

КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗБОРЫ

М.А.Батурова, М.В.Берман, А.А.Савельев, А.Е.Ривин, И.В.Апарина, Ю.В.Шубик

ДИАГНОСТИКА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТА С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМОМ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Северо-западный центр диагностики и лечения аритмий при СПбГУ

Приводятся результаты обследования пациента с первичным гиперальдостеронизмом и артериальной гипертензией, перенесшего ишемический инсульт, обсуждаются критерии выбора медикаментозной терапии.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм, артериальная гипертензия, ишемический инсульт, фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, антикоагулянтная терапия, холтеровское мониторирование электрокардиограммы.

The results are given of assessment of a patient with primary hyperaldosteronism and arterial hypertension with a history of ischemic stroke; the criteria of selection of medical treatment are discussed.

Key words: primary hyperaldosteronism, arterial hypertension, ischemic stroke, atrial fibrillation, thromboembolic events, anticoagulant therapy, ECG Holter monitoring.

Каждую минуту в мире происходит ишемический инсульт (ИИ), и зачастую причину его установить бывает непросто. У 25% перенесших ИИ его причина остается неустановленной [1, 2]. Доказано, что распространенность фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с ИИ превышает 30% [3, 4]. Диагностика ФП у них коренным образом меняет подход к антитромботической терапии и влечет за собой назначение антикоагулянтов вместо антитромбоцитарных средств, независимо от того, явилась ли ФП причиной ИИ или возникла уже после перенесенного ИИ. В соответствии с современными рекомендациями по ведению больных с неклапанной ФП такие пациенты имеют риск тромбоэмболических осложнений (ТО) по меньшей мере 2 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc, что является абсолютным показанием к назначению антикоагулянтов [5]. В этом клиническом разборе мы рассмотрим случай диагностики ФП у больного, перенесшего ИИ на фоне первичного гиперальдостеронизма.

Пациент 63 лет был направлен на консультацию в Северо-Западный центр диагностики и лечения аритмий из отделения эндокринной хирургии в связи с частой наджелудочковой экстрасистолей выявленной на электрокардиограмме (ЭКГ), зарегистрированной при поступлении в стационар. При осмотре предъявлял жалобы на стойкое повышение артериального давления (АД), несмотря на комбинированную гипотензивную терапию. Кроме того, отмечал повышенную утомляемость, слабость, снижение потенции.

Из анамнеза заболевания известно, что с 23-летнего возраста у больного повышается АД с максимальными цифрами 240/120 мм рт. ст. Пациент неоднократно лечился и обследовался в условиях стационара в связи с артериальной гипертензией. Назначалась комбинированная гипотензивная терапия валсартаном (160 мг в сутки), спиронолактоном (200 мг в сутки), амлодипином (10 мг в сутки) и бисопрололом (5 мг в сутки) с контролем АД на уровне 160-180/90-100 мм рт.ст. Кроме того, принимал атор-

вастатин (10 мг) и ацетилсалициловую кислоту (100 мг в сутки). Со слов, в 2010 году перенес ишемический инсульт с явлениями транзиторного левостороннего гемипареза (выписки не представлены). По данным медицинской документации с 2012 года регистрируется гипокалиемия с минимальным зарегистрированным значением калия 1,8 ммоль/л. Других отклонений в данных клинического и биохимического анализа крови, анализа мочи не было. В одной из выписных справок 2013 года фигурировал диагноз пароксизмальной формы ФП. Пациент о нарушениях ритма информирован не был, ЭКГ с документированной ФП не представлена. Других указаний на наличие ФП в медицинских документах не обнаружено. В январе 2015 года впервые была выполнена компьютерная томография почек и надпочечников и выявлено образование левого надпочечника округлой формы с четкими ровными контурами размерами 1,6х1,4 см.

Это требовало проведения дифференциальной диагностики между вторичной артериальной гипертензией на фоне первичного гиперальдостеронизма, вторичной артериальной гипертензией на фоне феохромоцитомы, реноваскулярной вторичной гипертензией и гипертонической болезнью.

