

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

## В СОЧЕТАНИИ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и фибрилляция предсердий (ФП) являются наиболее распространенными состояниями в клинической практике. ХСН и ФП часто сочетаются друг с другом. Количество пациентов с ХСН и ФП неуклонно растет с каждым годом. До настоящего времени ряд вопросов, касающихся тактики антикоагулянтной терапии этой группы пациентов, остается нерешенным. В данном обзоре представлены данные об уровне соблюдения клинических рекомендаций, распространенности длительной антикоагулянтной терапии у данной группы больных.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, эпидемиология, антикоагулянтная терапия.

Y.F. OSMOLOVSKAYA, PhD in medicine, N.V. ROMANOVA, I.V. ZHIROV, MD, S.N. TERESCHENKO, MD, Prof.  
Russian Cardiology Research and Production Complex, Russian Ministry of Health  
EPIDEMIOLOGY AND MANAGEMENT OF HEART FAILURE PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION.

Heart failure and atrial fibrillation are the most common cardiovascular conditions in clinical practice and frequently coexist. The number of patients with heart failure and atrial fibrillation is increasing every year. Nowadays the question of anticoagulant therapy for this category of patients is being discussed. In our review we summarized data on the guideline adherence and prevalence of long-term anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure.

**Keywords:** heart failure, atrial fibrillation, epidemiology, anticoagulation therapy.

### ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной проблемой общественного здравоохранения. Несмотря на успехи в области изучения патогенеза, клиники и лечения, прогноз больных ХСН остается неблагоприятным. Согласно результатам Фрамингемского исследования, распространенность ХСН в популяции составляет 0,8% среди возрастной группы 50–59 лет и увеличивается в группе 80–89 лет до 6,6 и 7,9% для мужчин и женщин соответственно [1]. После постановки диагноза ХСН 5- и 10-летняя выживаемость пациентов составляет 50 и 10% соответственно [2–4]. Эпидемиологические исследования ЭПОХА-ХСН (8 регионов РФ, 19 500 респондентов) и ЭПОХА-О-ХСН (одномоментное госпитальное исследование в 22 регионах РФ), проведенные в нашей стране, показывают, что ХСН I–IV ФК наблюдается у 7% населения (7,9 млн человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн человек), а распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% (2,4 млн человек) [5, 6]. Наиболее частыми причинами развития ХСН в РФ являются АГ (88% случаев) и ИБС (59% случаев) [7].

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым частым нарушением ритма сердца. Во всем мире более 33 млн человек страдает ФП, и ежегодно данный вид аритмии развивается более чем у 5 млн. [8]. Результаты

Фрамингемского исследования показывают, что риск развития ФП у лиц старше 40 лет составляет 26% для мужчин и 23% для женщин [9]. Развитие ФП не только ухудшает качество жизни, но и оказывает влияние на прогноз. Смертность в течение 10 лет среди пациентов с ФП составляет 61 и 58% для мужчин и женщин по сравнению с 30 и 21% для мужчин и женщин без ФП [10]. ХСН и ФП часто сочетаются друг с другом, оказывая аддитивное отрицательное воздействие на прогноз пациента [11]. В крупных рандомизированных исследованиях по ХСН выявлено, что распространенность ФП возрастает параллельно утяжелению функционального класса ХСН от 10% у больных с I–II ФК по NYHA до 50% у пациентов с IV ФК [12, 13]. С другой стороны, в исследованиях по ФП частота встречаемости ХСН варьирует от 21 до 68% [14]. Среди популяции больных Фрамингемского исследования почти у 1 500 лиц старше 50 лет за период наблюдения было отмечено развитие ХСН, ФП или ХСН в сочетании с ФП. Среди пациентов, у которых наблюдалось развитие и ХСН, и ФП, у 38% первоначально развилась ФП, для 41% больных первичным было развитие ХСН и у 21% больных оба состояния были диагностированы одновременно. После установки диагноза ФП частота развития ХСН составляла 3,3% в год, а частота развития ФП у больных с ХСН – 5,4% в год. У пациентов с ХСН развитие ФП удваивало смертность, а у пациентов с ФП развитие ХСН увеличило смертность в три раза [11].

