

Изменение функции эндотелия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при лечении пропafenоном

Подзолков В. И., Тарзиманова А. И.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Оценить изменение функции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) при лечении пропafenоном (Пропанормом, ПРО. МЕД. ЦС Прага) в сравнении с терапией бисопрололом.

Материал и методы. В исследование включены 62 больных АГ с пароксизмальной формой ФП в возрасте 45-63 лет (средний возраст 54,5±3,7 лет). Пациенты были рандомизированы в 2 группы: 32 пациента I группы (основная) для сохранения синусового ритма (СР) принимали пропafenон (Пропанормом, ПРО. МЕД. ЦС Прага) в суточной дозе 450 мг, 30 больным II группы (группа сравнения) для контроля частоты желудочковых сокращений был назначен бисопролол. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести АГ и длительности аритмии. Определение сосудодвигательной функции эндотелия и биохимических маркеров дисфункции эндотелия проводилось при включении больных в исследование и через 12 мес. терапии.

Результаты. Удержание СР при лечении пропafenоном способствовало улучшению сосудодвигательной функции эндотелия — показатель эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии имел тенденцию к достоверному росту с 5,4±0,3% до 6,9±0,1% (p=0,01). У больных, получавших на протяжении 12 мес. пульсурежающую терапию бисопрололом, была выявлена отрицательная динамика этого показателя с 4,8±0,2% до 3,6±0,1% (p=0,003), что

характеризует ухудшение сосудодвигательной функции эндотелия при длительном персистировании ФП. Повторное исследование биохимических маркеров дисфункции эндотелия через 12 мес. лечения выявило повышение концентрации эндотелина в обеих группах. Значение коллаген-связывающей активности фактора фон Виллебранда через 12 мес. наблюдения достоверно уменьшилось со 131±12 до 118±6 ЕД/дл (p<0,05) у больных, сохранивших СР при приеме пропafenона; и увеличилась с 135±11 ЕД/дл до 147±12 ЕД/дл у пациентов, принимавших бисопролол.

Заключение. У больных АГ с пароксизмальной формой ФП сохранение СР при лечении пропafenоном способствовало улучшению сосудодвигательной функции эндотелия и уменьшению уровня коллаген-связывающей активности фактора фон Виллебранда.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пропafenон, изменение функции эндотелия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):40–45
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-40-45>

Поступила 14/08-2018

Принята к публикации 17/08-2018

Endothelial function changes in paroxysmal atrial fibrillation and treatment with propafenone

Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I.

First Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health (the Sechenov University). Moscow, Russia

Aim. To evaluate the changes of endothelial function in arterial hypertension (AH) patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF) in treatment with propafenone (Propanorm, PRO.MED.CS Praha a.s.) in comparison with bisoprolol.

Material and methods. To the study, 62 AH patients included with paroxysmal AH, age 45-63 y.o. (mean age 54,5±3,7 y.o.). Patients were randomized to 2 groups: 32 of group 1 (main) for rhythm-control were taking propafenone (Propanorm, PRO.MED.CS Praha a. s.) 450 mg daily, and 30 of group 2 (comparison) were taking bisoprolol for rate control. The groups were comparable by gender, age, severity of AH and duration of arrhythmia. Changes in endothelium vascular motion function and biochemical markers of endothelial dysfunction were assessed at inclusion and in 12 months of therapy.

Results. Sinus rhythm retention in propafenone group facilitated the improvement of vascular motion function of endothelium — endothelium dependent vasodilatation of brachial artery showed tendency to rise significantly from 5,4±0,3% to 6,9±0,1% (p=0,01). In patients taking

bisoprolol for pulse reduction during 12 months, there was negative tendency from 4,8±0,2% to 3,6±0,1% (p=0,003), that points on worsening of endothelial function with persistent AF. Repeat measurement of biochemical markers of endothelial dysfunction revealed that in 12 months there is raise of endothelin concentration in both groups. Value of the collagen-binding activeness of von Willebrand factor in 12 months significantly reduced from 131±12 to 118±6 U/dL (p<0,05) in those retaining sinus rhythm with propafenone, and increased from 135±11 U/dL to 147±12 U/dL in those with rate control by bisoprolol.