Первичный гиперальдостеронизм - группа заболеваний, характеризующаяся повышением уровня альдостерона независимо от ренин-ангиотензиновой системы. Распространенность первичного гиперальдостеронизма превышает 10% среди всех больных с артериальной гипертензией и зачастую сочетается с гипертонической болезнью [6, 7]. Причиной первичного гиперальдостеронизма является аденома надпочечника, односторонняя или двусторонняя гиперплазия надпочечников или наследственный глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм. В соответствии с современными Европейскими клиническими рекомендациями Эндокринного общества по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма 2008 г. [8] первичный гиперальдостеронизм может быть заподозрен у пациентов:

- при наличии артериальной гипертензии 2 и 3 стадии по классификации Joint National Comission;
- при резистентной к медикаментозной терапии артериальной гипертензии;
- при наличии артериальной гипертензии и выявлении образования надпочечников;
- при наличии артериальной гипертензии и гипокалиемии;
- при наличии артериальной гипертензии и отягощенного анамнеза по развитию артериальной гипертензии или острых цереброваскулярных нарушений у родственников в возрасте до 40 лет;
- у родственников первой линии больных первичным гиперальдостеронизмом.

Следует отметить, что гипокалиемия ранее считалась характерным признаком наличия первичного гиперальдостеронизма, и обследованию на предмет его выявления подвергались в основном больные с артериальной гипертензией и гипокалиемией. Однако по данным литературы встречаемость гипокалиемии у пациентов с подтвержденным диагнозом составляет всего 9-37% [9], и в настоящее время рекомендовано всех больных с резистентной артериальной гипертензией обследовать на предмет первичного гиперальдостеронизма независимо от уровня калия.

Таблица 1.

Диагностическое значение альдостерон-ренинового соотношения в зависимости от методики и единиц измерения [8]

	Активность ренина плазмы,		Прямая концентрация ренина	
	нг/мл/час	пмоль/л/мин	мЕд/л	нг/л
Альдостерон, нг/дл	20	1,6	2,4	3,8
	30	2,5	3,7	5,7
	40	3,1	4,9	7,7
Альдостерон, пмоль/л	750	60	91	144
	1000	80	122	192

Таблица 2.

Медикаменты, влияющие на уровень альдостерона и ренина [8]

Группа	А	Р	А/Р
Бета-адреноблокаторы	↓	↓↓	↑
Центральные альфа ₂ -миметики	↓	↓↓	↑
НПВС	↓	↓↓	↑
Диуретики	↑	↑↑	↓
иАПФ	↓	↑↑	↓
АРА	↓	↑↑	↓
Дигидропиридиновые АК	↓	↑	↓

где, А - альдостерон, Р - ренин, А/Р - их соотношение, НПВС - нестероидные противовоспалительные средства, иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА - антагонисты рецепторов ангиотензина, АК - антагонисты кальция.

Итак, у нашего пациента имеет место резистентная к медикаментозной терапии артериальная гипертензия, было выявлено образование надпочечника и регистрировалась гипокалиемия. Таким образом, был заподозрен первичный гиперальдостеронизм. Больной был направлен в центр эндокринной хирургии для подтверждения диагноза и определения показаний к хирургическому лечению.

Для подтверждения диагноза первичного гиперальдостеронизма в качестве скрининговых исследований могли рассматриваться определение альдостерона, активности ренина плазмы, прямой концентрации ренина и альдостерон-ренинового соотношения. В настоящее время для скринингового обследования пациентов с подозрением на первичный гиперальдостеронизм используется альдостерон-рениновое соотношение, которое является более чувствительным тестом по сравнению с определением уровня альдостерона [8]. Уровень альдостерона и калия имеют невысокую чувствительность в диагностике первичного гиперальдостеронизма, в то время как ренин не является специфичным показателем.

