

УДК 616.12-008.313:616.12-008.46-036.12

Бородашкина С.Ю., Протасов К.В.

**ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: НА СТЫКЕ ДВУХ ЭПИДЕМИЙ XXI ВЕКА**

*Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100*

**Резюме.** Фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) являются взаимоотягощающими заболеваниями, которые ассоциируются с высокой частотой сердечно-сосудистых событий и смертностью пациентов. Распространенность ФП и ХСН существенно увеличилась в последнее десятилетие. Общие факторы риска и патофизиологические механизмы объясняют частое сочетание ХСН и ФП. Лечение ФП при наличии ХСН имеет свою специфику и представляет определенные трудности для практических врачей. Представленный обзор литературы посвящен эпидемиологическим аспектам, патогенетическим взаимосвязям и особенностям лечения ФП в сочетании с ХСН.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, антиаритмические лекарственные средства, новые оральные антикоагулянты, катетерная абляция.

Borodashkina S.Y., Protasov K.V.

**ATRIAL FIBRILLATION AND CHRONIC HEART FAILURE: AT THE JUNCTION OF TWO EPIDEMICS OF THE 21ST CENTURY**

*Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 664079, Irkutsk, Yubileyny, 100*

**Abstract.** Atrial fibrillation (AF) and chronic heart failure (CHF) are mutually mitigating diseases that are associated with the high incidence of cardiovascular events and mortality. The prevalence of AF and CHF has increased significantly in the last decade. Common risk factors and pathophysiological mechanisms explain the frequent combination of CHF and AF. Treatment of AF in the presence of CHF has its own specificity and presents certain difficulties for practical doctors. The presented review of literature focuses on epidemiological aspects, pathogenetic relationships and peculiarities of treatment of AF in combination with CHF.

**Keywords:** atrial fibrillation, chronic heart failure, antiarrhythmic drugs, new oral anticoagulants, catheter ablation.

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым частым и одним из наиболее клинически значимых нарушений ритма сердца [1]. Более 33 млн. человек в мире имеют ФП. Ежегодно ФП развивается более чем у 5 млн. человек и по прогнозам к 2050 г. количество больных увеличится более чем в два раза [2].

Частота встречаемости ФП составляет около 3% у взрослых в возрасте старше 20 лет. Большая распространенность отмечается у пожилых людей и при наличии ассоциированных состояний, таких как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП), структурные аномалии сердца, ожирение [2]. Результаты Фрамингемского исследования свидетельствуют о том, что риск развития ФП у лиц старше 40 лет составляет 26 % для мужчин и 23% для женщин [3].

Развитие ФП не только ухудшает качество жизни, но и влияет на прогноз пациента. Смертность в течение 10 лет среди пациентов с ФП составляет 61% для мужчин и 58% для женщин. В то же время смертность у пациентов без ФП – 30% у мужчин и 21 % у женщин [4]. Фибрилляция предсердий независимо ассоциируется с двукратным увеличением риска смерти от всех причин у женщин и 1,5-кратным увеличением у мужчин [4].

Фибрилляция предсердий является угрожающим состоянием по развитию тромбоэмболических осложнений (ТЭО), в первую очередь кардиоэмболического инсульта, риск которого возрастает пятикратно [5]. По литературным данным, у 20-30 % пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) выявляется ФП в анамнезе [5].

Когнитивная дисфункция у пациентов с ФП, независимо от наличия инсульта, возникает в два раза чаще, чем у пациентов без ФП. Частота развития деменции в первые пять лет после диагностики ФП составляет 10,5% [6].

До 40 % случаев госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца составляет ФП. Повторная госпитализация у 65,8% пациентов с постоянной и 67,2% с впервые выявленной ФП происходит в первые 6 месяцев. С впервые выявленной ФП возвращаются в стационар 22,7% пациентов в первый месяц после выписки [2].

В настоящее время ФП и ХСН можно отнести к нарастающим неинфекционным эпидемиям. Хроническая сердечная недостаточность и ФП часто сочетаются друг с другом, оказывая аддитивное отрицательное воздействие на прогноз пациента. Фибрилляция предсердий является фактором как первично провоцирующим, так и усугубляющим течение ХСН.

