

© О.Л. БОКЕРИЯ, Л.Н. ХУБУЛОВА, 2019

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2019

УДК 616.12-055.2-008.313.2

DOI: 10.15275/annaritmol.2019.1.2

ЖЕНЩИНЫ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Тип статьи: обзорная статья

О.Л. Бокерия, Л.Н. Хубулова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Бокерия Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, гл. науч. сотр.; Хубулова Лейла Николаевна, клинический ординатор, E-mail: Khubulovaleila@gmail.com

Фибрилляция предсердий – это одна из наиболее часто встречающихся наджелудочковых аритмий, характеризующаяся хаотичной электрической активностью предсердий с частотой импульсов 350–700 в минуту, что исключает возможность их координированного сокращения.

Несмотря на то что пароксизмы фибрилляции предсердий чаще возникают у мужчин, женщины имеют значительно более высокий риск инсультов, связанных с фибрилляцией предсердий, у них отмечены более высокая степень инвалидизации ввиду осложнений аритмии и, соответственно, более низкое качество жизни.

При лечении фибрилляции предсердий следует учитывать гендерные различия, для того чтобы снизить риски и повысить качество жизни. Имеют значение такие факторы, как более высокая базовая частота сердечных сокращений, более длинный интервал Q-T, чем у мужчин, более низкий уровень калия в сыворотке, также гормональные колебания во время фаз менструального цикла, предрасполагающие к возникновению аритмий. Женщины, получающие специфическую антиаритмическую терапию при симптоматической фибрилляции предсердий, подвержены более высокому проаритмогенному эффекту препаратов в виде возникновения полиморфной желудочковой тахикардии и брадикардии, требующей имплантации электрокардиостимулятора. Гипокалиемия может увеличивать шансы проаритмогенного действия антиаритмических препаратов. Уровень калия необходимо тщательно мониторировать, так как гипокалиемия чаще встречается у женщин. Антикоагулянтную терапию для женщин следует подбирать с осторожностью, чтобы исключить риски кровотечения. Однако частые отказы от приема варфарина из-за боязни кровотечения приводят к большему числу тромбозов. Самомониторинг может играть весьма положительную роль в поиске данного равновесия. Кроме того, проводятся поиск и клинические испытания новых способов защиты от тромбозов, ассоциированных с фибрилляцией предсердий, например установка окклюдера ушка левого предсердия. Этот девайс может стать прижизненной профилактикой инсультов у женщин, которые не получают варфарин и имеют высокие риски кровотечения.

Женщины с фибрилляцией предсердий обращаются к абляции реже и позже, чем мужчины. Несмотря на это, результат процедуры примерно одинаков у обоих полов. Таким образом, приверженность женщин к радиочастотной абляции должна расти.

Наконец, женщины с фибрилляцией предсердий имеют значительно более низкое качество жизни. Обеспечение частоты желудочковых сокращений менее 80 уд/мин с использованием стратегии ее контроля, самомониторинг больных значительно повышают качество их жизни.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; женский пол; гендерные различия; инсульт; антикоагулянты.

WOMEN WITH ATRIAL FIBRILLATION

O.L. Bockeria, L.N. Khubulova

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Olga L. Bockeria, Dr. Med. Sc., Corresponding Member of RAS, Chief Researcher; Leyla N. Khubulova, Resident Physician, E-mail: Khubulovaleila@gmail.com

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common types of supraventricular tachycardia arrhythmias characterized by chaotic electrical activity of the atria with a frequency of 350–700 per minute, which rules out the possibility of their coordinated contraction.

Despite the fact that AF paroxysms are more common in men, women have much higher risk of strokes associated with atrial fibrillation, they have a higher degree of disability due to complications of arrhythmia and, accordingly, a lower quality of life.

Gender differences should be taken into account in the treatment of AF in order to reduce risks and improve the quality of life. There are important factors such as a higher base heart rate, a longer QT interval than in men, lower serum potassium levels, and hormonal fluctuations during the phases of the menstrual cycle predispose to arrhythmias. Women receiving specific antiarrhythmic therapy for symptomatic AF are subjected to a higher proarrhythmic effect of drugs in the form of polymorphic ventricular tachycardia, and bradycardia requiring the implantation of a pacemaker. Hypokalemia may increase the tendency to proarrhythmic action of antiarrhythmic drugs. Potassium level should be monitored closely as hypokalemia is more common in women.

