

Прогностическое значение мерцательной аритмии у больных после перенесенного острого коронарного синдрома

О.П. Донецкая¹, В.С. Осмоловская², Т.Н. Бакланова³, Н.Е. Резниченко³,
М.А. Евдокимова⁶, Е.С. Красильникова⁵, Е.Н. Данковцева⁶, М.Г. Глезер⁴,
С.Н. Терещенко⁵, Б.А. Сидоренко⁶, Д.А. Затейщиков⁶

¹ФГУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, ²ГКБ № 51, ³ГБ №17,
⁴ГКБ №59, ⁵ГКБ №68, ⁶ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Для изучения вклада мерцательной аритмии (МА) при остром коронарном синдроме (ОКС) в долгосрочный прогноз после стабилизации состояния обследовали 453 больных, проходивших лечение в стационарах Москвы с декабря 2004 г. по июнь 2007 г. Учитывали развитие в течение периода наблюдения любого из следующих событий: фатальный и нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия, фатальный и нефатальный инсульт, смерть от других причин. Синусовый ритм зарегистрирован при поступлении и сохранился в течение первых 10 дней у 419 (92,5%) больных, постоянная или персистирующая МА имела место на момент развития ОКС — у 16 (3,5%). У 18 (4,0%) больных был зарегистрирован пароксизм МА. Средняя продолжительность жизни до конечной точки у больных с синусовым ритмом составила 876,5 ($\pm 23,25$) дня, у больных с постоянной или персистирующей формой МА — 817,3 ($\pm 123,30$) дня, у больных с пароксизмом МА, развившимся в первые 10 дней ОКС — 549,9 ($\pm 113,81$) дня ($p=0,007$). Относительный риск наступления любой конечной точки у больного, перенесшего пароксизм МА, по сравнению с таковым у больного с синусовым ритмом составил 1,897 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 1,214 до 2,963 ($p=0,005$). При многофакторном анализе независимыми предикторами неблагоприятного исхода (наступление фатального и нефатального ИМ, фатального и нефатального инсульта, НС и смерти от других причин) после ОКС оказались только ИМ в анамнезе (OR=1,969, 95% CI 1,227–3,160, $p=0,005$), пароксизм МА, развившийся в 10 дней ОКС (OR=1,897, 95% CI 1,214–2,963, $p=0,005$) и потребность в применении тиазидных диуретиков в период госпитализации (OR=1,936, 95% CI 1,153–3,249, $p=0,012$). Было выявлено, что при наличии 1 фактора риска развития неблагоприятного клинического события по сравнению с их отсутствием риск составил 2,582 (95% CI 1,629–4,091, $p<0,001$), при наличии 2 факторов — 2,037 (95% CI 1,567–2,648, $p<0,001$). Таким образом, пароксизм МА, выявленный в течение первых 10 дней от развития ОКС, ассоциируется с большей вероятностью развития неблагоприятных событий в течение ближайших 1–2 лет.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, мерцательная аритмия, прогноз.

453 patients who were admitted in Moscow hospitals from December 2004 till June 2007 were examined so as to study the importance of ciliary arrhythmia (CA) at acute coronary syndrome (ACS) for long-term prognosis after patients' stabilization. The following events which occurred during the follow-up period were taken into consideration: fatal and non-fatal myocardial infarction (MI), non-stable angina pectoris, fatal and non-fatal stroke, death due to other causes. 419 (92,5%) patients had sinus rhythm on admission and during the first 10 days; 16 (3,5%) patients had stable or persisting CA at ACS onset. 18 (4,0%) patients had CA paroxysm. Average survival period till the final point in patients with sinus rhythm was 876.5 (± 23.25) days; in patients with stable or persisting CA — 817.3 (± 123.30) days; in patients with MA paroxysm which occurred during the first 10 ACS days it was 549.9 (± 113.81) days ($p=0.007$). A relative risk of approaching any final point in patients who had CA paroxysm comparing to patients with sinus rhythm was 1.897 at 95% confidence interval (CI) from 1.214 till 2.963 ($p=0.005$). While making a multifactor analysis it has been found out that independent predictors of unfavorable outcome (fatal or nonfatal MI, fatal or non-fatal stroke, non-stable angina pectoris and death due to other causes) after ACS were MI in anamnesis (OR=1.969; 95% CI 1.227–3.160; $p=0.005$), CA paroxysm which occurred during the first 10 ACS days (OR=1.897; 95% CI 1.214–2.963; $p=0.005$) and the amount of thiazide diuretics prescribed in the hospital (OR=1.936; 95% CI 1.153–3.249; $p=0.012$). It has been found out that if even one risk factor of unfavorable clinical event is present, the risk is 2.582 (95% CI 1.629–4.091; $p<0.001$) comparing to the absence of any risk factor; if two risk factors are present — the risk was 2.037 (95% CI 1.567–2.648; $p<0.001$). Thus, CA paroxysm revealed during the first 10 ACS days is associated with higher risk of developing unfavorable events for the nearest 1–2 years.

Key word: acute coronary syndrome, ciliary arrhythmia, prognosis.

Мерцательная аритмия (МА) — частое осложнение острого коронарного синдрома (ОКС), которое регистрируется у 10–15% больных, госпитализированных в стационар по поводу ОКС. Наиболее часто МА развивается в сроки более 24 ч от развития ОКС и обычно считается маркером плохого прогноза [1–4]. Есть, однако, некоторое количество исследований, не выявивших значимого влияния МА на прогноз в этой группе больных [5–7].

Причины возникновения МА у больных с ОКС многообразны. Имеются данные о том, что МА, развивающаяся во время острого инфаркта миокарда (ИМ), чаще всего связана с коронарной окклюзией проксимальнее

артерии синусового узла. Важную роль в развитии МА играют такие факторы, как растяжение ЛП из-за перегрузки объемом, наличие жидкости в полости перикарда, а также сочетанное поражение левого и правого желудочков [8].

МА у больных с ИМ обычно ассоциируется с плохим прогнозом [9–10]. Однако вопрос, является ли МА маркером плохого клинического состояния вообще или независимо влияет на исход заболевания, остается открытым.

Что касается российской популяции, имеются лишь единичные работы, касающиеся изучения вклада как хронической, так и развившейся в ходе ОКС МА на бли-

жайший и отдаленный прогноз. Данные о частоте встречаемости МА у больных с ОИМ и НС крайне немногочисленны, и, что немаловажно, не изучена взаимосвязь частоты развития МА с другими предрасполагающими факторами, в частности с сопутствующей терапией.

