

## МОЖЛИВОСТІ ДОСЯГНЕННЯ ЖОРСТКОГО КОНТРОЛЮ ЧАСТОТИ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОЇ ЕТІОЛОГІЇ ТА СУПУТНЬОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

©О. С. Сичов<sup>1</sup>, П. Б. Романюк<sup>1</sup>, В. Г. Гурьянов<sup>2</sup>

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска»

НАМН України<sup>1</sup>, Київ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця<sup>2</sup>, Київ

**РЕЗЮМЕ.** Мета дослідження – визначити предиктори досягнення жорсткого контролю ЧСС у хворих із постійною формою фібриляції передсердь (ПФФП) та супутньою серцевою недостатністю на момент виписки із стаціонару, виявити переваги застосування бісопрололу чи карведилолу для контролю ЧСС.

**Матеріал і методи.** У дослідження послідовно включені 30 пацієнтів. Тривалість спостереження склала  $238,3 \pm 17,0$  днів, дизайн передбачав 3 візити. Титування дози ББ проводилося  $67,7 \pm 10,3$  днів (інтервал між 1 і 2 візитами). Прийом максимальної або максимально переносимої дози ББ тривав  $170,6 \pm 17,7$  днів (інтервал між 2 і 3 візитами). Парні навантажувальні проби – тредміл-тест (ТТ) і тест 6-хвилинної ходьби (6МТХ) проводилися під час 2 і 3 візитів.

**Результати.** Пацієнтів було поділено на дві групи – з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду СНзберФВ ( $n=159$ ) та з серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду СНзнижФВ ( $n=64$ ) лівого шлуночка (ЛШ) за даними ЕхоКГ та підгрупи відповідно до призначеного ББ. Середня ЧСС за даними ЕКГ на момент виписки із стаціонару складала  $78,6 \pm 11,1$  уд/хв, у 148 (66,4 %) пацієнтів мав місце жорсткий контроль ЧСС, а у 75 (33,6 %) – м'який. Для контролю ЧСС застосовували наступні препарати: бісопролол у 171 (76,7 %) хворого, карведилол у 52 (23,3 %), дигоксин у 81 (36,3 %). Висока доза  $\beta$ -адреноблокаторів, тобто середньотерапевтична і вища, мала місце у 139 (81,3 %) випадках при застосуванні бісопрололу та у 24 (46,2 %) – при прийомі карведилолу. На момент виписки дозування препаратів для контролю ЧСС було наступним: бісопролол –  $(6,3 \pm 3)$  мг, карведилол –  $(23,7 \pm 15,8)$  мг, дигоксин –  $(0,21 \pm 0,10)$  мг.

**Висновки.** На момент виписки жорсткого контролю ЧСС у пацієнтів із ПФФП досягнуто у 34,4 % і супутньою СНзнижФВ та у 63,5 % і супутньою СНзберФВ, а м'якого контролю ЧСС – у 65,6 % та 36,5 % хворих відповідно. Можливість досягнення жорсткого контролю ЧСС на момент виписки у хворих із ПФФП та супутньою СНзнижФВ знижується за умови використання карведилолу, порівняно з терапією бісопрололом ( $p=0,049$ ) при стандартизації за іншими факторами ризику. При цьому, як наслідок, зростає застосування дигоксину ( $p=0,03$ ) як допоміжного препарату для контролю ЧСС. Можливість досягнення жорсткого контролю ЧСС на момент виписки для пацієнтів із ПФФП та супутньою СНзберФВ пов'язана із використанням високих доз (середня терапевтична і вище)  $\beta$ -адреноблокаторів ( $p<0,001$ ); при стандартизації за іншими факторами ризику використання бісопрололу не має значимої переваги, порівняно із терапією карведилолом ( $p=0,57$ ), проте наявний дозозалежний ефект ( $p=0,02$ ).

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** частота серцевих скорочень; фібриляція передсердь; серцева недостатність; бета-блокатори; контроль.

**Вступ.** Фібриляція передсердь (ФП) і серцева недостатність (СН) – це дві глобальні проблеми охорони здоров'я, що часто співіснують, постійно зростають і можуть провокувати виникнення одна одної. ФП і СН мають не тільки подібні фактори ризику, а й аналогічні патофізіологічні механізми розвитку [1]. Крім того, ФП і СН у деяких пацієнтів можуть мати спільну причину, наприклад, генетичну або набуту схильність до кардіальної дисфункції [2, 3]. СН є одночасно і причиною, і наслідком ФП [4–9]. Обидва захворювання пов'язані із значною захворюваністю та смертністю і мають поганий прогноз [10]. Згідно з даними масштабних епідеміологічних досліджень, СН може формуватися і при нормальній фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ). Питома вага пацієнтів, що страждають СН із збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзберФВ), сягає половини від загального числа хворих із СН [11, 12]. Поширеність ФП висока

у пацієнтів із СНзберФВ, за різними даними, вона становить від 25 % до 41 % [7, 13–21]. У 50–60 % випадків клінічні прояви СН зумовлені систолічною дисфункцією лівого шлуночка (СД ЛШ), яка виявляється істотним ( $\leq 40$  %) зменшенням його ФВ (СНзнижФВ) [22]. Приблизно у 15–30 % пацієнтів із СНзнижФВ спостерігається ФП, і ця пропорція зростає відповідно до тяжкості СН [23–28]. Поширеність ФП у хворих із СН висока, починаючи від 5 % у хворих із СН I ФК, ~15 % у пацієнтів із II або III і до ~50 % із ФК IV за NYHA [29–34]. Ці дані свідчать про те, що ФП пов'язана із прогресуванням СД ЛШ [35].