Clinicians should take into account that hormonal fluctuations during the menstrual cycle can prolong the QT interval which, in turn, increases the risk of polymorphic ventricular tachycardia when using potassium channel blockers.

Anticoagulant therapy should be carefully selected for women to eliminate the risk of bleeding. However, frequent refusal to take warfarin due to fear of bleeding leads to a large number of thromboemboluses. Self-monitoring can play a very positive role in finding this balance. In addition, new methods of protection against thromboemboluses associated with AF are being sought and clinically tested, for example, the installation of left atrial appendage occluder. This device can become a lifetime prevention of strokes in women who do not receive warfarin and have high risks of bleeding.

Women with AF turn to ablation less often and later than men. Despite this, the result of ablation is approximately the same in both sexes. Thus, women's commitment to radiofrequency ablation should increase.

Finally, women with AF have a significantly lower quality of life. Providing heart rate less than 80 beats/min, using a frequency control strategy, self-monitoring of patients significantly improves their quality of life.

Keywords: atrial fibrillation; female; stroke; gender difference; anticoagulant.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – это одна из наиболее часто встречающихся наджелудочковых аритмий, которая характеризуется хаотичной электрической активностью предсердий с частотой импульсов 350–700 в минуту, что исключает возможность их координированного сокращения.

В США ФП страдают 2,2 млн человек, в странах Европейского союза – 4,5 миллиона [1]. После 75 лет 60% пациентов с постоянной формой ФП – женщины [2]. Частота пароксизмов ФП удваивается с каждым десятилетием взрослой жизни. Если в возрасте 55–64 лет количество пароксизмов увеличивается на 2–3 новых случая на 1 тыс. человек, то в возрасте 85–94 лет появляется до 35 новых случаев (табл. 1) [3].

Как показало Фрамингемское исследование, артериальная гипертензия и сахарный диабет являются значимыми независимыми предикторами, увеличивающими риск возникновения

ФП в 1,5 раза. Кроме того, риск ФП возрастает при клапанной патологии, застойной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца [4].

Несмотря на то что пароксизмы ФП чаще возникают у мужчин, женщины имеют значительно более высокий риск инсультов, связанных с фибрилляцией предсердий, у них отмечена более высокая степень инвалидизации ввиду осложнений аритмии и, соответственно, более низкое качество жизни [2].

Австралийские ученые провели исследование с участием 74 435 пациентов с ишемическим инсультом в период с марта 2003 г. по январь 2016 г. Фибрилляция предсердий выявлена у 28% исследуемых, а инсульты у больных с данной аритмией носили более злокачественный характер, чем у лиц без ФП. Авторы отметили, что острое нарушение мозгового кровообращения чаще встречалось у женщин [5].

Таким образом, при подборе метода лечения ФП должны учитываться риски, связанные в том числе с гендерными различиями.

Таблица 1

Крупные исследования фибрилляции предсердий

Исследование	Период	Число пациентов, <i>n</i>	Число женщин, %
Framingham Heart Study	1983–2002 гг.	2243	52,0
AFFIRM	1995–1999 гг.	4160	40,6
RACE	2002–2003 гг.	522	37,0
ATRIA	2000 г.	17974	43,4
STAF	1996–1998 гг.	403	44,6
ARMYDA-3	2003–2005 гг.	200	26,0

Фибрилляция предсердий у женщин и факторы, повышающие риск ее возникновения

Канадский реестр фибрилляции предсердий CARAF представил базу данных, согласно которой мужчины чаще страдают ишемической болезнью сердца, тогда как женщины – ФП и заболеваниями щитовидной железы [6]. Одним из достоверных факторов риска развития ФП является ожирение [7]. Метаболический синдром тесно связан с фибрилляцией и трепетанием предсердий без структурной патологии сердца. В общей популяции полных женщин больше, чем полных мужчин, – соответственно, в количественном отношении женщины с ФП преобладают. Ожирение является важнейшей детерминантой впервые возникшей ФП у пациентов после операций на сердце [8].

Повышение уровня С-реактивного белка ассоциировано с существенным ростом частоты рецидивов ФП [9]. Несмотря на неспецифичность общей воспалительной реакции у больных кардиологического профиля, выгоду, получаемую от назначения глюкокортикоидов для профилактики послеоперационной ФП, трудно переоценить. Доказано, что введение гидрокортизона в послеоперационном периоде существенно снижает частоту развития нарушений ритма сердца [10].