Целью данной работы было изучение прогностического значения различных форм МА у больных, перенесших ОКС.

Материалы и методы

Были обследованы больные, проходившие лечение в Клинической больнице №1 УД Президента РФ, Городской клинической больнице № 51 г. Москвы, Городской больнице №17 г. Москвы, Городской клинической больнице №59 г. Москвы и Городской клинической больнице №68 г. Москвы в период с декабря 2004 г. по июнь 2007 г.

Включение больного в исследование состояло из двух этапов. На первом этапе принимали предварительное решение по включению больного в исследование на основании следующих критериев.

Больные с НС и ИМ без подъема сегмента ST включались в исследование при наличии симптомов, обусловленных ОКС (давность симптомов к моменту госпитализации не более 72 часов) в сочетании, по крайней мере, с одним из следующих дополнительных критериев, выявленных при поступлении в стационар: депрессия ST не менее 1 мм в двух смежных отведениях, инверсия зубца T не менее 3 мм, транзиторный подъем ST или тропонин T, тропонин I или КФК-МВ выше верхней границы нормы для данного учреждения.

Больные с ИМ с подъемом сегмента ST включались в исследование при наличии симптомов, обусловленных острым коронарным синдромом (давность инфаркта не более 10 дней, к моменту госпитализации) в сочетании с одним из следующих дополнительных критериев, выявленных при поступлении в стационар: элевация ST: стойкое повышение ST не менее 1 мм в двух смежных отведениях от конечностей, или повышение ST не менее 2 мм в двух смежных грудных отведениях; появление новой блокады левой ножки пучка Гиса; динамика острого инфаркта миокарда на ЭКГ, тропонин T или I или КФК-МВ выше верхней границы нормы для данного учреждения.

Вторым этапом была повторная оценка состояния больного на 10-й день заболевания, когда больного относили к категории нестабильной стенокардии (НС), инфаркта миокарда без зубца Q или инфаркта миокарда с зубцом Q.

До 10-го дня всем больным проводилось стандартное обследование, в т.ч. регистрация ЭКГ. На 10-й день заполнялись индивидуальные регистрационные карты, в которых фиксировались данные анамнеза, сведения о проводимой терапии, течении заболевания. Развитие рецидива ИМ или повторных ишемических эпизодов длительностью более 10 минут служило основанием для отсрочки включения больного в исследование еще на 10 дней.

Критериями исключения были отсутствие согласия больного на участие в исследовании или невозможность контакта с больным после выписки.

В ходе исследования фиксировались следующие клинические события: 1. Основное клиническое событие – любое сердечно-сосудистое событие (сердечно-со-

судистая смертность + нефатальный ИМ + нефатальный инсульт + НС). 2. Вторичные клинические события: нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт, НС, общая смертность.

Мерцательная аритмией, согласно совместным рекомендациям 2006 г. Американского колледжа кардиологии, Американской ассоциации сердца и Европейского кардиологического общества [11], считалась замена постоянного зубца P на частые осцилляции или волны фибрилляции, которые отличаются по амплитуде, форме и длительности в сочетании с нерегулярным желудочковым ответом. Если у больного было 2 и более эпизодов МА в анамнезе, аритмия считалась рецидивирующей. Если рецидивирующая аритмия купировалась спонтанно, она обозначалась как пароксизмальная, при длительности эпизода более 7 дней МА считалась персистирующей. Постоянной формой МА считалась персистирующая МА длительностью более 1 года.

Все пациенты получали стандартную терапию ОКС на основании действующих рекомендаций. Всем больным проводился биохимический анализ крови (определение уровня креатинина, общего белка, глюкозы, мочевой кислоты, липидного спектра), трансторакальная ЭХО-КГ, большинству – ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий.

Больных наблюдали в течение 2-х лет. Оценивалась частота развития фатального и нефатального ИМ, НС, фатального и нефатального инсульта, АКШ или коронарной ангиопластики, впервые диагностированного атеросклероза периферических артерий, смерти от других причин.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартного статистического пакета программ SPSS 13.0. Для протяженных показателей был проведен анализ распределения и критериев его соответствия нормальному. Поскольку распределение всех изученных параметров не соответствовало нормальному, для анализа применяли непараметрические методы расчета. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины и их ошибки ($M \pm m$). Для оценки достоверности их различия использовали непараметрические тесты Mann–Whitney и Kruskal–Wallis. Дискретные величины сравнивали по критерию χ^2 Пирсона. Анализ выживаемости больных проводился с помощью метода Kaplan–Meier и регрессионной модели Кокса. Рассчитывали время до наступления конечной точки, достоверность отличий оценивали с помощью критерия LogRank. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика больных

Всего было обследовано 453 больных. Средний возраст составил 63,56 ($\pm 12,48$) года. В обследованной группе преобладали больные мужского пола – 58,7%. ИМ с зубцом Q был диагностирован у 264 больных (58,3%), ИМ без зубца Q – у 35 больных (7,7%), НС – у 154 больных (34,0%). В течение первых 10 дней у 50 больных повторялись ишемические эпизоды, из-за которых включение больных было отложено. Синусовый ритм при поступлении имели 419 больных (92,5%), любая форма МА (постоянная или пароксизмальная) – у 34 (7,5%). Из них

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованной группы больных

Показатель	Число больных	%
Пол (м/ж)	266 / 187	58,7% / 41,3%
Возраст, годы	63,6 (±12,48)	–
ИМ с зубцом Q	264	58,3%
ИМ без зубца Q	35	7,7%
Нестабильная стенокардия	154	34,0%
ИБС в анамнезе	291	64,2%
ИМ в анамнезе	123	27,2%
Хирургические вмешательства на коронарных артериях	7	1,5%
Артериальная гипертензия	375	82,8%
Терапия гипотензивными препаратами в анамнезе	254	56,1%
Инсульт в анамнезе	38	8,4%
Сахарный диабет	84	18,5%
Сердечная недостаточность в анамнезе	184	40,6%
Гиперлипидемия в анамнезе	101	22,3%
Терапия гиполипидемическими препаратами в анамнезе	21	4,6%
Курение на момент включения	172	38,0%
Любая форма МА	34	7,5%
Постоянная или персистирующая форма МА на момент развития ОКС	16	3,5%
Пароксизм МА в течение первых 10 дней от развития острого ОКС.	18	4,0%
И них: – впервые зарегистрированный пароксизм	14	77,8%
– очередной пароксизм	4	22,2%

постоянную или персистирующую МА на момент развития ОКС имели 16 больных (3,5%). У 18 больных (4,0%) в течение первых 10 дней от развития ОКС был зарегистрирован пароксизм МА, при этом пароксизм МА был очередным у 4 больных (22,2%), впервые развившимся – у 14 (77,8%) – табл. 1.