Диагностический уровень альдостерон-ренинового соотношения зависит от метода, которым пользуется лаборатория, и единиц, в которых измеряют эти показатели (табл. 1). Диагностические значения, приведенные в таблице, выведены на основании опубликованных исследований, в которых протестированы их чувствительность и специфичность для диагностики первичного гиперальдостеронизма. Наиболее распространенные диагностические значения альдостерон-ренинового соотношения: 30 при использовании альдостерона и активности ренина плазмы в традиционных единицах измерения, и 750 при использовании активности ренина плазмы в традиционных единицах и альдостерона в единицах измерения системы СИ.

Следует отметить, что при определении этого соотношения часто бывают ложноположительные или ложноотрицательные результаты. На уровень альдостерона и ренина может влиять прием медикаментов, среди которых есть препараты, используемые для контроля АД (табл. 2). Прием того или иного медикамента может приводить к повышению альдостерон-ренинового соотношения (ложноположительный результат) или к его снижению (ложноотрицательный результат). Для получения достоверных данных рекомендовано отменять препараты, влияющие на уровень альдостерона и ренина, на 4 недели, и только после этого определять альдостерон-рениновое соотношение.

Наш больной получал комбинированную гипотензивную терапию с использованием средств, влияющих на уровень альдостерона и ренина, среди которых были антагонисты рецепторов к ангиотензину II, спиронолактон, амлодипин и бисопролол. После обращения в центр эндокринной хирургии пациенту были отменены все перечисленные препараты сроком на 4 недели. Поскольку, несмотря на комбинированную гипотензивную терапию, у больного стойко сохранялась артериальная гипертензия на уровне 160/100 мм рт.ст., отмена терапии могла быть для него опасна.

В таких ситуациях назначаются препараты с минимальным влиянием на уровень альдостерона и ренина, к которым относятся гидралазин, верапамил, альфа-адреноблокаторы (празозин, доксазозин).

С учетом наличия у пациента стойкой артериальной гипертензии, было очевидно, что монотерапии будет недостаточно, поэтому была рекомендована комбинация верапамила с доксазозином. Через 4 недели подготовки больной был госпитализирован в отделение эндокринной хирургии для обследования и решения вопроса о хирургическом лечении.

Как уже было указано выше, на консультацию к кардиологу-аритмологу пациент был направлен в связи с зарегистрированной на ЭКГ при поступлении частой наджелудочковой экстрасистолей. Кроме того, в одной из выписных справок отмечалось наличие пароксизмальной ФП. Несмотря на отсутствие активных жалоб, детальный расспрос больного позволил выяснить, что иногда, приблизительно 1 раз в месяц, у него бывали эпизоды неритмичного сердцебиения длительностью одну-две минуты, на которые он внимания не обращал.

Из анамнеза жизни известно, что пациент работает, занимает руководящую должность. В анамнезе хроническая язвенная болезнь желудка вне обострения (последнее - 5 лет назад). Наличие сахарного диабета, хронических заболеваний почек отрицает. В возрасте 16 лет выполнена аппендэктомия. В момент обращения не курит. Курил до 2010 года по 0,5 пачки сигарет в день, алкоголь с 2010 года не употребляет. Наследственность: мать страдала артериальной гипертензией, умерла в возрасте 69 лет от острого нарушения мозгового кровообращения. Отца не знает, братьев и сестер нет.

При физикальном исследовании состояние удовлетворительное. Рост - 163 см, вес - 64 кг (индекс массы тела - 24,1 кг/м²). Кожные покровы чистые, обычной окраски, влажности и эластичности. При осмотре определяется двусторонняя гинекомастия. Периферических отеков нет. Пульс - 82 удара в минуту, АД - 170/100 мм рт. ст. Границы относительной сердечной тупости расширены: на 1 см. влево от среднеключичной линии в 5 межреберье слева и на 1 см. кнаружи от стеральной линии в 3 межреберье справа. Соотношение тонов сохранено, акцент 2 тона на аорте, шумов нет. Частота дыханий - 20 в минуту. Над легкими перкуторный тон с коробочным оттенком, притуплений нет. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Язык не обложен. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Пульсация на артериях стоп не ослаблена, симметрична.

