

О.С. Калашникова

СЕРЦЕВО-СУДИННИЙ РИЗИК У ПАЦІЄНТІВ З НЕКЛАПАННОЮ ПЕРСИСТУЮЧОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра госпітальної терапії № 2
(зав. – академік НАМН України, д. мед. наук, професор Г.В. Дзяк)
Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"
hospital therapy department N 2
Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: oksankalashnikov@yandex.ru

Ключові слова: фібриляція передсердь, серцево-судинні фактори ризику, тромбоемболічні ускладнення
Key words: atrial fibrillation, cardiovascular risk factors, thromboembolism

Реферат. Серцево-судинний ризик у пацієнтів з неклапанною персистируючою фібриляцією передсердь. Калашникова О.С. В статті представлені результати вивчення характеристик серцево-судинного ризику 133 пацієнтів з персистируючою неклапанною фібриляцією передсердь (ФП) (основна група), котрі були госпіталізовані для проведення планової електричної кардіоверсії та результати порівняння їх серцево-судинного ризику з європейською популяцією пацієнтів з ФП Когорти 1 (6535 пацієнтів) міжнародного реєстра GARFIELD (група порівняння). Серед пацієнтів нашого дослідження старші 65 років було 33,8% обстежених, в європейській популяції реєстра GARFIELD таких пацієнтів було 73,8% ($p < 0,001$). В основній групі відзначається менше число жінок (28,6% проти 44,8%; $p < 0,001$). У учасників нашого дослідження частіше зустрічались такі фактори серцево-судинного ризику як ІМТ ≥ 30 ($31,9 \pm 5,7$ проти $28,5 \pm 5,2$; $p < 0,001$), гіперхолестеринемія (72,9% проти 46,1%; $p < 0,001$), ХБП со СКФ 30-59 мл/мин./1,73м³ (36,8% проти 12,1%; $p < 0,001$), зловживання алкоголем (6,8% проти 1,1%; $p < 0,001$). Більше число пацієнтів з ризиком тромбоемболічних ускладнень (ТЭО) ≥ 2 балли по шкалі CHA2DS2-VASc у пацієнтів реєстра GARFIELD (86,0% проти 68,4%, $p < 0,001$) пояснюється більшим числом пацієнтів старші 75 років (43,5% проти 9,0%, $p < 0,001$) в цій групі. Частота призначення оральних антикоагулянтів пацієнтам високого ризику ТЭО була однаково низкою (около 70%) в двох групах, при цьому у 64,1% пацієнтів в основній групі та у 55,0% пацієнтів в групі порівняння ($p = 0,148$) не був досягнутий терапевтичний рівень гіпокоагуляції. Відзначається однакове число ТЭО в анамнезі в обох групах (11,4% та 15,9%, $p = 0,141$). Таким чином, пацієнти з персистируючою неклапанною ФП в нашому дослідженні характеризуються більш високим серцево-судинним ризиком в більш молодому віці в порівнянні з пацієнтами європейської популяції реєстра GARFIELD. Для ідентифікації пацієнтів «дійсно низкого» ризику ТЭО необхідно подальше вдосконалення шкали CHA2DS2-VASc.

Abstract. Cardio-vascular risk in patients with non-valvular persisting atrial fibrillation. Kalashnykova O.S. Results of cardiovascular risk factors assessment of 133 patients with persisting non-valvular atrial fibrillation (AF) (main group) being admitted for electrical cardioversion performance and comparison of these risk factors with cardiovascular risk profile of 6535 AF patients from Cohort 1 of the international GARFIELD registry (group of comparison) are revealed in the article. Patients in the main group were older than 65 years (33,8%), in European population of GARFIELD registry the majority of patients older than 65 years – 73,8%; $p < 0,001$. There were more women in European population of GARFIELD registry in comparison with our patients (44,8% vs 28,6%; $p < 0,001$). With regard to co-morbidity characteristics, patients in our study had higher BMI ($31,9 \pm 5,7$ vs $28,5 \pm 5,2$; $p < 0,001$), hypercholesterolaemia (72,9% vs 46,1%; $p < 0,001$), moderate renal dysfunction (GFR 30-59 mL/min) (36,8% vs 12,1%; $p < 0,001$) and alcohol abuse (6,8% vs 1,1%). Number of patients with the risk of thromboembolism complications (TEC) ≥ 2 score by CHA2DS2-VASc was higher in European population of GARFIELD registry (86,0% vs 68,4%, $p < 0,001$), that is explained by prevalence of elderly patients in this group. The use of oral anticoagulants for thromboembolism prevention in high risk patients was low in both groups (approximately 70,0%), a large majority of patients in both groups were not treated effectively (64,1% vs. 55%, $p = 0,148$). Prevalence of TEC in case-history was similar in both groups (11,4% vs 15,9%, $p = 0,141$). So in our study patients with persistent non-valvular AF are characterized by higher cardiovascular risk in younger age in comparison with European population of AF patients from GARFIELD registry. For identification of “truly low-risk” patients with TEC, further improvement of risk stratification is required.

