

КОНЦЕПЦИЯ МУЛЬТИПЛИКАТИВНОГО ЭФФЕКТА РИСКА РАЗВИТИЯ ПОВТОРНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Ирина Александровна Золотовская, Игорь Леонидович Давыдкин
(Самарский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. Г.П. Котельников)

Резюме. В статье представлена концепция развития мультипликативного эффекта риска развития первичных и повторных тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий (ФП). Одним из самых частых осложнений ФП является острое нарушение мозгового кровообращения. Обсуждение вопросов, касающихся изучения факторов риска развития тромбоэмболических событий, в том числе кардиоэмболического инсульта (КЭИ) у больных с ФП имеет неоценимую практическую значимость. Накопленные знания свидетельствуют о том, что сегодня не представляется возможным рассматривать ФП изолированно, и придерживаться только антитромботической профилактической стратегии с использованием антикоагулянтов для уменьшения частоты возникновения КЭИ. Этого недостаточно, особенно в рамках вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений. Необходим мультипликативный подход с учетом совокупности всех множественных факторов риска развития инсульта как первичного, так и повторного у пациентов с ФП. В какой степени есть возможность предотвращения развития повторного тромбоэмболического события? Ответ на этот вопрос требует еще множества исследований и наблюдений за пациентами с ФП, перенесших инсульт. Так как тяжесть их состояния обусловлена не только неврологическим дефицитом, возникшим в результате перенесенного КЭИ, но обусловлена фактором возраста и высокой степенью коморбидности заболеваний.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, мультипликативные риски, инсульт, тромбоэмболические осложнения.

THE CONCEPT OF THE MULTIPLICATIVE EFFECT OF THE RISK OF RECURRENT THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

I.A. Zolotovskaia, I.L. Davydkin
(Samara State Medical University, Russia)

Summary. The paper introduces the concept of the multiplier effect of the risk of primary and recurrent thromboembolic events in atrial fibrillation (AF). One of the most frequent complications of AF is an acute ischemic stroke. Discussion of issues related to the study of risk factors for thromboembolic events, including cardioembolic stroke (CES) in patients with atrial fibrillation is of invaluable practical significance. Lessons learned indicate that today is not possible to consider the AF in isolation, and stick only antithrombotic prevention strategy using anticoagulants to reduce the incidence of CES. This is not enough, especially in the secondary prevention of thromboembolic complications. We need a multiplicative approach, taking into account the totality of the multiple risk factors for stroke, both primary and repeated in patients with AF. To what extent it is possible to prevent the re-development of thromboembolic events? The answer to this question still requires a lot of research and observation of patients with atrial fibrillation, stroke. Since the severity of their condition is due not only to neurological deficits that arose as a result of suffering a CES, but due to the age factor, and a high degree of comorbidity diseases.

Key words: atrial fibrillation, multiplicative risk, stroke, thromboembolic complications.

Фибрилляция предсердий (ФП) на протяжении последних лет находится в фокусе внимания исследователей, клиницистов, и интерес к этой, одной из ведущих проблем в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), продолжает привлекать интерес. ФП – это нарушение ритма сердца, при котором отсутствует электрическая и механическая систола предсердий, что сопровождается нерегулярными сокращениями желудочков сердца. Это наиболее часто встречающаяся аритмия среди лиц старших возрастных групп. В настоящее время во всем мире отмечается определенная «эпидемия» данного заболевания, связанная в первую очередь с постарением населения. Именно возраст является основным некорректируемым фактором риска повышения частоты распространённости ФП в популяции. Это обстоятельство создает серьезные проблемы для системы здравоохранения, так как наличие ФП – это всегда очень высокие риски возникновения инсульта кардиоэмболического типа. Уже более 30 лет, как получены результаты Фремингемского исследования, но их значение актуально и на сегодняшний момент, так как именно ФП, являясь наиболее распространенным видом аритмий в старших возрастных группах, приводит к риску развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и повышению показателей общей смертности в популяции [21]. Риск развития кардиоэмболического инсульта (КЭИ) у пациентов с ФП неклапанного генеза в популяции лиц старше 70 лет составляет более 5% ежегодно [13]. На сегодняшний день данные, опубликован-

ные в отчете Американской ассоциации сердца за 2015 год, показывают, что уже для лиц в возрасте старше 65 лет, именно ФП вызывает серьезные популяционные риски, связанные с возникновением острых тромбоэмболических событий [2].