При сравнении больных по варианту развития ОКС получены следующие данные. Среди больных с ИМ с зубцом Q по сравнению ИМ без зубца Q было достоверно меньше лиц, имевших в анамнезе ИМ (55,3% против 74,3%) и диагноз ИБС (20,1% против 45,7%). По остальным показателям группы не отличались друг от друга.

При сравнении больных с ИМ с зубцом Q и НС было выявлено, что больные с НС были старше, преимущественно женского пола, чаще имели в анамнезе стенокардию, ИМ, артериальную гипертензию (АГ) и сердечную недостаточность (СН).

В группах больных с НС и ИМ без зубца Q с одинаковой частотой в анамнезе отмечались ИБС, ИМ, АГ, СН и СД. Единственный показатель, по которому отличались группы – факт курения – среди больных с ИМ без зубца Q курящих было значимо больше, чем среди больных с НС (54,3% против 28,6%).

Клиническая характеристика больных в зависимости от наличия МА в первые 10 дней от развития ОКС

Больные любой формой МА по сравнению с синусовым ритмом были существенно старше, среди них преобладали женщины. У больных с МА в большем числе случаев ИБС была диагностирована до настоящего ОКС, у них чаще имелся в анамнезе инсульт, СД, СН.

Больные с постоянной формой МА были старше, чем больные с синусовым ритмом. Среди них также преобладали женщины, эти больные чаще имели в анамнезе диагноз ИБС, СН, реже курили. Не было выявлено различий по частоте выявления инфаркта миокарда с зубцом Q, инфаркта миокарда без зубца Q или НС, наличию ИМ в анамнезе, частоте выполнения хирургических вмешательств на коронарных артериях в анамнезе, наличию АГ, инсультов, СД и уровня глюкозы крови при поступлении.

Больные с пароксизмом МА, развившимся в первые 10 дней от развития ОКС, были старше, чем больные с синусовым ритмом, в анамнезе у них более отмечался инсульт. Они имели более высокий уровень глюкозы при поступлении в стационар, но не отличались от больных с синусовым ритмом по другим показателям.

Пароксизм МА чаще регистрировался у больных, перенесших ИМ с зубцом Q, чем у больных с постоянной МА, и реже диагностировалась НС. Инфаркт миокарда без зубца Q встречался у больных с синусовым ритмом и любой формой МА с одинаковой частотой (табл. 2).

тотой (табл. 2).

У больных с постоянной формой МА по сравнению с больными с синусовым ритмом также достоверно более часто использовались петлевые диуретики, сердечные гликозиды, варфарин и инсулин. У больных с пароксизмами МА в первые 10 дней ОКС по сравнению с синусовым ритмом реже применялись тиазидные диуретики, чаще – сердечные гликозиды, варфарин, инсулин. Не было различий в частоте использования в указанных группах больных тромболитиков, прямых антикоагулянтов, антиагрегантов, нитратов, бета-адреноблокаторов, иАПФ, статинов, антагонистов кальция, пероральных сахароснижающих препаратов (табл. 3).

У больных с постоянной и пароксизмальной МА по сравнению с больными, не имевшими МА, был несколько ниже уровень ОХ и ТГ, выше уровень креатинина. Не выявлены значимые различия по уровню ОХ и ТГ между больными с синусовым ритмом и пароксизмами МА.

У больных с постоянной формой МА по сравнению с синусовым ритмом были достоверно больше диаметр устья аорты ($33,9 \pm 1,32$ мм против $30,8 \pm 0,26$ мм, $p=0,046$), толщина МЖП и ЗСЛЖ в диастолу ($12,1 \pm 0,48$ мм против $10,7 \pm 0,11$ мм, $p=0,026$ и $12,3 \pm 0,42$ мм против $10,4 \pm 0,08$

Таблица 2

Клиническая характеристика обследованных больных в зависимости от наличия синусового ритма или МА

Показатель	Синусовый ритм (n=419)	Постоянная МА (n=16)	Пароксизм МА (n=18)	p (1-2)	p (1-3)	p (2-3)
	1	2	3			
Пол (м/ж)	254/165 (60,9%/39,1%)	4/12 (25%/75%)	7/11 (38,9%/61,1%)	0,005	нд	нд
Возраст, годы	62,9 (±0,61)	73,9 (±2,69)	69,5 (±2,02)	<0,001	0,027	нд
Индекс массы тела, кг/м ²	28,43 (±0,232)	29,65 (±1,019)	28,49 (±1,236)	нд	нд	нд
ИМ с зубцом Q	243 (58,0%)	7 (43,8%)	14 (77,8%)	нд	нд	0,046
ИМ без зубца Q	32 (7,6%)	1 (6,3%)	2 (11,1%)	нд	нд	нд
НС	144 (34,4%)	8 (50,0%)	2 (11,1%)	нд	нд	0,017
ИБС в анамнезе	261 (62,3%)	15 (93,8%)	15 (83,3%)	0,006	нд	нд
ИМ в анамнезе	113 (43,3%)	4 (26,7%)	6 (40,0%)	нд	нд	нд
АГ	346 (82,6%)	15 (93,8%)	14 (77,8%)	нд	нд	нд
Инсульт в анамнезе	31 (7,4%)	3 (18,8%)	4 (22,2%)	нд	0,047	нд
Сахарный диабет	73 (17,4%)	6 (37,5%)	5 (27,8%)	нд	нд	нд
Глюкоза крови при поступлении, ммоль/л	8,55(±0,358)	10,88(±2,394)	15,33(±2,824)	нд	<0,001	нд
СН в анамнезе	163 (38,9%)	11 (68,8%)	10 (55,6%)	0,017	нд	нд
Гиперлипидемия	96 (22,9%)	1 (6,3%)	4 (22,2%)	нд	нд	нд
Курение	167 (39,9%)	1 (6,3%)	4 (22,2%)	0,004	нд	нд

Таблица 3

Сопоставление данных о терапии в период госпитализации у больных с синусовым ритмом и МА

