

©П. Б. Романюк

Державна установа “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска” Національної академії медичних наук України, м. Київ

ПРЕДИКТОРИ ЗРОСТАННЯ РИЗИКУ СМЕРТІ ВІД УСІХ ПРИЧИН У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Резюме. Фібриляція передсердь (ФП) – одна із найпоширеніших аритмій серця, також вона є потужним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) та смерті від усіх причин.

Мета дослідження – виявити предиктори зростання ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь (ПФФП) неклапанної етіології.

Матеріали і методи. Ретроспективно проаналізовано 146 історій хвороб пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології, що перебували на стаціонарному лікуванні, з них на момент проведення дослідження померло 16 хворих, які підлягали подальшому аналізу. Із метою контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС) проводилась терапія ББ (бісопролол та карведилол). Кінцевою точкою дослідження була смерть від усіх причин. Оцінювали контроль ЧСС за даними ЕКГ та показників ЕхоКГ на момент виписки.

Результати досліджень та їх обговорення. У групі пацієнтів, які підлягали аналізу, переважав жорсткий контроль ЧСС. Спостерігалось збільшення розмірів обох передсердь, об'ємів ЛШ, його помірна гіпертрофія, помірна регургітація на дво- та тристулковому клапанах за даними ЕхоКГ. На момент виписки дозування препаратів для контролю ЧСС було наступним: бісопролол – (5,6±2) мг, карведилол – (20±2,3) мг, дигоксин – (0,19±0,07) мг. Далі виконано визначення предикторів зростання ризику смерті від усіх причин. При проведенні однофакторного регресійного аналізу виявлено, що ризик смерті від усіх причин серед пацієнтів із ПФФП статистично значимо зростає при наявності в анамнезі у хворого ХОЗЛ (p=0,01), а також при підвищенні показника функціонального класу СН за шкалою NYHA на кожну одиницю (p=0,046). При здійсненні багатфакторного регресійного аналізу, де в якості факторних ознак використано показники, які відібрано методом покрокового включення та відкидання (Stepwise), виявлено зростання ризику смерті від усіх причин у хворих із ПФФП за наявності ХОЗЛ в анамнезі при стандартизації за іншими факторами ризику (p=0,01).

Висновки. Незалежними предикторами зростання ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології є наявність ХОЗЛ в анамнезі та показник функціонального класу СН за шкалою NYHA. Ризик смерті від усіх причин у цих хворих значно зростає за наявності ХОЗЛ в анамнезі при стандартизації за іншими факторами. Дослідження доповнює існуючі дані про важливість контролю ЧСС у хворих із ПФФП і коректність терапії супутньої СН. Отримані результати є новими і мають важливе значення для виявлення причин високої смертності даної категорії пацієнтів та шляхів корекції їх лікування.

Ключові слова: смерть від усіх причин; постійна форма фібриляції передсердь; серцева недостатність; хронічне обструктивне захворювання легень.

ВСТУП Фібриляція передсердь (ФП) – одна із найпоширеніших аритмій серця, також вона є потужним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) та смерті від усіх причин [1]. За 20-річний період із 1990 до 2010 р. глобальні показники поширеності ФП на 1000 осіб населення збільшилися із 5,7 до 6,0 у чоловіків і з 3,6 до 3,7 у жінок [2]. За даними дослідження Global Burden of Disease, ФП пов'язана зі смертністю близько 1,7 чол. на 100 000 населення станом на 2010 р., а її поширеність зростає як у розвинених, так і в країнах, що розвиваються [3]. У хворих на ФП принаймні у два рази збільшується ризик смерті від ССЗ порівняно з пацієнтами із синусовим ритмом [4]. Результати аналізу баз даних Truven Health Analytics MarketScan і MedMining свідчать, що хворі на ФП мають вищу початкову загальну коморбідність, більш високу частоту госпіталізацій через ССЗ (у 3 рази більше) і вищий показник ризику смерті від усіх причин (на 46 %), ніж пацієнти без ФП [5].

Майже половину з усіх хворих на ФП становлять пацієнти із постійною формою (ПФФП), крім того у половині із них частота серцевих скорочень (ЧСС) у спокої становить >80 уд./хв [6, 7]. Вживання серед пацієнтів із ФП найгірша при ПФФП [8]. ПФФП є важливим предиктором підвищення ризику смерті від усіх причин [9]. Серед хворих із ПФФП існує J-подібна залежність між ЧСС і смертністю [10]. ЧСС при ФП впливає на зростання смертності від інсульту, ССЗ і ризику смерті від усіх причин серед населення [11, 12]. Відомо, що у пацієнтів із ПФФП без ішемічної хвороби серця (ІХС) ЧСС≤76 уд./хв пов'язана із найкращою виживаністю [13]. Діючі рекомендації Європейського товариства кардіо-

логів щодо терапії ФП пропонують розпочинати лікування хворих із ПФФП із стратегії м'якого контролю, що передбачає ЧСС спокою у межах <110 уд./хв як при збереженій, так і при зниженій фракції викиду ЛШ, якщо симптоми аритмії не вимагають більш жорсткого контролю (ЧСС спокою <80 уд./хв, а при помірних фізичних навантаженнях ЧСС<110 уд./хв) [14]. Рекомендації щодо лікування серцевої недостатності (СН) передбачають більш прийнятним досягнення цільових показників ЧСС у межах 70–100 уд./хв [15].