Высокую распространенность ХСН в сочетании с ФП частично можно объяснить наличием общих факторов риска, таких как пожилой возраст, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, ожирение, клапанные пороки и ИБС [15–18]. Патофизиологические основы причинно-следственной связи между ХСН и ФП до настоящего времени полностью не определены. Развитие одного состояния может провоцировать развитие другого: так, при ФП снижение сердечного выброса вследствие потери вклада систолы предсердий и уменьшения времени диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ) приводит к развитию ХСН [19, 20]. Напротив, ХСН может выступать в качестве причины ФП. Увеличение давления наполнения ЛЖ, митральная регургитация ведут к дилатации и фиброзу предсердий, что является субстратом для их электрической нестабильности [19].

В подавляющем большинстве случаев пациенты с ХСН в сочетании с ФП составляли лишь небольшую часть выборки в проспективных рандомизированных клинических исследованиях [21]. Таким образом, основным источником информации о клинических характеристиках, особенностях медикаментозной терапии, исходах и уровне внедрения в клиническую практику международных рекомендаций по лечению ХСН в сочетании с ФП являются популяционные исследования.

Данные регистров показывают, что пациенты с ХСН и ФП существенно отличаются от больных ХСН и синусовым ритмом по демографическим характеристикам, распространенности факторов риска и сопутствующих заболеваний. В крупных европейских регистрах среди больных, госпитализированных по поводу ХСН, распространенность ФП составила 42% в популяции Euro Heart Failure Survey (EHFS) [22], 38% – в Euro Heart Failure Survey II, куда включались пациенты с острой сердечной недостаточностью [23], и 35% – в популяции Euro Observational Research Programm [24]. Распространенность ФП среди амбулаторных пациентов с ХСН, как правило, ниже: 22,7% – в итальянском IN-CHF (Italian Network on Congestive Heart Failure) [25], 25% – в европейском IMPROVEMENT-HF (Improvement programme on evaluation and management of heart failure) [26], 30,8% – в американском регистре IMPROVE-HF (Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting) [27] и 37% – в японском JCARE-GENERAL (Japanese cardiac registry of heart failure in general practice) [28]. Пациенты с ХСН в сочетании с ФП чаще были пожилого возраста и женского пола. Больные отличались меньшей распространенностью гиперхолестеринемии, ИБС, перенесенного инфаркта миокарда или коронарной реваскуляризации, чаще имели сохранную систолическую функцию ЛЖ. Кроме того, пациенты с ФП чаще страдали клапанными патологиями, а также сопутствующими несердечными заболеваниями, такими как инсульт, хронические заболевания легких, анемия, ХПН и заболевания щитовидной железы. Больные ХСН и ФП с сохранной фракцией выброса ЛЖ были старше, чаще женского пола и в большинстве случаев имели продолжительный анамнез АГ. Напротив, пациенты со сниженной

фракцией выброса ЛЖ чаще страдали клапанными патологиями [29–32]. Оценка медикаментозной терапии ХСН в сочетании с ФП показала, что больным чаще назначались диуретики (включая спиронолактон), дигоксин, амиодарон, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и антагонисты витамина К [33–36]. Во многих исследованиях обращала на себя внимание низкая распространенность терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторами (БАБ) [31, 34]. Данная особенность в большей степени прослеживалась у женщин и пожилых пациентов [23, 26, 27, 36, 37].

Популяцию больных ХСН в сочетании с ФП отличает низкое качество жизни и крайне неблагоприятный прогноз. Данные об уровне соблюдения клинических рекомендаций, распространенности длительной антикоагулянтной терапии (АКТ) у данной группы больных в нашей стране ограничены. В связи с этим созрела необходимость проведения Российского регистра больных по проблеме ХСН и ФП. На базе ФГБУ РКНПК в 2015 г. инициирован первый Российский регистр по проблеме ХСН и ФП [38].