Как показали R. Mizuno et al., расстройство пищевого поведения, в частности анорексия, которая чаще встречается у женщин, вызывает некоторый дисбаланс гормонов, в том числе снижение уровня лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, эстрогенов, прогестерона, тироксина. Поэтому ФП может осложнять течение анорексии, несмотря на преимущественно молодой возраст больных [11]. Кроме того, данное нервно-психическое заболевание сопровождается электролитным дисбалансом и синусовой брадикардией [12].

Алкоголь – важнейший триггер пароксизмов ФП. Как однократный, так и хронический прием алкоголя ассоциируются с ФП ввиду значительного повышения симпатической активности [13]. В рамках исследования Framingham Heart ученые выдвинули гипотезу о том, что риск ФП значительно повышается среди пациентов, принимающих более 36 г/л этилового спирта (более 3 бокалов красного сухого вина) в день [4]. Употребление алкоголя ассоциировано с риском развития ФП у мужчин. По причи-

не небольшого числа женщин, употреблявших повышенное количество алкоголя и включенных в данное исследование, достоверно оценить у них корреляционную зависимость приема алкоголя с частотой развития ФП не удалось. Тем не менее у пациенток, употребляющих алкоголь, возрастал риск полиморфной желудочковой тахикардии [14].

Доказано, что женщины имеют более низкий уровень калия в сыворотке, чем мужчины. Примерно у 4,3 млн женщин (4,3%) в США выявлена гипокалиемия, тогда как среди мужчин она встречается в 1,6 млн случаев (1,7%) [15]. Известно, что гипокалиемия удлиняет интервал $Q-T$, а значит, увеличивает склонность к аритмиям. Синдром удлиненного интервала $Q-T$ – заболевание, сопровождающееся синкопальными состояниями и высоким риском внезапной смерти вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) [16]. Риск возникновения послеоперационных аритмий и потребность в сердечно-легочной реанимации имеют обратную корреляцию с уровнем калия в сыворотке крови [17].

Крупное исследование Natural History Study, как и Framingham Heart, показало, что ФП ассоциирована со значительным повышением смертности [4]. У пациентов с ФП, не получавших адекватную антикоагулянтную терапию, вне зависимости от пола 10-летняя летальность составила 60%, а у больных в возрасте 75–94 лет 5-летняя летальность достигла 80%. Женщины с аритмией имели значительно более высокую летальность: 1,9 млн против 1,5 млн у мужчин.

Исследование CARAF, в которое вошли пациенты с впервые возникшей ФП, показало, что наблюдаемые женщины с ФП в среднем были на 5 лет моложе мужчин. Пароксизмы ФП у женщин были продолжительнее, чаще рецидивировали, более того, отмечалась тенденция к тахисистолии во время пароксизмов [6].

Данные гендерные различия имеют несколько объяснений. Во-первых, для женщин характерна более высокая базовая частота сердечных сокращений. Быстрое атриовентрикулярное проведение может быть объяснено более коротким рефрактерным периодом в атриовентрикулярном узле [18]. Кроме того, аритмии могут быть в значительной степени связаны с гормональными колебаниями во время фаз менструального цикла.

Лечение фибрилляции предсердий

Третий класс антиаритмических препаратов (антагонисты К-каналов) удлиняют потенциал действия и его электрофизиологический эквивалент — интервал $Q-T$. Эти препараты часто используются для контроля ритма у лиц с органической патологией сердца [19]. Как отмечено, у женщин базовый интервал $Q-T$ длиннее, чем у мужчин. Соответственно, женский пол ассоциирован со значительно более высоким риском возникновения полиморфной ЖТ во время приема соталола [20]. Использование амиодарона увеличивает риск брадиаритмий (в том числе требующих имплантации электрокардиостимулятора) у женщин в большей степени, чем у мужчин.

Исследование, включавшее 1897 пациентов с ФП, принимавших соталол, показало, что риск развития ЖТ у женщин составлял 4,1%, а у мужчин — 1% [21]. Исследование Survival With Oral D-sotalol Study, изучавшее эффективность соталола у больных с инфарктом миокарда в анамнезе, было преждевременно закончено, так как значительно повысилась смертность в исследуемых группах. Женский пол выступал основным фактором риска развития жизнеугрожающих аритмий в группе приема соталола [22].