Прийом β-адреноблокаторів (ББ) для контролю ЧСС сприяє значному зниженню ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із ПФФП [16]. У хворих на ФП та СН лікування ББ самостійно, або у комбінації із дигоксином, пов'язане зі зменшенням ризику смерті від ССЗ [17]. Відомим є факт зниження загальної смертності при терапії ББ у пацієнтів із ФП та супутньою СН [18]. За результатами ретроспективного аналізу дослідження U.S. Carvedilol Heart Failure Trial відомо, що ББ поліпшують віддалені клінічні наслідки в групі високого ризику хворих на СН і супутню ФП [19]. Крім того, лікування ББ також пов'язано із кращим прогнозом у пацієнтів із ФП без супутньої СН [20].

Метою дослідження було виявити предиктори ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ретроспективно проаналізовано 223 історії хвороб пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології, які перебували на стаціонарному лікуванні в ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска” НАМНУ з 2010 до

2014 р. На наступному етапі встановлено зв'язок із 146 хворими або їх родичами, саме вони підлягали подальшому аналізу. На момент контакту померло 16 чоловік, що становить 10,9 %. Середній вік пацієнтів був (56,6±7,5) року, жінок – 7 (43,8 %), а чоловіків – 9 (56,2 %). ПФФП у хворих існувала на фоні міокардіофіброзу в 3 (18,8 %) та ІХС – відповідно у 13 (81,3 %). В 3 (18,8 %) пацієнтів фіксували стабільну стенокардію напруги, із них ІІ ФК у 1 (6,3 %) та ІІІ ФК у 2 (12,5 %), постінфарктний кардіосклероз – у 2 (12,5 %), аортокоронарне шунтування – в 1 (6,3 %). Гіпертонічна хвороба була у 14 (87,5 %) людей, із них ІІ стадія – у 9 (56,3 %), а ІІІ – у 5 (31,3 %). Супутню серцеву недостатність І ст. задокументовано у 2 (12,5 %) пацієнтів, у решти 14 (87,5 %) – ІІ А ст. У 7 (43,8 %) хворих зафіксовано систолічну дисфункцію лівого шлуночка за даними ЕхоКГ. У 3 (18,8 %) пацієнтів мав місце І функціональний клас за шкалою NYHA, у 6 (37,5 %) – ІІ ФК, у 7 (43,8 %) – ІІІ ФК. Цукровий діабет 2 типу зафіксовано у 4 (25 %) пацієнтів, гостре порушення мозкового кровообігу в 1 (6,3 %), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) у 5 (31,3 %), часта шлуночкова екстрасистолія за даними ЕКГ у 1 (6,3 %). Індекс маси тіла в обстежених хворих становив (31,7±5,5) кг/м², тобто мало місце ожиріння І ступеня. Середня ЧСС за даними ЕКГ на момент виписки зі стаціонару складала (81,8±11,9) уд./хв, у 9 (56,3 %) пацієнтів мав місце жорсткий контроль ЧСС, а у 7 (43,7 %) – м'який. Для контролю ЧСС застосовували наступні препарати: бісопролол – у 11 (68,7 %) хворих, карведилол – в 5 (31,3 %), дигоксин – у 7 (43,7 %). Висока доза β-адреноблокаторів, тобто середньотерапевтична і вища, мала місце у 9 (56,3 %) випадках при застосуванні бісопрололу та у 2 (12,5 %) при прийомі карведилолу. На момент виписки дозування препаратів для контролю ЧСС було наступним: бісопролол – (5,6±2) мг, карведилол – (20±2,3) мг, дигоксин – (0,19±0,07) мг.

Кінцевою точкою дослідження була смерть від усіх причин.

Оцінювали контроль ЧСС за даними ЕКГ на момент виписки шляхом визначення середнього арифметичного 5 послідовних інтервалів R-R із виключенням найбільшого та найменшого.

При проведенні ехокардіографічного дослідження визначали такі показники: діаметр лівого передсердя (ЛП), кінцеводіастолічний розмір ЛШ (КДР) біплан, кінцевосистолічний розмір ЛШ (КСР) біплан, кінцеводіастолічний об'єм ЛШ (КДО) біплан, кінцевосистолічний об'єм ЛШ (КСО) біплан, ударний об'єм ЛШ (УО), фракція викиду ЛШ за Сімпсоном (ФВ), масу міокарда ЛШ (ММЛШ), індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) за методом площа–довжина, товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП), товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) у діастолу

та діаметр кореня аорти (КА). Індекси розмірів, площ та об'ємів порожнин розраховано шляхом ділення зазначених показників на площу поверхні тіла. Відносно товщину стінок (ВТС) ЛШ розраховували за формулою: $VTC\ ЛШ = (2 \times TЗСЛШ) / КДР$ [21]. Тип гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) визначали за такими ознаками: нормальна геометрія – ВТС ЛШ $\leq 0,42$ та ІММЛШ ≤ 95 г/м² у жінок і ≤ 115 г/м² у чоловіків; концентричне ремоделювання – ВТС ЛШ $> 0,42$ та ІММЛШ ≤ 95 г/м² у жінок та ≤ 115 г/м² у чоловіків; концентрична гіпертрофія – ВТС ЛШ $> 0,42$ та ІММЛШ > 95 г/м² у жінок і > 115 г/м² у чоловіків; ексцентрична гіпертрофія – ВТС ЛШ $\leq 0,42$ та ІММЛШ > 95 г/м² у жінок і > 115 г/м² у чоловіків [21].