Фібриляція передсердь (ФП) асоціюється зі зростанням ризику інсульту у п'ять разів, однак цей ризик не є однорідним, оскільки він значно зростає при наявності інших факторів ризику [10]. Частота інсульту у хворих на ФП пов'язана з наявністю супутніх серцево-судинних захворювань. При ізольованій ФП, під якою розуміють відсутність будь-яких інших клінічних ознак первинного ураження серця, частота виникнення інсульту становить всього 0,5%. Захворювання серця є одним з провідних факторів ризику виникнення інсульту, які мають значний вплив на перебіг і результати гострого порушення мозкового кровообігу [1].

Треба також пам'ятати, що причиною інсульту у пацієнтів з ФП можуть бути не тільки кардіогенні тромбоемболії: до 25-30% ішемічних інсультів при ФП мають атеротромботичну природу, пов'язану з атеросклерозом судин головного мозку або атероматозом дуги аорти [2, 3, 4, 8, 9]. Приблизно половина всіх хворих на ФП мають артеріальну гіпертензію (АГ), значення якої в патогенезі цереброваскулярних захворювань надзвичайно велике, а близько 12% пацієнтів мають атеросклеротичні ураження брахіоцефальних артерій [6]. Епідеміологічними дослідженнями встановлено, що наявність АГ підвищує ризик виникнення кардіоемболічного інсульту при ФП, але, з іншого боку, АГ тісно пов'язана з ризиком ішемічного інсульту атеротромботичної природи [5, 14]. У пацієнтів з інсультом АГ виявляють у 91% осіб з ФП і у 78% хворих із синусовим ритмом [14]. Крім того, зазначена залежність частоти інсульту при ФП від віку зумовлена його зв'язком з багатьма факторами. У хворих похилого віку збільшуються розміри лівого передсердя, знижується скоротливість і швидкість кровотоку у вусці лівого передсердя, частіше реєструється феномен спонтанного контрастування [13, 14]. Також відомо, що вік - фактор ризику атеросклерозу, зокрема і розвитку атером дуги аорти, які можуть бути причиною інсульту незалежно від наявності ФП [11]. Результати дослідження Interstroke у 2010 році, яке охопило 22 країни, засвідчило, що наявність десятих факторів ризику підвищують ризик інсульту на 90%, серед них найбільший вплив має АГ, яка підвищує імовірність інсульту на 35%, ожиріння – на 26,5%, паління – на 19% [12].

Таким чином, при веденні пацієнтів з ФП зусилля мають бути спрямовані на раннє виявлення цієї аритмії, своєчасну оцінку ризику тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ), модифікацію факторів серцево-судинного ризику, нормаліза-

цію геодинаміки з урахуванням зумовлених віком змін серцево-судинної системи та особливих клінічних станів.

При веденні хворих на ФП різного серцево-судинного ризику лікарі орієнтуються на дані досліджень, отримані на чітко визначеній популяції без багатьох факторів ризику та супутніх захворювань, які розповсюджені у реальному житті, та які призводять до особливостей гемодинаміки й терапевтичної відповіді.

Фактори ризику ТЕУ при ФП також потребують підтвердження у реальному житті. Вони обмежені тими, які були документовані у клінічних дослідженнях, у той час як багато інших потенційних факторів ризику, які були критеріями виключення, залишилися без систематичної документації [7].

Тож надзвичайно актуальною є проблема вивчення факторів серцево-судинного ризику та їх модифікації у пацієнтів з ФП.