Исследование Danish Investigation of Arrhythmia and Mortality, в рамках которого изучались свойства дофетилида, продемонстрировало аналогичные результаты: женщины имели значительно более высокий риск возникновения ЖТ [23]. Несмотря на то что амиодарон имел меньший проаритмогенный потенциал, чем соталол и дофетилид, также относящийся к III классу антиаритмических препаратов, распространенность ЖТ у женщин при его приеме по крайней мере в 2 раза выше, чем у мужчин [24].

Гормональные колебания во время менструаций могут иметь значительный проаритмогенный эффект, так как происходит динамическое изменение в концентрации эстрогенов и прогестерона. В отсутствие препаратов, изменяющих сердечную реполяризацию, $Q-T$ во время менструального цикла меняется незначительно. Ибутилид, относящийся к III классу антиаритмических препаратов, обладает наиболее сильным проаритмогенным эффектом, особенно во время менструации и овуляции, но не в лютеинизирующую фазу [25]. Укорочение $Q-T$ во время лютеинизирующей фазы может быть связано с увеличением уровня прогестерона в сыво-

ротке крови и усилением симпатической иннервации [26].

В раннем послеродовом периоде женщины с удлиненным интервалом $Q-T$ имеют значительно более высокий риск ЖТ, что может быть связано с резким снижением эстрадиола и прогестерона [27]. В постменопаузальном периоде замещающая терапия эстрогенами способствует удлинению $Q-T$, в отличие от комбинированного приема эстрогенов и прогестерона. А.Н. Kadish et al. предположили, что эстрогены мягко удлиняют миокардиальную реполяризацию, в то время как у прогестерона отмечается обратный эффект [27].

Антикоагулянты

Независимо от того, какая стратегия используется в лечении ФП (контроль ритма или частоты), антикоагулянты являются основной защитой от тромбоэмболических осложнений. В одном проспективном когортном исследовании женщины имели значительно более высокий риск связанного с ФП инсульта (25%), чем мужчины (10%) [28]. Другое исследование показало, что у мужчин вероятность смерти от инсульта выше, в то время как женщины имеют более высокий риск инвалидизирующих осложнений ФП, таких как инсульт [29].

Кроме того, по статистике женщины чаще отказываются от оральных антикоагулянтов, несмотря на риск инсультов. Дополнительные исследования свидетельствуют о том, что антикоагулянтная терапия недостаточно широко используется у женщин старше 75 лет (подгруппа с особенно высоким риском тромбоэмболических осложнений) по причине боязни кровотечений [6]. Кроме того, как показало исследование CARAF, у людей разных полов различается выбор терапии. Женщины старше 75 лет на 54% реже выбирают варфарин и в 2 раза чаще получают аспирин. Несмотря на то что использование аспирина у мужчин снизило риск инсультов на 44%, уменьшение данного показателя на 23% у женщин не было статистически значимо [30]. Варфарин в большей степени, чем аспирин, снижает риск инсульта (на 84% у женщин и на 60% у мужчин) [31]. Исследование ATRIA после изучения факторов риска инсульта (возраст, инсульт в анамнезе, артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет, заместительная терапия эстрогенами) показало, что женщины имеют более высокий риск тромбоэмболических осложнений в отсут-

ствие приема варфарина (3,5% против 1,8%). Женский пол сам по себе выступал как независимый фактор риска тромбоэмболических осложнений [1].

Нежелание врачей и пациентов использовать варфарин может быть связано с повышенным риском кровотечения у женщин. SARAF сообщает, что женщины, принимающие варфарин, в 3,35 раза чаще подвержены кровотечениям. Как и ожидалось, международное нормализованное отношение (МНО) при этом было повышено, однако одинаково высокий его уровень у мужчин вызывал кровотечения реже [30].

Таким образом, решение принимать варфарин должно быть хорошо взвешенным и основываться на индивидуальном подходе к каждой пациентке с учетом шкалы рисков кровотечений CHA₂DS₂-VASc, где принимаются во внимание возраст, пол, застойная сердечная недостаточность, предшествующие большие кровотечения в анамнезе, артериальная гипертензия, сахарный диабет, предшествующий инсульт, перенесенный инфаркт. При этом на первый план выходит самоконтроль пациента МНО. Самомониторинг больными этого показателя значительно снижает риск как тромбоэмболических осложнений, так и кровотечения [32].