Виміри правих відділів серця проводили в апікальній та субкостальній позиціях: діаметр правого передсердя (ПП), поздовжній та поперечний діаметри правого шлуночка (ПШ), систолічний тиск у легеневій артерії (СТЛА) [22]. Ступінь легеневої гіпертензії (ЛГ) визначали за СТЛА: < 36 мм рт. ст. – нормальний тиск, 37–50 мм рт. ст. – 1 ступінь, > 50 мм рт. ст. – 2 ступінь [23].

Оцінку регургітації на мітральному (МК) та тристулкового (ТК) клапанах проводили згідно з чинними рекомендаціями [24].

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів MedCalc v.15.8.0 (MedCalc Software, bvba, 1993-2015, Бельгія) та StatSoft Statistica 12.5.192.7 (Dell Software Company, 2014, США). Кількісні показники подаються у вигляді середнього арифметичного із стандартною похибкою середнього значення – $\bar{X} \pm t$. Аналіз відповідності розподілу кількісних ознак закону нормального розподілу проводили за допомогою W-тесту Шапіро–Вілка. Використано критерій Стьюдента для незалежних та пов'язаних вибірок (у випадку нормального закону розподілу), критерій Т-Вілкоксона (у випадку закону розподілу, відмінного від нормального). Порівняння абсолютної і відносної (%) частот виявлення якісних (номінальних і рангових) показників проводили за таблицями спряження (кросстабуляції) з оцінюванням критерію χ^2 -Пірсона. Для визначення незалежних предикторів кінцевої точки здійснювали уніваріантний і покроковий мультиваріантний логістичний регресійний аналіз. Ступінь зв'язку факторних ознак із ризиком виникнення кінцевої точки оцінювали за допомогою відношення шансів, для якого визначали 95 % довірчий інтервал (ДІ). Рівнем статистичної значущості вважали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Із метою оцінки контролю ЧСС хворих із досліджуваної групи проводили аналіз ЕКГ (табл. 1).

Результати даних ЕхоКГ представлено у таблиці 2.

У групі пацієнтів, які підлягали аналізу, переважав жорсткий контроль ЧСС. Спостерігали збільшення роз-

Таблиця 1. Характеристика показників частоти серцевих скорочень за даними ЕКГ

Показник	Кількість пацієнтів	Відсоток пацієнтів (%)
<70 (уд./хв)	2	12,50
71–80 (уд./хв)	7	43,75
81–90 (уд./хв)	5	31,25
91–100 (уд./хв)	1	6,25
101–110 (уд./хв)	1	6,25
Жорсткий контроль	9	56,25
М'який контроль	7	43,75

Таблиця 2. Характеристика показників ЕхоКГ

Показник	$\bar{X} \pm m$	Показник	$\bar{X} \pm m$
Діаметр ЛП (см)	4,87±0,20	КСО (мл)	76,65±11,57
Жінки	4,80±0,23	Жінки	41,83±2,13
Чоловіки	4,93±0,31	Чоловіки	94,07±11,77
Площа ЛП (см)	32,96±1,50	Індекс КСО (мл/м ²)	37,47±5,89
Жінки	32,00±0,00	Жінки	19,88±0,49
Чоловіки	33,60±2,64	Чоловіки	46,26±6,07
Індекс площі ЛП (см ²)	16,20±0,85	УО ЛШ (мл)	78,89±4,18
Жінки	14,95±1,80	ФВ ЛШ (%)	47,75±3,34
Чоловіки	17,03±0,68	ММЛШ (г/м ²)	287,80±15,60
Діаметр ПП (см)	4,59±0,28	Жінки	260,45±13,85
Жінки	4,30±0,70	Чоловіки	304,21±21,08
Чоловіки	4,73±0,31	ІММЛШ (г/м ²)	134,92±10,67
КДР (см)	6,32±0,29	Жінки	110,76±6,95
Жінки	6,23±0,46	Чоловіки	121,50±12,82
Чоловіки	6,38±0,41	ТМШП (см)	1,04±0,07
Індекс КДР інд (см/м ²)	2,95±0,19	Жінки	1,00±0,12
Жінки	2,67±0,33	Чоловіки	1,08±0,08
Чоловіки	3,12±0,22	ТЗСЛШ (см)	1,05±0,05
КДО (мл)	147,88±10,79	Жінки	0,99±0,07
Жінки	116,00±4,26	Чоловіки	1,09±0,07
Чоловіки	169,13±10,78	ВТС ЛШ	0,36±0,03
Індекс КДО (мл/м ²)	74,32±6,30	ГЛШ (0-N, 1, 2, 3)	2,20±0,24
Жінки	56,50±2,19	Жінки	2,67±0,33
Чоловіки	83,22±6,84	Чоловіки	2,20±0,24
КСР (см)	4,71±0,33	Повздовжній розмір ПШ (см)	7,88±0,69
Жінки	4,57±0,74	Поперечний діаметр ПШ (см)	3,45±0,23
Чоловіки	4,80±0,36	Діаметр КА (см)	3,49±0,14
Індекс КСР (см/м ²)	2,21±0,19	СТЛА (мм рт. ст.)	41,50±5,78
Жінки	1,97±0,41	ЛГ (0-N, 1, 2)	1,00±0,41
Чоловіки	2,35±0,19	Регургітація на ТК (0-N, 1, 2, 3)	1,80±0,49
		Регургітація на МК (0-N, 1, 2, 3)	1,80±0,37