В регистре EURObservational Research Programme: HF Long Term Registry наличие ФП было зарегистрировано у 44% пациентов с острой сердечной недостаточностью и у 37,6 % пациентов с ХСН [7].

По данным крупных рандомизированных исследований по ХСН известно, что распространенность ФП увеличивается по мере утяжеления функционального класса (ФК) ХСН. Среди больных с I–II ФК распространенность ФП составляет около 10%, среди пациентов с IV ФК - около 50% [8]. С другой стороны, в исследованиях по ФП частота встречаемости ХСН составляет от 21 до 68%. В Фрамингемском исследовании у 1500 пациентов было отмечено наличие ХСН, ФП или ХСН в сочетании с ФП. Среди пациентов, имеющих и ХСН и ФП, у 38% первоначально развилась ФП, у 41% первичным было развитие ХСН и у 21% больных оба состояния были диагностированы одновременно. Частота развития ХСН после выявления ФП составила 3,3% в год, а частота развития ФП у больных ХСН – 5,4% в год. Возникновение ФП у мужчин ассоциировалось с развитием ХСН в 20,6% случаев против 3,2% случаев без ФП. Для женщин эти цифры составили 26% и 2,9%, соответственно. У пациентов с ФП последующее развитие ХСН было связано с повышенной смертностью (мужчины: ОШ 2,7, 95% ДИ 1,9-3,7; женщины: ОШ 3,1, 95% ДИ 2,2-4,2) [3]. В регистре EORP–AF одногодичная смертность больных с ХСН и ФП была достоверно выше, чем у больных без ХСН (10,7% против 3,0%;  $p < 0,0001$ ) [9]. С другой стороны, возникновение ФП у пациентов с ХСН также было связано с повышенной смертностью. У мужчин относительный риск увеличился в 1,6 раза, у женщин – в 2,7 раза [9].

У больных ФП наличие ХСН значительно увеличивает риск ТЭО. Фибрилляция предсердий регистрируется у половины пациентов с ХСН и инсультом. У таких больных 82% случаев инсульта являются кардиоэмболическими [2]. По сравнению с синусовым ритмом, ФП пятикратно увеличивает риск ТЭО и ИИ. В дальнейшем отмечается увеличение риска до 40% при наличии ХСН. В свою очередь, ХСН увеличивает риск инсульта в 17 раз в течение первого месяца после установления диагноза. Возникновение же ФП повышает риск в 23 раза. У трети пациентов с ХСН отмечается бессимптомная ФП, которая остается общей причиной инсульта и ухудшения симптомов ХСН. Накапливающиеся данные свидетельствуют, что риск инсульта у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ такой же, как и у пациентов со сниженной ФВ или даже более высокий [10].

**Патогенетические взаимосвязи фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности.** Хроническая сердечная недостаточность и ФП имеют общие факторы риска (ФР), такие как пожилой возраст, курение, ожирение, апноэ во сне, СД, АГ, клапанные пороки и ИБС [2]. Отчасти этим можно объяснить высокую распространенность ХСН в сочетании с ФП.

В настоящее время полностью не изучена патогенетическая взаимосвязь между ФП и ХСН. В не зависимости от того, какое состояние развилось первым, появление второго при-

водит к значительному ухудшению прогноза. Развитие одного заболевания порождает формирование другого. Так при ФП вследствие снижения систолы предсердий, нерегулярного ритма желудочков и уменьшения времени диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ) снижается ФВ, что приводит к развитию ХСН [11]. В свою очередь, ХСН приводит к развитию ФП вследствие увеличения давления наполнения ЛЖ и постнагрузки, что приводит к дилатации и фиброзу предсердий и возникновению их электрической нестабильности [11].