Адъювантная медикаментозная терапия и эффекты от приема статинов и ингибиторов рецепторов ангиотензина

M. Galinier et al. предположили, что комбинация «ирбесартан + амиодарон» значительно снижает частоту рецидивов ФП. Эстрогены повышают уровень в плазме ангиотензина II (АТII) и, таким образом, посредством отрицательной обратной связи снижают уровень ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), активность ренина и чувствительность рецепторов к АТII. В результате ингибируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система [33]. Соответственно, женщины имеют более низкую активность АПФ в пременопаузе, чем в постменопаузе. Эти изменения нивелируются при заместительной терапии эстрогенами, что могло предположить кардиопротективный эффект эндогенных эстрогенов [34].

Некоторые данные также свидетельствуют о том, что статины способны защитить от ФП, особенно ФП, развивающейся в раннем послеоперационном периоде [35]. В частности, назначение аторвастатина в дозе 40 мг/сут за 7 сут до операции на сердце в условиях искусственного

кровообращения значительно снижает риск развития послеоперационной ФП и длительность пребывания в стационаре. Мультивариантный анализ показал, что аторвастатин на 65% уменьшает риск послеоперационной ФП [35].

В исследовании НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева от 2014 г. было показано, что применение статинов до и после аортокоронарного шунтирования оказало профилактическое влияние на развитие ФП в раннем послеоперационном периоде. Противовоспалительные свойства статинов – один из плеiotропных эффектов, объясняющий их выраженное антиаритмическое действие при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения [36].

Есть некоторые гендерно-специфические различия в фармакокинетике статинов. Несмотря на более высокую концентрацию в плазме статинов у женщин, рекомендаций для регуляции их дозы предоставлено не было [37].

Радиочастотная абляция

Достижения в области радиочастотной абляции (РЧА) и электрической кардиоверсии при ФП часто дают положительный эффект, однако эти два метода лечения значительно реже используются у женщин, чем у мужчин, что связано с более поздним их обращением за медицинской помощью, чаще при неэффективности медикаментозной терапии [38].

В европейском исследовании было протестировано влияние РЧА на резистентную к терапии ФП [39]. В него был включен 221 пациент (150 мужчин и 71 женщина, при этом женщины были старше, чаще имели артериальную гипертензию и клапанную патологию, дилатацию левого предсердия, более длительный анамнез аритмии). Однако благоприятный исход и частота осложнений были примерно на одном уровне. После 11,8 мес полная свобода от рецидивов аритмий составила 83% у женщин и 82% у мужчин [39].

Заключение

В лечении фибрилляции предсердий следует учитывать гендерные различия, для того чтобы снизить риски ее осложнений и повысить качество жизни. Женщины, получающие специфическую антиаритмическую терапию для симптоматической ФП, подвержены более высокому проаритмогенному эффекту препаратов в виде возникновения полиморфной ЖТ

и брадикардии, требующей имплантации электрокардиостимулятора.

Гипокалиемия может увеличивать шансы проаритмогенного действия антиаритмических препаратов. Уровень калия должен тщательно мониторироваться, так как гипокалиемия больше распространена у женщин.

Врачи-клиницисты должны учитывать, что гормональные колебания во время менструального цикла могут пролонгировать интервал $Q-T$, что, в свою очередь, увеличивает риск ЖТ при использовании блокаторов калиевых каналов.

Антикоагулянтную терапию для женщин необходимо подбирать с осторожностью во избежание больших кровотечений. При этом частый отказ от приема варфарина из-за боязни кровотечения приводит к большему числу тромбоэмболий. Самомониторинг больными такого показателя, как МНО, играет весьма положительную роль в поиске данного равновесия. Кроме того, проводятся клинические испытания новых способов защиты от тромбоэмболий, ассоциированных с ФП, например установки окклюдера ушка левого предсердия. Это устройство может стать прижизненной профилактикой инсультов у женщин, которые имеют высокие риски кровотечения и не получают варфарин.

Женщины также более чувствительны к терапии статинами и вазодилататорами. Необходимо уделять серьезное внимание функции печени и почек при приеме препаратов из этих групп.

Женщины с ФП обращаются к абляции реже и позже, чем мужчины. Несмотря на это, результат абляции сопоставим у обоих полов. Таким образом, приверженность женщин к РЧА должна возрастать.