Показатель	Синусовый ритм (n=419)	Постоянная МА (n=16)	Пароксизм МА (n=18)	p (1-2)	p (1-3)	p (2-3)
	1	2	3			
Тромболитическая терапия	118(28,2%)	4 (25,0%)	7 (38,9%)	нд	нд	нд
НФГ	304 (72,6%)	12 (75,0%)	11 (61,1%)	нд	нд	нд
НМГ	91 (21,7%)	1 (6,3%)	1 (5,6%)	нд	нд	нд
Антиагреганты	408 (97,4%)	16 (100,0%)	16 (88,9%)	нд	нд	нд
Нитраты	380 (90,7%)	16 (100,0%)	16 (88,9%)	нд	нд	нд
Бета-адреноблокаторы	403 (96,2%)	15 (93,8%)	17 (94,4%)	нд	нд	нд
иАПФ	399 (95,2%)	16 (100%)	18 (100%)	нд	нд	нд
Статины	275 (65,6%)	7 (43,8%)	12 (66,7%)	нд	нд	нд
Антагонисты кальция	100 (23,9%)	5 (31,3%)	3 (16,7%)	нд	нд	нд
Петлевые диуретики	89 (21,2%)	8 (50,0%)	6 (33,3%)	0,012	нд	нд
Тиазидные диуретики	160 (38,2%)	7 (43,8%)	2 (11,1%)	нд	0,014	0,038
Спиронолактон	96 (22,9%)	7 (43,8%)	6 (33,3%)	нд	нд	нд
Сердечные гликозиды	2 (0,5%)	7 (43,8%)	2 (11,1%)	<0,001	0,009	0,038
Варфарин	5 (1,2%)	4 (25,0%)	3 (16,7%)	<0,001	0,003	нд
Инсулин	43 (10,3%)	5 (31,3%)	5 (27,8%)	0,023	0,037	нд
ПСП	43 (10,3%)	1 (6,3%)	3 (16,7%)	нд	нд	нд

мм, $p < 0,001$, соответственно), КСО ЛЖ ($87,9 \pm 14,73$ мл против $65,9 \pm 1,73$ мл, $p = 0,045$), диаметр ЛП ($45,5 \pm 1,47$ мм против $40,4 \pm 0,29$ мм, $p = 0,002$), конечный систолический объем ЛП ($87,4 \pm 3,39$ мл против $60,5 \pm 0,97$ мл, $p < 0,001$), у них чаще выявлялись изменения клапанного аппарата ($81,8\%$ против $58,4\%$, $p = 0,006$). Больные с пароксизмом МА по сравнению с синусовым ритмом также имели большие диаметр ЛП ($43,8 \pm 1,60$ мм против $40,4 \pm 0,29$ мм, $p = 0,014$) и объем ЛП ($70,7 \pm 5,59$ мл против $60,5 \pm 0,97$ мл, $p = 0,032$), а ФВ ЛЖ у больных с пароксизмами МА была значимо ниже, чем при синусовом ритме ($41,3 \pm 2,24\%$ против $51,6 \pm 0,63\%$, $p = 0,001$). Больные с постоянной МА имели большее среднее значение диаметра устья аорты по сравнению с пароксизмальной МА ($33,9 \pm 1,32$ мм против $29,3 \pm 1,13$ мм, $p = 0,015$) и не отличались по другим показателям.

Не было выявлено значимых различий в максимальной толщине комплекса «интима-медиа» экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий между обследовавшимися группами больных. Больные также не различались по частоте выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях.

Клинические исходы у больных в зависимости от наличия мерцательной аритмии в первые 10 дней ОКС

Все клинические события

Всего за период наблюдения было зарегистрировано 121 клиническое событие (фатальный и нефатальный ИМ, НС, фатальный и нефатальный инсульт, смерть от других причин). Среднее время дожития до любого клинического события у больных с синусовым ритмом составило 876,5 ($\pm 23,25$) дня, с постоянной или персистирующей формой МА – 817,3 ($\pm 123,30$) дня, с пароксизмом МА, развившимся в первые 10 дней ОКС, – 549,9 ($\pm 113,81$) дня ($p=0,007$) (рисунок).

Разница в сроках наступления любого клинического события между больными с синусовым ритмом и пароксизмом МА, произошедшим в течение первых 10 дней от развития ОКС, оказалась достоверной, $p=0,002$. Не было выявлено значимых различий между временем наступления любого клинического события при сравнении больных с синусовым ритмом и постоянной МА ($p=0,985$).

Фатальный и нефатальный инфаркт миокарда

Общее число фатальных и нефатальных ИМ за период наблюдения составило 69. Среднее время дожития до любого ИМ у больных с синусовым ритмом составило 984,2 ($\pm 20,71$) дня, у больных с постоянной МА – 949,7 ($\pm 106,21$) дня, с пароксизмом МА, развившимся в первые 10 дней ОКС, – 773,6 ($\pm 124,70$) дня, различия недостоверны ($p=0,112$). Раздельный анализ по времени наступления нефатального ИМ не проводился ввиду малого числа зарегистрированных нефатальных ИМ (таких больных не было в группе постоянной МА, среди больных с пароксизмальной МА – 1 больной из 18). Также не анализировалась как отдельное клиническое событие НС (0 из 16 у больных с постоянной МА и 4 из 18 у больных пароксизмами МА). Общее число зарегистрированных фатальных ИМ составило 45. Среднее время дожития до фатального ИМ у больных с синусовым ритмом – 1047,6 ($\pm 17,68$) дня, с постоянной формой МА – 949,7 ($\pm 106,21$) дня, у больных с пароксизмом МА, развившимся в первые 10 дней ОКС, – 826,5 ($\pm 121,87$) дня, различия недостоверны ($p=0,089$).

«Коронарные» клинические события

Всего было зарегистрировано 101 «коронарное» клиническое событие. Среднее время дожития до любого (фатального и нефатального ИМ), а также НС у больных с синусовым ритмом составило 915,5 ($\pm 22,61$) дня, у больных с постоянной МА – 949,7 ($\pm 106,21$) дня, у больных с пароксизмом МА – 586,0 ($\pm 115,23$) дня, ($p=0,004$) – рис. 2.

Фатальный и нефатальный инсульт

Общее число инсультов в нашем исследовании составило 15. Среднее время дожития до любого инсульта у больных с синусовым ритмом – 1126,0 ($\pm 10,74$) дня, у больных с постоянной МА – 954,9 ($\pm 101,15$) дня, у больных с пароксизмом МА – 1066,4 ($\pm 68,32$) дня. Раздельный анализ по времени наступления фатального или нефатального инсульта не проводился ввиду малого числа зарегистрированных фатальных инсультов.