Патофизиологический цикл при ФП и ХСН может быть обусловлен:

- увеличением объема и давления в предсердиях (механическое напряжение, нарушение проведения);
- ремоделированием и фиброзом предсердий (удлинение предсердной рефрактерности и времени восстановления функции синусового узла, увеличение гетерогенности проведения, зоны рубцов);
- воспалительным и окислительным стрессом (фиброз, перегрузка кальцием, триггерная активность, предсердная тахикардия);
- изменением трансмембранного ионного потока (задержка постдеполяризации, предсердная тахикардия);
- нейрогормональными изменениями (ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), симпатическая нервная система) [11].

В патогенезе ХСН и ФП важную роль приобретают нейрогормональный дисбаланс и активация РААС, приводящие при ХСН к нарастанию давления наполнения и постнагрузки. Это приводит к нарастанию растяжения левого предсердия, фиброзу и нарушению проведения, что облегчает возникновение и поддержание ФП [12]. Также РААС вносит прямой вклад в проаритмическое ремоделирование. Ангиотензин II вызывает фиброз предсердий и анизотропное проведение [12]. Кроме того, у пациентов с ХСН имеет место перегрузка кальцием, которая может привести к постдеполяризациям и ФП [11].

Таким образом, при ФП имеет место нарушение предсердной проводимости, потеря атриовентрикулярной синхронизации, высокая частота и нерегулярность желудочковых сокращений, дисфункция ЛЖ вследствие тахикардии. Все эти изменения могут приводить к развитию ХСН. С другой стороны, при ХСН отмечается перегрузка объемом и давлением камер сердца, интерстициальный фиброз, нейрогормональный дисбаланс, что способствует развитию ФП.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что существуют, во-первых, реципрокное соотношение между ХСН и ФП, во-вторых, различные механизмы, способствующие развитию как ФП, так и ХСН, в-третьих, тесная взаимосвязь электрофизиологического, структурного и сократительного ремоделирования между ХСН и ФП.

**Лечение ФП у больных с сопутствующей ХСН.** Согласно современным отечественным и зарубежным рекомендациям по ведению пациентов с ФП и ХСН, основные направления лечения заключаются в оценке риска ТЭО и антикоагулянтной терапии, контроле частоты сердечных сокращений (ЧСС), оценке необходимости кардиоверсии и поддержания синусового ритма [14, 15]. Оптимальная ЧСС в покое у пациентов с ФП и ХСН не определена и находится в пределах от 60–100 уд/мин [16]. Для определения риска развития ТЭО и показаний к применению антикоагулянтов используется шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. При ФП и двух баллах по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у мужчин и трех баллов у женщин всем больным ХСН показано применение антикоагулянтной терапии для предотвращения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска повторных госпитализаций (I A) [14].

В настоящее время могут быть использованы три типа пероральных антикоагулянтов:

- антагонист витамина К (варфарин);
- прямой ингибитор тромбина (дабигатран);
- селективные блокаторы Ха фактора (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан).

Риск ТЭО и выживаемость больных ХСН и ФП напрямую зависят от правильности и длительности антикоагулянтной терапии. При достижении времени контроля международ-

ного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0–3,0 более 75% времени можно вдвое снизить риск кровотечений [13].

Пациентам с ХСН и ФП, которым показана антикоагулянтная терапия, предпочтение следует отдать назначению новых оральных антикоагулянтов (НОАК), в связи с большим снижением риска смерти и ТЭО, а также низким риском кровотечений (I A) [14, 15].

Пациенты с ХСН и ФП, получающие варфарин, могут быть переведены на НОАК, если МНО плохо контролируется, при отсутствии противопоказаний к НОАК и хорошей приверженности к лечению (II b A) [14, 15].

Согласно современным рекомендациям, у пациентов ХСН в сочетании с ФП препаратами первой линии для контроля ЧСС являются бета-адреноблокаторы (БАБ), несмотря на отсутствие влияния на прогноз больных [14]. К настоящему времени имеются данные двух мета-анализов по лечению БАБ у пациентов с ХСН и ФП. По данным мета-анализа M. Rienstras соавт. (2013 г.), терапия БАБ не снижала смертность (ОШ 0,86, 95% ДИ 0,66–1,13;  $p=0,28$ ) у пациентов с ФП и ХСН ( $n=8\ 680$ ), в то время как применение БАБ в группе пациентов с синусовым ритмом приводило к достоверному снижению смертности (ОШ 0,63, 95% ДИ 0,54–0,73;  $p<0,0001$ ) [17]. Подобные результаты были получены в метаанализе D. Kotecha с соавт. ( $n=18\ 254$ ). Терапия БАБ достоверно снижала смертность пациентов с синусовым ритмом (ОШ 0,73, 95% ДИ 0,67–0,80;  $p<0,001$ ), в отличие от пациентов с ФП и ХСН (ОШ 0,97, 95% ДИ 0,83–1,14;  $p=0,73$ ) [18].