ФП является наиболее распространенной аритмией у пациентов с ХСН как с сохраненной, так и сниженной фракцией выброса ЛЖ. ФП встречается приблизительно у трети пациентов с ХСН, хотя распространенность варьирует в зависимости от тяжести ХСН [39]. Пациентов с ХСН и ФП характеризует более старший возраст, преобладание лиц женского пола, среди них меньше встречается ИБС и в большей степени распространены клапанные болезни сердца и сопутствующие несердечные заболевания по сравнению с пациентами с ХСН и синусовым ритмом [34]. Развитие ФП повышает риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО), особенно инсульта, и может привести к усилению симптомов и утяжелению течения ХСН. Прогноз больных ХСН в сочетании с ФП хуже, чем у больных с синусовым ритмом, хотя это во многом объясняется пожилым возрастом больных и тяжестью ХСН [40, 41].

В регистре EORP-AF EURObservational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation однолетняя смертность больных с ХСН и ФП была достоверно выше, чем у больных без ХСН (10,0 против 3,0%,  $p < 0,0001$ ). В то же время достоверных различий по уровню общей смертности между больными ХСН со сниженной и сохраненной фракцией выброса ЛЖ получено не было (13,1 против 9,7%,  $p = 0,113$ ) [43].

Риск ишемического инсульта при неклапанной ФП в пять раз выше, чем при синусовом ритме, а развитие СН у пациента с ФП увеличивает риск инсульта еще на 40%. При этом при ХСН риск инсульта увеличивается независимо от фракции выброса ЛЖ [43]. Длительная АКТ пока остается единственной доказанной возможностью влияния на прогноз в данной популяции больных. Следует отметить, что пациенты с ХСН в сочетании с ФП отличаются высоким риском ТЭО, однако частота назначения АКТ оставляет желать лучшего. Полученные данные многоцентровых регистров по проблеме ФП, таких как Euro Heart Survey AF [31] и GARFIELD (The Global Anticoagulant Registry in the FIELD), говорят о низкой распро-

странности длительной АКТ. В регистре GARFIELD 38% больных с риском ТЭО по шкале CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$  не получали антикоагулянты, в то время как 42,5% пациентам низкого риска (CHADS<sub>2</sub> = 0) проводилась АКТ [44]. В многоцентровом регистре EORP-AF [42] распространенность длительной АКТ была несколько выше – около 80%, однако 33% больных с риском по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 9 баллов вообще не получали АКТ, в то время как 66,7% пациентам с риском ТЭО 0 баллов АКТ проводилась.

Более 60 лет варфарин был единственным эффективным доступным пероральным антикоагулянтом. Эффективность терапии варфарином имеет большую доказательную базу, однако его применение сопряжено с определенными трудностями. Прежде всего, метаболизм и эффективность препарата зависят от функции печени, генетического полиморфизма, потребления алкоголя и богатых витамином К продуктов питания. Недостатками варфарина является узкое терапевтическое окно, медленное начало действия, требующее 3–6 дней для достижения терапевтического уровня, необходимость частого контроля МНО, соблюдение диеты. Условием безопасного и эффективного применения варфарина является поддержание МНО в терапевтических пределах, что, к сожалению, не всегда возможно по тем или иным причинам. На фоне приема варфарина для эффективной профилактики ТЭО необходимо поддерживать МНО в терапевтических пределах более 70% времени. Само по себе наличие ХСН у пациента ассоциируется с недостаточным временем нахождения МНО в терапевтических пределах [45], что, безусловно, сказывается на эффективности варфарина у пациентов с ХСН в сочетании с ФП. Таким образом, вопрос о выборе оптимальной антикоагулянтной терапии для пациентов ХСН и ФП остается открытым.

Q. Xiong и соавт. провели метаанализ исследований по применению НОАК при ФП, целью которого было определение эффективности и безопасности НОАК у пациентов с ХСН в сочетании с ФП. В анализ вошли 19 122 и 13 390 пациентов ХСН и ФП, принимавших НОАК и варфарин соответственно. По результатам метаанализа высокодозовые схемы применения НОАК снижали риск развития инсульта и системных эмболий на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ 0,76–0,98), эффективность схем с низкими дозами НОАК была сопоставима с варфарином (ОР 1,02, 95% ДИ 0,86–1,21). В отношении безопасности высокодозовые схемы применения НОАК показали снижение числа крупных кровотечений на 24% в сравнении с варфарином (ОР 0,76, 95% ДИ 0,67–0,86), что в основном было обусловлено эффектами апиксабана и эноксабана. Применение низких доз НОАК снижало риск крупных кровотечений на 36% в сравнении с варфарином (ОР 0,64, 95% ДИ 0,38–1,07). Высокодозовые режимы применения НОАК ассоциировались с уменьшением риска интракраниальных кровотечений на 57% в сравнении с варфарином (ОР 0,43, 95% ДИ 0,30–0,61) и снижением общего числа кровотечений на 16% (ОР 0,84, 95% ДИ 0,69–1,04), главным образом за счет эффектов апиксабана и дабигатрана. Эффективность и безопасность НОАК не зависела от наличия или отсутствия ХСН [46].

