

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА

Терапии ИПО

Рецензия <проф. ДМН кафедры Терапии ИПО Грищенко Елены Георгиевны> на реферат
ординатора первого года обучения специальности Терапия <Мальцевой Анны Николаевны>
по теме: <Фибрилляция предсердий>.

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения специальности Терапия:

Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	минимум
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+(современн.)
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

использована литература -
много современн
(2017, 2018)
Оценочная оценка
плюс (+)

Дата: 27.02.19

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-
Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Реферат на тему: Фибрилляция предсердий

Выполнила: ординатор 1-го года
кафедры терапии ИПО
Мальцева А.Н.

Красноярск 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Актуальность.....	3
Этиология и патогенез.....	3
Классификация.....	5
Диагностика.....	6
Лечение.....	7
Список использованной литературы.....	19

АКТУАЛЬНОСТЬ

Фибрилляция предсердий – наиболее частый вид нарушения ритма сердца, которым страдает в целом около 1-2% общей популяции. По данным на 2010г., около 21 млн мужчин и около 12,6 млн женщин страдают данным заболеванием. Наиболее высокая заболеваемость в развитых странах. При этом прогнозируется увеличение числа больных вдвое в ближайшие 50 лет. Это связано как с улучшением диагностики бессимптомных форм, так и с увеличением средней продолжительности жизни.

Фибрилляция предсердий является причиной развития тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности, внезапной смерти и кардиоваскулярной заболеваемости во всём мире. В 20% всех случаев инсультов причиной является фибрилляция предсердий. Кроме этого, такой инсульт чаще приводит к смерти больного и рецидивирует, чем инсульт другого генеза.

У таких больных наблюдается частая госпитализация с целью восстановления ритма или для контроля ЧСС, поэтому и возрастают затраты на лечение пациентов. Так, прямые затраты на лечение в Великобритании составили около 1% от всех расходов на здравоохранение и от 6 до 26 млрд долларов в США на 2008г. Как самой фибрилляции предсердий, так и связанных с ней осложнений.

Несмотря на множество проведённых многоцентровых рандомизированных клинических исследований, проблема выбора тактики ведения остается актуальной.

ЭТИОЛОГИЯ

Генетическая предрасположенность к ФП, особенно развивающаяся в молодом возрасте, может быть частично обусловлена наследственной предрасположенностью. В последние годы были описаны многочисленные наследственные заболевания сердца, сопровождающиеся развитием ФП. Наджелудочковые аритмии, часто включающие ФП, могут наблюдаться при синдромах короткого и удлиненного интервала QT, синдроме Бругада. Кроме того, ФП часто встречается при гипертрофической кардиомиопатии, семейной форме синдрома преждевременного возбуждения и патологической гипертрофии ЛЖ, ассоциирующейся с мутациями гена PRKAG. Другие семейные формы ФП, включая синдром тахикардии, могут наблюдаться при полиморфизме гена ADRB1 и при мутациях гена, кодирующего предсердный натрийуретический пептид, мутациях гена SCN5A, ассоциирующихся с нарушением функции натриевых каналов сердца, или мутациях, сопровождающихся усилением функции калиевых каналов.

Патофизиологическая роль других генетических дефектов в развитии и сохранении ФП в настоящее время неизвестна. Несмотря на то, что в будущем возможно улучшение диагностики и лечения ФП на основании геномного анализа, в настоящее время рутинное тестирование для выявления генетических аномалий, наиболее часто ассоциированных с ФП, не может быть рекомендовано.

Любые структурные заболевания сердца могут вызвать медленное, но прогрессирующее структурное ремоделирование желудочков и предсердий. В предсердиях этот процесс

характеризуется пролиферацией и дифференцировкой фибробластов в миофибробласты, повышенным отложением соединительной ткани и фиброзом. Структурное ремоделирование приводит к электрической диссоциации между мышечными волокнами и локальной неоднородностью проведения, способствующей развитию и сохранению ФП. Этот электро- анатомический субстрат вызывает появление множественных небольших очагов циркуляции возбуждения (re- entry), которые могут поддерживать аритмию.

После начала ФП происходят изменения электрофизиологических свойств, механической функции и ультраструктуры предсердий, каждое из которых характеризуется различным течением во времени и разными патофизиологическими последствиями. В первые несколько дней после развития ФП происходит укорочение предсердного эффективного рефрактерного периода.

Электрическое ремоделирование способствует повышению стабильности ФП в течение первых дней после ее начала. Основными клеточными механизмами, лежащими в основе укорочения рефрактерного периода, являются подавление входящего тока ионов кальция через каналы L- типа и усиление ректификационных входящих токов ионов калия. Рефрактерный период предсердий нормализуется в течение нескольких дней после восстановления синусового ритма. Изменение сократительной функции предсердий также происходит в течение нескольких дней после развития ФП. Основными клеточными механизмами сократительной дисфункции считают уменьшение входящего тока ионов кальция, нарушение высвобождения ионов кальция из внутриклеточных депо и нарушение обмена энергии в миофибриллах. У пациентов с “изолированной” ФП было документировано наличие фиброза и воспалительных изменений.

Электрофизиологические механизмы

Для развития и сохранения аритмии необходим триггер, запускающий аритмию, и субстрат, ее поддерживающий. Эти механизмы не являются взаимоисключающими и, скорее всего, в разное время сочетаются друг с другом.

Очаговые механизмы. Большое внимание привлекают очаговые механизмы, лежащие в основе развития и сохранения ФП. К электрофизиологическим механизмам очаговой активности относят как триггерную активность, так и циркуляцию возбуждения (re- entry).

Наиболее важную роль в возникновении и поддержании предсердных тахиаритмий играют легочные вены, ткань которых характеризуется более коротким рефрактерным периодом и трехмерным строением волокон миоцитов. Абляция участков с преобладанием высокой частоты импульсации, которые чаще всего локализуются в области соединения легочных вен с левым предсердием, приводит к нарастающему удлинению длительности цикла ФП и восстановлению синусового ритма у больных с пароксизмальной ФП. Наряду с этим у пациентов с персистирующей ФП участки повышенной активности распределяются по всему миокарду предсердий, поэтому абляция или восстановление синусового ритма представляют собой более сложную задачу.