мірів обох передсердь, об'ємів ЛШ, його помірну гіпертрофію, помірну регургітацію на дво- та тристулковому клапанах.

На наступному етапі дослідження виявляли предиктори зростання ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології. Для цього були використані методи побудови та аналізу логістичних моделей регресії. Аналіз проводили на віддалених результатах лікування 146 пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології, за час спостереження зафіксовано 16 випадків смерті від усіх причин. При проведенні аналізу в якості факторних ознак вивчено зв'язок зростання ризику смерті від усіх причин у хворих із ПФФП із наступними 16 показниками: стратегія контролю ЧСС (жорсткий, м'який), стать, вік, ступінь ожиріння, функціональний клас стенокардії в анамнезі, постінфарктний кардіосклероз в анамнезі, стадія гіпертонічної хвороби, функціональний клас серцевої недостатності за шкалою NYHA, наявність систолічної дисфункції лівого шлуночка за даними ЕхоКГ, цукровий діабет 2 типу в анамнезі, хронічне обструктивне захворювання легень в анамнезі, часта шлуночкова екстрасистоля за даними ЕКГ, біспролол vs карведилол, застосування високої дози (середньотерапевтична і вище) β -адреноблокаторів, використання дигоксину як допоміжного засобу для контролю ЧСС. У якості результуючої ознаки при побудові моделі прогнозувався ризик

смерті від усіх причин: $Y=1$ – при смерті пацієнта; $Y=0$ – в іншому випадку.

На першому етапі проведення аналізу було вивчено зв'язок факторної ознаки із зростанням ризику смерті від усіх причин серед пацієнтів із ПФФП, для чого були побудовані однофакторні логістичні моделі регресії. У таблиці 3 наведено значення коефіцієнтів кожної з моделей регресії.

При проведенні аналізу виявлено, що ризик смерті від усіх причин серед пацієнтів із ПФФП статистично значимо ($p=0,046$) зростає при підвищенні показника функціонального класу СН за шкалою NYHA: ВШ = 2,17 (95 % ВІ 1,01–4,6) на кожну одиницю. Виявлено також зростання ($p=0,01$) ризику смерті від усіх причин при наявності в анамнезі у пацієнта ХОЗЛ: ВШ = 4,9 (95 % ВІ 1,4–16,7).

Відомо, що серцева недостатність є серйозним синдромом і пов'язана з високими захворюваністю і смертністю. ФП і СН часто співіснують і пов'язані зі зростанням загальної смертності [25, 26]. Приєднання СН – незалежний предиктор несприятливих клінічних наслідків у пацієнтів із ФП і структурно нормальним серцем [27, 28]. ФП однаково поширена у пацієнтів із СН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (СН зб ФВ) і СН та збереженою фракцією викиду ЛШ (СН зб ФВ). При СН зб ФВ ФП незалежно пов'язана зі зростанням ризику смерті від усіх причин [29]. Хворі із ФП

Таблиця 3. Коефіцієнти однофакторних логістичних моделей регресії прогнозування ризику загальної смертності

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі $b \pm m$	Рівень значущої відмінності від 0	Показник ВШ (95 % ВІ ВШ)
Контроль	0,22±0,54	0,68	1,2 (0,4–3,6)
Стать	-0,59±0,54	0,27	0,55 (0,19–1,6)
Вік	-0,031±0,039	0,42	0,97 (0,89–1,05)
Ожиріння (ступінь)	0,009±0,298	0,98	1,01 (0,56–1,8)
Стенокардія (ФК)	-0,13±0,26	0,63	0,88 (0,52–1,5)
Постінфарктний кардіосклероз	1,08±0,86	0,21	3,0 (0,5–16,0)
Гіпертонічна хвороба (стадія)	0,33±0,34	0,34	1,4 (0,7–2,7)
Серцева недостатність (ФК по NYHA)	0,78±0,39	0,046*	2,17 (1,01–4,6)
Систолічна дисфункція ЛШ	0,91±0,54	0,09	2,79 (0,85–7,2)
Цукровий діабет 2 типу	0,22±0,31	0,48	1,25 (0,68–2,3)
ХОЗЛ	1,59±0,62	0,01*	4,9 (1,4–16,7)
Часта шлуночкова екстрасистоля	-1,22±1,06	0,25	0,29 (0,04–2,3)
Бісопролол vs карведилол	-0,55±0,58	0,34	0,58 (0,18–1,8)
Висока доза ББ	-0,33±0,58	0,57	0,72 (0,23–2,2)
Дигоксин	0,49±0,54	0,36	1,6 (0,57–4,7)