Апиксабан является единственным пероральным антикоагулянтом, доказавшим большую эффективность по сравнению с варфарином в отношении инсульта/системных эмболий, геморрагических осложнений и общей смертности. Апиксабан снижал риск инсульта/системной эмболии на 21% ( $p = 0,01$ ), риск крупных кровотечений на 31% ( $p < 0,001$ ) и риск смерти – на 11% ( $p = 0,047$ ) [47].

J. McMurray и соавт. провели субанализ исследования ARISTOTLE по применению апиксабана и варфарина у пациентов с ФП и с систолической дисфункцией ЛЖ (СДЛЖ) и СН [48]. Было показано, что у пациентов с СДЛЖ (с или без симптомов СН) риск инсульта/системной эмболии и смерти выше, чем при наличии только СН без СДЛЖ. У этих же пациентов с высоким риском тромбоземболических осложнений применение апиксабана привело к статистически значимому снижению риска инсульта/системной эмболии по сравнению с варфарином (0,99 vs 1,80; ОР 0,55 95% ДИ 0,34–0,91). Оценка безопасности антикоагулянтной терапии в данном субанализе согласуется с общими результатами исследования. Таким образом, апиксабан может представлять эффективную, безопасную и более удобную альтернативу варфарину у таких пациентов. Согласно рекомендациям по ХСН Европейского общества кардиологов от 2016 г., НОАК более предпочтительны для пациентов ХСН в сочетании с ФП в связи с меньшим риском геморрагических осложнений, главным образом внутримозговых геморрагий [49].

У пациентов ХСН в сочетании с ФП нет доказательств о преимуществах стратегии контроля ритма над контролем ЧСС. Имеющиеся данные рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что нет существенной разницы в уровне сердечно-сосудистой смертности, общей смертности или ухудшении ХСН между двумя стратегиями у пациентов с ФП и ХСН, что в основном связано с неблагоприятными эффектами антиаритмических препаратов на выживаемость [50, 51]. Оптимальная ЧСС в покое у пациентов с ФП и ХСН не определена и находится в пределах от 60–100 ударов в минуту [52]. Согласно современным рекомендациям, БАБ являются препаратами первой линии для контроля ЧСС, несмотря на отсутствие влияния на прогноз [53]. К настоящему времени получены данные двух метаанализов по применению БАБ у пациентов систолической ХСН и ФП, которые показали отсутствие влияния терапии БАБ на прогноз в данной группе. По данным метаанализа M. Rienstra и соавт. ( $n = 8,680$ ), у пациентов с ФП и ХСН терапия БАБ не снижала смертность (ОШ 0,86, 95% ДИ 0,66–1,13,  $p = 0,28$ ), в то время как лечение БАБ приводило к достоверному снижению смертности в группе пациентов с синусовым ритмом (ОШ 0,63, 95% ДИ 0,54–0,73,  $p < 0,0001$ ) с достоверным значением  $p < 0,001$  для взаимодействия в зависимости от базового ритма [54]. Подобные результаты были получены в метаанализе D. Kotecha и соавт. ( $n = 18 254$ ). Терапия БАБ достоверно снижала смертность пациентов с синусовым ритмом (ОР 0,73 ДИ 0,67–0,80,  $p < 0,001$ ), а у пациентов с ФП и ХСН данная закономер-