Гипотеза множественных волн возбуждения и роторов

В соответствии с этой гипотезой ФП поддерживается из-за хаотичного проведения множества независимых мелких волн по сократительной мускулатуре предсердий. Начало и окончание волн фибрилляции постоянно взаимодействуют, что приводит к их разрушению и образованию новых волновых фронтов, в то время как блокада, столкновение или слияние волновых фронтов стремится уменьшить их количество. Если число волновых фронтов не снижается до критического уровня, множественные мелкие волны обеспечивают сохранение аритмии. У большинства больных с пароксизмальной формой ФП удастся выявить локальные источники аритмии, в то время как у пациентов с персистирующей или постоянной ФП подобные попытки часто оказываются безуспешными.

КЛАССИФИКАЦИЯ

С учетом течения и длительности аритмии выделяют 5 типов ФП: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно-персистирующая и постоянная. Впервые выявленная ФП – это ФП, которая ранее не диагностировалась, независимо от продолжительности приступа или наличия и выраженности симптомов. Пароксизмальная характеризуется тем, что приступы самостоятельно купируются в большинстве случаев в течение 48 часов. Некоторые пароксизмы могут продолжаться до 7 дней. Эпизоды ФП, купированные кардиоверсией в течение 7 дней должны считаться пароксизмальными. При персистирующей форме ФП продолжается более 7 дней, включая эпизоды, купированные медикаментозной или электрической кардиоверсией позднее 7 дней от начала. Длительно-персистирующая ФП продолжается более 1 года, но предпочтение отдается стратегии контроля ритма сердца. Постоянная ФП – это ФП, при которой пациент и врач считают возможным сохранение аритмии. По определению - вмешательства, направленные на контроль ритма, не предпринимаются. Если возобновляются попытки удержания синусового ритма, аритмия должна быть заново классифицирована как длительно-персистирующая.

Риск ФП возрастает при различных физиологических и патологических состояниях, поэтому термин «идиопатическая», «изолированная» ФП (“lone AF”), вероятно, является ошибочным, и его дальнейшее использование нежелательно. Хотя формы ФП у различных пациентов могут быть схожими, механизмы развития аритмии могут существенно отличаться. Поэтому выделение предрасполагающих к ФП драйверов, таких как, кардиальная или системная сопутствующая патология (диабет, ожирение, патология клапанов), образ жизни (уровень активности, курение, употребление алкоголя), маркеры структурного ремоделирования (фиброз) или генетическая предрасположенность. Очевидно, для лучшего определения различных типов ФП необходимо проведение систематической исследовательской работы.

Выраженность клинической симптоматики ФП

Качество жизни у пациентов с ФП значительно снижается за счет развития различных симптомов, включая сонливость, слабость, ощущения сердцебиения, одышку, тяжесть в груди, расстройства сна, психо- социальные расстройства. Улучшение качества жизни

было отмечено как при консервативном, так и при интервенционном лечении, но сравнить влияние различных способов лечения на качество жизни, в настоящее время, не представляется возможным. Оценка качества жизни затруднена в связи с невозможностью определения вклада различных симптомов. Для оценки значимости симптомов ФП была разработана шкала EHRA. В соответствии с ней 25- 40% пациентов имеют бессимптомное или малосимптомное течение ФП, в то время как 15- 30% отмечают наличие сильно выраженной или лишающей трудоспособности симптоматики. Модифицированная шкала EHRA должна использоваться для назначения лечения, ориентированного на снижение симптоматики, и длительного наблюдения за качеством жизни пациентов.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ФП требует документирования эпизода с регистрацией ЭКГ. Для нее характерны:

- абсолютно нерегулярные интервалы RR (поэтому ФП иногда называют “абсолютной” аритмией), т.е. нет периодических повторений продолжительности интервалов RR.
- отсутствие отчетливых зубцов Р на ЭКГ. В отдельных отведениях, чаще всего в отведении V1, иногда определяется некоторая регулярная электрическая активность предсердий.
- длительность предсердного цикла (если определяется), т.е. интервал между двумя возбуждениями предсердий (f- волн), обычно изменчивая и составляет <200 мс (>300 ударов в минуту).

Наличие ФП, зарегистрированной по ЭКГ, было входным критерием в исследованиях, на которых основываются данные рекомендации. По общепринятому мнению, для диагностики ФП оцениваются *эпизоды длительностью не менее 30 секунд*. У пациентов, ФП может сопровождаться возникновением клинической симптоматики или протекать бессимптомно («скрыто»). Многие пациенты с ФП имеют как симптомные, так и асимптомные пароксизмы. Недиагностированная «скрытая» ФП – это частое явление с такими тяжелыми последствиями, как смерть или инсульт. Регистрация ЭКГ является дешевым и эффективным способом диагностики устойчивых форм ФП. Способы для диагностики коротких, самопроизвольно купирующихся пароксизмов ФП быстро развиваются. Существуют данные, что длительное мониторирование ЭКГ (в течение 72 часов и более) улучшает диагностику ФП после перенесенного инсульта. Ежедневные кратковременные записи ЭКГ улучшают выявляемость ФП у пациентов старше 75 лет.

Проводимые в настоящее время исследования должны показать, насколько влияет раннее выявление ФП и назначение антикоагулянтов на улучшение долгосрочного прогноза. После диагностики ФП, дальнейшее мониторирование ЭКГ может помочь в решении следующих вопросов: 1) изменение или появление новой симптоматики, 2) прогрессирование ФП, 3) влияние медикаментозной терапии на частоту желудочкового ритма, 4) оценка эффективности медикаментозной антиаритмической терапии или катетерной аблации на сохранение синусового ритма. Установление диагноза ФП до того, как разовьется первое осложнение, является общепризнанным приоритетом при

профилактике инсульта. Последние данные, полученные в эпидемиологических исследованиях пациентов с имплантированными устройствами и с применением Холтеровского мониторирования ЭКГ, подтверждают предположение о том, что даже короткие бессимптомные эпизоды ФП увеличивают риск инсульта. Поэтому у всех больных в возрасте 65 лет и старше, для своевременной диагностики ФП, рекомендуется периодический скрининг с помощью пальпации пульса и регистрации ЭКГ при его нерегулярности для верификации диагноза.