Метою нашого дослідження було вивчити фактори ризику серцево-судинних подій у пацієнтів з персистуючою неклапанною ФП, яким планується проведення електричної кардіоверсії (ЕКВ), та порівняти їх з профілем серцево-судинного ризику європейської популяції пацієнтів з ФП, яка увійшла до Когорти 1 реєстру GARFIELD.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження були включені 133 пацієнти з персистуючою неклапанною ФП, які були госпіталізовані у кардіологічне відділення КЗ «ДОКЦКК Дніпропетровської обласної ради» для проведення планової електричної кардіоверсії (ЕКВ). Серед обстежених переважали чоловіки – 95 (71,4%) хворих. Середній вік пацієнтів був ($M \pm m$) $60,3 \pm 0,8$ ($SD = 10,0$) року. Середня тривалість останнього епізоду ФП ($M \pm m$) – $6,5 \pm 0,6$ ($SD = 6,7$) місяця. Більшість пацієнтів мали рецидивуючий і доволі тривалий перебіг ФП: до року – 47 (35,3%) пацієнтів, до п'яти років – 61 (45,9%), понад п'ять років – 25 (18,8%) пацієнтів. Тахісistolічна форма ФП діагностована у 72 (54,1%) хворих, у решти була нормосistolічна форма ФП. На АГ страждали 115 хворих (86,5%), серед них АГ першого ступеня була діагностована у 12 (10,4%) пацієнтів, другого ступеня – у 51 (44,4%) та третього ступеня – у 52 (45,2%) пацієнтів. За даними трансторакальної ехокардіографії (ТТЕхо-КГ) гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) спостерігалась у 96 (83,5%) пацієнтів з АГ. При включенні у дослідження систолічний артеріальний тиск (АТ) менше ніж 139 мм.рт.ст був у 47 (35,3%) пацієнтів нашого дослідження, його підвищення у ме-

жах 1 ступеня АГ спостерігалось у 86 осіб, що становить 64,7%. Нормальний діастолічний АТ був у 50 (37,6%) пацієнтів при включенні у дослідження, діастолічний АТ у межах 90-99 мм.рт.ст був у 83 (62,4%) обстежених. ІХС: стабільну стенокардію напруги було діагностовано у 24 (18,0%) пацієнтів, серед них у 22 (91,7%) ІІ ФК, у решти – ІІІ ФК. Інфаркт міокарда в анамнезі перенесли - 18 (13,5%) осіб, з них 6 (33,3%) пацієнтам було проведено ревазуляризацію. КМП діагностована у 4 (3,0%) обстежених. Привертає увагу велика кількість пацієнтів – 42 (31,6%) з надлишком маси тіла та ожирінням – 80 (60,2%). 41 (30,8%) пацієнт чоловічої статі відзначав паління, а 9 (6,8%) зловживали алкоголем. Обтяжений сімейний анамнез щодо ФП був у 7 (5,3%) обстежених. Вираженість симптомів аритмії за шкалою EHRA відповідала ІІ ФК у 81 (60,9%) хворого, ІІІ ФК – у 34 (39,1%) осіб. Треба зазначити, що 15 пацієнтів, які віднесені до ІІ ФК за шкалою EHRA, суб'єктивно не відчували порушень ритму, перебіг епізодів ФП був малосимптомним, єдиним симптомом, пов'язаним з ФП, було незначне посилення задишки та зниження толерантності до фізичних навантажень, початок та кінець епізоду аритмії вони не могли чітко описати, тому за початок епізоду аритмії у таких хворих приймалась середина відповідного тижня. Серцева недостатність (СН) зі збереженою систолічною функцією ЛШ діагностована у 106 (79,7%), пацієнтів, помірне зменшення фракції викиду (ФВ) ЛШ спостерігалось у 13 (9,8%) пацієнтів, а систолічна дисфункція ЛШ – у 14 (10,5%). За класифікацією NYHA І ФК СН був у 7 (5,3%) хворих, ІІ ФК – у 95 (71,4%) та ІІІ ФК – у 31 (23,3%) пацієнтів. В анамнезі відновлення ритму методом ЕКВ один раз відзначали 17 (12,8%) пацієнтів, два та більше разів – 14 (10,5%) пацієнтів. Лікування пацієнтів з ФП методом катетерної абляції один раз проводили 7 (5,3%) пацієнтам, двічі – 1 (0,7%) пацієнту. Штучний водій ритму (ШВР) був імплантований 6 (4,5%) пацієнтам. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) понад 90 мл/хв/1,73м³ була лише у 9 (6,8%) пацієнтів, у переважній більшості пацієнтів – 74 (55,6%) спостерігалось помірне її зниження у межах 60-90 мл/хв/1,73м³, у 50 (37,6%) пацієнтів нашого дослідження спостерігалось зниження ШКФ до 30-59 мл/хв/1,73м³. Середній рівень загального холестерину дорівнював (M ± m) 5,14 ± 0,1 ммоль/л (SD = 1,1).