Незважаючи на зусилля, спрямовані на підтримання синусового ритму, ФП є аритмією, що прогресує, і у ~50 % пацієнтів зрештою розвивається постійна форма фібриляції передсердь (ПФФП) [36–41]. Вживання серед пацієнтів із ФП найгірше при ПФФП [42]. Цільові показники ЧСС, як у спокої, так і при фізичних навантаженнях, у

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

хворих на ПФФП залишаються невстановленими величинами [43, 44]. Європейське товариство кардіологів не висловило єдиної думки щодо даної проблеми у останніх рекомендаціях 2016 р., як і у попередніх за 2010 р., причому слід звернути увагу на те, що обидва згадувані перегляди базуються на результатах лише одного дослідження – RACE II. Згідно з настановою з лікування ФП, терапію пацієнтів із ПФФП варто розпочинати зі стратегії «м'якого» контролю, що передбачає ЧСС спокою у межах <110 уд/хв як при збереженій, так і при зниженій ФВ ЛШ, якщо симптоми аритмії не вимагають більш «жорсткого» контролю (ЧСС спокою <80 уд/хв, а при помірних фізичних навантаженнях ЧСС <110 уд/хв) [43]. Проте експерти з лікування СН вважають більш прийнятним досягнення цільових показників ЧСС у межах 70–100 уд/хв [44]. Результати дослідження RACE II показали, що стратегія м'якого контролю ЧСС не поступається жорсткому щодо впливу на серцево-судинну захворюваність та смертність у пацієнтів із ПФФП без вираженої СН [45]. Варто зазначити, що результати лише одного мета-аналізу вказують на перевагу м'якого контролю ЧСС над жорстким [46]. Існують дані, що доводять клінічну користь жорсткого контролю ЧСС у пацієнтів із ФП та СН [47]. Стратегію жорсткого контролю ЧСС рекомендують застосовувати у хворих із вираженою симптоматикою або при СД ЛШ [48]. Одним із основних предикторів контролю ЧСС при ПФФП є відсутність прогресуючих симптомів СН. Важливо зазначити, що серед пацієнтів із ПФФП контролю ЧСС вдається досягти лише у половині випадків, проте його досягнення пов'язане із кращим функціональним статусом та зниженням поширеності й інтенсивності симптомів СН [49].

У пацієнтів із ПФФП для контролю ЧСС β-адреноблокатори (ББ) застосовують у 60–70 % випадків [50–52]. ББ вважають найбільш сильнодіючими препаратами для контролю ЧСС і у спокої, і під час фізичних навантажень [53]. Застосування ББ при лікуванні пацієнтів із ПФФП пов'язане із зниженням ризику смерті від усіх причин [54]. У сучасних міжнародних рекомендаціях підкреслюється, що лікування пацієнтів з СНзберФВ не має доказової бази. Європейське товариство кардіологів рекомендує, крім стандартної діуретичної, антигіпертензивної та антиішемічної терапії, також контролювати ЧСС (пацієнти із «жорстким міокардом» зазвичай погано переносять тахікардію) [55]. Шведський реєстр хворих із СНзберФВ показав, що використання ББ пов'язане із зниженням смертності від усіх причин за наявності ФП [56]. ББ є препаратами першої лінії для досягнення контролю ЧСС та зниження захворюваності та смертності при СН у тривалій перспективі, особливо серед пацієнтів із

СНзнижФВ [57, 58]. Тривалий прийом ББ у хворих із СНзнижФВ знижує ризик передчасної смерті, сприяє редукції клінічної симптоматики, поліпшує функцію ЛШ, функціональний стан пацієнтів та знижує ризик повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації кровообігу [59–62].

Оптимальна терапія для досягнення контролю ЧСС при ПФФП та виявлення цільових діапазонів ЧСС у спокої та при повсякденних фізичних навантаженнях у пацієнтів із СН є прерогативою майбутніх досліджень [66].

**Мета дослідження** – визначити предиктори досягнення жорсткого контролю ЧСС у хворих із ПФФП та супутньою серцевою недостатністю на момент виписки із стаціонару, виявити переваги застосування біспрололу чи карведилолу для контролю ЧСС.

**Матеріал і методи дослідження.** Проведено ретроспективне дослідження 223 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України з 2010 по 2014 р. Середній вік пацієнтів становив (58,5±5,8) року, жінок було 72 (32,29 %), чоловіків – 151 (67,71 %). ПФФП неклапанного ґенезу існувала на фоні міокардіофіброзу, ІХС, артеріальної гіпертензії, супутньої СН ФК I–III за NYHA. Пацієнтів було поділено на дві групи – СНзберФВ (n=159) та СНзнижФВ (n=64) ЛШ за даними ЕхоКГ та підгрупи відповідно до призначеного ББ. Середня ЧСС за даними ЕКГ на момент виписки із стаціонару складала (78,6±11,1) уд/хв, у 148 (66,4 %) пацієнтів мав місце жорсткий контроль ЧСС, а у 75 (33,6 %) – м'який. Для контролю ЧСС застосовували наступні препарати: біспролол у 171 (76,7 %) хворого, карведилол у 52 (23,3 %), дигоксин у 81 (36,3 %). Висока доза β-адреноблокаторів, тобто середньотерапевтична і вища, мала місце у 139 (81,3 %) випадках при застосуванні біспрололу та у 24 (46,2 %) при прийомі карведилолу. На момент виписки дозування препаратів для контролю ЧСС було наступним: біспролол – (6,3±3,0) мг, карведилол – (23,7±15,8) мг, дигоксин – (0,21±0,10) мг.