ность не наблюдалась (ОР 0,97, 0,83–1,14;  $p = 0,73$ ), при этом значение  $p$  для наличия взаимодействия между этими параметрами было достоверным ( $p = 0,002$ ) [56]. Независимо от пола, возраста, тяжести ХСН, уровня ЧСС и базовой медикаментозной терапии прием БАБ не оказывал эффекта на прогноз больных ХСН в сочетании с ФП. Отсутствие эффекта от приема БАБ у пациентов с ХСН и ФП можно объяснить следующими причинами: во-первых, точкой приложения БАБ при синусовом ритме является синусовый узел, а при ФП атриовентрикулярный узел. Во-вторых, для пациентов с постоянной формой ФП строгий контроль ритма не имел преимуществ над менее строгим [56]. В-третьих, для поддержания адекватного сердечного выброса пациенту с ФП необходима большая частота желудочковых сокращений, особенно при ХСН [57]. При недостаточном контроле ЧСС на фоне приема БАБ препаратом второй линии является дигоксин. Рандомизированных исследований по применению дигоксина у больных ХСН в сочетании с ФП нет. На сегодняшний день имеются данные двух субанализов исследования AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) с противоположными результатами. Первый субанализ [58] показал, что применение дигоксина увеличивает смертность на 41% (ОР: 1,41; 95% ДИ: 1,19–1,67,  $p < 0,001$ ). Однако данные последнего субанализа говорят в пользу того, что увеличения смертности при применении дигоксина нет [59]. Отрицательный результат первого субанализа, вероятнее всего, объясняется тем, что дигоксин чаще назначался более тяжелым

пациентам при ухудшении их клинического состояния. Следовательно, увеличение смертности было обусловлено не применением дигоксина, а неблагоприятным прогнозом тяжелых пациентов, которым он назначался [60].

Таким образом, можно заключить, что популяция больных ХСН в сочетании с ФП отличается низким качеством жизни и крайне неблагоприятный прогноз, прежде всего, это связано с высоким риском ТЭО [61]. Учитывая тот факт, что количество больных с ХСН и ФП неуклонно растет с каждым годом, вопросы оптимальной антикоагулянтной терапии и тактики ведения этой группы пациентов становятся крайне актуальными и требуют к себе повышенного внимания специалистов всего мира. Данные о ведении таких пациентов в реальной клинической практике, соблюдении клинических рекомендаций, распространенности длительной антикоагулянтной терапии в Российской Федерации ограничены. Для решения данной проблемы в 2015 г. инициирован первый Российский регистр по проблеме хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий (РИФ-ХСН, зарегистрирован на [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) – NCT 02790801) (координаторы – профессора С.П. Голицына, С.Н. Терещенко). В этом регистре принимают участие 38 медицинских центров из различных субъектов Российской Федерации, включено 1 000 пациентов ХСН в сочетании с ФП. Ожидаемые к концу 2016 г. результаты помогут выработать наиболее рациональную лечебно-диагностическую стратегию и в конечном итоге улучшить клинические исходы данной когорты больных. 

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22: 6A-13A.
2. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, Redpath A, Pell JP, McMurray JJ. Evidence of improving prognosis in heart failure: Trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation*, 2000, 102: 1126-1131.
3. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Buijning MC, Deckers JW, Hofman A, Grobbee DE. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam study. *Eur Heart J*, 2001, 22: 1318-1327.
4. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: A population based study. *Heart*, 2000, 83: 505-510.
5. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2004, 5 (1): 4-7. / Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareyev V.Y. et al. Patients with chronic heart failure in the Russian outpatient practice: group, diagnostic and treatment specifics (based on EPOCH OF CHF study). *Serdechnaya Nedostatochnost*. 2004, 5 (1): 4-7.
6. Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2006, 7(1): 112-115. / Ageev F.T., Belenkov Y.N., Fomin I.V. et al. Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation: data from the EPOCH OF CHF. *Serdechnaya Nedostatochnost*, 2006, 7(1): 112-115.
7. Фомин И.В. Артериальная гипертония в Российской Федерации – последние 10 лет. Что дальше? *Сердце*, 2007, 6(3): 1-6. / Fomin I.V. Arterial hypertension in the Russian Federation: the last 10 years. What's next? *Serdtsse*, 2007, 6(3): 1-6.
8. Chugh S, Havmoeller R, Narayanan K. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation*, 2014, 129: 837-47.
9. Lloyd-Jones D, Wang T, Leip E. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2004, 110: 1042-6.
10. Benjamin E, Wolf P, D'Agostino R, Silbershatz H, Kannel W, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 1998, 98: 946-52.
11. Wang T, Larson M, Levy D. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2003, 107: 2920-5.
12. 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: 685-691.
13. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*, 1987, 316: 1429-1435.
14. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Calvo-Rojas G, Suarez-Gea ML & Vargas-Castrillon E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of subgroups. *Thrombosis*, 2013, 2013: 640-723.
15. Maisel W, Stevenson L. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology and rationale for therapy. *Am J Cardiol*, 2003 91(6A): 2D-8D.
16. Savelieva I, John Camm A. Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment. *Eurpace*, 2004, 5: S5-S19.
17. Heist E, Ruskin J. Atrial fibrillation and congestive heart failure: risk factors, mechanisms and treatment. *Prog Cardiovasc Dis.*, 2006, 48: 256-269.
18. Anter E, Jessup M, Callans D. Atrial fibrillation and heart failure. Treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*, 2009, 119: 2516-2525.
19. Sanoski C. Prevalence, pathogenesis, and impact of atrial fibrillation. *Am J Health Syst Pharm.*, 2010, 67: S11-S16.
20. Potpara T, Stankovic G, Beleslin B. A12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: implications of arrhythmia progression on prognosis: The Belgrade Atrial Fibrillation study. *Chest*, 2012, 141: 339-347.
21. Badano L, Di Lenarda A, Bellotti P. Patients with chronic heart failure encountered in daily clinical practice are different from the "typical" patient enrolled in therapeutic trials. *Ital Heart J*, 2003 4: 84-91.