Conclusion. In AH patients with paroxysmal AF retention of sinus rhythm with propafenone facilitated the improvement of vascular motion function of endothelium and decrease of collagen binding activeness of von Willebrand factor.

Key words: atrial fibrillation, propafenone, endothelium function changes.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел. +7 (495) 245-45-32

e-mail: tarzimanova@mail.ru

[Подзолков В. И. — профессор, д. м. н., зав. кафедрой факультетской терапии № 2 лечебного факультета, директор клиники факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Тарзиманова А. И. — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-9536-8307].

АГ — артериальная гипертензия, ДЭ — дисфункция эндотелия, ПА — плечевая артерия, СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий, ЧЖС — частота желудочковых сокращений, ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация, ЭТ — эндотелин, WfG — фактор фон Виллебранда.

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма, ее частота в общей популяции достигает 2% и продолжает увеличиваться [1]. На протяжении последних лет проводятся все новые и новые попытки создания универсального антиаритмического препарата с высоким уровнем противоречивой эффективности и минимальными побочными эффектами. Несмотря на достижения в применении хирургических катетерных вмешательств при ФП, лечение этой аритмии в большинстве случаев остается медикаментозным.

В настоящее время значительно вырос интерес к изучению функции эндотелия при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Известно, что дисфункция эндотелия (ДЭ) способствует развитию синдрома раннего сосудистого старения, прогрессированию хронической сердечной недостаточности, увеличению тромбозомболических осложнений [2]. В ряде исследований появилась информация о феномене острой и стойкой ДЭ [3, 4]. Воздействие на сосудистую стенку длительного повреждающего фактора: повышение артериального давления, атеросклеротическое поражение сосудистого русла, способствуют формированию стойкой ДЭ. При появлении острой ишемии миокарда, тяжелых интоксикациях может наблюдаться развитие острой ДЭ. Этот феномен был определен как “оглушение эндотелия”. Одной из причин развития острой ДЭ считают возникновение пароксизма ФП [5].

Развитие ДЭ во время пароксизма ФП можно объяснить пагубным влиянием аритмии. Появление даже непродолжительных приступов ФП с высокой частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) индуцирует повреждение эндотелия и повышение уровня медиаторов воспаления [3].

Научные исследования, выполненные в последние годы, доказали, что восстановление и удержание синусового ритма (СР) способствует уменьшению ДЭ и снижению медиаторов воспаления, а длительное персистирование аритмии может еще больше усугублять ДЭ [4–6]. Однако до настоящего времени в литературе практически нет работ, посвященных изучению функции эндотелия при лечении антиаритмическими препаратами.

Цель исследования — оценить изменение функции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и пароксизмальной формой ФП при лечении пропранололом (Пропанормом, ПРО.

МЕД. ЦС Прага) в сравнении с терапией биспрололом (Конкором).

Материал и методы

В исследование включены 62 больных АГ с пароксизмальной формой ФП в возрасте 45–63 лет (средний возраст $54,5 \pm 3,7$ лет). Критериями исключения были: симптоматическая АГ; стенокардия напряжения I–IV функционального класса; инфаркт миокарда в анамнезе; острый коронарный синдром; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса; воспалительные заболевания сердца; пороки сердца; тяжелая патология почек, печени, легких; анемии; заболевания щитовидной железы, онкологические заболевания, беременность, психические заболевания, злоупотребление алкоголем.

Все больные подписывали письменное информированное согласие пациента согласно требованию п. 4.6.1. Приказа № 136 (ОСТ 91500.14.0001-2002) Минздрава России, международным этическим требованиям Всемирной организации здравоохранения и Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях (1993). Проведение исследования было одобрено Локальным Комитетом по этике (протокол № 05-10 от 15.07.2010г).

Пациенты были рандомизированы методом конвертов в 2 группы: 32 пациента I группы (основная) для сохранения СР принимали пропранолол в дозе 450 мг/сут., 30 больным II группы (группа сравнения) для контроля ЧЖС был назначен биспролол. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести АГ и длительности существования аритмии. Среднее значение баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category) у пациентов I группы составило $2,1 \pm 0,7$ баллов, у больных II группы — $2,2 \pm 0,9$ баллов; по шкале HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly) — $1,7 \pm 0,4$ и $1,8 \pm 0,3$ баллов, соответственно, различия были недостоверны. Новые пероральные антикоагулянты (дабигатран атаксилат или ривароксабан) получали 16 (50%) больных I группы и 14 (47%) пациентов II группы. Измерение сосудодвигательной функции эндотелия и биохимических маркеров ДЭ проводилось при включении больных в исследование и через 12 мес. терапии.

Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвуковой пробы с реактивной гиперемией по методу Celermajer D. (1992) [6]. При отработке теста в качестве руководства применяли протокол, описанный в рекомендациях Международной рабочей группы. Использовалась цифровая ультразвуковая система SONOS 5500 Imaging System (Philips Medical Systems).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Клиническая характеристика	I группа	II группа	p
Количество пациентов	32	30	
Средний возраст, лет	53,6±4,2	54,6±2,3	Нд
Мужчины	14 (44%)	12 (40%)	Нд
Женщины	18 (56%)	18 (60%)	
Длительность пароксизмальной ФП, годы	2,3±1,2	2,4±1,5	Нд
АГ:			Нд
1 степень	3 (9%)	3 (10%)	
2 степень	13 (41%)	12 (40%)	
3 степень	16 (50%)	15 (50%)	

Примечание: Нд — недостоверно.

Таблица 2

Исходные значения сосудодвигательной функции эндотелия в I и II группах

Параметры	I группа	II группа	p
Линейная скорость кровотока, см/сек	37,9±12,4	38,2±13,9	Нд
Диаметр ПА до компрессии, мм	3,9±0,6	3,8±0,4	Нд
Диаметр ПА на 60 сек после компрессии, мм	4,1±0,5	4,1±0,4	Нд
ЭЗВД, %	5,4±0,3	4,8±0,2	Нд

Примечание: Нд — недостоверно.

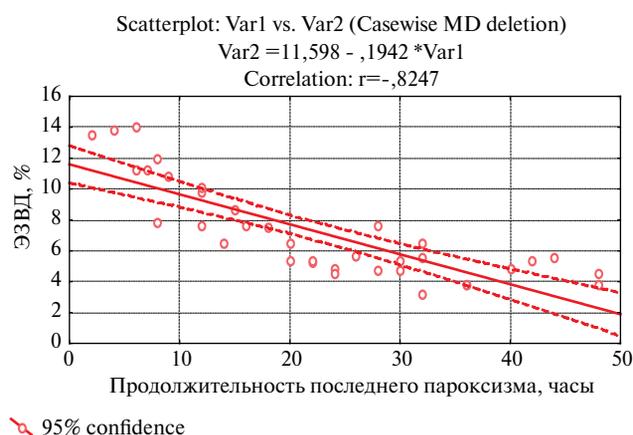


Рис. 1 Корреляционная связь между продолжительностью последнего пароксизма ФП и ЭЗВД ПА у больных АГ с пароксизмальной формой ФП.

Для определения уровня биохимических маркеров ДЭ всем больным, включенным в исследование, делали забор венозной крови. Исследование коллаген-связывающей активности фактора фон Виллебранда (vWf) проводилось с использованием иммуноферментного набора для количественного определения коллаген-связывающей активности vWf в цитратной плазме (Technoclone, Австрия). Нормальная область значений показателя определялась в пределах 60-120 ЕД/дл. Для исследования уровня эндотелина (ЭТ) применялся иммуноферментный набор для количественного определения ЭТ (1-21) человека в ЭДТА-плазме (Technoclone, Австрия). Нормальными значениями считаются 0-1 фмоль/л.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере, используя программы Statistica 8.0 и стандартные статистические методы обработки информации. Статистический анализ

проводили с помощью параметрического критерия Стьюдента и критерия χ^2 . Для непараметрических данных при сравнении групп использовался U тест Манна-Уитни. Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты

При включении пациентов в исследование сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали в первые несколько сут. после восстановления СР. Значение показателя эндотелий зависимой вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) было ниже нормы, и не имело достоверных различий в I и II группах (таблица 2).