ЕКГ та ЕхоКГ проводили на момент виписки із стаціонару.

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

ЕхоКГ проводили з допомогою ультразвукового апарата із секторним датчиком 3,5 МГц у режимі 2D з апікальної та парастернальної позицій. Визначали такі показники структурно-функціонального стану міокарда: діаметр ЛП (ЛП), площу ЛП (S ЛП), кінцеводіастолічний об'єм (КДО) ЛШ біплан, кінцеводіастолічний розмір (КДР) ЛШ бі-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

план, кінцевосистолічний об'єм (КСО) ЛШ біплан, кінцевосистолічний розмір (КСР) ЛШ біплан, ФВ ЛШ за Сімпсоном, товщину міжшлуночкової перегородки (МШП) та задньої стінки ЛШ (ЗС ЛШ) у діастолу, діаметр кореня аорти (КА). Праві відділи серця вимірювали в апікальній та субкостальній позиціях: поперечний діаметр правого передсердя (ПП), площу ПП (S ПП), поперечний діаметр ПШ.

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). Аналіз відповідності розподілу кількісних ознак закону нормального розподілу проводили за допомогою W-тесту Шапіро–Вілка. Для незалежних та пов'язаних вибірок у випадку нормального закону розподілу викорис-

тано критерій Стьюдента, у випадку закону розподілу, відмінного від нормального, – критерій Т Вілкоксона. Порівняння абсолютної і відносної (%) частот виявлення якісних (номінальних і рангових) показників проводили за таблицями спряження (кросстабуляції) з оцінюванням критерію  $\chi^2$  Пірсона. Для визначення незалежних предикторів комбінованої кінцевої точки проводили уніваріантний і покроковий мультиваріантний логістичний регресійний аналіз. Ступінь зв'язку факторних ознак з ризиком виникнення комбінованої кінцевої точки оцінювали за допомогою відношення шансів, для якого визначали 95 % довірчий інтервал (ДІ). Рівнем статистичної значущості вважали  $P < 0,05$ .

**Результати й обговорення.** Підгрупи в обох групах зіставні ( $p > 0,05$ ) за всіма представленими в таблицях 1–4 ознаками.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика досліджуваних підгруп при СНзнизФВ

Показник		Абс. число (% $\pm$ m%)			p
		всі (n=64)	біспролол (n=39)	карведилол (n=25)	
Стать	ч	50 (78,1 $\pm$ 5,2)	30 (76,9 $\pm$ 6,7)	20 (80,0 $\pm$ 8,0)	>0,9
	ж	14 (21,9 $\pm$ 5,2)	9 (23,1 $\pm$ 6,7)	5 (20,0 $\pm$ 8,0)	
Основне захворювання	МІО	3 (4,7 $\pm$ 2,6)	2 (5,1 $\pm$ 3,5)	1 (4,0 $\pm$ 3,9)	0,69
	ІХС	61 (95,3 $\pm$ 2,6)	37 (94,9 $\pm$ 3,5)	24 (96,0 $\pm$ 3,9)	
Стенокардія напруги ФК 2, 3	3	10 (15,6 $\pm$ 4,5)	5 (12,8 $\pm$ 5,4)	5 (20,0 $\pm$ 8,0)	0,73
	2	10 (15,6 $\pm$ 4,5)	6 (15,4 $\pm$ 5,8)	4 (16,0 $\pm$ 7,3)	
	Немає	44 (68,8 $\pm$ 5,8)	28 (71,8 $\pm$ 7,2)	16 (64,0 $\pm$ 9,6)	
Постінфарктний кардіосклероз	Так	9 (14,1 $\pm$ 4,3)	3 (7,7 $\pm$ 4,3)	6 (24,0 $\pm$ 8,5)	0,14
	Ні	55 (85,9 $\pm$ 4,3)	36 (92,3 $\pm$ 4,3)	19 (76,0 $\pm$ 8,5)	
Стентування в анамнезі	Так	–	–	–	>0,9
	Ні	64 (100)	39 (100)	25 (100)	
АКШ в анамнезі	Так	3 (4,7 $\pm$ 2,6)	1 (2,6 $\pm$ 2,5)	2 (8,0 $\pm$ 5,4)	0,69
	Ні	61 (95,3 $\pm$ 2,6)	38 (97,4 $\pm$ 2,5)	23 (92,0 $\pm$ 5,4)	
ГХ ст. 1, 2, 3 (стадія)	3	15 (23,4 $\pm$ 5,3)	8 (20,5 $\pm$ 6,5)	7 (28,0 $\pm$ 9,0)	0,38
	2	35 (54,7 $\pm$ 6,2)	24 (61,5 $\pm$ 7,8)	11 (44,0 $\pm$ 9,9)	
	1	1 (1,6 $\pm$ 1,6)	–	1 (4,0 $\pm$ 3,9)	
	Немає	13 (20,3 $\pm$ 5,0)	7 (17,9 $\pm$ 6,1)	6 (24,0 $\pm$ 8,5)	
ЦД 2 тип	Так	9 (14,1 $\pm$ 4,3)	7 (17,9 $\pm$ 6,1)	2 (8,0 $\pm$ 5,4)	0,46
	Ні	55 (85,9 $\pm$ 4,3)	32 (82,1 $\pm$ 6,1)	23 (92,0 $\pm$ 5,4)	
Ожиріння (ступінь)	3	5 (8,3 $\pm$ 3,6)	4 (10,5 $\pm$ 5,0)	1 (4,5 $\pm$ 4,4)	0,86
	2	6 (10,0 $\pm$ 3,9)	4 (10,5 $\pm$ 5,0)	2 (9,1 $\pm$ 6,1)	
	1	20 (33,3 $\pm$ 6,1)	12 (31,6 $\pm$ 7,5)	8 (36,4 $\pm$ 10,3)	
	0	29 (48,4 $\pm$ 6,5)	18 (47,4 $\pm$ 8,1)	11 (50,0 $\pm$ 10,7)	
ГПМК (1), ТІА (2) в анамнезі	2	1 (1,6 $\pm$ 1,6)	–	1 (4,0 $\pm$ 3,9)	0,59
	1	4 (6,2 $\pm$ 3,0)	3 (7,7 $\pm$ 4,3)	1 (4,0 $\pm$ 3,9)	
	Немає	59 (92,2 $\pm$ 3,4)	36 (92,3 $\pm$ 4,3)	23 (92,0 $\pm$ 5,4)	
ХОЗЛ	Так	7 (10,9 $\pm$ 3,9)	6 (15,4 $\pm$ 5,8)	1 (4,0 $\pm$ 3,9)	0,31
	Ні	57 (89,1 $\pm$ 3,9)	33 (84,6 $\pm$ 5,8)	24 (96,0 $\pm$ 3,9)	
ФК по NYHA	3	33 (51,6 $\pm$ 6,2)	17 (43,6 $\pm$ 7,9)	16 (64,0 $\pm$ 9,6)	0,19
	2	29 (45,3 $\pm$ 6,2)	20 (51,3 $\pm$ 8,0)	9 (36,0 $\pm$ 9,6)	
	1	2 (3,1 $\pm$ 2,2)	2 (5,1 $\pm$ 3,5)	–	
Шлуночкова екстрасистолія	Так	13 (20,3 $\pm$ 5,0)	8 (20,5 $\pm$ 6,5)	5 (20,0 $\pm$ 8,0)	0,79
	Ні	51 (79,7 $\pm$ 5,0)	31 (79,5 $\pm$ 6,5)	20 (80,0 $\pm$ 8,0)	