Препаратом второй линии при недостаточном контроле ЧСС на фоне приема БАБ является дигоксин. Рандомизированных исследований по изучению дигоксина у больных ХСН в сочетании с ФП в настоящее время нет. Имеются данные двух субанализов исследования AFFIRM с противоположными результатами. В одном из субанализов применение дигоксина увеличивало смертность на 41% [19]. Подобный результат вероятнее всего обусловлен тем, что дигоксин чаще назначался более тяжелым пациентам. Таким образом, увеличение смертности связано не с применением дигоксина, а неблагоприятным прогнозом пациентов [20].

В настоящее время с целью поддержания синусового ритма применяются антиаритмики III класса, из которых наиболее эффективным является амиодарон. На фоне приема амиодарона отмечается около 69% успешного удержания восстановленного синусового ритма. В исследовании AFFIRM было установлено, что амиодарон статистически значимо более эффективен в поддержании синусового ритма, чем соталол и антиаритмики I класса [21]. При лечении больных ХСН с ФП, в отличие от соталола амиодарон с меньшей вероятностью способен провоцировать жизнеугрожающие желудочковые аритмии [15]. При дополнительном анализе данных исследования CHF STAT оценивалось влияние амиодарона на заболеваемость и смертность у пациентов с ФП и ХСН [22]. Пациенты с дилатационной кардиомиопатией были рандомизированы в две группы, одна из которых принимала амиодарон, а другая – плацебо. У пациентов с исходной ФП применение амиодарона сопровождалось более частым восстановлением синусового ритма. В случае, если ФП сохранялась, то отмечалось достоверное снижение ЧСС. В отличие от результатов исследования AFFIRM, у пациентов с восстановленным синусовым ритмом на фоне приема амиодарона отмечалось улучшение выживаемости. При приеме амиодарона случаев возникновения ФП было значительно меньше у пациентов с исходным синусовым ритмом [22].

Установлено, что применение амиодарона не сопровождается ухудшением течения ХСН. Кроме того, за счет вазодилатации использование амиодарона может приводить к улучшению функционального состояния сердца. Амиодарон рекомендуется для профилактики рецидивирующей симптоматической ФП у пациентов с ХСН со сниженной ФВ (IV) [15].

В связи с повышением риска преждевременной смерти, антиаритмики I класса не рекомендуются у больных с систолической дисфункцией ЛЖ (IIA) [14]. Пропафенон и соталол противопоказаны при ХСН со сниженной ФВ [15].

У пациентов с симптомной пароксизмальной, персистирующей и возможно длительно персистирующей ФП после неуспешной или субъективно плохо переносимой терапии антиаритмиками в качестве терапии второй линии применяется катетерная абляция, являющаяся

эффективным методом лечения в отношении восстановления и поддержания сердечного ритма [15].

В рандомизированном исследовании CASTLE-AF сравнивалась терапия с помощью катетерной абляции со стандартной схемой лечения пациентов с ХСН II-IV ФК, ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором с пароксизмальной или персистирующей ФП, у которых антиаритмические препараты оказались неэффективны, либо их применение сопровождалось побочными эффектами, либо пациенты отказывались от приема антиаритмиков [23]. Пациентам основной группы ( $n=179$ ), получающим стандартную медикаментозную терапию, выполнялась катетерная абляция. Контрольную группу составили 184 пациента. Первичная конечная точка включала в себя смерть от любых причин и госпитализацию в связи с прогрессированием ХСН.