та СН зб ФВ мають таку ж високу смертність порівняно з пацієнтами із СН зн ФВ [30]. Метааналіз 16 досліджень, куди входило 53 969 хворих, показав, що наявність ФП підвищує загальну смертність у пацієнтів із СН приблизно на 40 % незалежно від показника ФВ ЛШ [31]. У хворих із ФП та СН ризик госпіталізації із приводу СН та ризик смерті від усіх причин вищі, коли ФП існує у вигляді ПФФП [25]. У пацієнтів із ПФФП спостерігається СН із більш вираженою симптоматикою [32]. Прогноз хворих із клінічними проявами СН дуже негативний, більше половини таких пацієнтів помирає протягом наступних 5 років [33].

Функціональний клас за шкалою NYHA – це маркер госпіталізації, прогресування захворювання та смертності в широкого спектра хворих із хронічною СН [5]. Також клас за шкалою NYHA є сильним предиктором смерті від усіх причин у пацієнтів із СН незалежно від величини ФВ ЛШ [34]. Відомим є той факт, що у хворих із СН функціональний клас за шкалою NYHA разом із ПФФП є незалежними предикторами смерті від усіх причин [35]. Підвищення функціонального класу за шкалою NYHA пов'язане із значимим зростанням ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із ПФФП [26]. Пояснити даний факт можна наступним чином: високий показник функціонального класу NYHA свідчить про тяжкий клінічний стан пацієнта та більш симптомний перебіг СН, а його зростання – про її прогресування. Саме цим, на нашу думку, можна пояснити зростання ризику смерті від усіх причин у хворих із даною нозологією, що підтверджується наведеними вище даними інших досліджень.

Отримані результати також тотожні даним літератури щодо підвищення ризику смерті від усіх причин серед пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології за умови наявності ХОЗЛ як супутнього захворювання. ХОЗЛ є поширеною хронічною хворобою, яка пов'язана із високими показниками захворюваності й смертності. Для пацієнтів із ФП показники захворюваності, госпіталізації із приводу ССЗ і загальної смертності підвищені за наявності ХОЗЛ як супутньої патології [5]. Серед супутніх захворювань ХОЗЛ є одним із тих, що найбільшою мірою сприяє підвищенню ризику смерті від усіх причин у хворих із ФП [35–37]. Наявність ХОЗЛ у пацієнтів із ФП також є неза-

лежним предиктором ризику смерті від усіх причин протягом наступного року [38].

Одними із вірогідних причин підвищення ризику смерті від усіх причин серед досліджуваної групи пацієнтів були застосування некардіоселективних ББ (карведилол) та недосягнення цільової дози ББ. Наприклад, відомо, що бісопролол порівняно з карведилолом, знижує частоту посилення клінічних проявів СН і/або ХОЗЛ [39]. Хоча у померлих на момент виписки зі стаціонару переважав жорсткий контроль ЧСС, а власне ЧСС у рамках від 70–90 уд./хв фіксувалась у 75 %, дозування ББ було далеким від максимальних доз згідно з існуючими рекомендаціями (10 мг для бісопрололу та 100 мг для карведилолу на добу) [16]. Можливо низькі дози застосованих ББ були достатні для контролю ЧСС, проте не забезпечували потрібного терапевтичного ефекту при лікуванні супутньої СН, що могла бути власне причиною підвищеного ризику смерті від усіх причин у даної групи пацієнтів. Також можливо причиною може бути засторога щодо застосування високих доз ББ при терапії хворих із супутньою ХОЗЛ для профілактики виникнення загострень останньої і відповідно погіршення загального стану здоров'я пацієнтів. Згідно з даними літератури, ХОЗЛ присутня приблизно у третини пацієнтів із застійною СН і є основною причиною недопризначення і недотитування ББ, в основному через побоювання, пов'язані з прогресуванням погіршення функції дихання [39]. ББ в основному недовикористовуються, що, ймовірно, є основною причиною більш високої смертності, що спостерігається у пацієнтів із супутньою хронічною СН і ХОЗЛ [40]. Тобто дані літератури підтверджують описані вище гіпотези.

На другому етапі аналізу для вивчення можливості спільного впливу факторних ознак на зростання ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із ПФФП було використано метод побудови й аналізу багатофакторної моделі логістичної регресії, де в якості факторних ознак були використані показники, які були відібрані методом покрокового включення та відкидання (Stepwise) із 16 показників. Таким чином, відібрано 3 показники, які пов'язані з ризиком смерті від усіх причин серед хворих із ПФФП, це: стать пацієнта, наявність систолічної дисфункції лівого шлуночка за даними ЕхоКГ, хронічне обструктивне

захворювання легень в анамнезі. Модель адекватна ($\chi^2=9,6$; $p=0,022$). На рисунку наведено криву операційних характеристик для цієї моделі.