Таблиця 2. Порівняльна характеристика досліджуваних підгруп при СНзберФВ

Показник		Абс. число (% $\pm$ m%)			p
		всі (n=159)	бісопролол (n=132)	карведилол (n=27)	
Стать	ч	101 (63,5 $\pm$ 3,8)	81 (61,4 $\pm$ 4,2)	20 (74,1 $\pm$ 8,4)	0,30
	ж	58 (36,5 $\pm$ 3,8)	51 (38,6 $\pm$ 4,2)	7 (25,9 $\pm$ 8,4)	
Основне захворювання	МІО	12 (7,5 $\pm$ 2,1)	9 (6,8 $\pm$ 2,2)	3 (11,1 $\pm$ 6,0)	0,71
	ІХС	147 (92,5 $\pm$ 2,1)	123 (93,2 $\pm$ 2,2)	24 (88,9 $\pm$ 6,0)	
Стенокардія напруги ФК 2, 3	3	14 (8,8 $\pm$ 2,2)	13 (9,8 $\pm$ 2,6)	1 (3,7 $\pm$ 3,6)	0,56
	2	29 (18,2 $\pm$ 3,1)	24 (18,2 $\pm$ 3,4)	5 (18,5 $\pm$ 7,5)	
	Немає	116 (73,0 $\pm$ 3,5)	95 (61,4 $\pm$ 4,2)	21 (77,8 $\pm$ 8,0)	
Постінфарктний кардіосклероз	Так	8 (5,0 $\pm$ 1,7)	8 (6,1 $\pm$ 2,1)	–	0,41
	Ні	151 (95,0 $\pm$ 1,7)	124 (93,9 $\pm$ 2,1)	27 (100)	
Стентування в анамнезі	Так	3 (1,9 $\pm$ 1,1)	2 (1,5 $\pm$ 1,1)	1 (3,7 $\pm$ 3,6)	>0,9
	Ні	156 (98,1 $\pm$ 1,1)	130 (98,5 $\pm$ 1,1)	26 (96,3 $\pm$ 3,6)	
АКШ в анамнезі	Так	2 (1,3 $\pm$ 0,9)	1 (0,8 $\pm$ 0,8)	1 (3,7 $\pm$ 3,6)	0,15
	Ні	157 (98,7 $\pm$ 0,9)	131 (99,2 $\pm$ 0,8)	26 (96,3 $\pm$ 3,6)	
ГХ ст. 1, 2, 3 (стадія)	3	31 (19,5 $\pm$ 3,1)	27 (20,5 $\pm$ 3,5)	4 (14,8 $\pm$ 6,8)	0,14
	2	107 (67,3 $\pm$ 3,7)	91 (68,9 $\pm$ 4,0)	16 (59,3 $\pm$ 9,5)	
	1	1 (0,6 $\pm$ 0,6)	1 (0,8 $\pm$ 0,8)	–	
	Немає	20 (12,6 $\pm$ 2,6)	13 (9,8 $\pm$ 2,6)	7 (25,9 $\pm$ 8,4)	
ЦД 2 тип	Так	34 (21,4 $\pm$ 3,3)	27 (20,5 $\pm$ 3,5)	7 (25,9 $\pm$ 8,4)	0,71
	Ні	125 (78,6 $\pm$ 3,3)	105 (79,5 $\pm$ 3,5)	20 (64,1 $\pm$ 8,4)	
Ожиріння (ступінь)	3	17 (11,3 $\pm$ 2,6)	14 (11,2 $\pm$ 2,8)	3 (11,5 $\pm$ 6,3)	0,63
	2	31 (20,5 $\pm$ 3,3)	25 (20,0 $\pm$ 3,6)	6 (23,1 $\pm$ 8,3)	
	1	57 (30,5 $\pm$ 3,7)	50 (40,0 $\pm$ 4,4)	7 (26,9 $\pm$ 8,7)	