При регистрации ЭКГ RR - 760 мс, PQ - 180 мс, QRS - 110 мс, QT - 360 мс. Ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 79 в минуту, одиночная наджелудочковая экстрасистолия по типу бигеминии, гипертрофия левого желудочка с признаками его систолической перегрузки.

Общий анализ мочи: удельный вес - 1020, белка нет, сахара нет, лейкоциты 2-3 в поле зрения.

Клинический анализ крови: Hb - 135 г/л; эритроциты - 5,1x10¹²; лейкоциты - 6,9 x 10⁹, лейкоцитарная формула в норме; СОЭ - 10 мм/час.

Биохимический анализ крови: креатинин - 130 мкмоль/л, глюкоза плазмы натощак - 5,8 ммоль/л, билирубин - 18 ммоль/л, АСТ - 22 Ед/л, АЛТ - 28 Ед/л, Na - 137 ммоль/л, К - 2,8 ммоль/л, мочевая кислота - 420 мкмоль/л, общий холестерин - 5,8 ммоль/л, триглицериды - 2,24 ммоль/л, ХС ЛВП - 0,96 ммоль/л, ХС ЛНП - 3,83 ммоль/л, коэффициент атерогенности - 5,04.

Исходя из данных анамнеза, наиболее вероятно, больной страдает пароксизмальной формой ФП. При подтверждении диагноза лечебная тактика изменится в связи с необходимостью назначения антикоагулянтов, так как по шкале CHA₂DS₂-VASc он имеет высокий риск ТО. Суммарный риск ТО составляет 3 балла за счет перенесенного инсульта и наличия артериальной гипертензии. Это абсолютные показания для назначения антикоагулянтной терапии [10]. Однако для коррекции терапии ФП должна быть документирована.

В настоящее время из методов регистрации ФП доступны ЭКГ, суточное и многосуточное холтеровское мониторирование ЭКГ, а также регистрация событий с помощью имплантированного кардиомонитора или так называемых регистраторов событий.

По данным одного из исследований было показано, что у больных после перенесенного инсульта регистрация ЭКГ при появлении симптомов позволяет повысить выявляемость ФП до 7% [11]. 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ имеет незначительную диагностическую значимость, в то время как продолжение мониторирования в значительной степени повышает выявляемость ФП (табл. 3) [12]. При использовании имплантируемых мониторов она, в соответствии с результатами недавно опубликованного исследования CRYSTAL AF [13], составляет 30%. Однако в обычной клинической практике мы используем доступные методы и движемся от простого к более сложному. Повторная регистрация ЭКГ в такой ситуации нам даст не много информации. Вспомним, что симптомные эпизоды сердцебиения бывают у пациента приблизительно 1 раз в месяц. Петлевые регистраторы событий, а тем более имплантируемые мониторы недоступны в обычной практике. В своем распоряжении мы имеем холтеровское мониторирование

Таблица 1.
Возможности различных методов регистрации ЭКГ-сигнала для выявления фибрилляции предсердий после перенесенного инсульта

Метод регистрации ЭКГ	Выявляемость ФП, %
ЭКГ при поступлении в стационар	18-24
24-48 часовое ХМ ЭКГ	1-6
Семисуточное ХМ ЭКГ	2-12
Регистраторы событий	6
Носимые петлевые мониторы	17-23
Имплантируемые мониторы	17-30

где, ЭКГ - электрокардиограмма, ФП - фибрилляция предсердий, ХМ - холтеровское мониторирование

ЭКГ длительностью до 7 суток, которое и используем в таких случаях.