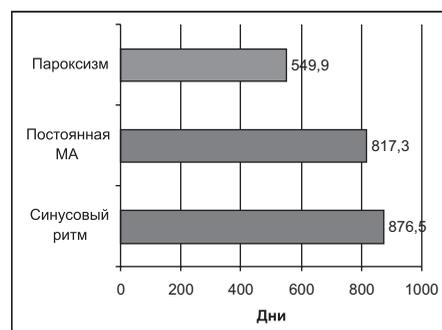
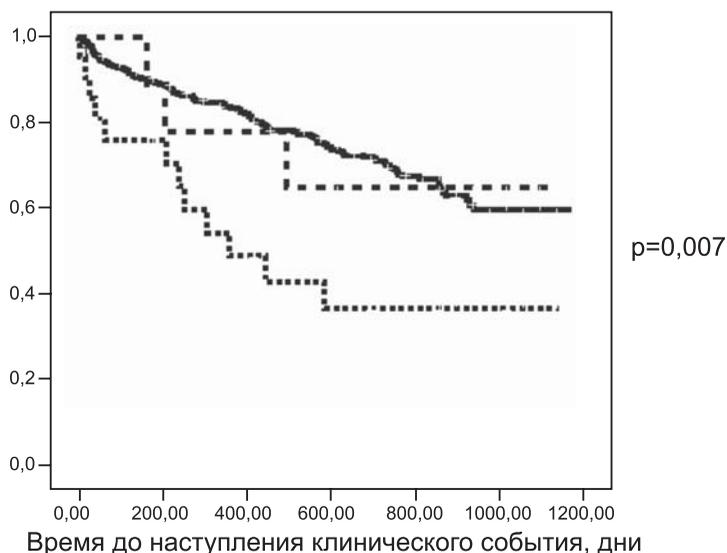
Таким образом, суммируя сказанное выше, худший прогноз регистрировался у больных с пароксизмами МА, перенесенными в первые 10 дней ОКС, по сравнению с больными с синусовым ритмом, в отношении любых клинических событий и «коронарных» клинических событий.

Другие факторы, ассоциирующиеся с клиническими исходами у больных, перенесших обострение ИБС

Для изучения сравнительного вклада пароксизмальной мерцательной аритмии и других факторов в риск развития неблагоприятного исхода после перенесенного обострения ИБС нами был проведен однофакторный анализ с использованием метода Kaplan-Meier. Для корректного изучения сравнительного вклада пароксизмальной МА и других факторов в отдаленный прогноз после ОКС больные с постоянной формой МА из анализа были исключены.

Все клинические исходы

С риском развития любого неблагоприятного клинического события в отдаленном периоде наблюдения оказались связаны: наличие в анамнезе ИМ, документированных эпизодов НС, АГ, факт использования ранее



— Синусовый ритм
- - - - - Постоянная форма МА
..... Пароксизмы МА в первые 10 дней от развития ОКС

Рисунок. Разница в сроках наступления любого клинического события в зависимости от факта развития МА в первые 10 дней от развития ОКС (график Kaplan-Meier).

гипотензивных препаратов, СН в анамнезе, потребность в применении во время настоящей госпитализации нитратов и тиазидных диуретиков, снижение ФВ ЛЖ $\leq 44\%$, гипертрофия ЛЖ, аортальный стеноз с повышением уровня креатинина.

«Коронарные» клинические исходы

Было выявлено, что с развитием «коронарных» клинических исходов в отдаленном периоде наблюдения связаны: перенесенный ранее ИМ, наличие документированных эпизодов НС в анамнезе, использование гипотензивных препаратов в анамнезе, СН, потребность в применении тиазидных диуретиков во время госпитализации, ФВ ЛЖ $\leq 44\%$, аортальный стеноз или повышение уровня креатинина.

Сравнительная характеристика факторов, ассоциирующихся с неблагоприятными клиническими исходами у больных, перенесших обострение ИБС

Параметры, продемонстрировавшие статистическую значимость в ходе однофакторного анализа, были включены в многофакторный анализ.

Все клинические исходы

Независимыми предикторами неблагоприятного исхода (наступление фатального и нефатального ИМ, фатального и нефатального инсульта, НС и смерти от других причин) после ОКС оказались только ИМ в анамнезе (OR=1,969, 95% CI 1,227–3,160,

$p=0,005$), пароксизм МА, развившийся в 10 дней ОКС (OR=1,897, 95% CI 1,214–2,963, $p=0,005$) и потребность в применении тиазидных диуретиков в период госпитализации (OR=1,936, 95% CI 1,153–3,249, $p=0,012$) (табл. 4).

«Коронарные» клинические исходы

С риском развития неблагоприятных «коронарных» событий после обострения ИБС связаны только развитие пароксизма МА в первые 10 дней ОКС ($p=0,018$), ИМ в

Таблица 4

Факторы, ассоциирующиеся с риском развития любого клинического события у больных, перенесших обострение ИБС

Факторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ	
	Дни до клинического события		p	OR	p
	Нет	Да			
ИМ в анамнезе	934,5 (±25,26)	673,8 (±42,04)	$\leq 0,001$	1,969 [1,227–3,160]	0,005
Документированные эпизоды НС в анамнезе	875,2 (±23,45)	618,3 (±92,70)	0,015	1,146 [0,493–2,661]	0,752
Артериальная гипертония	968,6 (±46,42)	833,1 (±25,69)	0,036	0,886 [0,408–2,298]	0,759
Терапия гипотензивными препаратами в анамнезе	929,5 (±31,90)	803,3 (±31,88)	0,009	1,245 [0,674–1,922]	0,484
СН в анамнезе	918,0 (±28,21)	779,2 (±37,56)	0,004	1,349 [0,805–2,260]	0,255
Потребность в нитратах во время госпитализации	1003,6 (±55,04)	844,0 (±24,64)	0,022	2,625 [0,618–11,155]	0,191
Потребность в тиазидных диуретиках во время госпитализации	918,0 (±27,71)	761,4 (±38,15)	0,002	1,936 [1,153–3,249]	0,012
ФВ ЛЖ $\leq 44\%$	919,4 (±27,92)	739,3 (±48,38)	0,001	1,232 [0,733–2,070]	0,430
Гипертрофия левого желудочка	939,9 (±37,69)	810,5 (±32,20)	0,017	1,202 [0,705–2,050]	0,500
Аортальный стеноз	868,0 (±23,04)	202,3 (±84,24)	$\leq 0,001$	2,746 [0,621–12,152]	0,183
Повышение уровня креатинина	934,1 (±35,19)	782,2 (±38,18)	0,013	1,156 [0,698–1,915]	0,574
Пароксизм МА в первые 10 дней от развития ОКС	876,5 (±23,25)	549,9 (±113,81)	0,007	1,897 [1,214–2,963]	0,005