	0	46 (37,7 $\pm$ 3,9)	36 (28,8 $\pm$ 4,1)	10 (38,5 $\pm$ 9,5)	
ГПМК (1), ТІА (2) в анамнезі	2	2 (1,3 $\pm$ 0,9)	2 (1,5 $\pm$ 1,1)	–	0,81
	1	17 (10,7 $\pm$ 2,5)	14 (10,6 $\pm$ 2,7)	3 (11,1 $\pm$ 6,0)	
	Немає	140 (88,1 $\pm$ 2,6)	116 (87,9 $\pm$ 2,8)	24 (88,9 $\pm$ 6,0)	
ХОЗЛ	Так	15 (9,4 $\pm$ 2,3)	11 (8,3 $\pm$ 2,4)	4 (14,8 $\pm$ 6,8)	0,49
	Ні	144 (90,6 $\pm$ 2,3)	121 (91,7 $\pm$ 2,4)	23 (85,2 $\pm$ 6,8)	
ФК по NYHA	3	14 (8,8 $\pm$ 2,2)	12 (9,1 $\pm$ 2,5)	2 (7,4 $\pm$ 5,0)	0,68
	2	82 (51,6 $\pm$ 4,0)	66 (50,0 $\pm$ 4,4)	16 (59,3 $\pm$ 9,5)	
	1	63 (39,6 $\pm$ 3,9)	54 (40,9 $\pm$ 4,3)	9 (33,3 $\pm$ 9,1)	
Шлуночкова екстрасистолія	Так	28 (17,6 $\pm$ 3,0)	25 (18,9 $\pm$ 3,4)	3 (11,1 $\pm$ 6,0)	0,49
	Ні	131 (82,4 $\pm$ 3,0)	107 (81,1 $\pm$ 3,4)	24 (88,9 $\pm$ 6,0)	

Таблиця 3. Порівняльна характеристика показників ЕхоКГ при СНзнизФВ

Показник	Середнє значення ( $\bar{X}\pm m$ )			p
	всі (n=64)	бісопролол (n=39)	карведилол (n=25)	
ЛП, см	4,99 $\pm$ 0,1	5,03 $\pm$ 0,12	4,92 $\pm$ 0,16	0,58
S ЛП, см <sup>2</sup>	32,5 $\pm$ 1,4	33,1 $\pm$ 2,1	31,5 $\pm$ 1,6	0,91
ПП, см	4,88 $\pm$ 0,21	4,95 $\pm$ 0,3	4,73 $\pm$ 0,18	0,65
S ПП Д, см <sup>2</sup>	31,3 $\pm$ 2,2	33,6 $\pm$ 3,1	27,2 $\pm$ 2,3	0,11
КСР ЛЖ, см	4,93 $\pm$ 0,11	4,84 $\pm$ 0,13	5,16 $\pm$ 0,21	0,20
КДР ЛЖ, см	6,27 $\pm$ 0,11	6,21 $\pm$ 0,13	6,4 $\pm$ 0,21	0,42
КСО ЛЖ, см <sup>3</sup>	101,7 $\pm$ 4,3	96,9 $\pm$ 5,4	112,7 $\pm$ 6,7	0,09
КДО ЛЖ, см <sup>3</sup>	166,0 $\pm$ 5,8	160,9 $\pm$ 7,5	175,6 $\pm$ 8,6	0,23
ФВ ЛЖ, %	38,6 $\pm$ 0,8	39,7 $\pm$ 0,9	36,9 $\pm$ 1,4	0,08
МШП, см	1,12 $\pm$ 0,03	1,17 $\pm$ 0,04	1,04 $\pm$ 0,04	0,12
ЗС ЛШ, см	1,09 $\pm$ 0,02	1,12 $\pm$ 0,03	1,03 $\pm$ 0,03	0,06
ПШ, см	3,72 $\pm$ 0,13	3,78 $\pm$ 0,18	3,62 $\pm$ 0,15	0,51
КА, см	3,55 $\pm$ 0,05	3,53 $\pm$ 0,06	3,58 $\pm$ 0,1	0,49

