152. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-1-134-152>.
14. Заиграев ИА, Явелов ИС. Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции

предсердий: эхокардиографические и лабораторные факторы риска, возможности прогнозирования и коррекции. *Атеротромбоз*. 2020; (1):56-70. [Zaigraev IA, Yavelov IS. Thrombus of left atrium and/or its appendage in nonvalvular atrial fibrillation: echocardiographic and laboratory risk factors, capabilities for prediction and correction. *Aterotromboz*. 2020; (1):56-70. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-1-56-70>.

15. Mumoli N, Amellone C, Antonelli G, et al. Clinical discussions in antithrombotic therapy management in patients with atrial fibrillation: a delphi consensus panel.

CJC Open. 2020; (2):641-651 <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.07.016>.

16. Lattuca B, Bouziri N, Kerneis M, et al. Antithrombotic therapy for patients with left ventricular mural thrombus. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75:1676-85. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.057>.

17. Ferner M, Wachtlin D, Konrad T, et al. Rationale and design of the RE-LATED AF-AFNET 7 trial: REsolution of Leftatrial-Appendage Thrombus-Effects of Dabigatran in patients with Atrial Fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2016; 105(1):29-36. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0883-7>.