Цель данного обзора – обсуждение материалов исследований, касающихся изучения факторов риска у пациентов с ФП неклапанного генеза, а так же вопросов риска развития повторных тромбоэмболических событий у данной категории больных.

Обсуждение вопросов, касающихся изучения факторов риска развития тромбоэмболических событий у больных с ФП, имеет неоценимую практическую значимость. Накопленные знания свидетельствуют о том, что сегодня не представляется возможным рассматривать ФП изолированно, и придерживаться только антитромботической профилактической стратегии с использованием антикоагулянтов для уменьшения частоты возникновения КЭИ. Этого недостаточно, особенно в рамках вторичной профилактики КЭИ. Считаем, что в популяции по мере увеличения средней продолжительности жизни и накопления сердечно-сосудистых и других заболеваний, развивается мультипликативный эффект риска развития тромбоэмболических осложнений при ФП.

Мультипликативный эффект риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП

Мультипликативный эффект риска развития тром-

боэмболических осложнений у пациентов с ФП – это накопление рисков, когда их совокупное влияние будет гораздо выше, чем каждого фактора по отдельности, что провоцирует риск развития множества событий первичного и последующего порядков. Следовательно, необходим мультипликативный подход с учетом совокупности всех множественных факторов риска развития инсульта как первичного, так и повторного у пациентов с ФП. Изменение стратегии оценки факторов риска развития инсульта в зависимости от изменения количества и характеристик факторов риска, так как они нарастают, накапливаются и видоизменяются во времени. Особенно сложны для курации в аспекте профилактики инсульта пациенты, уже имеющие в анамнезе ОНМК. В какой степени для них есть возможность предотвращения развития повторного тромбоэмболического события? Ответ на этот вопрос требует еще множества исследований и наблюдений за пациентами с ФП, а так же совместных усилий врачей различных специальностей.

В январе 2016 года на официальном сайте журнала «Heart» (<http://heart.bmj.com>) опубликован обзор Jawad-Ul-Qamar и соавт., посвященный анализу публикаций в данном издании по ФП за 2015 год. Авторы сообщают о том, что за указанный период ими было проанализировано 60 статей, содержащих данные оригинальных исследований. Результаты их работы крайне интересны, так как всесторонне проанализированы факторы риска развития ФП в популяции в целом и в отдельных возрастных группах, особенно среди лиц старшей возрастной группы. Несколько ранее, в 2015 году на Европейском конгрессе кардиологов были представлены интересные результаты исследования, проведенного пекинскими кардиологами под руководством Yutao Guo, которые позже были опубликованы и привлекли большое внимание специалистов. Работа в первую очередь характеризуется анализом большой выборки китайских пациентов по материалам, представленным страховыми медицинскими организациями. Это позволило авторам с высокой статистической значимостью рассчитать частоту развития инсульта в разных возрастных группах с выделением приоритетных факторов риска и/или их совокупности у больных с ФП [8]. Было показано, что при ФП риск ишемического инсульта (ИИ) у пациентов пожилого возраста ассоциирован со многими факторами. В том числе отмечены четкие корреляционные связи частоты развития инсульта с увеличением накопленных с возрастом сердечно-сосудистых событий (ССС): артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), а так же сахарного диабета (СД) – что дополнительно усиливало риски тромбоэмболических событий при ФП. Проводился расчет риска развития ИИ у больных с наличием и без ФП по отношению к разным возрастным группам (<65, 65-74, ≥75 лет) и увеличение этих рисков, в том числе сопоставлялось с помощью шкалы CHA2DS2-VAS. Сделано заключение, что у пациентов старших возрастных групп без ФП или инсульта в анамнезе имеются аналогично высокие риски развития инсульта, так же как и у лиц с ФП. И необходимо проведение дополнительных исследований по изучению воздействия множественных факторов риска инсульта, а не только сосредоточение на одном факторе, как ФП. Это в полной степени корреспондируется на наш взгляд с оценкой риска возникновения повторных тромбоэмболических событий у пациентов с ФП, ранее перенесших КЭИ. Лица, имеющие в анамнезе тромбоэмболические события – это особая категория больных. Тяжесть их состояния обусловлена не только неврологическим дефицитом, возникшим в результате перенесенного КЭИ, но так же фактором возраста и высокой степенью коморбидности заболеваний. Так же не совсем однозначным является вопрос проведения антикоагулянтной терапии, с учетом возможности развития серьезных геморагических осложнений.