Серед клінічних факторів ризику ТЕУ у наших пацієнтів були такі: більшість хворих страждали на АГ 115 (86,5%), жінок у досліджен-

ня було включено 38 (28,6%). У віці 65-74 роки було 33 (24,8%) обстежених Судинна патологія спостерігалась у 32 (24,1%) пацієнтів, СН – у 27 (20,3%) обстежених. ТЕУ в анамнезі перенесли 15 (11,3%) пацієнтів, серед яких у 11 (73,3%) був інсульт, у 1 (6,7%) – транзиторна ішемічна атака, а у 3 (20,0%) була тромбоемболія легеневої артерії. На цукровий діабет (ЦД) страждали 15 осіб (11,3%). У віці понад 75 років були 12 пацієнтів (9,0%). При стратифікації ризику за шкалою CHA2DS2-VASc ризик ≥ 2 балів був у 91 (68,4%) пацієнта, серед яких більшість отримали 2 бали – 42 (46,2%) пацієнти, 3 бали нараховано 24 (26,4%) пацієнтам, 4 бали – 13 (14,3%), 5 балів – 3 (3,3%), 6 балів – 6 (6,5%) та 7 балів – 3 (3,3%) пацієнтам. Помірний ризик ТЕУ був у 32 пацієнтів, що становить 24,1%. Без факторів ризику ТЕУ за шкалою CHA2DS2-VASc було 10 (7,5%) осіб. За шкалою геморагічних ускладнень HAS-BLED 0 балів було у 63 (47,4%) пацієнтів, 1 бал – у 52 (39,1%) обстежених, 2 бали – у 18 (13,5%) осіб.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До основної групи були включені 133 пацієнти з персистоючою неклапанною ФП, яким планувалось проведення ЕКВ. Для порівняння частоти серцево-судинних факторів ризику у пацієнтів нашого дослідження з пацієнтами європейської популяції, які страждають на ФП, було обрано Когорту 1 міжнародного реєстру GARFIELD. До неї увійшли з 2009 по 2011 рік 10537 пацієнтів, серед них у Європі було включено 6535 пацієнтів із діагностованою протягом останніх 6 тижнів перед включенням неклапанною ФП та наявністю факторів ризику ішемічного інсульту (група порівняння). Треба зазначити, що в Україні перший пацієнт увійшов до Когорти 2 цього реєстру 30.06.2012, а за даними на грудень 2012 року кількість пацієнтів становила 352, набір пацієнтів буде тривати протягом 2013 року.

Пацієнти з персистоючою неклапанною ФП у нашому дослідженні характеризуються значною поширеністю факторів ризику серцево-судинних подій. Привертає увагу молодший вік пацієнтів основної групи – лише 33,8% хворих були старше 65 років, на відміну від європейської популяції реєстру GARFIELD, де таких пацієнтів було 73,8% (p<0,001) (табл.). Достовірно менша кількість жінок, які страждають на ФП, в основній групі (28,6% проти 44,8%; p<0,001) може вказувати на малосимптомний перебіг ФП порівняно з чоловіками та потребувати ретельнішого обстеження пацієнтів жіночої статі. Серед учасників нашого дослідження спостерігали

більшу кількість пацієнтів з ожирінням ($31,9 \pm 5,7$ проти $28,5 \pm 5,2$; $p < 0,001$), гіперхолестеринемією (72,9% проти 46,1%; $p < 0,001$), зниженням ШКФ менше ніж 60 мл/хв./1,73м³ (36,8% проти 12,1%; $p < 0,001$), надмірним споживанням алкоголю (6,8% проти 1,1%, $p < 0,001$) та обтяженим анамнезом серцево-судинних захворювань (31,6% проти 20,9%; $p < 0,05$). У європейській популяції пацієнти частіше страждали на ЦД (22,2% проти 11,3%; $p < 0,05$). Більша кількість балів за шкалою CHA2DS2-VASc та більша кількість пацієнтів з ризиком TEU ≥ 2 балів у пацієнтів реєстру GARFIELD ($3,2 \pm 1,5$ бала проти $2,3 \pm 1,6$ бала, $p < 0,001$ та 86,0% проти 68,4%; $p < 0,001$ відповідно) може бути пояснена тим, що майже половина з них були у віці понад 75 років (43,5% проти 9,0%; $p < 0,001$). Частота призначення оральних антикоагулянтів (ОАК) пацієнтам високого ризику була однаково низькою у двох групах та становила приблизно 70% ($p = 0,566$). Крім того, треба зазначити, що на момент включення у наше дослідження 64 з 91 пацієнта (70,3%) високого ризику приймали варфарин, серед них у 41 (64,1%) не було досягнуто терапевтичного рівня гіпокоагуляції, що свідчить про неефективність такої терапії у переважній більшості пацієнтів. Інформованість лікарів щодо ризику TEU при ФП та їх профілактиці