Медиана длительности наблюдения составила 37,8 месяцев. В группе катетерной абляции частота первичной конечной точки составила 28,5%, в контрольной группе – 44,6% (ОШ 0,62, 95% ДИ 0,43-0,87;  $p=0,007$ ). Смертность в основной группе оказалась значительно меньше и составила 13,4% против 25% в группе контроля (ОШ 0,53, 95% ДИ 0,32-0,86;  $p=0,01$ ). Кроме того, в основной группе достоверно ниже отмечалась сердечно-сосудистая смертность (11,2% против 22,3%, ОШ 0,49, 95% ДИ 0,29-0,84;  $p=0,009$ ). Частота госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН составила 20,7% в группе катетерной абляции против 35,9% в контрольной группе (ОШ 0,59, 95% ДИ 0,37-0,83,  $p=0,004$ ) [23].

Таким образом, среди пациентов с ХСН катетерная абляция значительно снижает смертность, частоту госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, повышает ФВ ЛЖ, повышает толерантность к физической нагрузке при выполнении теста с 6-минутной ходьбой и улучшает качество жизни пациентов по сравнению с группой медикаментозной терапии.

Однако многоцентровое открытое исследование SABANA (2017 г.) показало, что абляция при ФП не превосходит медикаментозную терапию по первичным сердечно-сосудистым исходам, частоте внезапной смерти, инсульта, серьезных кровотечений на протяжении 5 лет среди пациентов с недавно возникшей или нелеченной ФП [24]. Всего в данное исследование было включено 2204 пациента с ФП, рандомизированных в группу катетерной абляции или медикаментозной терапии. Следует отметить, что в группе инвазивного лечения абляция была выполнена в 90,8% случаев, а 27,5% пациентов группы лекарственной терапии в дальнейшем была выполнена абляция. Медиана возраста составила 68 лет, 37,2% пациентов были женщинами, 42,9% страдали пароксизмальной формой ФП, 57,1% - персистирующей. Включенные в исследование пациенты в 80,6% случаев имели АГ, 25,5% - СД, 19,2% - ИБС, 10,0% - инсульт или транзиторную ишемическую атаку в анамнезе, 15,3% - ХСН. Медиана длительности наблюдения составила 48,5 месяцев. Частота первичной конечной точки, включающей в себя смерть, инвалидизирующий инсульт, серьезное кровотечение и остановку сердца, между группами достоверно не отличалась и составила 8,0% в группе абляции и 9,2% в группе медикаментозного лечения (ОШ 0,86, 95% ДИ 0,65-1,15;  $p=0,30$ ). Среди вторичных конечных точек отмечалась незначительная разница в риске наступления смерти или госпитализации из-за сердечно-сосудистых причин (51,7% против 58,1%, ОШ 0,83, 95% ДИ 0,74-0,93,  $p=0,001$ ). При этом по смертности от всех причин различий не было (5,2% против 6,1%, ОШ 0,85, 95% ДИ 0,60-1,21;  $p=0,38$ ). Преимуществом инвазивной тактики лечения ФП стала меньшая частота возобновления аритмии (49,9% против 69,5%, ОШ 0,52, 95% ДИ 0,45-0,60;  $p < 0,001$ ) [24].

**Заключение.** Несмотря на значимый прогресс в лечении и профилактике осложнений, ФП остается одной из основных причин инсульта, ХСН, внезапной смерти и сердечно-сосудистой заболеваемости в мире. Популяция лиц с одновременным наличием ФП и ХСН постоянно увеличивается, поскольку эти состояния имеют общие факторы риска, каждое из них обладает предрасположенностью провоцировать и утяжелять течение друг друга.

Целью лечения для всех пациентов с ФП и ХСН, независимо от уровня ФВ ЛЖ, является предотвращение неблагоприятных исходов и поддержание хорошего качества жизни. Пациентам с ХСН и ФП следует предпочесть назначение НОАК перед варфарином. Из меди-

каментозных средств поддержания синусового ритма наиболее эффективным представляется амиодарон. У пациентов ФП в сочетании с ХСН катетерная абляция достоверно улучшает прогноз по сравнению с медикаментозной терапией, в отличие от пациентов с ФП без ХСН.