22. Cleland J, Swedberg K, Follath F. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. *Eur Heart J*, 2003, 24: 442-463.
23. Nieminen M, Brutsaert D, Dickstein K. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*, 2006, 27: 2725-2736.
24. Maggioni A, Dahlström U, Filippatos G. EURObservational Research Programme: the heart failure pilot survey. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12: 1076-1084.
25. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L. IN-CHF Investigators. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J*, 2002, 143: 45-55.
26. Muntwyler J, Cohen-Solal A, Freemantle N. Relation of sex, age and concomitant diseases to drug prescription for heart failure in primary care in Europe. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6: 663-668.
27. Yancy C, Fonarow G, Albert N. Adherence to guideline-recommended adjunctive heart failure therapies among outpatient cardiology practices (findings from IMPROVE HF). *Am J Cardiol*, 2010, 105: 255-260.
28. Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S. Characteristics and outcomes of patient with heart failure in general practices and hospitals – Japanese cardiac registry of heart failure in general practice (JCARE-GENERAL). *Circ J*, 2007, 71: 449-454.
29. Lenzen M, Scholte op Reimer W, Boersma E. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*, 2004, 25: 1214-20.
30. Yancy C, Lopatin M, Stevenson L, De Marco T, Fonarow G. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47: 76-84.
31. Nieuwlaar R, Eurlings L, Cleland J, Cobbe S, Vardas P, Capucci A, López-Sendón J, Meeder J, Pinto Y, Crijns H. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice: reciprocal impact and combined management from the perspective of atrial fibrillation: results of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2009 May 5, 53(18): 1690-8.
32. De Ferrari G, Klersy C, Ferrero P. Atrial fibrillation in heart failure patients: prevalence in daily practice and effect on the severity of symptoms. Data from the ALPHA study registry. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9: 502-509.
33. Hamaguchi S, Yokoshiki H, Kinugawa S. Effects of atrial fibrillation on longterm outcomes in patients hospitalized for heart failure in Japan – a report from the Japanese Cardiac Registry of heart failure in cardiology (JCARE-CARD). *Circ J*, 2009, 73: 2084-2090.
34. Rewiuk K, Wizner B, Fedyk-Lukasik M, Zdrojewski T, Opolski G, Dubiel J, Gašowski J, Grodzicki T. Epidemiology and management of coexisting heart failure and atrial fibrillation in an outpatient setting. *Pol Arch Med Wewn*, 2011 Nov, 121(11): 392-9.
35. Ceia F, Fonseca C, Mota T. Aetiology, comorbidity and drug therapy of chronic heart failure in the real world: the EPICA substudy. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6: 801-806.
36. Baldasseroni S, Orso F, Fabbri G. Age-dependent prognostic significance of atrial fibrillation on outpatients with chronic heart failure: data from the Italian Network on Congestive Heart Failure Registry. *Cardiology*, 2010, 116: 79-88.
37. Sturm H, Haaijer-Ruskamp F, Veeger N. The relevance of comorbidities for heart failure treatment in primary care: a European survey. *Eur Heart J*, 2006, 8: 31-37.
38. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Романова Н.В., Осмоловская Ю.Ф., Голицын С.П. Первый Российский Регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): дизайн исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*, 2015, 11(6): 577-581. / Tereschenko S.N., Zhiron I.V., Romanova N.V., Osmolovskaya Y.F., Golitsyn S.P. The first Russian register of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation (RIF-CHF): study design. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2015, 11(6): 577-581.