зросла, однак ефективність цієї терапії залишається дуже низькою через проблему адекватного контролю у багатьох клініках, пов'язану з підвищенням навантаження на лікаря загальної практики та відсутністю можливості лабораторного визначення рівня гіпокоагуляції.

Привертає увагу майже однакова кількість TEU в анамнезі в обох групах (11,3% в основній та 15,9% у групі порівняння; $p = 0,141$) при меншому ризику TEU за шкалою CHA2DS2-VASc у пацієнтів основної групи, які були молодше за віком порівняно з пацієнтами європейської популяції. Це може бути свідченням ролі інших факторів ризику TEU, які не входять до шкали CHA2DS2-VASc, але спостерігались у наших пацієнтів.

Отже, пацієнти з персистуючою неклапанною ФП у нашому дослідженні, яким планувалось проведення ЕКВ, відрізняються від європейської популяції наявністю багатьох модифікованих та немодифікованих факторів серцево-судинного ризику та ФП у молодшому віці, що може свідчити про необхідність проведення обов'язкового скринінгу ФП у пацієнтів молодше 65 років орієнтуючись не на вік, як зазначено в рекомендаціях, а на ступінь серцево-судинного ризику, що забезпечить раннє виявлення ФП та попередження її ускладнень.

Порівняння частоти факторів серцево-судинного ризику у пацієнтів з неклапанною ФП за даними різних досліджень (абс., %)

Фактор ризику	Основна група n=133	Група порівняння n=6535	p
Вік ≥ 65 років	45 (33,8)	4822 (73,8)	<0,001
Вік ≥ 75 років	12 (9,0)	2842 (43,5)	<0,001
Жіноча стать	38 (28,6)	2927 (44,8)	<0,001
Паління	41 (30,8)	2248 (34,4)	0,390
Надмірне споживання алкоголю	9 (6,8)	72 (1,1)	<0,001
Обтяжений сімейний анамнез	42 (31,6)	1365 (20,9)	0,003
АГ	115 (86,5)	5306 (81,2)	0,123
ІХС	33 (24,8)	1265 (19,4)	0,116
ІМТ (М \pm s)	31,9 (5,7)	28,5 (5,2)	<0,001
ЦД	15 (11,3)	1450 (22,2)	0,003
Гіперхолестеринемія	97 (72,9)	3012 (46,1)	<0,001
СН (ФВ ЛШ $\leq 40\%$)	12 (9,0)	614 (9,4)	0,884
ШКФ 30-59 мл/хв./м ³	49 (36,8)	790 (12,1)	<0,001
Інсульт / ТІА в анамнезі	12 (9,0)	928 (14,2)	0,089
Інші TEU	3 (2,3)	117 (1,8)	0,689
CHA2DS2-VASc ≥ 2 , (М \pm s), бал	2,3 \pm 1,6	3,2 \pm 1,5	<0,001
CHA2DS2-VASc ≥ 2	91 (68,4)	5620 (86)	<0,001
Призначення ОАК пацієнтам високого ризику TEU	64 (70,3)	3793 (67,5)	0,566

ВИСНОВКИ

1. Пацієнти нашого дослідження з персистою неклапанною ФП, яким планувалось проведення ЕКВ, характеризуються більшим серцево-судинним ризиком у молодшому віці порівняно з європейською популяцією пацієнтів з ФП Когорти 1 реєстру GARFIELD.

2. Скринінгове виявлення ФП має проводитись орієнтуючись не тільки на вік понад 65

років, а також на рівень серцево-судинного ризику у пацієнтів молодшого віку.

3. Стратифікація ризику ТЕУ у пацієнтів з ФП потребує подальшого вдосконалення та пошуку нових факторів ризику для ідентифікації пацієнтів дійсно низького ризику.

4. Антикоагулянтна терапія при ФП залишається незадовільною через відсутність можливості її належного контролю.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дзяк Г.В. Мерцательная аритмия: современное состояние проблемы / Г.В. Дзяк, С.Л. Локшин // Междунар. мед. журнал. – 1997. - №3. – С. 6-9.