ФП часто обнаруживается у пациентов с другими, иногда не диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Поэтому всем пациентам с ФП желательно полноценно обследовать сердечно-сосудистую систему.

Диагностические мероприятия у всех пациентов с ФП. У всех пациентов с ФП необходимы тщательный сбор анамнеза, уточнение сопутствующих заболеваний, определение формы ФП и оценка риска инсульта, симптомности ФП и ее осложнений, таких как тромбоэмболии и дисфункция левого желудочка. Регистрация ЭКГ в 12 отведениях рекомендуется для уточнения предполагаемого, но неустановленного диагноза ФП, определения частоты желудочковых сокращений на ФП, выявления нарушений проводимости, ишемии, признаков структурной патологии сердца. Для определения функции щитовидной железы и почек, электролитов и клеточного состава крови берутся соответствующие анализы. Трансторакальная эхокардиография рекомендуется у всех пациентов для коррекции тактики обследования и лечения, выявления структурной патологии сердца (клапанные пороки) и оценки размера и функции (систолической и диастолической) ЛЖ, размера предсердий, функции правых отделов сердца.

Дополнительные обследования у некоторых пациентов с ФП. При амбулаторном мониторинге ЭКГ у пациентов с ФП можно оценить адекватность контроля частоты, соотнести жалобы пациента с пароксизмами аритмии. Чреспищеводная эхокардиография используется для более глубокой оценки клапанной патологии и исключения интракардиального тромбоза (особенно ушка левого предсердия) перед кардиоверсией или катетерной аблацией. Пациентам с признаками или симптомами ишемии миокарда необходимо выполнение стресс-теста или коронарографии. Пациентам с признаками церебральной ишемии или инсультом проводится компьютерная или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга для выявления очагового поражения и принятия решений о дальнейшей тактике лечения. Ценность МРТ сердца с контрастированием гадолинием в отсроченную фазу и внутрисердечной эхокардиографии пока требует подтверждения в многоцентровых исследованиях.

ЛЕЧЕНИЕ

Наибольшее количество пациентов с ФП начинают контакты с системой здравоохранения через систему скорой медицинской помощи и кардиореанимационные отделения, или через участковых терапевтов. Так как часто ФП протекает бессимптомно, врачи перечисленных специальностей несут наибольшую ответственность за своевременное выявление фибрилляции предсердий и назначение соответствующего дообследования и лечения. Начальная оценка должна производиться при первичном контакте и доступна в большинстве случаев (когда есть возможность регистрации ЭКГ).

Наиболее важными при оценке пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий являются следующие направления:

1. Экстренный контроль частоты и/или ритма для обеспечения стабильной гемодинамики и облегчения симптомов;
2. Оценка и коррекция факторов, способствующих развитию, поддержанию и рецидивированию ФП;
3. Оценка риска тромбоэмболических осложнений и назначение антикоагулянтной терапии;
4. Оценка частоты ритма и назначение лечения для ее контроля;
5. Оценка симптоматики ФП и решение о тактике контроля ритма.

Интегрированный, структурированный подход позволит легче охватить всех пациентов с ФП стандартными диагностическими процедурами и лечением, основанным на принципах доказательной медицины. Он поможет решить такие распространенные в настоящее время проблемы, как недостаточное использование антикоагулянтов, низкая доступность методов контроля частоты и контроля ритма, отсутствие скоординированных подходов к коррекции сердечно-сосудистых рисков у пациентов с ФП. Интегрированное лечение ФП требует сотрудничества терапевтов, кардиологов, кардиохирургов, аритмологов, неврологов, специалистов из других областей медицины и самих пациентов для выработки в каждом конкретном случае тактики обследования, коррекции образа жизни и факторов риска, назначения специфического лечения по поводу ФП.

Общие подходы. Выделяют 5 основных целей лечения больных с ФП:

1. Профилактика тромбоэмболических осложнений.
2. Облегчение симптомов.
3. Оптимальное лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.
4. Контроль ЧСС.
5. Коррекция нарушения ритма.

Эти цели не являются взаимоисключающими. Начальная стратегия лечения может отличаться от отдаленной цели ведения пациента. У больных с ФП, сопровождающейся клиническими симптомами и сохраняющейся в течение нескольких недель, на первом этапе могут быть использованы антикоагулянты и средства, урежающие ритм. В то время как в более поздние сроки, целью будет восстановление синусового ритма. Если контроль ЧСС не позволяет добиться адекватного контроля симптомов, очевидно, что целью терапии должно стать восстановление синусового ритма. Срочная кардиоверсия показана, если ФП привела к артериальной гипотонии или нарастанию сердечной недостаточности. Напротив, уменьшение симптомов на фоне контроля частоты желудочкового ритма у пожилых пациентов может служить основанием для отказа от попыток восстановления синусового ритма.

Профилактика инсульта у пациентов с ФП

Результаты когортных исследований, а также анализ больных, попавших в группы сравнения (не получавших антикоагулянты) в исследованиях, продемонстрировавших эффективность антагонистов витамина К (АВК), выявили клинические и эхокардиографические факторы, ассоциированные с риском инсульта у больных с ФП. Специально спланированных исследований по изучению многих других потенциальных факторов риска возникновения ишемического инсульта и других системных артериальных) тромбозов у больных с ФП проведено не было.