Концепция мультипликативного эффекта риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с

ФП предполагает, прежде всего, анализ значимых факторов риска и оценки их потенциального вклада в риск развития осложнений у данной категории больных. Рассматривать АГ, СД, ишемическую болезнь сердца (ИБС), гиперлипидемию, хроническую болезнь почек (ХБП) и другие заболевания у пациентов, имеющих в анамнезе тромбоэмболические события, следует с точки зрения их взаимного утяжеления и влияния на состояние больного с ФП. Такой подход требует понимания влияния каждой патологии в отдельности на тяжесть состояния при ФП, и возможность развития тромбоэмболических осложнений, в том числе с летальными исходами, а так же их коррекцию, особенно в условиях антикоагулянтной профилактической стратегии.

В исследовании, представленном M. Fisher и соавт. (2016), ретроспективно изучен анамнез 274 пациентов с диагнозом ИИ, имеющих в анамнезе гиперлипидемию, АГ, ФП, часть из которых принимали антитромботические препараты [6]. С учетом проведенного многофакторного анализа авторы показали, что у значительного числа больных была возможность предотвратить развитие ОНМК на фоне проведения своевременной коррекции основных факторов риска. Следует более активно сосредоточить усилия на индивидуальных профилактических стратегиях для пациентов с высокой степенью коморбидности. В 2015 году опубликована работа S.U. Pavlović и соавт., где представлены результаты оценки эффективности лечения пациентов (n=584) с ФП в 30 медицинских центрах Сербии и Словении [18]. Авторами отмечено, что в 60% случаев имело место сочетание ФП и АГ, у 30% – зафиксированы другие факторы риска развития ССС. Показано, что прием препаратов пропafenон, амиодарон, соталол статистически значимо ассоциировался с достаточным контролем синусового ритма в отличие от бета-блокаторов. И на этом фоне получены убедительные данные, что увеличение возраста и частоты эпизодов пароксизмов являются крайне неблагоприятными факторами сердечно-сосудистого профиля пациентов с ФП.

На сегодняшний день, к сожалению, представлено крайне мало работ и исследований по вторичной профилактике острых тромбоэмболических событий у пациентов с ФП, в том числе перенесших КЭИ. Данному вопросу в исследованиях уделено недостаточно внимания, что связано со сложностью наблюдения и включения таких больных. С этой точки зрения чрезвычайно интересный материал был получен по данным регистра J-RHUTNM, где по результатам анализа 7937 амбулаторных больных с ФП (70,8% мужчин, 69,8±10,0 лет) рассмотрены возможности вторичной профилактики у пациентов, принимающих варфарин [11]. Обсуждается вопрос, что наличие в анамнезе инсульта или ТИА, является крайне высоким риском для пациентов с ФП. Для уточнения риска развития геморагических и тромбоэмболических событий и влияния варфарина для предотвращения повторного ИИ был проведен субанализ в рамках регистра J-RHUTNM. Оцененные уровни событий и эффект варфарина были сопоставлены между пациентами в первичной и повторной профилактике. Показано, что мужской пол, СД, возраст старше 75 лет и старше, являлись значимыми факторами развития ИИ, чем у лиц, не имевших в анамнезе инсульта (3,5±1,0 против 1,4±1,0, p<0,001). В группе вторичной профилактики тромбоэмболическое событие произошло более часто, чем в группе первичной профилактики (2,8% против 1,5%, p=0,004), особенно у больных без варфарина. Основные кровотечения чаще отмечены также в группе вторичной профилактики (3,0% по сравнению с 1,7%, p=0,006). Сделаны выводы о высоких рисках повторного ОНМК и крупных кровоизлияний у пациентов, ранее перенесших инсульт. Но, влияние каждого сопутствующего заболевания ФП очень разнообразно.