При проведенні аналізу встановлено, що площа під ROC AUC=0,71±0,08, статистично значущо ($p=0,009$) перевищує 0,5. При виборі оптимального порогу чутливості й специфічності (за методом максимізації Youden index) значення чутливості моделі склало 50,0 % (95 % ВІ 24,7–75,3 %), специфічності – 87,7 % (95 % ВІ 80,8–92,8 %). Таким чином, виявлено зв'язок ($p<0,001$) статі пацієнта, наявності систолічної дисфункції лівого шлуночка за даними ЕхоКГ та хронічного обструктивного захворювання легень в анамнезі з ризиком смерті від усіх причин серед хворих із ПФФП. У таблиці 4 наведено значення коефіцієнтів цієї моделі регресії.

При проведенні аналізу виявлено зростання ($p=0,01$) ризику смерті від усіх причин у хворих із ПФФП за наявності ХОЗЛ в анамнезі пацієнта при стандартизації за іншими факторами ризику: ВШ=4,8 (95 % ВІ 1,4–16,7).

Вплив наявності в анамнезі ХОЗЛ на зростання ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із ПФФП описаний вище, тому повторно не зупиняємося на поясненні механізмів цього взаємозв'язку.

Таблиця 4. Коефіцієнти 3-факторної логістичної моделі регресії прогнозування ризику смерті від будь-яких причин

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі $b \pm m$	Рівень значущої відмінності від 0	Показник ВШ (95 % ВІ ВШ)
Стать "чол." vs "жін."	-0,71±0,57	0,22	0,49 (0,16–1,5)
Систолічна дисфункція ЛШ	1,00±0,57	0,08	2,7 (0,9–8,4)
ХОЗЛ	1,56±0,64	0,01	4,8 (1,4–16,7)

ВИСНОВКИ 1. Незалежними предикторами зростання ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології є наявність ХОЗЛ в анамнезі та показник функціонального класу серцевої недостатності за шкалою NYHA.

Ризик смерті від усіх причин у пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології значимо зростає за наявності ХОЗЛ в анамнезі при стандартизації за іншими факторами.

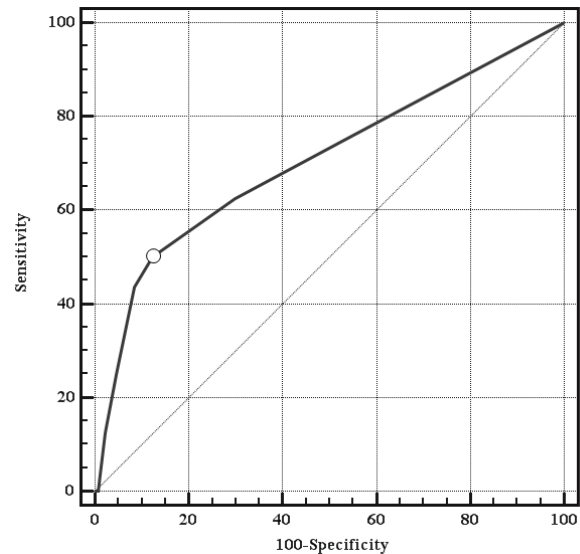


Рис. ROC-крива 3-факторної моделі прогнозування ризику смерті від будь-яких причин (0 – позначено показники чутливості й специфічності для оптимального порогу прийняття рішення).

Перспективи подальших досліджень Цікавою видається можливість визначення предикторів, що впливають на час виживання хворих. Крім того, важливим аспектом є вивчення впливу подальшого титрування β -адреноблокаторів до максимальних доз на виживання даної категорії пацієнтів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Kokubo Y. Traditional cardiovascular risk factors for incident atrial fibrillation / Y. Kokubo, C. Matsumoto // *Circ. J.* – 2016. – Vol. 80 (12). – P. 2415–2422.
- Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study / S. S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129 (8). – P. 837–847.
- Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: Systematic review and meta-analysis of cohort studies / C. A. Emdin, C. X. Wong, A. J. Hsiao [et al.] // *BMJ.* – 2016. – Vol. 532. – P. h7013.
- Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / E. J. Benjamin, P. A. Wolf, R. B. D'Agostino [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98 (10). – P. 946–952.
- A common data model to assess cardiovascular hospitalization and mortality in atrial fibrillation patients using administrative claims and medical records / M. P. Panaccio, G. Cummins, C. Wentworth [et al.] // *Clin. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 7. – P. 77–90.
- Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry / C. E. Chiang, L. Naditch-Brûlé, J. Murin [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 5 (4). – P. 632–639.
- Clinical characteristics, management, and control of permanent vs. nonpermanent atrial fibrillation: insights from the RealiseAF survey / J. Murin, L. Naditch-Brûlé, S. Brette [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (1). – e86443.
- Effect of atrial fibrillation pattern on survival in a community-based cohort / R. J. Keating, B. J. Gersh, D. O. Hodge [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 96 (10). – P. 1420–1424.
- Risk of mortality in a cohort of patients newly diagnosed with chronic atrial fibrillation / A. Ruigómez, S. Johansson, M. A. Wallander, L. A. García Rodríguez // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2002. – Vol. 2 (5).
- Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators and Patients. Increased Heart Rate Is Associated With Higher Mortality in Patients With Atrial Fibrillation (AF): Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of AF (ORBIT-AF) / B. A. Steinberg, S. Kim, L. Thomas [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2015. – Vol. 4 (9).
- Mortality risk attributable to atrial fibrillation in middle-aged and elderly people in the Japanese general population: nineteen-year follow-up in NIPPON DATA80 / M. Ohsawa, A. Okayama, T. Okamura [et al.] // *Circ. J.* – 2007. – Vol. 71 (6). – P. 814–819.
- Prognostic value of ventricular heart rate in patients with permanent atrial fibrillation and heart failure / H. Wan, Y. Yang, J. Zhu [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 182. – P. 70–71.
- The prognostic effects of ventricular heart rate among patients with permanent atrial fibrillation with and without coronary artery