Определение риска инсульта и тромбозов

Шкалы оценки риска и системных тромбозов

Простые, применимые в клинической практике схемы стратификации риска инсульта для пациентов с ФП были разработаны в поздние 1990-е годы в небольших когортных исследованиях, а позднее были проверены и усовершенствованы на больших группах пациентов. Введение шкалы CHA₂DS₂-VASc сделало принятие решений относительно антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП более легким, и с момента описания этой шкалы в рекомендациях ESC 2010 года она получила широкое распространение. В настоящих рекомендациях мы также рекомендуем использование шкалы CHA₂DS₂-VASc. Пациентам без факторов риска инсульта проведение антикоагулянтной терапии не требуется. При наличии более 1 балла у мужчин и более 2 баллов у женщин предполагается польза от назначения оральная антикоагулянтной терапии. Другие, менее доказанные факторы риска инсульта включают лабильное МНО, низкий процент времени в терапевтическом окне для пациентов на терапии антагонистами витамина К, наличие кровотечений в анамнезе или анемии, злоупотребление алкоголем и другие факторы, снижающие приверженность пациента к лечению, хроническую почечную недостаточность, повышение уровней высоко-чувствительного тропонина и N-концевого про-В-натрий-уретического пептида.

Профилактика инсульта

Антагонисты витамина К

Мета-анализ контролируемых исследований показал, что применение препаратов этой группы у больных с неклапанной ФП снижает ОР развития всех инсультов на 64%, что соответствует абсолютному снижению риска на 2,7% в год. Прием антагонистов витамина К снижал ОР ишемического инсульта на 67%. Этот эффект был сопоставимым с проведением первичной и вторичной профилактики инсульта, а также в отношении инвалидизирующего и неинвалидизирующего инсультов. Следует подчеркнуть, что у больных, получавших антагонисты витамина К, инсульт во многих случаях развивался в период прерывания приема АВК или на фоне недостижения терапевтических значений МНО. Общая смертность при лечении антагонистами витамина К также значительно снижалась (на 26%) по сравнению с группой контроля. Риск внутричерепных кровотечений был низким. Из антагонистов витамина К предпочтение следует отдать производным кумарина (варфарин, аценокумарол), которые по сравнению с производными индандиона имеют преимущества в фармакокинетике, обеспечивая

предсказуемый и более стабильный антикоагуляционный эффект при длительном приеме. Поэтому производные индандиона (фениндион) рассматривают лишь как альтернативный препарат при непереносимости или недоступности препаратов кумаринового ряда. Назначение любого антагониста витамина К требует обязательного контроля МНО. Варфарин является препаратом, клиническая эффективность которого у больных с ФП наиболее хорошо установлена в крупных рандомизированных исследованиях. Целесообразность использования антагонистов витамина К следует рассматривать у больных с ФП при наличии, по меньшей мере, одного фактора риска тромбоэмболических осложнений. При принятии решения о назначении антагонистов витамина К следует осуществить тщательный поиск возможных противопоказаний и учесть предпочтения больного.

Новые оральные антикоагулянты

НОАК, включая прямой ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы Ха фактора крови - апиксабан, эдоксабан и ривароксабан, являются достойной альтернативой антагонистам витамина К при профилактике инсульта у пациентов с ФП. Использование их в клинической практике непрерывно растет. Все они имеют предсказуемый эффект, достигаемый без обязательного мониторинга свертываемости. Для всех НОАК были проведены исследования с использованием тщательно выработанных доз и правил снижения дозы в особых ситуациях.

Контроль ритма сердца (rhythm control) и частоты сердечных сокращений (rate control)

Нерегулярный ритм и высокая ЧСС у больных с ФП могут вызвать сердцебиение, одышку, утомляемость и головокружение. Адекватный контроль частоты желудочкового ритма позволяет уменьшить симптомы и улучшить гемодинамику за счет увеличения времени наполнения желудочков и профилактики тахи-кардиомиопатии. Оптимальный уровень контроля частоты желудочкового ритма с точки зрения уменьшения заболеваемости, смертности, улучшения качества жизни и симптомов не установлен. В предыдущих рекомендациях предлагалось добиваться жесткого контроля частоты желудочкового ритма (ЧСС 60- 80 в минуту в покое и 90- 115 в минуту при умеренной физической нагрузке) с учетом результатов исследования AFFIRM. В этом исследовании для жесткого контроля ЧСС пациентам пришлось имплантировать водитель ритма сердца из- за брадикардии (7,3%), в то время как более высокая ЧСС в покое не сопровождалась ухудшением прогноза. В недавно опубликованном исследовании RACE II жесткий контроль частоты желудочкового ритма не имел преимуществ перед менее строгим контролем ЧСС, у 614 рандомизированных пациентов. Критерием менее строгого контроля частоты желудочкового ритма была ЧСС в покое <110 в минуту, а более жесткого контроля – ЧСС в покое <80 в минуту, и её адекватное увеличение при умеренной физической нагрузке. Первичная комбинированная конечная точка была достигнута у 81 пациента (38 – менее строгий контроль частоты желудочкового ритма и 43 – строгий контроль). Симптомы, количество побочных эффектов и качество жизни были сходными в обеих группах. На фоне менее строгого контроля частоты желудочкового ритма было отмечено снижение количества госпитализаций. Исследование RACE II показало, что менее строгий контроль частоты желудочкового ритма

рационально использовать у изученного контингента больных (в основном без выраженных симптомов, связанных с высокой ЧСС).

Целями неотложной помощи больным с ФП являются профилактика тромбоэмболических осложнений и улучшение функции сердца. Решение о неотложном восстановлении синусового ритма (у больных с выраженными нарушениями гемодинамики) или о быстром снижении частоты желудочкового ритма (у остальных пациентов) зависит от тяжести симптомов ФП. Контроль ЧСС является неотъемлемой частью ведения пациентов с ФП, и часто его достаточно для регресса симптомов, связанных с ФП.