ФП и артериальная гипертензия

АГ является наиболее распространенным, независимым и потенциально изменяемым фактором риска

развития самой ФП и её осложнений [3]. Высокая популяционная распространенность ФП обуславливает, что среди лиц с АГ наибольшее число пациентов с ФП, что существенно больше, чем при ассоциации с другими факторами риска [15]. Существуют фундаментальные вопросы, касающиеся совместного вклада АД и ФП на частоту развития тромбоэмболических событий при наличии последней. Механизмы, лежащие в основе тромбообразования, – это не только изменение параметров гемостаза, повышенный риск тромбообразования в ушке левого предсердия, но и нестабильность АД с изменением суточного профиля АД, а так же повышение сосудистой жесткости. Решение этих вопросов в реальной клинической практике во многом будет способствовать снижению смертности при развитии острых тромбоэмболических событий у пациентов с ФП.

В настоящее время признается, что АГ, особенно в условиях недостаточного контроля уровня АД и формирования неблагоприятного суточного профиля АД, приводит к усугублению процессов ремоделирования миокарда: ускоренному развитию гипертрофии и увеличению размеров левого предсердия, – с последующим изменением механической и электрической активности [20]. В свою очередь гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) с усиленной пролиферацией соединительной ткани, формированием систолической и/или диастолической дисфункции с уменьшением коронарного резерва и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), есть механизм поддержания ФП при АГ [4]. Структурному преобразованию миокардиоцитов левого предсердия способствуют изменения процессов поляризации на клеточном уровне, связанные с уменьшением поступления тока ионов Ca^{2+} , с последующим тотальным распространением нарушений в проводящей системе, уменьшением эффективного рефрактерного периода и поддержанием нарушения ритма по механизму *re-entry*. Следует иметь в виду, что процесс воспаления с высокими показателями С-реактивного белка отчасти являются маркерами активности процесса ремоделирования, самостоятельно стимулируя активность РААС с усиленной продукцией ангиотензина II. Тем самым ускоряются процессы дальнейшего ремоделирования: фиброз, с пролиферацией соединительной ткани, отложением коллагена и фибронектина, ухудшая сократительную способность предсердий, приводя к процессам дестабилизации проводящей системы сердца. Электрическая и структурная перестройка левого предсердия, повышенная активность РААС есть одни из ключевых моментов поддержания ФП при АГ. Следовательно, возможность влияния на РААС с достижением оптимального профиля суточного АД, это важная профилактическая стратегия профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с ФП.

ФП и гипертрофия левого предсердия и/или левого желудочка

Более 15 лет назад исследование, проведенное S. Ciaroni и соавт. (2000), подтвердило значение ГЛЖ и левого предсердия как самостоятельных предикторов развития ФП [5]. Известная работа S. Tiwari и соавт. (2015) продемонстрировала по данным исследования, проведенного в Норвегии на когорте больных (n=2406), что увеличение размера левого предсердия – это самостоятельный маркер развития диастолической дисфункции, ассоциированный с риском развития ФП [19]. По данным анализа динамики параметров ЭхоКГ было установлено, что долгосрочные изменения левого предсердия связаны с изменением тока крови – изменением гемодинамической конфигурации кровяного потока. Так же было продемонстрировано, что в многофакторном анализе регрессивной модели Кокса увеличение размера левого предсердия связано с повышенным риском развития ФП на 60% (95% ДИ от 1,2 до 2,0). Другими словами с одной стороны имеется ГЛЖ как фактор риска развития самой ФП, что и наблюдается в целом в популяции, с другой прогрессирование ГЛЖ и/или

гипертрофия левого предсердия есть самостоятельные высоко значимые факторы поддержания ФП, с высоким уровнем рецидивированы, даже в условиях проведенной ранее абляции.