При корреляционно-регрессионном анализе выявлена обратная зависимость между продолжительностью пароксизма ФП и ЭЗВД ПА ($r = 0,8247$, $p < 0,05$), что доказывает негативное влияние пароксизмов аритмии на состояние сосудодвигательной функции эндотелия (рисунок 1). У пациентов с продолжительными пароксизмами ФП (>24 ч) наблюдалось снижение ЭЗВД ПА <10%. У больных с короткими и непродолжительными эпизодами аритмии (<24 ч), показатели сосудодвигательной функции эндотелия имели нормальные значения.

При включении пациентов в исследование определялась концентрация коллаген-связывающей активности vWf и ЭТ в сыворотке крови в первые 3 сут. после восстановления СР, для купирования пароксизма ФП применялась фармакологиче-

ПРОПАНОРМ®

АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ
пропафенона гидрохлорид

ВОССТАНОВИТ, СОХРАНИТ ПРАВИЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ*

Реклама. ЛС-001169 от 29.10.2011



- Антиаритмический препарат IC класса, успешно применяющийся при фибрилляции предсердий, пароксизмальных наджелудочковых тахикардиях и экстрасистолиях*
 - Рекомендован к применению всеми авторитетными кардиологическими сообществами*
 - Имеет обширную доказательную базу в России:
 - ПРОМЕТЕЙ – многоцентровое Национальное Российское исследование – 2005–2007
 - ПРОСТОР – многоцентровое Национальное Российское исследование – 2009–2012
 - Отличается высоким европейским качеством и доступной ценой
- * Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий РКО, ВНОА, ESC, АНА

www.propanorm.ru

Уполномоченный представитель производителя в России:
ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1
Тел./факс: (495) 679-07-03, e-mail: info@promedcs.ru

NEW!

ПРОПАНОРМ инъекционный (1 упаковка – 10 ампул по 35 мг)

Купирующая доза из расчета 2 мг/кг в/в в течение 10 минут, например: если вес пациента 70 кг, то ему необходимо 140 мг Пропанорма: 1 ампула – 35 мг, 140 мг / 35 мг = 4 ампулы (для одного пациента).
При необходимости через 90–120 минут препарат можно ввести повторно.
Максимальная суточная доза 560 мг.

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

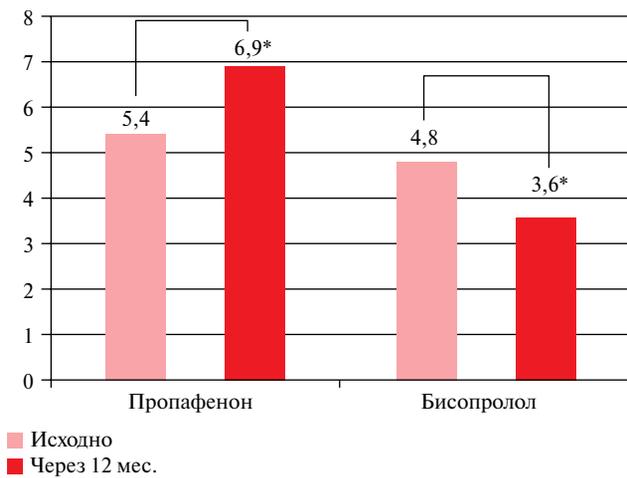


Рис. 2 Динамика ЭЗВД ПА при лечении пропafenоном и бисопрололом.
Примечание: * — $p < 0,05$.

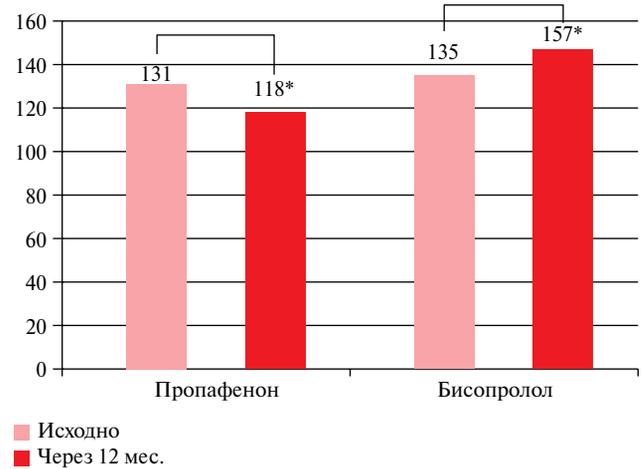


Рис. 3 Динамика коллаген-связывающей активности vWf при лечении пропafenоном и бисопрололом.
Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 3

Исходные значения биохимических маркёров функции эндотелия у больных I и II групп

Показатель	I группа	II группа	p
Коллаген-связывающая активность vWf, ЕД/дл	131±12	135±13	Нд
Эндотелин, фмоль/л	0,83±0,29	0,86±0,26	Нд

Примечание: Нд — недостоверно.