Наконец, женщины с ФП имеют значительно более низкое качество жизни по сравнению с мужчинами. Обеспечение частоты сердечных сокращений менее 80 уд/мин с использованием стратегии ее контроля, а также контроля больными уровня МНО значительно повышает качество их жизни.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список [References]

- Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., Chang Y., Henault L.E., Selby J.V., Singer D.E. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *J. Amer. Med. Assoc.* 2001; 285 (18): 2370–5. DOI: 10.1001/jama.285.18.2370

- Fang M.C., Singer D.E., Chang Y., Hylek E.M., Henault L.E., Jensvold N.G., Go A.S. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. 2005; 112 (12): 1687–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553438
- Falk R.H. Atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (14): 1067–78. DOI: 10.1056/NEJM200104053441407
- Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B., Silbershatz H., Kannel W.B., Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998; 98 (10): 946–52. DOI: 10.1161/01.cir.98.10.946
- Lang C., Seyfang L., Ferrari J., Gatteringer T., Greisenegger S., Willeit K. et al. Do women with atrial fibrillation experience more severe strokes? Results from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke.* 2017; 48 (3): 778–80. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015900
- Kerr C.R., Humphries K. Gender-related differences in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46 (7): 1307–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.07.007
- Paeratakul S., Lovejoy J.C., Ryan D.H., Bray G.A. The relation of gender, race and socioeconomic status to obesity and obesity comorbidities in a sample of US adults. *Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002; 26 (9): 1205–10. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802026
- Wang T.J., Parise H., Levy D., D'Agostino R.B., Wolf P.A., Vasan R.S., Benjamin E.J. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2004; 292 (20): 2471–7. DOI: 10.1001/jama.292.20.2471
- Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C., Houghtaling P.L., Rautaharju P., Kronmal R.A. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation.* 2003; 108 (24): 3006–10. DOI: 10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F
- Dernellis J., Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (13): 1100–7. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.04.025
- Mizuno R., Fujimoto S., Kimura Y., Yoshioka A., Nakano H., Dohi K. Anorexia nervosa with left atrial failure. *Intern. Med.* 1998; 37 (10): 857–60. DOI: 10.2169/internalmedicine.37.857
- Hurd H.P., Palumbo P.J., Gharib H. Hypothalamic-endocrine dysfunction in anorexia nervosa. *Mayo Clin. Proc.* 1977; 52 (11): 711–6.
- Mäki T., Toivonen L., Koskinen P., Näveri H., Härkönen M., Leinonen H. Effect of ethanol drinking, hangover, and exercise on adrenergic activity and heart rate variability in patients with a history of alcohol-induced atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82 (3): 317–22. DOI: 10.1016/s0002-9149(98)00299-9
- Borini P., Terrazas J.H., Ferreira Junior A., Guimarães R.C., Borini S.B. Female alcoholics. Electrocardiographic changes and associated metabolic and electrolytic disorders. *Arq. Bras. Cardiol.* 2003; 81 (5): 506–17. DOI: 10.1590/S0066-782X2003001300007
- Wysowski D.K., Kornegay C., Nourjah P., Trontel A. Sex and age differences in serum potassium in the United States. *Clin. Chem.* 2003; 49 : 190–1. DOI: 10.1373/49.1.190
- Бокерия О.Л., Санакоев М.К. Синдром удлиненного $Q-T$ интервала. *Анналы аритмологии.* 2015; 12 (2): 114–27. DOI: 10.15275/annaritmol.2015.2.7. [Bockeria O.L., Sanakoev M.K. Long $Q-T$ syndrome. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology).* 2015; 12 (2): 114–27. DOI: 10.15275/annaritmol.2015.2.7]
- Fuster V., Rydén L.E., Asinger R.W., Cannom D.S., Crijns H.J., Halperin J.L. et al. ACC/AHA/ESC 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 and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur. Heart J.* 2001; 22 (20): 1852–923. DOI: 10.1053/euhj.2001.2983
- Khairy P., Nattel S. New insights into mechanisms of atrial fibrillation. *CMAJ.* 2002; 167 (9): 1012–20.