### Литература:

1. O'Neal W.T., Efirid J.T., Judd S.E. et al. Impact of Awareness and Patterns of Nonhospitalized Atrial Fibrillation on the Risk of Mortality: The Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Clin. Cardiol.* 2016. 39 (2). 103-110.
2. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., Singh D., Rienstra M., Benjamin E.J. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation.* 2014. 129 (8). 837-47.
3. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., Larson M.G., Levy D., Vasan R.S. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004. 110 (9). 1042-1046.
4. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B., Silbershatz H., Kannel W.B., Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998. 98 (10). 946-952.
5. Kishore A., Vail A., Majid A., Dawson J., Lees K.R., Tyrrell P.J., Smith C.J. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2014. 45. 520-526.
6. Ball J., Carrington M.J., Stewart S., SAFETY investigators. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart.* 2013. 99. 542-547.
7. Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013. 15. 808-817.
8. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992.327 (10). 685-691.
9. Lip G.Y., Laroche C., Popescu M.I., Rasmussen L.H., Vitali-Serdo L., Dan G.A. et al. Heart failure in patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *Eur J Heart Fail.* 2015.17 (6). 570-582.
10. Zakeri R., Borlaug B.A., McNulty S.E., Mohammed S.F., Lewis G.D., Semigran M.J. et al. Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. *Circ Heart Fail.* 2014. 7 (1). 123-130.
11. Liang-Han L. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nature Reviews Cardiology.* 2016. 13. 131-147.
12. Healey J., Israel C., Connolly S. et al. Relevance of electrical remodeling in human atrial fibrillation: results of the asymptomatic atrial fibrillation and stroke evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation reduction atrial pacing trial mechanisms of atrial fibrillation study. *Circ ArrhythmElectrophysiol.*2012. 5. 626-631.
13. Magnani G, Giugliano R.P., Ruff C.T., Murphy S.A, Nordio F, Metra M., Moccetti T., Mitrovic V., Shi M., Mercuri M., Antman E.M., Braunwald E. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from ENGAGE-AF -TIMI 48. *Eur J HeartFail.* 2016. 18 (9). 1153-1161.
14. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018. 58 (S6)
15. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. *Российский кардиологический журнал.* 2017. 7 (147). 7-86.
16. Li S.J., Sartipy U., Lund L.H., Dahlstrom U., Adiels M., Petzold M., Fu M. Prognostic significance of resting heart rate and use of b-blockers in atrial fibrillation and sinus rhythm in patients

with heart failure and reduced ejection fraction: findings from the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail.* 2015. 8 (5). 871-879.

17. Rienstra M., Damman K., Mulder B.A., Van Gelder I.C., McMurray J.J., Van Veldhuisen D.J. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation. A meta-analysis. *JACC Heart Fail.* 2013. 1(1). 21-28.
18. Kotecha D., Holmes J., Krum H., Altman D.G., Manzano L., Cleland J.G. et al. Efficacy of  $\beta$  blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet.* 2014. 384 (9961).2235-2243.
19. Whitbeck M.G., Charnigo R.J., Khairy P., Ziada K., Bailey A.L., Zegarra M.M. et al. Increased mortality among patients taking digoxin – analysis from the AFFIRM study. *EurHeart. J.* 2013. 34 (20). 1481-1488.
20. Gheorghiade M., Fonarow G.C., van Veldhuisen D.J., Cleland J.G., Butler J., Epstein A.E. et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *EurHeartJ.* 2013. 34 (20). 1489-1497.
21. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol.* 2003.42 (1).20-29.
22. Singh S., Fletcher R.D., Fisher S., Deedwania P., Lewis D., Massie B., Singh B., Colling C L. Congestive heart failure: survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF STAT). The CHF STAT Investigators. *ControlClinTrials.* 1992. 13 (5).339-350.
23. Marrouche N.F., Brachmann J., Andresen D. et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018. 378 (5). 417-427.
24. Packer D.L., Mark D.B., Robb R.A. et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019.321 (13). 1261-1274.