39. Lau YC, Lane DA, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure: a bad combination. *Am J Cardiol*, 2014, 113: 1196-1197.
40. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, Metra M, Torp-Pedersen C, Poole-Wilson P. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with betablockers: results from COMET. *Eur Heart J*, 2005, 26: 1303-1308.
41. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, Hagemann A, Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation*, 2006, 114: 18-25.
42. Lip GYH, Laroche C, Popescu MI, Rasmussen LH, Laura Vitali-Serdoz, Gheorghe-Andrei Dan, ZbigniewKalarus, Harry J.G.M. Crijns, Mario M. Oliveira, Luigi Tavazzi, Aldo P. Maggioni. Heart failure in patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *European Journal of Heart Failure*, 2015, 17: 570-582.
43. Zakeri R, Borlaug BA, McNulty SE, Mohammed SF, Lewis GD, Semigran MJ 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: 123-30.
44. Kakkar A, Mueller I, Bassand J, Fitzmaurice D, Goldhaber S, Goto S et al. GARFIELD Registry Investigators. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One*, 2013 May 21, 8(5): e63479.
45. Nelson WW, Choi JC, Vanderpoel J, Damaraju CV, Wildgoose P, Fields LE, Schein JR. Impact of comorbidities and patient characteristics on international normalized ratio control over time in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2013, 112: 509-512.
46. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GY. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail*, 2015 Nov, 17(11): 1192-200.
47. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011 Sep 15, 365(11): 981-92.
48. McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, Gersh BJ, van Diepen S, Amerena J et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail?* 2013 May, 6(5): 451-60.
49. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2016 May 20.
50. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation*, 2004, 109: 1509-13.
51. Ionescu-Ittu R, Abrahamowicz M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Wynant W et al. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 2012, 172: 997-1004.
52. Li S-J, Sartipy U, Lund LH, Dahlström 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: 871-879.
53. Lip GY, Heinzel FR, Gaita F, Juanatey JR, Le Heuzey JY. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Eur J Heart Fail*, 2015 Sep, 17: 848-874.
54. Rienstra M, Damman K, Mulder B. Beta-Blockers and Outcome in Heart Failure and Atrial Fibrillation. A Meta-Analysis. *JCHF*, 2013, 1(1): 21-28.
55. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman D, Manzano L. Efficacy of  $\beta$  blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*, 2014, S0140-6736(14): 61373-8.
56. Van Gelder I, Groeneweld H, Crijns H. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1363-73.
57. Daoud E, Weiss R, Bahu M. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol*, 1996, 78: 1433-6.
58. Whitbeck M, Charnigo R, Khairy P, Ziada K, Bailey A, Zegarra M et al. Increased mortality among patients taking digoxin – analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J*, 2013, 34(20): 1481-8.
59. Køber L, Swedberg K, McMurray J, Pfeffer M, Velazquez E, Diaz R et al. 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*, 2006, 8: 591-598.
60. Gheorghide M, Fonarow G, van Veldhuisen D. 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): 1489-97.
61. Жиров И.В., Романова Н.В., Терещенко С.Н., Осмоловская Ю.Ф. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий. *Кардиология*, 2015, 3: 91-96. / Zhiron I.V., Romanova N.V., Tereschenko S.N., Osmolovskaya Y.F. Epidemiology and characteristics of therapy of chronic heart failure in combination with atrial fibrillation. *Kardiologiya*, 2015, 3: 91-96.