Таблица 5

Факторы, ассоциирующиеся с риском развития «коронарного» клинического события у больных, перенесших обострение ИБС, многофакторный анализ (Cox Regression)

Факторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ	
	Дни до клинического события		p	OR	p
	Нет	Да			
ИМ в анамнезе	960,7 (±24,38)	731,3 (±42,85)	$< 0,001$	1,757 [1,058–2,920]	0,029
Эпизоды нестабильной стенокардии в анамнезе	914,6 (±22,84)	651,5 (±92,54)	0,010	1,088 [0,436–2,714]	0,857
Терапия гипотензивными препаратами в анамнезе	960,5 (±30,60)	847,9 (±31,51)	0,020	1,210 [0,700–2,092]	0,496
СН в анамнезе	952,8 (±27,14)	823,0 (±37,30)	0,007	1,687 [0,975–2,920]	0,062
Потребность в тиазидных диуретиках во время госпитализации	954,8 (±26,58)	801,6 (±38,06)	0,002	1,871 [1,072–3,262]	0,027
ФВ ЛЖ 44%	956,1 (±26,78)	776,9 (±48,84)	0,001	1,491 [0,863–2,576]	0,152
Аортальный стеноз	905,3 (±22,50)	284,9 (±74,83)	0,014	1,581 [0,209–11,972]	0,658
Повышение уровня креатинина	959,3 (±34,00)	824,9 (±37,74)	0,029	1,176 [0,682–2,027]	0,560
Пароксизм МА в первые 10 дней от развития ОКС	915,5 (±22,61)	586,0 (±115,23)	0,004	1,854 [1,149–2,992]	0,011

анамнезе ($p=0,029$) и применение тиазидных диуретиков в период госпитализации ($p=0,049$). Из анализа было исключено течение СД, так как это существенно уменьшало число случаев, вошедших в анализ (табл. 5).

Комбинация факторов, связанных с развитием неблагоприятных клинических исходов в отдаленном периоде наблюдения

Все клинические исходы

Общее количество неблагоприятных исходов среди больных с синусовым ритмом и пароксизмами МА составило 117 (табл. 6). При наличии 1 фактора по сравнению с их отсутствием риск наступления клинического события составил 2,582 [95% CI 1,629–4,091], $p<0,001$. При наличии 2 факторов по сравнению с их отсутствием риск наступления клинического события составил 2,037 [95% CI 1,567–2,648], $p<0,001$.

Таблица 6

Время дожития до любого неблагоприятного клинического события в зависимости от наличия одного или нескольких факторов риска (из анализа исключена постоянная МА) – анализ Kaplan-Meier

Количество факторов риска	Среднее время дожития до клинического события, дни
Ни одного ($n=27$)	1003,7 ($\pm 28,67$)
1 фактор ($n=61$)	792,8 ($\pm 34,62$)
2 фактора ($n=28$)	607,4 ($\pm 61,70$)
3 фактора ($n=1$)	8,0 ($\pm 0,00$)

«Коронарные» клинические исходы

Всего за период наблюдения у больных с синусовым ритмом и пароксизмами МА было зарегистрировано 99 «коронарных» клинических событий (табл. 7).

Таблица 7

Время дожития до «коронарного» клинического события в зависимости от наличия одного или нескольких факторов риска (из анализа исключена постоянная МА) – анализ Kaplan-Meier

Количество факторов риска	Время дожития до клинического события, дни
Ни одного ($n=23$)	1067,4 ($\pm 23,63$)
1 фактор ($n=51$)	899,7 ($\pm 32,70$)
2 фактора ($n=23$)	706,9 ($\pm 64,07$)

Не было ни одного больного одновременно наличием 3 предикторов риска и «коронарным» клиническим исходом. При наличии 1 фактора по сравнению с их отсутствием риск наступления «коронарного» клинического события составил 2,541 [95% CI 1,539–4,196], $p<0,001$, при наличии 2 факторов по сравнению с их отсутствием риск наступления клинического события составил 2,179 [95% CI 1,635–2,903], $p<0,001$.

Обсуждение результатов

Нами обследованы больные, проходившие лечение в нескольких стационарах г. Москвы в связи с ОКС. Частота развития пароксизмальной формы МА в первые 10 суток от развития ОКС составила 4,0%, постоянная

форма МА была диагностирована при поступлении у 3,5% больных. Эти цифры несколько ниже полученных в крупных международных исследованиях. Возможным объяснением этому может служить тот факт, что в наше исследование включались больные, часть из которых в течение первых дней заболевания могли находиться вне стационара, т.е. реальная частота пароксизмальных форм МА могла быть выше. Нами проведен анализ прогностической значимости различных форм МА в отношении отдаленного прогноза у больных, перенесших острый коронарный синдром. Данная проблема находила отражение в нескольких крупных международных регистрах больных с ОКС, однако практически отсутствуют данные, полученные на российской популяции. Выявлено, что время до достижения конечной точки было минимальным у больных с пароксизмом МА, развившимся в течение первых 10 дней от развития ОКС, по сравнению с больными с синусовым ритмом – 514 дней. Относительный риск наступления любой конечной точки (фатальный и нефатальный ИМ, фатальный и нефатальный инсульт, НС, смерть от других причин) у этих больных по сравнению с синусовым ритмом был выше и составил 1,75 (95% CI 1,284–2,393 $p<0,001$). После проведения многофакторного анализа пароксизм МА продолжал оставаться значимым фактором, связанным с неблагоприятным прогнозом, наряду с перенесенным ранее ИМ и потребностью в применении тиазидных диуретиков. Ограничением настоящего исследования является тот факт, что мы не проводили непрерывного мониторирования ЭКГ в течение установленного протоколом исследования срока для регистрации пароксизмов МА (первые 10 дней от развития ОКС). Более того, часть больных поступала в стационар не с первого дня ОКС. Таким образом, из поля зрения исследователей, вероятнее всего, выпала определенная часть эпизодов МА, не сопровождавшихся развитием симптомов или имевших место в течение очень короткого времени. Тем не менее, результаты исследования могут расцениваться как достоверные именно в связи с тем, что все выявленные факты получены на группе больных, поступавших в обычные кардиологические отделения и не отбирившихся для участия в исследовании по каким-либо специальным признакам – то есть на тех больных, с которым кардиологам и приходится работать в рутинной клинической практике.