ФП и сердечная недостаточность

ФП и сердечная недостаточность (СН) часто представлены у одного больного и оказывают друг на друга негативное влияние. Полученные данные A. Makubi и соавт. (2014) в исследовании, проведенном в Танзании, показали, что не менее 16% случаев госпитализации с СН в стационары спровоцированы ФП [14]. По результатам своей работы авторы указывают на высокую прогностическую значимость ФП в развитии смертельных исходов у пациентов с ХСН [16]. В другом исследовании, проведенном D.D. McManus и соавт. (2013), так же показано, что среди всех пациентов (n=9748), госпитализированных с декомпенсацией ХСН, 39,7% в анамнезе имели ФП, а у 4,6% ФП впервые в период госпитализации диагностирована впервые в период госпитализации [17]. При ХСН новые эпизоды, а так же наличие ФП в анамнезе регистрировалось чаще у лиц более пожилого возраста. Было отмечено, что существуют значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями смертности в группе больных, имевших в анамнезе ФП и без нее, что существенным образом, в первом случае снижал показатели выживаемости в условиях госпитализации больных с декомпенсацией ХСН. Глобальное взаимодействие ФП и СН требует дальнейшего изучения, особенно в аспекте прогнозирования риска развития тромбоэмболических событий, а так же их тяжести.

ФП и функция почек

Оба заболевания и ФП и ХБП связаны с повышенной заболеваемостью и смертностью [7,9]. Лица с ХБП, более склонны к развитию ФП и тромбоэмболии, а также кровотечениям [19]. Анализ представленных данных исследования, проведенного на когорте больных (n=1118) с АГ без наличия в анамнезе ФП, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда дает основания говорить, что ХБП является независимым фактором риска для новых эпизодов ФП у пациентов с АГ [10]. Период наблюдения составил 4,5 года, и результаты многомерного анализа были ожидаемы: прогрессирование ХБП инициирует новые случаи ФП. Но, одновременно было показано, что ХБП является прогностически более неблагоприятным фактором риска, чем ГЛЖ и дилатация левого предсердия. На наш взгляд имеется целый ряд вопросов по поводу не только влияния прогрессирования заболевания почек на риск развития ФП в популяции, но и на риск тромбообразования, с учетом патофизиологических сдвигов в системе гемостаза у пациентов с ХБП. Представлены отдельные исследования, в частности по наблюдению за пациентами (n=783), после проведенной абляции, где показано, что рецидивирование ФП связано с ухудшением функции почек [12]. Уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), высокие баллы по шкалам CHADS2 и CHA2DS2Vasc статистически значимо коррелировали с большей частотой рецидивов ФП. Рассмотрение проблемы функции почек, в том числе в свете возможностей безопасности антикоагулянтной терапии, чрезвычайно актуально для пациентов с ФП, имеющих в анамнезе КЭИ. Как правило, это лица старшей возрастной группы. При снижении СКФ, априорно высокие балла по CHA2DS2Vasc и высокие балла по шкале HASBLAD, соотношение риска/пользы антикоагулянтной терапии должен быть очень взвешенным.

Таким образом, современная медицинская практика – это новые стратегии лечения и профилактики, основанные на результатах анализа целого ряда исследований и наблюдений. Пациенты с ФП, особенно перенесшие тромбоэмболическое событие, ввиду ряда возрастных особенностей, высокой степени коморбидности патологии – это особая популяция больных. Рассмотрение вопроса потенциальных возможностей снижения смертности у данной категории больных абсолютно логично укладывается в рамки концепции