2. Панченко Е.П. Профилактика кардиоэмболического инсульта у больных мерцательной аритмией / Е.П. Панченко // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 64-69.

3. Шевелев В.И. Чреспищеводное исследование грудного отдела аорты у пациентов пожилого возраста с неклапанной фибрилляцией предсердий / В.И. Шевелев, С.Г. Канорский, А.В. Поморцев // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. - №1. – С. 61-64.

4. Atrial fibrillation, Stroke, and acute Antithrombotic Therapy. Analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials / R.G. Hart, L.A. Pearce, R. McBride [et al.] // Stroke. – 1999. – Vol. 30. – P. 1223-1229.

5. Cardioembolic vs. Noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation studies / R.G. Hart, L.A. Pearce, V.T. Miller [et al.] // Cardiovasc. Dis. – 2000. – Vol. 10. – P. 39-43.

6. Carotid stenosis in patients with atrial fibrillation. Prevalence, risk factors and relationship to stroke in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study / M.C. Kanter, C.H. Tegeler, L.A. Pearce [et al.] // Arch. Intern. Med. – 1994. – Vol. 154. – P. 1372-1377.

7. Goto S. Cardiovascular risk factors in patients at high risk of atherothrombosis: what can be learned from

registries? / S. Goto // Thromb. Haemost. – 2008. – Vol. 100. – P. 611-613.

8. Hart R. Atrial fibrillation and Stroke. Concepts and controversies / R. Hart, J.L. Halperin // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 803-808.

9. Hart R.G. Atrial fibrillation and stroke prevention / R.G. Hart // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 1015-1016.

10. Lip G.Y. Atrial fibrillation and stroke prevention / G.Y. Lip, H.S. Lim // Lancet Neurol. – 2007. – Vol. 6. – P. 981-993.

11. Primary prevention of Ischaemic Stroke. A statement for Healthcare Professionals from the stroke council of the American Heart Association / L.B. Goldstein, C.R. Adams, K. Becker [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 163-182.

12. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study / M.J. O'Donnell, D. Xavier, L. Liu [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 112-123.

13. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with non-valvular atrial fibrillation: The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography // Ann. Intern. Med. – 1998. – Vol. 128. – P. 639-647.

14. Wolf P.A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study / P.A. Wolf, R.D. Abbott, W.B. Kannel // Stroke. – 1991. – Vol. 22. – P. 983-988.

REFERENCES

1. Dzyak GV, Lokshin SL. Mertsatelnaya aritmiya: sovremennoe sostoyanie problemyi. Mezhdunar med zhurnal. 1997;3:6-9.

2. Panchenko EP. Profilaktika kardioembolicheskogo insulta u bolnyih mertsatelnoy aritmiey. Kardiovaskulyar terapiya i profilaktika. 2003;2(3):64-69.

3. Shevelev VI, Kanorskiy SG, Pomortsev AV. Chrespischevodnoe issledovanie grudnogo otdela aortyi u patsientov pozhilogo vozrasta s neklapannoy fibrillyatsiey predserdiy. Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika. 2010;1:61-64.

4. Hart RG, Pearce LA, McBride R. Atrial fibrillation, Stroke, and acute Antithrombotic Therapy Ana-

lysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. Stroke. 1999;30:1223-9.

5. Hart RG, Pearce LA, Miller VT. Cardioembolic vs Noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation studies. Cardiovasc Dis. 2000;10:39-43.

6. Kanter MC, Tegeler CH, Pearce LA. Carotid stenosis in patients with atrial fibrillation. Prevalence, risk factors and relationship to stroke in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Arch Intern Med. 1994;154:1372-7.

7. Goto S. Cardiovascular risk factors in patients at high risk of atherothrombosis: what can be learned from registries? *Thromb Haemost.* 2008;100:611-3.

8. Hart R, Halperin JL. Atrial fibrillation and Stroke. Concepts and controversies. *Stroke.* 2001;32:803-8.

9. Hart RG. Atrial fibrillation and stroke prevention. *N Engl J Med.* 2003;349:1015-6.

10. Lip GY, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2007;6:981-93.

11. Goldstein LB, Adams CR, Becker K. Primary prevention of Ischaemic Stroke. A statement for Healthcare Professionals from the stroke council of the American Heart Association. *Circulation.* 2001;103:163-82.

12. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376:112-23.

13. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with non-valvular atrial fibrillation: The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. *Ann Intern Med.* 1998;128:639-47.

14. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22:983-8.