Нами обследованы больные, проходившие лечение в нескольких стационарах г. Москвы в связи с ОКС. Частота развития пароксизмальной формы МА в первые 10 суток от развития ОКС составила 4,8%, постоянная форма МА была диагностирована при поступлении у 2,6% больных. Эти цифры несколько ниже тех, что были получены в крупных международных исследованиях.

Так, по данным регистра GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), проведенного между апрелем 1999 и сентябрем 2001, из 21785 больных с ОКС 1,700 (7,9%) имели постоянную форму МА и 1,221 (6,2%) – впервые выявленный пароксизм [12]. В другом крупном исследовании, GISSI-3, в которое было включено 17 944 больных в первые 24 ч от развития ОИМ, частота развития МА во время госпитализации составила 7,8% [2]. Возможным объяснением этому может служить тот факт, что нами оценивалась частота пароксизмов МА, развившихся в течение первых 10 дней ОКС, в то время

как указанные выше цифры отражают частоту развития МА в ходе госпитализации.

В нашем исследовании среди больных с постоянной формой МА по сравнению с больными с синусовым ритмом или пароксизмом МА достоверно чаще встречались женщины, эти больные чаще получали терапию гипотензивными препаратами до поступления в стационар, а также имели диагностированную ИБС и недостаточность кровообращения (НК) в анамнезе. У больных с постоянной формой МА чаще регистрировался ОКС без подъема ST, что, вероятно, могло быть связано с влиянием высокой ЧСС у этих больных на частоту возникновения приступов стенокардии. В то же время, пароксизм МА чаще осложнял течение ОИМ с подъемом ST, что во многом отражало тяжесть исходного состояния этих больных.

Подобные результаты получены и исследовании GISSI-3, где наличие у больного любой формы МА ассоциировалось с другими маркерами плохого прогноза (возраст >70 лет, женский пол, более высокий класс НК по Killip, ИМ в анамнезе, требовавшая ранее лечения АГ, высокий уровень САД при поступлении, инсулин-зависимый СД, симптомы НК) [2].

Вполне закономерно, что у больных с постоянной формой МА чаще выявлялись изменения клапанного аппарата сердца, гипертрофия миокарда ЛЖ, регистрировался больший КСО ЛЖ и размер ЛП, а также меньший размер ФВ ЛЖ ($p=0,002$), что, вероятно, связано с наличием сердечно-сосудистой патологии до развития данного острого коронарного синдрома и вместе с фактом развития МА является маркером более тяжелого исходного состояния больного.

В регистре GRACE больные с любой формой МА были старше, более часто это были женщины, они имели большее количество сопутствующих заболеваний и худший гемодинамический статус. Большая часть нежелательных явлений, возникавших в ходе госпитализации (рецидив ИМ, шок, отек легких, кровотечения, ОНМК и смертность), значительно чаще развивались у больных с любой формой МА. Однако, только пароксизм МА (а не постоянная форма МА) был независимым фактором всех НЯ в течение госпитализации [12].

В рамках исследования Cooperative Cardiovascular Project был проведен анализ подгруппы из 106 780 больных в возрасте ≥ 65 , проходивших лечение в связи с ОИМ в 1994–1996 гг., для определения прогностической значимости МА, осложнившей течение ИМ у пожилых больных. МА была зафиксирована у 23 565 patients (22,1%): у 11 510 МА была диагностирована при поступлении и у 12 055 развилась в течение госпитализации. Больные с МА были старше, имели более тяжелый класс НК, более часто имели ИМ и инвазивные вмешательства на коронарных артериях в анамнезе. Больные с МА имели более плохой прогноз, включая внутрибольничную (25,3% против 16,0%), 30-дневную (29,3% против 19,1%) смертность и смертность в течение 1 года после данного ОКС (48,3% против 32,7%). Больные, у которых МА развилась в течение госпитализации, имели более плохой прогноз, чем больные, имевшие МА при поступлении [13].

В еще одном исследовании, проведенном К. Sakata и соавт. [14], показано, что МА в первые 24 часа ОКС более часто (67%) развивалась у больных с поражением проксимального отдела правой коронарной артерии ($p<0,01$), у этих больных более часто регистрировалось

повышение давления в правом предсердии. У больных с МА, развившейся более чем через 24 ч от ОКС, чаще выявлялось расширение полости левого предсердия и увеличение давления заклинивания легочной артерии, а также снижение ФВ ЛП.

При проведении статистического анализа нами не обнаружено каких-либо значимых различий в частоте встречаемости той или иной формы МА в зависимости от варианта развития ОКС. Сходные данные получены и в исследовании RICO, которое было проведено в 2001–2003 гг. для оценки прогностической значимости МА, осложнившей течение ОИМ. Частота развития МА не зависела от варианта развития ОИМ (7,6% для ОИМ ST против 7,7% для ОИМБПST, $p=0,334$) [15].

Нами проведен анализ прогностической значимости различных форм МА в отношении отдаленного прогноза у больных, перенесших острый коронарный синдром. Данная проблема находила отражение в нескольких крупных международных регистрах больных с ОКС, а также некоторых исследованиях с меньшим объемом выборки.

При сравнении прогноза больных в зависимости от наличия МА выявлено, что наименьшее время до достижения конечной точки было минимальным у больных с пароксизмом МА, развившимся в течение первых 10 дней от развития ОКС, по сравнению с больными с синусовым ритмом – 565,65 дней. В этой группе больных значимо увеличивался относительный риск смерти от ИМ – 1,69 (95% CI 1,059–2,687, $p=0,028$), риск развития нестабильной стенокардии – 1,85 (95% CI 1,094–3,139, $p=0,022$), нефатального инсульта – 2,53 (95% CI 1,151–5,553, $p=0,021$).

После проведения многофакторного анализа только пароксизм МА наряду с перенесенным ранее ИМ оставались независимыми предикторами плохого прогноза у больных с ОКС.

По данным исследования GUSTO-3 (The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries-3) риск смерти в течение 30 дней и 1 года был выше среди больных с МА по сравнению с синусовым ритмом и составил 1,49, 95% CI 1,17–1,89 и OR 1,64, 95% CI 1,35–2,01, соответственно [3].