Впрочем, начинать всегда следует с мониторинга ЭКГ в течение 24 часов. Именно так мы поступили в этом случае. По результатам суточного исследования, выполненного на системе «Кардиотехника» (НАО «ИНКАРТ», Санкт-Петербург), было зарегистрировано 139 коротких пароксизмов тахикардии, трактованных первоначально как наджелудочковая тахикардия с нерегулярным АВ проведением и частотой сердечных сокращений от 110 до 133 в минуту. Продолжительность этих пароксизмов достигала 33 секунд (рис. 1). Детальный анализ контура ЭКГ позволил с уверенностью предположить, что эти эпизоды тахикардии представляют собой все же короткие пароксизмы ФП. Необходимо помнить, что в соответствии с современными рекомендациями ведения пациентов с неклапанной ФП [5], она может быть диагностирована по результатам мониторинга ЭКГ, если зарегистрированы пароксизмы тахикардии длительностью по меньшей мере 30 секунд. Таким образом, по формальным критериям мы смогли поставить диагноз пароксизмальной формы ФП.

А если бы максимальная продолжительность зарегистрированного пароксизма у этого больного была бы 29 секунд? Как относиться к таким нарушениям ритма? По данным опубликованных исследований «пробежки» наджелудочковой тахикардии и повышенная наджелудочковая эктопическая активность связаны с риском развития ФП [14, 15]. Было показано также, что «пробежки» наджелудочковой тахикардии более 5 комплексов являются предикторами развития ФП у больных с ИИ [16]. По-видимому, подобные пароксизмы следует расценивать как маркеры скрытой более длительной ФП и продолжать диагностический поиск.

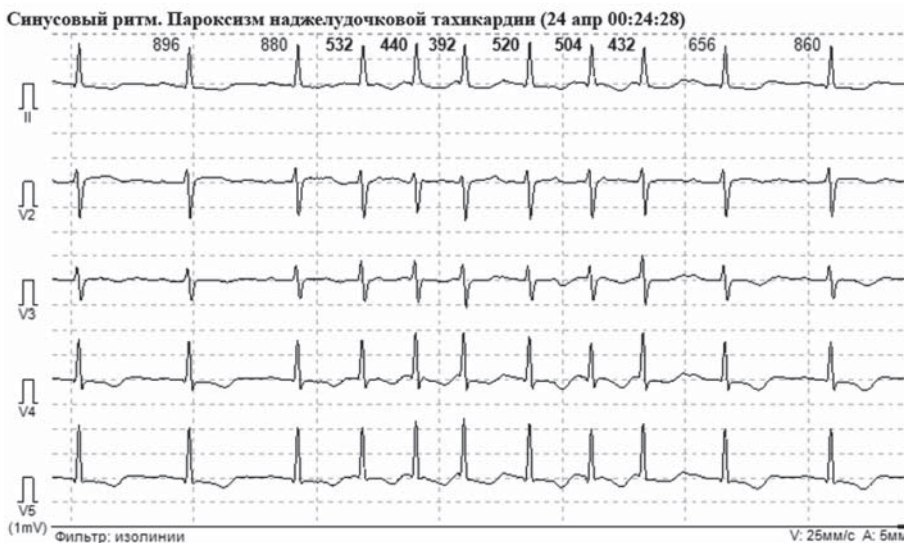
К сожалению, в настоящее время однозначного ответа на вопрос, назначать ли при наличии коротких пароксизмов ФП (менее 30 секунд) и высоком риске

ТО антикоагулянты, нет. В исследовании TREND [17] было показано, что у больных с имплантированными устройствами, имеющих ФП суммарно в течение более 5,5 часов за любые 30 суток мониторинга, риск ТО увеличивается в два раза. Однако в исследовании ASSERT [18] у пациентов с имплантированными устройствами, пароксизмальной формой ФП и развившимся ИИ во время мониторинга было показано, что большинство не имело ФП во время и в течение 30 дней до развившегося инсульта. Недавно опубликованные результаты исследования IMPACT, [19], также у больных с имплантированными устройствами, продемонстрировали, что незамедлительное назначение антикоагулянтов при регистрации бессимптомных пароксизмов ФП любой длительности в режиме on-line и их отмена при отсутствии пароксизмов в течение 3-х месяцев, не улучшали прогноз. Таким образом, для определенного ответа на этот вопрос необходимы дальнейшие исследования.