ская кардиоверсия. Значение биохимических маркеров дисфункции представлено в таблице 3.

Концентрация ЭТ находилась в пределах нормальных значений и не имела различий между группами. Среднее значение коллаген-связывающей активности vWf было повышенным как в I, так и во II группах. Для изучения взаимосвязи между частотой развития ФП и показателями протромботической ДЭ был проведен корреляционно-регрессионный анализ. Выявлена прямая сильная зависимость между частотой пароксизмов ФП в течение года и коллаген-связывающей активностью vWf: $r=0,59041$ ($p < 0,05$). Полученная зависимость доказывает значение ФП в становлении и прогрессировании ДЭ. Увеличение частоты приступов аритмии предрасполагает к повреждению эндотелия, высвобождению протромбогенных факторов и активации компонентов свертывающей системы крови.

Частота возникновения пароксизмов ФП в группе пропafenона была достоверно ниже, чем в группе бисопролола, и составила 8 и 46 приступов за год, соответственно ($p < 0,0001$), при этом у 4 (13%) пациентов II группы диагностирована длительно персистирующая форма ФП. Повторное обследование проводилось только пациентам, сохранившим СР.

При повторном обследовании пациентов через 12 мес. лечения было обнаружено, что показатель ЭЗВД ПА имел тенденцию к достоверному росту с $5,4 \pm 0,3\%$ до $6,9 \pm 0,1\%$ ($p = 0,01$) в I группе, но досто-

верно уменьшился с $4,8 \pm 0,2\%$ до $3,6 \pm 0,1\%$ ($p = 0,003$) во II группе (рисунок 2).

Удержание СР при лечении пропafenоном способствовало улучшению сосудодвигательной функции эндотелия у больных АГ с пароксизмальной формой ФП. У больных, получавших на протяжении 12 мес. пульсурежающую терапию бисопрололом, была выявлена отрицательная динамика ЭЗВД ПА, что характеризует ухудшение сосудодвигательной функции эндотелия при длительном персистировании ФП.

Повторное исследование биохимических маркёров ДЭ через 12 мес. лечения выявило повышение концентрации ЭТ как в I, так и во II группах больных. У пациентов, получавших пропafenон, значения ЭТ плазмы крови возросли с $0,83 \pm 0,29$ до $0,91 \pm 0,23$ фмоль/л, у больных, получавших бисопролол, с $0,86 \pm 0,26$ до $0,92 \pm 0,3$ фмоль/л, соответственно, изменения были недостоверны.

Значение коллаген-связывающей активности vWf через 12 мес. наблюдения достоверно уменьшилось со 131 ± 12 до 118 ± 6 ЕД/дл ($p < 0,05$) у больных, сохранивших СР при приеме пропafenона и увеличилась со 135 ± 11 ЕД/дл до 147 ± 12 ЕД/дл у пациентов, принимавших бисопролол ($p < 0,05$) (рисунок 3).

Удержание СР при приеме пропafenона у больных АГ с пароксизмальной формой ФП способствовало уменьшению активности протромбоген-

ного фактора ДЭ, при этом применение пульсурежающей терапии бисопрололом при сохраняющейся ФП приводило к повышению коллаген-связывающей активности vWf.

Обсуждение

Несмотря на то, что стратегия удержания СР является более сложной и не всегда безопасной, а эффективность антиаритмических препаратов достаточно низкая, тем не менее, врачи в большинстве случаев стараются выбрать тактику контроля СР [7]. Основная цель медикаментозной тактики контроля СР в лечении пациентов с ФП — уменьшение яркой клинической симптоматики, возникающей во время пароксизмов аритмии. Проведенные многоцентровые клинические исследования последних лет доказывают, что длительное сохранение СР позволяет улучшить не только качество жизни пациентов, но и их прогноз, снижая риск тромбоэмболических осложнений [7, 8].