#### References:

1. O’Neal W.T., Efirid J.T., Judd S.E. et al. Impact of Awareness and Patterns of Nonhospitalized Atrial Fibrillation on the Risk of Mortality: The Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Clin. Cardiol.* 2016. 39 (2). 103-110.
2. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., Singh D., Rienstra M., Benjamin E.J. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation.* 2014. 129 (8). 837-47.
3. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., Larson M.G., Levy D., Vasan R.S. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004. 110 (9).1042-1046.
4. Benjamin E.J., Wolf P.A., D’Agostino R.B., Silbershatz H., Kannel W.B., Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998. 98 (10). 946-952.
5. Kishore A., Vail A., Majid A., Dawson J., Lees K.R., Tyrrell P.J., Smith C.J. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2014. 45. 520-526.
6. Ball J., Carrington M.J., Stewart S., SAFETY investigators. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart.* 2013. 99. 542-547.
7. Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013. 15. 808-817.

8. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992.327 (10). 685-691.
9. Lip G.Y., Laroche C., Popescu M.I., Rasmussen L.H., Vitali-Serdo L., Dan G.A. et al. Heart failure in patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *Eur J Heart Fail.* 2015.17 (6). 570-582.
10. Zakeri R., Borlaug B.A., McNulty S.E., Mohammed S.F., Lewis G.D., Semigran M.J. et al. Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. *Circ Heart Fail.* 2014. 7 (1). 123-130.
11. Liang-Han L. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nature Reviews Cardiology.* 2016. 13. 131-147.
12. Healey J., Israel C., Connolly S. et al. Relevance of electrical remodeling in human atrial fibrillation: results of the asymptomatic atrial fibrillation and stroke evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation reduction atrial pacing trial mechanisms of atrial fibrillation study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012. 5. 626-631.
13. Magnani G, Giugliano R.P., Ruff C. T., Murphy S.A, Nordio F, Metra M., Moccetti T., Mitrovic V., Shi M., Mercuri M., Antman E.M., Braunwald E. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from ENGAGE-AF -TIMI 48. *Eur J Heart Fail.* 2016. 18 (9). 1153-1161.
14. Clinical guidelines OASN – RKO – RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODSN). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology.* 2018.58 (S6)
15. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russian Journal of Cardiology.* 2017.7 (147). 7-86.
16. Li S.J., Sartipy U., Lund L.H., Dahlstrom U., Adiels M., Petzold M., Fu M. Prognostic significance of resting heart rate and use of  $\beta$ -blockers in atrial fibrillation and sinus rhythm in patients with heart failure and reduced ejection fraction: findings from the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail.* 2015. 8 (5). 871-879.
17. Rienstra M., Damman K., Mulder B.A., Van Gelder I.C., McMurray J.J., Van Veldhuisen D.J. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation. A meta-analysis. *JACC Heart Fail.* 2013. 1(1). 21-28.
18. Kotecha D., Holmes J., Krum H., Altman D.G., Manzano L., Cleland J.G. et al. Efficacy of  $\beta$  blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet.* 2014. 384 (9961).2235-2243.
19. Whitbeck M.G., Charnigo R.J., Khairy P., Ziada K., Bailey A.L., Zegarra M.M. et al. Increased mortality among patients taking digoxin – analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J.* 2013. 34 (20). 1481-1488.
20. Gheorghiade M., Fonarow G.C., van Veldhuisen D.J., Cleland J.G., Butler J., Epstein A.E. et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J.* 2013. 34 (20). 1489-1497.
21. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol.* 2003.42 (1).20-29.
22. Singh S., Fletcher R.D., Fisher S., Deedwania P., Lewis D., Massie B., Singh B., Colling C L. Congestive heart failure: survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF STAT). The CHF STAT Investigators. *Control Clin Trials.* 1992. 13 (5).339-350.
23. Marrouche N.F., Brachmann J., Andresen D. et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018. 378 (5). 417-427.
24. Packer D.L., Mark D.B., Robb R.A. et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019.321 (13). 1261-1274.