Нашему пациенту по современным рекомендациям мы должны назначить терапию антикоагулянтами. Больной имеет пароксизмальную форму ФП и риск тромбоэмболических осложнений 3 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc. Но прежде чем назначить какой-либо из препаратов этой группы, мы должны оценить риск кровотечений. По шкале HAS-BLED этот риск у пациента составляет 2 балла за счет артериальной гипертензии и инсульта в анамнезе, то есть по этому критерию при назначении новых пероральных антикоагулянтов уменьшение дозы не требуется [10]. Поскольку наш больной может позволить себе принимать один из новых пероральных антикоагулянтов, перед выбором препарата и определением его дозы необходимо рассчитать клиренс креатинина.

Для его расчета используется формула Кокрофта-Гаулта. По этой формуле клиренс креатинина у больного составил 46,6 мл/мин. Следовательно, при назначении антикоагулянтов требуется снижение дозы: как известно, для апиксабана это 2,5 мг дважды в сутки, для дабигатрана этексилата - 110 мг дважды в сутки, для ривароксабана - 15 мг однократно во время еды.

Выбор между тремя новыми пероральными антикоагулянтами вызывает в данном случае вполне очевидные затруднения, так как все они весьма эффективны и продемонстрировали свое преимущество перед варфарином. Мы рассуждали следующим образом. У пациента в анамнезе хроническая язвенная болезнь желудка. Чаще всего диспептические явления из трех препаратов вызывает дабигатран этексилат, что было продемонстрировано



Пример аритмии с ЧСС от 110 до 133 уд/мин, продолжительностью до 33 сек. Всего: 139 (6 в час). Днем: 23 (1 в час). Ночью: 116 (18 в час).

Рис. 1. Фрагмент заключения холтеровского мониторинга ЭКГ. Объяснения в тексте.

в исследовании RE-LY (основное побочное действие, 11%). Наличие язвенной болезни - отнюдь не противопоказание, но разумнее выбрать один из ингибиторов Ха фактора свертывающей системы.

Апиксабан - хороший выбор. Однако рекомендуемая доза зависит не от клиренса креатинина (напомним, он у больного снижен), а от уровня креатинина плазмы (≥ 133 мкмоль/л.), возраста (≥ 80 лет) и веса (≤ 60 кг). Только если два из трех этих показателей выше (в случае веса - ниже), доза препарата должна быть более низкой. Но у пациента все три характеристики в пределах нормы. Так какую же дозу апиксабана ему назначить? В этой ситуации мы предпочли не вызывающие сомнений 15 мг ривароксабана. Такой выбор был сделан еще и потому, что у активно работающих пациентов, особенно мужчин, не всегда приверженных к терапии, однократный в сутки прием препарата предпочтительнее. Необходимость принимать ривароксабан только во время еды (а основной прием пищи у таких больных, как правило, однократно вечером) в данном случае только повысит комплаентность.

Поскольку мы выявили у больного бессимптомные короткие пароксизмы ФП, а непродолжительные симптомные пароксизмы бывают редко и не снижают качества жизни пациента, необходимости в антиаритмической терапии на момент обследования не было. В данном случае могут быть рекомендованы бета-блокаторы после завершения обследования по поводу первичного гиперальдостеронизма.

Для контроля АД, помимо бета-адреноблокаторов, до проведения хирургического лечения или в случае выбора консервативной тактики могут быть назначены антагонисты минералкортикоидных рецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, антагонисты кальция и альфа-адреноблокаторы. Вместе с тем, у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом убедительная доказательная база существует только в отношении антагонистов минералкортикоидных рецепторов - спиронолактона и более нового препарата эплеренона. Спиронолактон обладает побочными антиандрогенными эффектами, проявляющимися у

мужчин нарушением потенции, развитием гинекомастии и встречающимися в 52% случаев при назначении препарата в течение 6 месяцев в дозе более 150 мг в сутки [20]. Наш больной жаловался на нарушение потенции, при физикальном обследовании была выявлена гинекомастия. В связи с этим предпочтение следует отдать препарату без выраженных антиандрогенных эффектов: эплеренону. Убедительной доказательной базы для других гипотензивных препаратов в настоящее время нет. Наряду с бета-блокаторами могут использоваться антагонисты кальция, антагонисты рецепторов к ангиотензину II или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. При недостаточной эффективности могут быть добавлены альфа-адреноблокаторы.