По сравнению с профилактикой инсульта и терапией по поддержанию синусового ритма (контроль ритма), существует очень мало информации о подборе и улучшении качества лечения, направленного на контроль ЧСС (контроль частоты). В основном эти данные получены из краткосрочных исследований и обсервационных работ. Острый или долгосрочный фармакологический контроль ЧСС может быть достигнут бета-блокаторами, дигоксином, блокаторами кальциевых каналов (дилтиазем и верапамил) или комбинированной терапией. Ряд антиаритмических препаратов имеют определенные ограничения для контроля ЧСС (амиодарон, дронедазон, соталол и, в какой-то степени, пропафенон), но они могут быть успешно использованы у пациентов, нуждающихся в контроле ритма.

Контроль ритма и контроль частоты при оказании неотложной помощи.

Высокая частота и нерегулярность ритма желудочков могут быть причиной симптомов и тяжелых нарушений гемодинамики у пациентов с ФП. Больные с тахисистолией желудочков нуждаются в быстром снижении ЧСС. Если состояние пациента достаточно стабильно, возможно пероральное применение бета-адреноблокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция.

Антиаритмические препараты для острого восстановления синусового ритма (медикаментозная кардиоверсия)

Во многих случаях синусовый ритм восстанавливается спонтанно в течение первых нескольких часов или дней. При наличии тяжелых проявлений заболевания, сохранении симптомов, несмотря на адекватный контроль ЧСС, а также в случаях, когда планируется дальнейшая антиаритмическая терапия с целью сохранения синусового ритма, может быть проведена медикаментозная кардиоверсия путем введения антиаритмических средств в виде болюса. Частота восстановления синусового ритма с помощью большинства антиаритмических препаратов ниже, чем при электрической кардиоверсии, однако для лекарственной кардиоверсии не требуется применение седативных препаратов или наркоза. Кроме того, облегчается выбор последующей медикаментозной антиаритмической терапии для профилактики рецидивов ФП. Большинство больных, которым проводится медикаментозная кардиоверсия, нуждаются в непрерывном медицинском наблюдении и мониторинговании ЭКГ во время введения препарата и после его завершения (обычно в течение половины периода полувыведения), чтобы обеспечить своевременное выявление проаритмического действия (например, желудочковые тахикардии), остановку синусового узла или атрио-вентрикулярную блокаду.

Ишемическая болезнь сердца, рубцовые изменения миокарда после перенесенного инфаркта, снижение насосной функции сердца с симптомами хронической сердечной недостаточности и/или снижением фракции выброса ЛЖ по данным эхокардиографии или других методов, а также гипертрофия миокарда, как отражения структурного поражения сердца, существенно повышают риск проаритмогенного действия антиаритмических препаратов и вносят значимые ограничения в выборе терапии. Прокаинамид, пропафенон, флекаинид, ибутилид, вернакалант не должны применяться, как средства лекарственной кардиоверсии у больных со структурным поражением сердца. У этой же категории больных лапаконитина гидробромид (Аллапинин®), морацизина гидрохлорид (Этмозин®), диэтиламиновый аналог этмозина (Этацизин®), пропафенон, флекаинид должны быть исключены из применения, как средства профилактики рецидивов ФП после лекарственной или электрической кардиоверсии и как средства длительной антиаритмической терапии пациентов с ФП. Кардиоверсия с помощью пероральных антиаритмических средств (как повторяющийся способ самопомощи пациентов по принципу “таблетка в кармане”) возможна лишь у отдельных амбулаторных больных, если безопасность подобного способа устранения аритмии была установлена ранее в условиях стационара. Эффективность использования большинства антиаритмических препаратов для лекарственной кардиоверсии доказана у больных с недавно развившейся ФП и продолжительностью менее 48 часов. Исключение составляет отечественный препарат III класса нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид (Нибентан®), способный восстанавливать синусовый ритм у больных с персистирующей ФП продолжительностью от нескольких месяцев и даже более 1 года.

Амиодарон. После введения амиодарона восстановление синусового ритма происходит на несколько часов позднее, чем после применения флекаинида и пропафенона. К 24 часам частота кардиоверсии в группах плацебо составляла примерно 40- 60%, а в группах амиодарона она увеличивалась до 80- 90%. После введения амиодарона быстрого восстановления ритма не происходит. Через 24 часа эффективность применения амиодарона была выше эффективности плацебо, но не во всех рандомизированных исследованиях.

Нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид (Нибентан®) – первый отечественный антиаритмический препарат III класса. Эффективность его применения для восстановления синусового ритма у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП изучалась в небольших исследованиях без сравнения с плацебо. Однако в этих исследованиях участвовали пациенты с персистирующей ФП, длительностью до 1 года и более, у которых медикаментозная кардиоверсия с помощью других антиаритмических препаратов практически не дает эффекта и лишь электрическая кардиоверсия позволяет нормализовать сердечный ритм. Другими словами, препарат исследовался при той форме течения аритмии, при которой вероятность плацебо- эффекта или спонтанного восстановления синусового ритма близка к нулю. По данным одной из этих работ, эффективность кардиоверсии с помощью нибентана (0,125- 0,25 мг/кг) при персистирующей ФП составляет 77%. В другом исследовании у аналогичной категории больных, при использовании средней дозы 0,16 мг/кг, восстановление синусового ритма при ФП достигалось в 57% случаев, а при трепетании предсердий — в 80%. Еще в одной работе, при персистирующем течении ФП или трепетания предсердий, использовались

меньшие дозы препарата (от 0,065 до 0,125 мг/кг). Важно отметить, что в нее включались пациенты со структурным заболеванием сердца при величине фракции выброса ЛЖ >40%, в том числе с гипертонической болезнью, с постинфарктным кардиосклерозом, после хирургической коррекции пороков сердца и др. Эффективность дозы 0,065 мг/кг составила 29,7%, а дозы 0,125 мг/кг – 72% при трепетании предсердий и 68% при ФП. Риск аритмогенного действия, в виде тахикардии типа *tdp*, для нибентана, как и других препаратов III класса, носит дозо- зависимый характер. В первой, из указанных выше работ, при использовании доз 0,125- 0,25 мг/кг частота этого явления составила 9,7%. В другой работе, при средней дозе 0,16 мг/кг, тахикардия типа *tdp*, наблюдалась в 12% случаев. В последнем из упоминавшихся исследований, использование дозы 0,065 мг/кг не сопровождалось аритмогенным действием, а при введении нибентана в дозе 0,125 мг/кг полиморфная тахикардия типа *tdp* зарегистрирована у 3% пациентов. Все это подчеркивает необходимость строгого соблюдения рекомендуемого режима дозирования, с использованием дробного введения препарата, начиная с минимальной дозы 0,065 мг/кг. Препарат разрешен к применению только в условиях палаты интенсивной терапии с мониторным контролем ЭКГ на протяжении 24 часов после введения препарата. Отсутствуют данные о применении нибентана у больных с тяжелым структурным заболеванием сердца и при сердечной недостаточности.