В исследовании, проведенном S. Behar и соавт. [16], внутрибольничная смертность была значимо чаще (25,5%) у больных с пароксизмальной МА по сравнению с синусовым ритмом (16,2%), однако после проведения многофакторного анализа влияние МА на прогноз не сохранялось. Однако наличие пароксизма МА оказывало влияние на 1- и 5-летний прогноз: в группе с МА смертность составила 18,6% и 43,3% по сравнению группой с синусовым ритмом – 82% и 25,4% ($p<0,001$), соответственно. Относительный риск смерти за период наблюдения 5,5 лет в случае, если пароксизм МА осложнил течение ОИМ, составил 1,28 (90% CI, 1,12–1,46).

В исследовании К. Sakata и соавт. [14] выживаемость также была ниже у больных с МА по сравнению с синусовым ритмом. МА была независимым предиктором СС смерти как в группе больных, у которых она развилась в течение первых суток (OR=2,5; 95% CI 1,2–5,0; $p=0,0012$), так и при появлении ее после 24 ч от развития ОКС (OR=3,7; 95% CI 1,8–7,5; $p=0,0005$).

В исследовании VALIANT, в которое было включено 14,703 больных с НК и нарушением систолической

функции ЛЖ, смертность в течение 3 лет составила 20% у больных с синусовым ритмом, 37% у больных с пароксизмом МА на момент госпитализации и 38% у больных с МА в анамнезе. Относительный риск смерти для больных с пароксизмом МА в анамнезе составил 1,25 (1,03–1,52; $p=0,03$) и 1,32 (1,20–1,45; $p<0,0001$) для больных с пароксизмом МА. Относительный риск больших СС событий составил 1,15 (0,98–1,35; $p=0,08$) и 1,21 (1,12–1,31; $p<0,0001$) [17].

Таким образом, проведенное нами исследование было одним из первых исследований, проведенных на российской популяции, по изучению прогностической значимости МА у больных, перенесших ОКС. Тот факт, что клинические особенности обследованных групп больных во многом схожи с таковыми, полученными в ходе крупных международных регистров, отражает его репрезентативность и дает основания считать, что данные о наличии влияния МА, развившейся в течение первых дней ОИМ или НС, на прогноз больных, перенесших обострение ИБС, являются высокодостоверными.

Литература

1. Crenshaw B.S., Ward S.R., Granger C.B. et al. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol.* – 1997. – Vol. 30. – P. 406–413.
2. Pizzetti F., Turazza F.M., Franzosi M.G. et al. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart* – 2001. – Vol. 86. – P. 527–532.
3. Wong C.K., White H.D., Wilcox R.G., Criger D.A., Califf R.M., Topol E.J., Ohman E.M. Significance of atrial fibrillation during acute myocardial infarction, and its current management: insights from the GUSTO-3 trial. *Card Electrophysiol Rev, September 1.* – 2003. – Vol. 7(3). – P. 201–207.
4. Lehto M., Snapinn S., Dickstein K. et al. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. *Eur Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 350–356.
5. Goldberg R.J., Seeley D., Becker R.C., Brady P., Chen Z.Y., Osganian V., Gore J.M., Alpert J.S., Dalen J.E. Impact of atrial fibrillation on the in-hospital and long-term survival of patients with acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J, May 1.* – 1990. – Vol. 119(5). – P. 996–1001.
6. Madias J.E., Patel D.C., Singh D. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a prospective study based on data from a consecutive series of patients admitted to the coronary care unit. *Clin Cardiol, March 1.* – 1996. – Vol. 19(3). – P. 180–186.
7. Serrano C.V., Ramires J.A., Mansur A.P. Pileggi F. Importance of the time of onset of supraventricular tachyarrhythmias on prognosis of patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol, February 1.* – 1995. – Vol. 18(2). – P. 84–90.
8. Шульман В.А., Шестерня П.А., Головенкин С.Е., Радионон В.В. Фибрилляция предсердий у больных инфарктом

миокарда: предикторы возникновения, влияние на ближайший и отдаленный прогноз. *Вестник аритмологии.* – 2005. № 39. – С. 5–9.

9. Chung-Wah S., Jim M., Ho H., Miu R., Lee S.W.L., Lau C., Tse H. Transient Atrial Fibrillation Complicating Acute Inferior Myocardial Infarction. Implications for Future Risk of Ischemic Stroke. *Chest.* – 2007. – Vol. 132. – P. 44–49.

10. Lopes R.D., Pieper K.S., Horton J.R., Al-Khatib S.M., Newby L.K., Mehta R.H., Van de Werf F., Armstrong P.W., Mahaffey K.W., Harrington R.A., Ohman E.M., White H.D., Wallentin L., Granger C.B. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart.* – 2008. – Vol. 94. – P. 867–873.

11. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation, Aug 2006; 114: e257 - e354.*

12. Mehta R.H., Dabbous O.H., Granger C.B., Kuznetsova P., Kline-Rogers E.M., Anderson F.A., Fox K.A.A., Gore J.M., Goldberg R.J., Eagle K.A. Comparison of Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndromes With and Without Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* – 2003. – Vol. 92. – P. 1031–1036.

13. Rathore S.S., Berger A.K., Weinfurt K.P., Schulman K.A., Oetgen W.J., Gersh B.J., Solomon A.J. Acute Myocardial Infarction Complicated by Atrial Fibrillation in the Elderly. *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 969.

14. Sakata K., Kurihara H., Iwamori K., Maki A., Yoshino H., Yanagisawa A., Ishikawa K. Clinical and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol, December 15.* – 1997. – Vol. 80(12). – P. 1522–1527.

15. Laurent G., Dentan G., Moreau D., Zeller M., Laurent Y., Vincent-Martin M., Lhuillier I., Makki H., Wolf J.E., Cottin Y. Atrial fibrillation during myocardial infarction with and without ST segment elevation. *Arch Mal Coeur Vaiss, June 1.* – 2005. – Vol. 98(6). – P. 608–614.

16. Behar S., Zahavi Z., Goldbourt U., Reicher-reiss H.. Long-term prognosis of patients with paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *European Heart Journal.* – 1992. – Vol. 13(1). – P. 45–50.

17. Kober L., Swedberg K., McMurray J.J., Pfeffer M.A., Velazquez E.J., Diaz R., Maggioni A.P., Mareev V., Opolski G., Van de Werf F., Zannad F., Ertl G., Solomon S.D., Zelenkofske S., Rouleau J.L., Leimberger J.D., Califf R.M. Previously known and newly diagnosed atrial fibrillation: a major risk indicator after a myocardial infarction complicated by heart failure or left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail, October 1.* – 2006. – Vol. 8(6). – P. 591–598.