Больной до отмены препаратов перед запланированным обследованием получал, наряду с бисопрололом, валсартан и амлодипин, поэтому было принято решение не менять терапию. Кроме того, пациент получал аторвастатин в дозе 10 мг в сутки с недостаточным эффектом по результатам биохимического анализа крови, выполненного при поступлении в стационар. В результате ему были даны следующие рекомендации по приему препаратов:

- валсартан 160 мг в сутки;
- бисопролол 5 мг утром;
- амлодипин 10 мг вечером;
- ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки;
- эплеренон 25 мг в сутки с возможным увеличением дозы до 50 мг;
- аторвастатин 20 мг вечером.

В заключение следует отметить, что выявление ФП у данного пациента не доказывает причинно-следственную связь нарушений ритма с развитием инсульта. Нарушение мозгового кровообращения могло произойти на фоне основного заболевания: первичного гиперальдостеронизма с артериальной гипертензией, осложнением которого часто являются ишемические инсульты. Тем не менее, диагностика ФП после перенесенного инсульта является ключевым моментом для изменения подхода к вторичной профилактике нарушений мозгового кровообращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB et al. Risk factors for and incidence of subtypes of ischemic stroke // Functional neurology. 2012;27(1):35-40.
2. Hajat C, Heuschmann PU, Coshall C et al. Incidence of aetiological subtypes of stroke in a multi-ethnic population based study: the South London Stroke Register. J Neurol Neurosurg Psychiatry // 2011;82(5):527-33.
3. Henriksson KM, Farahmand B, Johansson S et al. Survival after stroke - the impact of CHADS2 score and atrial fibrillation // Int J Cardiol. 2010;141(1):18-23.
4. Baturova MA, Lindgren A, Shubik YV et al. Documentation of atrial fibrillation prior to first-ever ischemic stroke // Acta Neurol Scand. 2014;129(6):412-9.
5. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J. 2010;31(19):2369-429.
6. Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology // J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(5):1863-7.
7. Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease // Hypertension. 2003;42(2):161-5.
8. Funder JW, Carey RM, Fardella C et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline // J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(9):3266-81.
9. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents // J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(3):1045-50.
10. Шубик Ю.В. Антитромботическая терапия при

- фибрилляции предсердий // Вестник аритмологии. 2014; 75:50-7.
11. Kamel H, Lees KR, Lyden PD et al. Delayed detection of atrial fibrillation after ischemic stroke // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009;18(6):453-7.
 12. Батунова М.А. Фибрилляция предсердий у пациентов с ишемическим инсультом // Вестник аритмологии. 2014; 76:51-6.
 13. Sanna T, Diener HC, Passman RS et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation // *The New England journal of medicine.* 2014;370(26):2478-86.
 14. Wallmann D, Tuller D, Wustmann K et al. Frequent atrial premature beats predict paroxysmal atrial fibrillation in stroke patients: an opportunity for a new diagnostic strategy // *Stroke.* 2007;38(8):2292-4.
 15. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW et al. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke // *Circulation.* 2010;121(17):1904-11.
 16. Weber-Kruger M, Groschel K, Mende M et al. Excessive supraventricular ectopic activity is indicative of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia // *PloS one.* 2013;8(6):e67602.
 17. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(5):474-80.
 18. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events // *Circulation.* 2014;129(21):2094-9.
 19. Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL et al. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices // *Eur Heart J.* 2015;36(26):1660-8.
 20. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension // *Am J Cardiol.* 1987;60(10):820-5.