Прокаинамид (новокаинамид) – антиаритмический препарат IA подкласса по классификации E.M.Vaughan– Williams. Для парентерального введения выпускается в ампулах, как правило, по 500 мг. Обычно используется внутривенное медленное струйное или капельное введение препарата в дозе 500- 1000 мг (на физиологическом растворе или 5% растворе глюкозы). Несмотря на длительное клиническое использование прокаинамида во всем мире, крупных многоцентровых плацебо- контролируемых слепых исследований с новокаинамидом не проводилось. Однако по результатам небольших исследований эффективность прокаинамида при устранении недавно возникшего приступа ФП была относительно не высока, составляя примерно 40- 50%, в первые 8- 12 часов после его введения при пароксизмальной форме ФП и достоверно не отличалась от плацебо, эффективность которого составляла около 40%. Проаритмическое действие заключается в возникновении нарушений атрио- вентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, полиморфной желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, асистолии.

Пропафенон (*пропанорм, ритмонорм*). В нескольких плацебо- контролируемых рандомизированных исследованиях была установлена способность пропафенона восстанавливать синусовый ритм у больных с недавно развившимся эпизодом ФП. После внутривенного введения препарата в дозе 2 мг/кг в течение 10- 20 минут частота восстановления ритма составляла от 41 до 91%, а у пациентов группы плацебо – 10- 29%. Пропафенон малоэффективен при персистирующей ФП и трепетании предсердий. Как и флекаинид, пропафенон не следует назначать пациентам с нарушенной функцией ЛЖ и ишемией миокарда. Кроме того, пропафенон обладает слабой бета- адреноблокирующей активностью, поэтому целесообразно избегать его применения у пациентов с тяжелой обструктивной болезнью легких. Ритм восстанавливается в период времени - от 30 минут до 2 ч. Пропафенон может быть эффективен также при приеме внутрь (восстановление ритма через 2- 6 ч; см. также раздел «Таблетка в кармане»).

Электрическая кардиоверсия

Электрическая кардиоверсия (ЭКВ) – эффективный метод восстановления синусового ритма у больных с ФП (табл.). При длительности ФП более 48 часов и отсутствии адекватной антикоагулянтной терапии в течение последних 3 недель, перед восстановлением синусового ритма с помощью ЭКВ, для исключения внутрисердечного тромбоза необходимо предварительное проведение чреспищеводной эхокардиографии. В случае развития асистолии или брадикардии после ЭКВ может возникнуть необходимость в проведении эндокардиальной или наружной кардиостимуляции.

Успех ЭКВ заключается в прекращении ФП, что подтверждается наличием по крайней мере двух последовательных зубцов Р после нанесения электрического разряда. Имеющиеся данные указывают на преимущества наружных дефибрилляторов с двухфазным (биполярным) импульсом разряда, требующим для достижения эффекта меньшего количества энергии (обычно не более 150- 200 Дж) по сравнению с монофазным (монополярным) импульсом, при котором энергия разряда может достигать 360 Дж. Применение биполярных импульсов различных видов, по сравнению с монополярными, привело к увеличению успеха ЭКВ персистирующей ФП в среднем с 83 до 94%. Проведение ЭКВ требует нанесения электрического импульса, синхронизированного с комплексом QRS, чтобы не допустить попадания разряда в «уязвимый период» сердечного цикла. Такое попадание сопряжено с высокой вероятностью развития фибрилляции желудочков. Синхронизация снижает вероятность фибрилляции желудочков, но не исключает ее полностью.

В настоящее время существуют два стандартных варианта наложения электродов. В нескольких исследованиях было показано, что при передне- заднем их наложении эффективность кардиоверсии выше, чем при передне- боковом. Если первые разряды не устраняют аритмию, следует изменить положение электродов и повторить кардиоверсию. В стационарных условиях ЭКВ может быть проведена у гемодинамически стабильных пациентов, не имеющих тяжелого структурного заболевания сердца. После процедуры необходимо мониторировать ЭКГ и показатели гемодинамики не менее 3 часов, прежде чем можно позволить пациенту покинуть клинику. Эндокардиальная кардиоверсия может быть полезной и обоснованной в особых ситуациях, например, во время инвазивных процедур, когда введение катетера для кардиоверсии не требует дополнительного сосудистого доступа. Однако этот метод кардиоверсии практически не используется, за исключением тех случаев, когда имеется имплантированный кардиовертер- дефибриллятор или у пациентов с избыточной массой тела (вес более 100 кг) после неэффективной наружной кардиоверсии. ЭКВ может осложниться тромбоэмболиями и аритмиями; кроме того, могут наблюдаться осложнения общей анестезии. Частота тромбоэмболий после дефибрилляции составляет 1- 2%. Ее можно снизить с помощью адекватной антикоагуляции перед плановой кардиоверсией или путем исключения тромбоза левого предсердия. Частым осложнением являются ожоги кожи. У больных с дисфункцией синусового узла, особенно у пожилых людей со структурным заболеванием сердца, может развиться длительная остановка синусового узла. Опасные аритмии, такие как желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков, могут

наблюдаться при наличии гипокалиемии, интоксикации сердечными гликозидами или неадекватной синхронизации. Применение наркоза может сопровождаться гипоксией или гиповентиляцией, однако артериальная гипотония и отек легких встречаются редко.