мультипликативного эффекта риска развития тромбоэмболических осложнений. Дальнейшее накопление информации, в том числе полученной в ходе выполнения отдельных наблюдений и крупных рандомизированных исследований, позволит внедрить эффективные лечебно-диагностические технологии в реальную клиническую практику особенно в рамках профилактики повторных тромбоэмболий и в первую очередь КЭИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 18.06.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Alonso A., Lopez F.L., Matsushita K., et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P.2946-2953.
2. American Heart Association, Inc. *Circulation* is available at 2015 // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132.
3. Angeli F., Reboldi G., Verdecchia P. Hypertension, inflammation and atrial fibrillation // *Journal of Hypertension*. – 2014. – Vol. 32 – P.480-483.
4. Angeli F., Reboldi G., Verdecchia P. Microcirculation and left-ventricular hypertrophy // *J Hypertens*. – 2012. – Vol. 30. – P.477-481.
5. Ciaroni S., Cuenoud L., Bloch A. Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension // *Am Heart J*. – 2000. – Vol. 139. – P.814-819.
6. Fisher M., Moores L., Alsharif M.N., Paganini-Hill A. Definition and Implications of the Preventable Stroke // *JAMA Neurol*. – 2015. – Vol. 73. – P.186-189.
7. Go A.S., Fang M.C., Udaltsova N., et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P.1363-1369.
8. Guo Y., Wang H., Tian Y., et al. Multiple risk factors and ischaemic stroke in the elderly Asian population with and without atrial fibrillation. An analysis of 425,600 Chinese individuals without prior stroke // *Thromb Haemost*. – 2015. – Vol. 22. – P.184-192.
9. Heeriga V., Conway D.S., van der Kuip D.A., et al. A longitudinal population-based study of prothrombotic factors in elderly subjects with atrial fibrillation: the Rotterdam Study 1990–1999 // *J Thromb Haemost*. – 2006. – Vol. 4. – P.1944-1949.
10. Horio T., Iwashima Y., Kamide K., et al. Chronic kidney disease as an independent risk factor for new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients // *J Hypertens*. – 2010. – Vol. 28. – P.1738-1744.
11. Kodani E., Atarashi H., Inoue H., et al. J-RHYTHM Registry Investigators. Secondary Prevention of Stroke with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Subanalysis of the J-RHYTHM Registry // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2016. – Vol. 25. №3. – P.585-599.
12. Kornej J., Hindricks G., Banerjee A., et al. Changes in renal function after catheter ablation of atrial fibrillation are associated with CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores and arrhythmia recurrences // *Heart*. – 2015. – Vol. 101. – P.126-131.
13. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R., et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation // *Chest*. – 2010. – Vol. 137. – P.263-272.
14. Makubi A., Hage C., Lwakatara J., et al. Contemporary aetiology, clinical characteristics and prognosis of adults with heart failure observed in a tertiary hospital in Tanzania: the prospective Tanzania Heart Failure (TaHeF) study // *Heart*. – 2014. – Vol. 100. – P.1235-1241.
15. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society Of Hypertension (ESH) and of the European Society Of Cardiology (ESC) // *J Hypertens*. – 2013. – Vol. 31. – P.1281-1357.
16. Marte T., Saely C.H., Schmid F., et al. Effectiveness of atrial fibrillation as an independent predictor of death and coronary events in patients having coronary angiography // *Am J Cardiol*. – 2009. – Vol. 103. – P.36-40.
17. McManus D.D., Saczynski J.S., Lessard D., et al. Recent trends in the incidence, treatment, and prognosis of patients with heart failure and atrial fibrillation (the Worcester Heart Failure Study) // *Am J Cardiol*. – 2013. – Vol. 111. – P.1460-1465.
18. Pavlović S.U., Kirčanski B., Radovanović N., et al. Approach to the Treatment of Atrial Fibrillation in Patients with Cardiovascular Risk Profile: Multicentric International Study // *Srp Arh Celok Lek*. – 2015. – Vol. 143. №9. – P.551-558.
19. Tiwari S., Schirmer H., Jacobsen B.K., et al. Association between diastolic dysfunction and future atrial fibrillation in the Tromsø Study from 1994 to 2010 // *Heart*. – 2015. – Vol. 101. – P.1302-1308.
20. Verdecchia P., Angeli F., Achilli P., et al. Echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: marker for future events or mediator of events? // *Curr Opin Cardiol*. – 2007. – Vol. 22. – P.329-334.
21. Wolf P.A., Dawber T.R., Thomas H.E., et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham study // *Neurology*. – 1978. – Vol. 28. – P.973-977.

Информация об авторах:

Золотовская Ирина Александровна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, e-mail: zolotovskay@list.ru; Давыдкин Игорь Леонидович – д.м.н., главный внештатный гематолог Минздрава Самарской области, профессор, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии трансфузиологии.

Information About the Authors:

Zolotovskaya Irina – MD, PhD, assistant of the department of hospital therapy with courses of outpatient therapy and transfusion, e-mail: zolotovskay@list.ru; Davydkin Igor Leonidovich – MD, PhD, DSc (Medicine), chief hematologist freelance Samara Region Ministry of Health, Professor, Vice-Rector for Science and Innovation, Chair of hospital therapy with a course of outpatient therapy and transfusion, the director of the Institute of Hematology, Transfusion transfusion and intensive care.