В представленном исследовании была продемонстрирована позитивная роль стратегии сохранения СР при приеме пропafenона на состояние функции эндотелия. Вероятно, в момент наступления пароксизма ФП возникает острая ДЭ, сопровождающаяся выбросом большого количества протромбогенных факторов. Если пароксизмы возникают часто, и длительность их увеличивается, ДЭ постепенно переходит из острой в хроническую. Длительное сохранение СР позволяет улучшить сосудодвигательную функцию эндотелия и снизить активность протромбогенного фактора.

Значение аритмии в появлении ДЭ было доказано в исследовании [9]. Авторы показали, что возникновение ФП после процедуры радиочастотной абляции сопровождалось изменением сосудодвигательной функции эндотелия. Аналогичные результаты были получены в работе [10]. При изучении функция сосудодвигательной функции эндотелия

было обнаружено, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП наблюдалось значимое снижение ЭЗВД ПА при сравнении с больными без нарушений сердечного ритма.

Повышение коллаген-связывающей активности vWf является индикатором повреждения эндотелия при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. В работе Ammash N, et al. было показана взаимосвязь между концентрацией коллаген-связывающей активности vWf и появлением спонтанного эхо-контрастирования в ушке левого предсердия у пациентов с ФП. При обследовании 414 пациентов с ФП было обнаружено, что повышением коллаген-связывающей активности vWf в плазме крови достоверно увеличивало риск развития тромбов в ушке левого предсердия [11].

Результаты настоящего исследования доказывают, что длительное сохранение СР при приеме пропafenона способствует снижению коллаген-связывающей активности vWf, а тактика контроля ЧЖС при персистировании аритмии увеличивает активность протромбогенного фактора. Можно предположить, что длительное назначение антиаритмической терапии, которая эффективно удерживает СР, улучшает функцию эндотелия и способствует снижению риска тромбоэмболических осложнений.

Заключение

Таким образом, у больных АГ с пароксизмальной формой ФП сохранение СР при лечении пропafenоном (Пропанормом) способствовало улучшению сосудодвигательной функции эндотелия и уменьшению уровня коллаген-связывающей активности vWf.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC. 2013;61(18):1935-44. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.001.
- Kaireviciute D, Lip G, Balakrishnan B, et al. Intracardiac expression of markers of endothelial damage / dysfunction, inflammation, thrombosis, and tissue remodeling, and the development of postoperative atrial fibrillation. J Thromb Haemost. 2011;9:2345-52. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04523.x.
- Deanfield J, Halcox J, Rabelink T. Endothelial function and dysfunction. Circulation. 2007;115:85-95. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859.
- Komej J, Apostolakis S, Bollmann A, et al. The emerging role of biomarkers in atrial fibrillation. Can J Cardiol. 2013;29(10):1181-93. doi:10.1016/j.cjca.2013.04.016.
- Scridon A, Giererd N, Rugeri L, et al. Progressive endothelial damage revealed by multilevel von Willebrand factor plasma concentration in atrial fibrillation patients. Europace. 2013;15(11):1562-6. doi:10.1093/europace/eut121.
- Celemajer D. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992;340:1111-5.
- Ionescu-Ittu R, Abrahamowicz M, Jack Evicuis C, et al. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med. 2012;172:997-1004. doi:10.1001/archinternmed.2012.2266.
- Camm A, Savelieva I. Atrial fibrillation: the rate versus rhythm management controversy. J R Coll Physicians Edinb. 2012;42(18):23-34. doi:10.4997/JRCPE.2012.S03.
- Yoshino S, Yoshikawa A, Hamasaki S, et al. Atrial fibrillation-induced endothelial dysfunction improves after restoration of sinus rhythm. Int J Cardiol. 2013;168(2):1280-5. doi:10.1016/j.ijcard.2012.12.006.
- Freestone B, Chong A, Nuttall S, et al. Impaired flow mediated dilatation as evidence of endothelial dysfunction in chronic atrial fibrillation: relationship to plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels. Thromb Res. 2008;122(1):85-90. doi:10.1016/j.thromres.2007.09.008.
- Ammash N, Konik E, McBane R, et al. Left atrial blood stasis and von Willebrand factor — ADAMTS13 homeostasis in atrial fibrillation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31(11):2760-6. doi:10.1161/ATVBAHA.111.232991.