Таблиця 4. Порівняльна характеристика показників ЕхоКГ при СНзберФВ

Показник	Середнє значення ( $\bar{X} \pm m$ )			p
	всі (n=159)	бісопролол (n=132)	карведилол (n=27)	
ЛП, см	4,69±0,05	4,67±0,05	4,76±0,12	0,51
S ЛП, см <sup>2</sup>	29,6±0,6	29,2±0,6	30,8±1,9	0,92
ПП, см	4,24±0,14	4,32±0,14	3,77±0,51	0,41
S ПП Д, см <sup>2</sup>	26,5±1,1	25,6±1,1	29,7±2,8	0,16
КСР ЛЖ, см	3,81±0,06	3,77±0,06	3,99±0,16	0,17
КДР ЛЖ, см	5,47±0,06	5,45±0,07	5,58±0,18	0,46
КСО ЛЖ, см <sup>3</sup>	58,6±1,8	57,5±1,8	64,7±5,5	0,15
КДО ЛЖ, см <sup>3</sup>	134,3±3	134±3,1	135,9±9,6	0,86
ФВ ЛЖ, %	56,6±0,6	57±0,6	54,9±1	0,27
МШП, см	1,19±0,02	1,2±0,02	1,17±0,03	0,36
ЗС ЛШ, см	1,11±0,02	1,11±0,02	1,11±0,03	0,99
ПШ, см	3,37±0,06	3,33±0,07	3,53±0,14	0,27
КА, см	3,46±0,04	3,43±0,05	3,53±0,07	0,29

Для виявлення факторів, пов'язаних із можливістю досягнення жорсткого контролю ЧСС у хворих із ПФФП та СНзнижФВ на момент виписки, були використані методи побудови та аналізу логістичних моделей регресії. При проведенні аналізу в якості факторних ознак вивчено зв'язок ризику недосягнення жорсткого контролю на момент виписки для 14 показників (табл. 3). У якості результуючої ознаки при побудові моделі прогнозувалося досягнення жорсткого контролю ЧСС на момент виписки: Y=0 – при досягненні жорсткого контролю; Y=1 – при досягненні м'якого контролю. Проводився аналіз терапії 64 пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанного генезу із супутньою СНзнижФВ, які проходили лікування в умовах стаціонару. Терапія передбачала обов'язкове ви-

користання одного із ББ: бісопрололу або карведилолу. У 22 пацієнтів на момент виписки був досягнутий жорсткий контроль ЧСС і у 42 пацієнтів контроль – згідно зі стратегією м'якого контролю ЧСС.

На першому етапі проведення аналізу було вивчено зв'язок факторної ознаки з ризиком недосягнення жорсткого контролю ЧСС на момент виписки із стаціонару, для чого були побудовані однофакторні логістичні моделі регресії. У таблиці 5 наведено значення коефіцієнтів кожної з моделей регресії.

При проведенні аналізу моделей для жодної з описаних вище факторних ознак не було виявлено статистично значущого зв'язку з ризиком недосягнення жорсткого контролю ЧСС на момент виписки (p>0,05 у всіх випадках).

Таблиця 5. Коефіцієнти однофакторних логістичних моделей регресії

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, b±m	Рівень значимості відмінності від 0	Показник ВШ (95 % ВІ ВШ)
Стать	-0,34±0,66	0,61	0,71 (0,20–2,5)
Вік	0,069±0,046	0,13	1,08 (0,98–1,12)
Ожиріння (ступінь)	-0,28±0,29	0,33	0,77 (0,43–1,25)
Стенокардія напруги	0,39±0,25	0,12	1,5 (0,91–2,4)
Постінфарктний кардіосклероз	1,6±1,1	0,15	5,0 (0,59–50)
Гіпертонічна хвороба (стадія)	0,39±0,26	0,13	1,5 (0,91–2,4)
ФК по NYHA	0,36±0,47	0,44	1,5 (0,59–3,6)
Цукровий діабет 2 тип	0,03±0,38	0,94	1,03 (0,48–2,2)
ХОЗЛ	0,30±0,88	0,73	1,4 (0,24–7,7)
Шлуночкова екстрасистолія	0,20±0,67	0,76	1,2 (0,33–4,5)
Бісопролол vs карведилол	0,69±0,54	0,20	2,0 (0,71–5,9)
Висока доза	0,48±0,57	0,40	1,6 (0,53–4,8)
Дигоксин	-0,96±0,54	0,08	0,38 (0,13–1,1)

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

На другому етапі аналізу для вивчення можливості спільного впливу факторних ознак на ризик недосягнення жорсткого контролю ЧСС на момент виписки для хворих із ПФФП та супутньою СНзнизФВ було використано метод побудови і аналізу багатофакторної моделі логістичної регресії, де в якості факторних ознак були використані показники, для яких при проведенні однофакторного аналізу статистичних розбіжностей не було ( $p \leq 0,2$ ), окрім по-

казника ГХ (стадія гіпертонічної хвороби), який у багатофакторній моделі мав рівень значущості  $p > 0,7$ . Крім того, у модель було додано показник «висока доза» для стандартизації за дозою препарату. Таким чином було побудовано 6-факторну модель прогнозування ризику недосягнення жорсткого контролю ЧСС на момент виписки для хворих із СНзнизФВ (табл. 6). На рисунку 1 наведена крива операційних характеристик для цієї моделі.

Таблиця 6. Коефіцієнти 6-факторної логістичної моделі регресії

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності від 0	Показник ВШ (95 % ВІ ВШ)
Вік	0,095±0,056	0,09	1,1 (0,98–1,2)
Стенокардія напруги	0,39±0,30	0,19	0,66 (0,83–1,5)
Постінфарктний кардіосклероз	1,7±1,1	0,14	5,9 (0,59–50)
Бісопролол vs карведилол	1,4±0,7	0,049*	4,0 (1,01–16,7)
Висока доза	0,87±0,57	0,23	2,4 (0,59–10,0)
Дигоксин	-1,5±0,7	0,03*	0,23 (0,06–0,83)

Примітка: \* – відмінність між групами статистично значуща,  $p < 0,05$  (критерій хі-квадрат).