- disease: a multicenter prospective observational study / H. Wan, Y. Yang, J. Zhu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94 (22). – P. e920.
14. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (38). – P. 2893–2962.
15. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (27). – P. 2129–2200.
16. Rate-control treatment and mortality in atrial fibrillation / T. F. Chao, C. J. Liu, T. C. Tuan [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132 (17). – P. 1604–1612.
17. Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure / L. Fauchier, C. Grimard, B. Pierre [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 103 (2). – P. 248–254.
18. Decreased Mortality With Beta-Blockers in Patients With Heart Failure and Coexisting Atrial Fibrillation: An AF-CHF Substudy / J. Cadrin-Tourigny, A. Shohoudi, D. Roy [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2017. – Vol. 5 (2). – P. 99–106.
19. Ramaswamy K. Beta blockers improve outcome in patients with heart failure and atrial fibrillation: U.S. carvedilol study / K. Ramaswamy // *Card. Electrophysiol. Rev.* – 2003. – Vol. 7 (3). – P. 229–232.
20. β -Blockers in Atrial Fibrillation Patients With or Without Heart Failure: Association With Mortality in a Nationwide Cohort Study / P. B. Nielsen, T. B. Larsen, A. Gorst-Rasmussen [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2016. – Vol. 9 (2). – P. e002597.
21. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28 (1). – P. 1–39.
22. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography / L. G. Rudski, W. W. Lai, J. Afilalo [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23 (7). – P. 685–713; quiz 786–788.
23. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis / E. Bossone, A. D'Andrea, M. D'Alto [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2013. – Vol. 26 (1). – P. 1–14.
24. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / R. A. Nishimura, C. M. Otto, R. O. Bonow [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63 (22). – P. 2438–2488.
25. Prognosis in patients hospitalized with permanent and nonpermanent atrial fibrillation in heart failure / S. Taillandier, A. Brunet Bernard, B. Lallemand [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 113 (7). – P. 1189–1195.
26. Middlekauff H. R. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients / H. R. Middlekauff, W. G. Stevenson // *Circulation*. – 1991. – Vol. 84 (1). – P. 40–48.
27. Potpara T. S. Predictors and prognostic implications of incident heart failure following the first diagnosis of atrial fibrillation in patients with structurally normal hearts: the Belgrade Atrial Fibrillation Study / T. S. Potpara, M. M. Polovina, M. M. Licina // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15 (4). – P. 415–424.
28. Role of beta-blocker therapy in heart failure and atrial fibrillation / J. W. Fung, C. M. Yu, L. C. Kum [et al.] // *Card. Electrophysiol. Rev.* – 2003. – Vol. 7 (3). – P. 236–242.
29. Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction / G. C. Linssen, M. Rienstra, T. Jaarsma [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13 (10). – P. 1111–1120.
30. Atrial fibrillation in heart failure: high mortality risk even if ventricular function is preserved / R. Parkash, W. H. Maisel, F. M. Toca, W. G. Stevenson // *Am. Heart J.* – 2005. – Vol. 150 (4). – P. 701–706.
31. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure / M. A. Mamas, J. C. Caldwell, S. Chacko [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11 (7). – P. 676–683.
32. Atrial fibrillation and long-term prognosis in patients hospitalized for heart failure: results from heart failure survey in Israel (HFSIS) / A. Shotan, M. Garty, D. S. Blondhein [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31 (1). – P. 309–317.
33. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people / P. S. Jhund, K. Macintyre, C. R. Simpson [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119 (4). – P. 515–523.
34. Ahmed A. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function / A. Ahmed, W. S. Aronow, J. L. Fleg // *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 151 (2). – P. 444–450.
35. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on prognosis in atrial fibrillation: A report from the EURObservational Research Programme Pilot Survey on Atrial Fibrillation (EORP-AF) General Registry / M. Proietti, C. Laroche, M. Drozd [et al.] // *Am. Heart J.* – 2016. – Vol. 181. – P. 83–91.
36. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study / T. Andersson, A. Magnuson, I. L. Bryngelsson [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34 (14). – P. 1061–1067.
37. Chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial / M. T. Durheim, D. D. Cyr, R. D. Lopes [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 202. – P. 589–594.
38. Clinical characteristics and prognostic significance of chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: results from a multicenter atrial fibrillation registry study / B. Huang, Y. Yang, J. Zhu [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* – 2014. – Vol. 15 (8). – P. 576–581.
39. Impact of β -blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease / Y. Kubota, K. Asai, E. Furuse [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2015. – Vol. 10 (1). – P. 515–523.
40. The burden of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized with heart failure / M. Lainscak, L. M. Hodosscek, H. D. Dungen [et al.] // *Wien Klin. Wochenschr.* – 2009. – Vol. 121 (9–10). – P. 309–313.