Медикаментозный контроль частоты сердечных сокращений

Основными детерминантами частоты желудочкового ритма во время приступа ФП являются проводимость и рефрактерность атрио-вентрикулярного узла, а также тонус симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Для урежения желудочкового ритма обычно применяют бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция и сердечные гликозиды. Может оказаться необходимой комбинированная терапия. При неэффективности других лекарственных средств в некоторых случаях можно применять амиодарон. У пациентов с сердечной недостаточностью обоснована терапия бета-адреноблокатором и сердечными гликозидами.

Исследование RACE II и предыдущие нерандомизированные исследования свидетельствуют, что на начальном этапе следует добиваться снижения частоты желудочкового ритма в покое менее 110 в минуту. При необходимости можно увеличить дозы средств, урежающих ритм, или назначить комбинированную терапию. При сохранении симптомов, особенно если они связаны с высокой частотой или нерегулярностью желудочкового ритма, целесообразно обеспечить более жесткий контроль ЧСС. Ее следует снижать до тех пор, пока симптомы не исчезнут или не станут переносимыми или не выяснится, что они связаны с основным заболеванием, а не нарушением ритма сердца. Если планируется жесткий контроль частоты желудочкового ритма сердца (ЧСС <80 в минуту в покое и <110 в минуту при умеренной физической нагрузке), необходимо провести суточное мониторирование ЭКГ, чтобы оценить наличие пауз и брадикардии. Если симптомы связаны с физической активностью, может быть выполнена проба с физической нагрузкой. Выбор средств, урежающих ритм, зависит от возраста, заболевания сердца и цели терапии. Если на фоне жесткого контроля частоты желудочкового ритма сохраняются симптомы, можно обсудить целесообразность лечения для контроля ритма сердца.

Абляция атрио-вентрикулярного узла и стимуляция желудочков.

Абляция атрио-вентрикулярного узла обеспечивает высокоэффективный контроль желудочкового ритма у больных с ФП. Полную поперечную блокаду вызывают за счет катетерной деструкции атрио-вентрикулярного узла или пучка Гиса с помощью радиочастотного тока. Абляция атрио-вентрикулярного узла – это паллиативное вмешательство, однако эффект его необратимый. Соответственно, вмешательство обосновано в тех случаях, когда оказались неэффективными лекарственные средства, урежающие ритм (в том числе комбинированная терапия), или попытки сохранения синусового ритма с помощью антиаритмической терапии и/или катетерной абляции устьев легочных вен и левого предсердия. У таких больных абляция атрио-вентрикулярного узла улучшает качество жизни, в то время как смертность после вмешательства сопоставима с таковой в общей популяции. Выбор имплантируемого устройства (водители ритма сердца VVI- VVIR, DDD–DDDR, ресинхронизирующие

имплантируемые устройства или имплантируемый кардиовертер- дефибриллятор) зависит от типа ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная формы), наличия и тяжести сердечно- сосудистого заболевания, фракции выброса ЛЖ и степени выраженности сердечной недостаточности. Разумно предположить, что больные со сниженной функцией ЛЖ после аблации атрио-вентрикулярного узла могут нуждаться в бивентрикулярной кардиостимуляции (ресинхронизирующей терапии), чтобы предупредить усугубление дисфункции ЛЖ. У пациентов без дисфункции ЛЖ целесообразность бивентрикулярной кардиостимуляции не определена. Однако, результаты некоторых исследований свидетельствуют о возможном благоприятном эффекте данного вмешательства, в то время как другие данные указывают на сопоставимые эффекты стимуляции только правого желудочка или межжелудочковой перегородки. Небольшие предварительные исследования показали, что катетерная «модификация» проводящих свойств атрио- вентрикулярного узла может уменьшить частоту сокращений желудочков сердца и выраженность симптомов ФП. Однако критерии успеха вмешательства не определены, а аблация атрио- вентрикулярного узла и имплантация водителя ритма представляются более эффективными методами лечения. В связи с этим модификация атрио- вентрикулярного узла без имплантации постоянного водителя ритма проводится редко.

Контроль ритма сердца у пациентов с ФП (rhythm control).

Восстановление и поддержание синусового ритма является неотъемлемой частью лечения ФП. Антиаритмические препараты примерно в два раза лучше удерживают синусовый ритм по сравнению с плацебо. Катетерная аблация или комбинированная терапия часто является более эффективным способом, если антиаритмические препараты малоэффективны. Хотя многие врачи считают, что поддержание синусового ритма может улучшить прогноз у пациентов с ФП, все исследования, которые сравнивали контроль ритма и контроля ЧСС в покое (с соответствующим назначением антикоагулянтов), привели к нейтральным результатам. Либо сравнение контроля ритма с участием катетерной аблации и/или комбинированной лекарственной терапии, приводящей к снижению основных сердечно- сосудистых событий, в настоящее время находится в стадии исследования, такие как EAST – AFNET 4 (Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial) и CABANA (Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial). На данный момент контроль ритма сердца показан для улучшения симптомов у пациентов с ФП, которые остаются симптоматичными на адекватной лекарственной терапии.

Катетерная аблация при фибрилляции предсердий

С момента первого описания триггеров в легочных венах, инициирующих пароксизмальную ФП, катетерная аблация ФП из специализированной экспериментальной процедуры превратилась в распространенный метод лечения и профилактики рецидивов ФП. Целью разработки методики было “излечение” от ФП определенной группы пациентов. Результаты отдаленного наблюдения за такими больными свидетельствуют о том, что после радиочастотной аблации (РЧА) удастся чаще добиться стабильного синусового ритма, чем на фоне антиаритмической терапии, хотя очень отдаленные рецидивы тоже нередки. В большинство исследований были включены пациенты с

симптомами пароксизмальной ФП и минимальными признаками структурного поражения сердца.