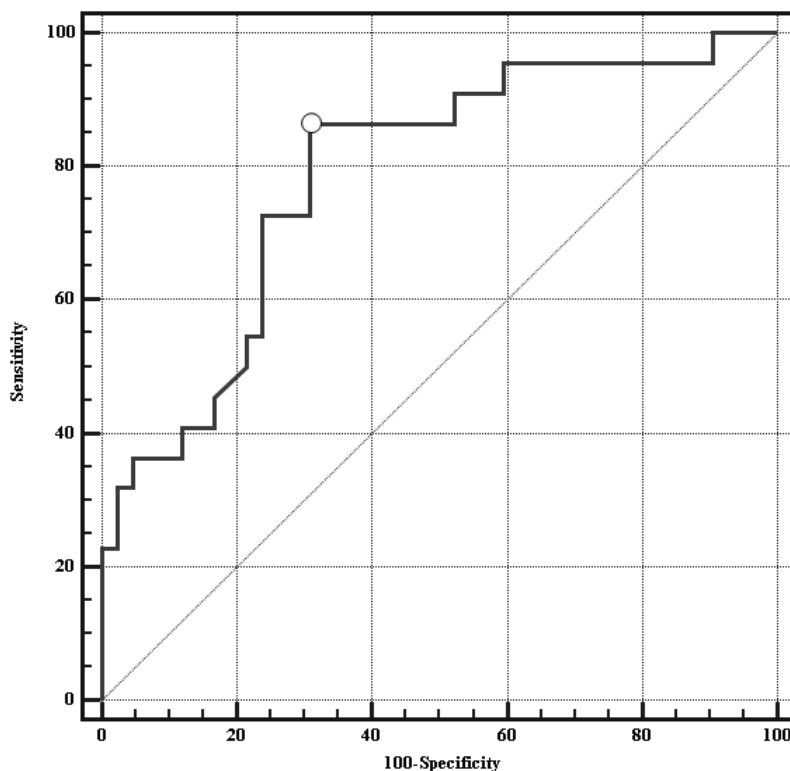


Рис. 1. ROC-крива 6-факторної моделі прогнозування можливості досягнення жорсткого контролю на момент виписки для хворих із СНзнизФВ (o – позначено показники чутливості і специфічності для оптимального порогу прийняття рішення).

Модель адекватна ( $\chi^2=17,0$ ,  $p=0,009$ ). При проведенні аналізу встановлено, що площа під ROC AUC=0,79±0,06, статистично значуще ( $p < 0,001$ ) перевищує 0,5. При виборі оптимального порогу чутливості і специфічності (за методом максимізації Youden index) значення чутливості моделі склало 86,4 % (95 % ВІ 65,1 % – 97,1 %), специфічності – 69,1 % (95 % ВІ 52,9 % – 82,4 %).

Проведений аналіз свідчить, що при стандартизації за іншими факторами, за умови прийому карведилолу, можливість досягнення жорсткого контролю ЧСС на момент виписки для хворих із СНзнизФВ статистично значуще ( $p=0,049$ ) менша, ВШ=4,0 (95 % ВІ 1,01 – 16,7), порівняно з групою пацієнтів, у яких застосовували бісопролол. Отримані результати збігаються із даними літера-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

тури, адже відомо, що бісопролол краще знижує ЧСС у пацієнтів з ФП та СН (особливо ФК III–IV за NYHA), ніж карведилол [63]. Хоча карведилол і має переваги при лікуванні пацієнтів із СН за рахунок своєї  $\alpha_1$ -адреноблокувальної дії та периферійного вазодилатаційного ефекту, відсутність кардіоселективності (чутливість до  $\beta_1$ -адренорецепторів) та нижчий, ніж у бісопрололу, період напіввиведення (відповідно 6 та 12 год), і, як наслідок, дворазовий прийом, нівелюють його переваги перед бісопрололом при супутній ПФФП і необхідності контролю ЧСС. Варто звернути увагу, що для даної підгрупи (супутня СНзнизФВ) пацієнтів з ПФФП не виявлено зв'язку можливості досягнення жорсткого контролю ЧСС із дозою препарату ( $p > 0,05$ ), що можна пояснити неможливістю тривалого титрування доз ББ в умовах стаціонару через обмеження в часі та супутнім застосуванням препаратів дигіталісу. При цьому, як наслідок, значуще ВШ=0,23 (95 % ВІ 0,06 – 0,83) зростає застосування дигоксину ( $p=0,03$ ) як допоміжного препарату для контролю ЧСС. Застосування дигоксину пов'язано із недостатньою ефективністю монотерапії ББ для зниження ЧСС та/або неможливістю підвищення дози через їх побічні ефекти, наприклад, гіпотензію. Препарати дигіталісу знижують ЧСС двома шляхами: перший – результат прямої дії на АВ-вузол, що проявляється подовженням ефективного рефрактерного періоду (ЕФП), унаслідок чого менша кількість імпульсів, що виникають в передсердях, досягають шлуночків, тому і спостерігається зниження ЧСС; дру-

гий – вторинний ефект, що викликає підвищення артеріального тиску через збільшення хвилиночного об'єму току крові (ХОК), що веде за собою підвищення тонулу блукаючого нерва та зниження впливу симпатичної нервової системи. Проте, препарати дигіталісу знижують ЧСС лише в пасивний період доби і практично не впливають на ЧСС в активний. Тому за умови вибору стратегії жорсткого контролю ЧСС варто надавати перевагу ББ, які працюють однаково ефективно протягом доби і уникати їх виражених побічних ефектів шляхом поступового титрування дози [64].