19. Jochmann N., Stangl K., Garbe E., Baumann G., Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur. Heart J.* 2005; 26 (16): 1585–95. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi397
20. Lehmann M.H., Hardy S., Archibald D., MacNeil D.J. JTC prolongation with d,l-sotalol in women versus men. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83 (3): 354–9. DOI: 10.1016/s0002-9149(98)00868-6
21. Lehmann M.H., Hardy S., Archibald D., Quart B., MacNeil D.J. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation.* 1996; 94 (10): 2535–41. DOI: 10.1161/01.cir.94.10.2535
22. Pratt C.M., Camm A.J., Cooper W., Friedman P.L., MacNeil D.J., Moulton K.M. et al. Mortality in the Survival With ORal D-sotalol (SWORD) trial: why did patients die? *Am. J. Cardiol.* 1998; 81 (7): 869–76. DOI: 10.1016/s0002-9149(98)00006-x
23. Torp-Pedersen C., Møller M., Bloch-Thomsen P.E., Køber L., Sandøe E., Egstrup K. et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 857–65. DOI: 10.1056/NEJM199909163411201
24. Gowda R.M., Khan I.A., Punukollu G., Vasavada B.C., Sacchi T.J., Wilbur S.L. Female preponderance in ibutilide-induced torsade de pointes. *Int. J. Cardiol.* 2004; 95 (2–3): 219–22. DOI: 10.1016/j.ijcard.2003.04.034
25. Rodriguez I., Kilborn M.J., Liu X.K., Pezzullo J.C., Woolsey R.L. Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *JAMA.* 2001; 285 (10): 1322–6.
26. Nakagawa M., Ooie T., Takahashi N., Taniguchi Y., Anan F., Yonemochi H., Saikawa T. Influence of menstrual cycle on QT interval dynamics. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2006; 29 (6): 607–13. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2006.00407.x
27. Kadish A.H., Greenland P., Limacher M.C., Frishman W.H. Estrogen and progestin use and the QT interval in postmenopausal women. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2004; 9 (4): 366–74. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2004.94580.x
28. Wolf P.A., Mitchell J.B., Baker C.S., Kannel W.B., D'Agostino R.B. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158 (3): 229–34. DOI: 10.1001/archinte.158.3.229
29. Gombert-Maitland M., Wenger N.K., Feyzi J., Lengyel M., Volgman A.S., Petersen P. et al. Anticoagulation in women with non-valvular atrial fibrillation in the stroke prevention using an oral thrombin inhibitor (SPORTIF) trials. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (16): 1947–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl103
30. Humphries K.H., Kerr C.R., Connolly S.J., Klein G., Boone J.A., Green M. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation.* 2001; 103 (19): 2365–70. DOI: 10.1161/01.cir.103.19.2365
31. Pilote L., Dasgupta K., Guru V., Humphries K.H., McGrath J., Norris C. et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ.* 2007; 176 (6): S1–44. DOI: 10.1503/cmaj.051455
32. Connock M., Stevens C., Fry-Smith A., Jowett S., Fitzmaurice D., Moore D., Song F. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling. *Health Technol. Assess.* 2007; 11 (38): III–IV, IX–66. DOI: 10.3310/hta11380
33. Galinier M., Pathak A.L., Roncalli J. Angiotensin receptor blockers and cardiac rhythm disorders. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 2006; 99 (7–8): 745–7 (in French).
34. Jochmann N., Stangl K., Garbe E., Baumann G., Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur. Heart J.* 2005; 26 (16): 1585–95. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi397
35. Patti G., Chello M., Candura D., Pasceri V., D'Ambrosio A., Covino E., Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation.* 2006; 114 (14): 1455–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621763
36. Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С., Шварц В.А., Ахобек-ков А.А. Эффективность статинотерапии в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов после аортокоронарного шунтирования. *Анналы аритмологии.* 2014; 11 (3): 160–9. DOI: 10.15275/annaritmol.2014.3.4
- [Bockeria O.L., Bazarsadaeva T.S., Shvartz V.A., Akhobekov A.A. Efficacy of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass grafting. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology).* 2014; 11 (3): 160–9. DOI: 10.15275/annaritmol.2014.3.4]
37. Patel A.A., White C.M., Shah S.A., Dale K.M., Kluger J., Coleman C.I. The relationship between statin use and atrial fibrillation. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23 (5): 1177–85. DOI: 10.1185/030079907X188026
38. Dagues N., Nieuwlaat R., Vardas P.E., Andresen D., Lévy S., Cobbe S. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (5): 572–7.
39. Forleo I.B., Tondo C., De Luca L., Dello Russo A., Casella M., De Sanctis V. et al. Gender-related differences in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace.* 2007; 9 (8): 613–20. DOI: 10.1093/europace/eum144

Поступила 21.01.2019

Принята к печати 11.02.2019