Отримано 20.04.18

RISK INCREASING PREDICTORS OF DEATH FROM ALL CAUSES IN PATIENTS WITH A PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION OF NON-VALVULAR ETIOLOGY

Summary. Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmias in the heart, and it is a potent risk factor for the development of cardiovascular disease (CVD) and death from all causes.

The aim of the study – to identify predictors of the risk of death from all causes in patients with a persistent form of atrial fibrillation (PFTF) of non-valvular etiology.

Materials and Methods. We performed a retrospective analysis of 146 histories of diseases of patients with non-valvular PAF with inpatient treatment, 16 patients died at the time of the study, which were subject to further analysis. For heart rate control, the therapy of BB (bisoprolol and carvedilol) was performed. The endpoint of the study was death from all causes. An assessment of heart rate control on ECG data and echocardiographic parameters were performed at the time of discharge.

Results and Discussion. In the group of patients undergoing analysis, strict heart rate control was prevalent. There was an increase in the size of both atriums, the volume of LV, its moderate hypertrophy, moderate regurgitation on the mitral and tricuspidal valve according to the echocardiography data. At the time of discharge, the dosage for heart rate control was: bisoprolol – (5.6±2) mg, carvedilol – (20±2.3) mg, digoxin – (0.19±0.07) mg. Then we determined the predictors risk increasing of death from all causes. One-factor regression analysis revealed that the risk of death from all causes among patients with PAF significantly increased with a history of COPD in patient anamnesis ($p = 0.01$), as well as increase in the NYHA functional class of HF on the scale for each unit ($p = 0.046$). In multivariate regression analysis, where indicators were selected using stepwise method, the risk of death from all causes in patients with PAF in the presence of COPD in patient anamnesis increased significantly when standardized by other risk factors ($p = 0.01$).

Conclusions. Independent risk increasing predictors of the death from all causes in patients with PAF non-valvular etiology are the presence of COPD in patient anamnesis and the increasing of NYHA functional class HF. The death risk from all causes in these patients significantly increases with the presence of COPD in patient anamnesis when standardized by other factors. The study complements the existing data on the importance of heart rate control in patients with PAF and the correctness of the treatment concomitant HF. The obtained results are new and important for revealing the reasons of high mortality of this category of patients and ways of correction of their treatment.

Key words: death from all causes; permanent atrial fibrillation; heart failure; chronic obstructive pulmonary disease.

Государственное учреждение “Национальный научный центр “Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско” Национальной академии медицинских наук Украины, г. Киев

ПРЕДИКТОРЫ РОСТА РИСКА СМЕРТИ ОТ ВСЕХ ПРИЧИН У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ

Резюме. Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из самых распространенных аритмий сердца, также является мощным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти от всех причин.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы 146 историй болезней пациентов с ПФФП неклапанной этиологии, находившихся на стационарном лечении, из них на момент проведения исследования умерло 16 больных, подлежащих дальнейшему анализу. С целью контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводилась терапия ББ (бисопролол и карведилол). Конечной точкой исследования была смерть от всех причин. Оценивали контроль ЧСС по данным ЭКГ и показатели ЭхоКГ на момент выписки.

Результаты исследований и их обсуждение. В группе пациентов, подлежащей анализу, преобладал жесткий контроль ЧСС. Наблюдалось увеличение размеров обоих предсердий, объемов ЛЖ, его умеренная гипертрофия, умеренная регургитация на дво- и трехстворчатом клапанах по данным ЭхоКГ. На момент выписки дозировки препаратов для контроля ЧСС были следующими: бисопролол – (5,6±2) мг, карведилол – (20±2,3) мг, дигоксин – (0,19±0,07) мг. Далее проведено определение предикторов роста риска смерти от всех причин. При проведении однофакторного регрессионного анализа выявлено, что риск смерти от всех причин среди пациентов с ПФФП статистически значимо возрастает при наличии в анамнезе у больного ХОБЛ ($p=0,01$), а также при повышении показателя функционального класса СН по шкале NYHA на каждую единицу ($p=0,046$). При осуществлении многофакторного регрессионного анализа, где в качестве факторных признаков использованы показатели, которые отобраны методом пошагового включения и отвержения (Stepwise), выявлено возрастание риска смерти от всех причин у больных с ПФФП при наличии ХОБЛ в анамнезе пациента при стандартизации по другим факторам риска ($p=0,01$).

Выводы. Независимыми предикторами роста риска смерти от всех причин у пациентов с ПФФП неклапанной этиологии является наличие ХОБЛ в анамнезе показатель функционального класса СН по шкале NYHA. Риск смерти от всех причин у этих больных значимо возрастает при наличии ХОБЛ в анамнезе при стандартизации по другим факторам. Исследование дополняет существующие данные о важности контроля ЧСС у больных с ПФФП и корректности терапии сопутствующей СН. Полученные результаты являются новыми и имеют важное значение для выявления причин высокой смертности данной категории пациентов и путей коррекции их лечения.

Ключевые слова: смерть от всех причин; постоянная форма фибрилляции предсердий; сердечная недостаточность; хроническое обструктивное заболевание легких.