Показания

В целом катетерная абляция показана пациентам, у которых клинические симптомы сохраняются несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, включающую средства для контроля ЧСС и ритма сердца. При оценке целесообразности абляции следует принимать во внимание следующие данные:

1. Функциональная (электрофизиологическая) и транспортная функция левого предсердия (тип ФП, размер левого предсердия, анамнез аритмии);
2. Наличие и тяжесть основного заболевания сердца;
3. Возможные альтернативы (антиаритмические средства, контроль ЧСС);
4. Предпочтения больного.

Сложная процедура РЧА, которая может привести к тяжелым осложнениям, должна быть адекватно обоснована у конкретного пациента с ФП. Важное значение при выборе этого метода лечения имеет опыт врача, проводящего процедуру. В опубликованных исследованиях РЧА практически всегда проводилась высококвалифицированным специалистами, работающими в специализированных лечебных учреждениях, в то время как в обычной клинической практике она может выполняться менее квалифицированными врачами в учреждениях разного профиля.

Катетерную РЧА обычно проводят больным с пароксизмальной ФП, которая резистентна по крайней мере к одному антиаритмическому препарату. Подобная практика обосновывается результатами многочисленных рандомизированных исследований, проводившихся в одном центре, многоцентровых проспективных исследований, в которых абляция приводила к улучшению контроля ритма сердца по сравнению с антиаритмическими средствами. Однако большая часть исследований с использованием метода РЧА включала пациентов, резистентных к антиаритмическим препаратам, а длительность наблюдения была относительно короткой, как правило, не превышая одного года после процедуры. Важно подчеркнуть, что в высоко- специализированных учреждениях, проводящих более 100 процедур в год при ФП, данный способ лечения может быть методом выбора при пароксизмальной ФП, неэффективности одного антиаритмического препарата и нормальных размерах ЛП по данным эхокардиографии. Результаты исследований, в которых напрямую сопоставляли антиаритмические средства или катетерную РЧА в качестве методов первой линии у пациентов с пароксизмальной ФП, ограничены, однако имеющиеся данные указывают на более высокую эффективность абляции. Учитывая высокую вероятность контроля ритма сердца с помощью катетерной абляции у больных с пароксизмальной ФП и минимальными признаками поражения сердца, а также относительную безопасность этого метода (если процедура выполняется опытным специалистом), абляция может рассматриваться как метод лечения первого ряда у некоторых больных. У больных с персистирующей или длительно существующей персистирующей ФП, не страдающих серьезным структурным заболеванием сердца, стратегия лечения и соотношение пользы и риска катетерной РЧА окончательно не установлены. Возможность этого вмешательства следует обсуждать только при

неэффективности антиаритмических препаратов. Поскольку амиодарон достаточно часто дает серьезные побочные эффекты, особенно при длительном лечении, рационально рассматривать катетерную РЧА в качестве альтернативы приему амиодарона у больных молодого возраста. У пациентов с симптомной пароксизмальной или персистирующей ФП и серьезными органическим заболеванием сердца добиться эффективной РЧА сложнее. В таких случаях перед РЧА рекомендуется проводить антиаритмическую терапию. Основанием для вмешательства должны быть выраженные симптомы, связанные с аритмией. При бессимптомном течении ФП польза РЧА не установлена

Несмотря на то, что катетерная абляция более эффективна, чем антиаритмическая терапия, в сохранении синусового ритма, число рецидивов ФП при длительном наблюдении, по-видимому, существенное. В нескольких недавних сообщениях показано, что поздние рецидивы ФП возникают достаточно часто после катетерной абляции, в том числе и у почти идеальных пациентов без структурной патологии сердца, и в центрах с большим опытом выполнения данной процедуры. Ранний рецидив ФП после абляции, как оказалось, является наиболее важным прогностическим фактором для таких поздних рецидивов. Это указывает на то, что сохранение рецидива, возникшего в раннем периоде, встречается гораздо чаще, чем истинный поздний рецидив ФП. Тем не менее, некоторое количество рецидивов, которая может быть связано с прогрессирующим ремоделированием предсердий, также вносит свой вклад в снижение отдаленной эффективности РЧА. Практически во всех исследованиях по поводу катетерной абляции при ФП конечной целью процедуры является изоляция всех легочных вен. Учитывая результаты рандомизированных исследований катетерной абляции ФП в сравнении с медикаментозной антиаритмической терапией и последние публикации результатов рандомизированных и нерандомизированных исследований, целесообразно присвоить этой рекомендации класс I, при условии, что абляцию выполняет квалифицированный специалист. Это согласуется с обновлением от ACCF/АНА и HRS 2011 г. и Европейским консенсусом экспертов 2012г. по катетерной и хирургической абляции в соавторстве с EHRA. У пациентов с пароксизмальной ФП, сопровождающейся выраженными симптомами, и низким уровнем риска для катетерной абляции, следует рассмотреть возможность первичной катетерной абляции. Вместе с тем, эти рекомендации ограничены: (1) опытными центрами/исследователями; (2) соответствующим отбором пациентов; (3) тщательной оценкой других вариантов лечения и (4) предпочтениями пациента. Для пациентов с длительно-персистирующей ФП, рефрактерной к антиаритмическим препаратам, рекомендации остаются неизменными. В настоящее время нет данных, позволяющих рекомендовать катетерную абляцию ФП у бессимптомных пациентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические Рекомендации: «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий», 2017г.
2. Михайлов Е.Н., Гасимова Н.З. и др. Клиническая характеристика пациентов и результаты катетерной аблации фибрилляции предсердий в российской популяции: субанализ европейского регистра 2012-2016гг. Российский кардиологический журнал. 2018;(7):7-15
3. Wang TJ Larson MG Levy D Vasan RS Leip EP Wolf PA D'Agostino RB Murabito JM Kannel WB Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The Framingham Heart Study. Circulation 2003; 107: 2920 – 2925.
4. Kishore Avail et al.. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. Stroke 2014; 45: 520 – 526.
5. Sanna T Diener HC Passman et al., CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. N Engl J Med 2014; 370: 2478 – 2486.
6. Schnabel RB et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet 2015; 386: 154 – 162