Для виявлення факторів, пов'язаних із можливістю досягнення жорсткого контролю ЧСС на момент виписки для хворих із СНзберФВ були використані методи побудови та аналізу логістичних моделей регресії. У якості факторних ознак було вивчено зв'язок ризику недосягнення жорсткого контролю ЧСС на момент виписки для 13 показників (табл. 7). У якості результуючої ознаки при побудові моделі прогнозувалося досягнення жорсткого контролю ЧСС на момент виписки:  $Y=0$  – при досягненні жорсткого контролю;  $Y=1$  – при досягненні м'якого контролю. Проводився аналіз терапії 159 пацієнтів із ПФФП неклапанного генезу із СНзберФВ, які проходили лікування в умовах стаціонару. Терапія передбачала обов'язкове використання одного із ББ: бісопрололу або карведилолу. У 101 пацієнта на момент виписки був досягнутий жорсткий контроль ЧСС і у 58 пацієнтів контроль ЧСС проводився згідно зі стратегією м'якого контролю.

Таблиця 7. Коефіцієнти однофакторних логістичних моделей регресії

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0	Показник ВШ (95 % ВІ ВШ)
Стать	-0,13±0,41	0,75	0,88 (0,38–2,0)
Вік	0,025±0,033	0,45	1,02 (0,96–1,1)
Стенокардія напруги	0,08±0,19	0,67	1,09 (0,77–1,6)
Постіфарктний кардіосклероз	19,6±100	0,99	–
Гіпертонічна хвороба (стадія)	-0,15±0,26	0,56	0,85 (0,50–1,5)
Цукровий діабет 2 тип	-0,07±0,33	0,75	0,93 (0,59–1,5)
Ожиріння (ступінь)	0,31±0,22	0,15	1,4 (0,91–2,1)
ФК за NYHA	-0,07±0,43	0,82	0,93 (0,56–1,5)
ХОЗЛ	1,05±0,85	0,22	3,6 (0,56–14,3)
Бісопролол vs карведилол	0,33±0,57	0,57	1,4 (0,45–4,4)
Висока доза	-1,39±0,55	0,01*	0,25 (0,08–0,71)
Дигоксин	-0,71±0,41	0,09	0,5 (0,22–1,1)

Примітка. \* – відмінність між групами статистично значуща,  $p < 0,05$  (критерій  $\chi^2$ -квадрат).

На першому етапі проведення аналізу було вивчено зв'язок кожної з факторних ознак із можливістю досягнення жорсткого контролю ЧСС на момент виписки, для чого були побудовані однофакторні логістичні моделі регресії.

Проведений аналіз свідчить, що за умови використання високих доз ББ можливість досягнення жорсткого контролю ЧСС на момент виписки для хворих із ПФФП та СНзберФВ статистично значуще ( $p=0,01$ ) знижується, ВШ=0,25 (95 % 0,08 –

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

0,71). Цей факт можна пояснити так: пацієнти із СН значно відрізняються за чутливістю до дії ББ і ця відмінність зумовлена генетичною схильністю. Їх умовно можна поділити на дві категорії, у яких можна досягти однакового зниження ЧСС, але за умови використання різних доз ББ – високих та низьких відповідно, при цьому за іншими показниками (вік, гендерна належність, індекс маси тіла, основні гемодинамічні характеристики, у тому числі ФВ ЛШ) вони не відрізняються між собою. Також відомо про наявні відмінності у режимі титрування доз ББ. У групі високих доз темпи зниження ЧСС значно нижчі, а негативний хронотропний ефект на еквівалентні дози препарату значно менший, ніж у групі низьких доз. Цей факт відображає тільки індивідуальну чутливість різних пацієнтів до ББ і жодною мірою не суперечить дозозалежному ефекту препаратів. Різна індивідуальна чутливість може

бути пов'язана зі станом  $\beta$ -адренорецепторного апарату пацієнтів, особливостями перебігу захворювання або, нарешті, з тим, наскільки хворий був «компенсованим» і підготовленим до призначення ББ.

На другому етапі аналізу для вивчення можливості спільного впливу факторних ознак на ризик недосягнення жорсткого контролю ЧСС на момент виписки для хворих із ПФФП та СНзберФВ було використано метод побудови і аналізу багатфакторної моделі логістичної регресії, де в якості факторних ознак були використані показники, для яких при проведенні однофакторного аналізу статистичних розбіжностей виявлено не було ( $p \leq 0,3$ ). Було побудовано 4-факторну модель прогнозування ризику недосягнення жорсткого контролю ЧСС на момент виписки для хворих із ПФФП та СНзберФВ (табл. 8). На рисунку 2 наведена крива операційних характеристик для цієї моделі.

Таблиця 8. Коефіцієнти 4-факторної логістичної моделі регресії

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності від 0	Показник ВШ (95 % ВІ ВШ)
Ожиріння (ступінь)	0,28±0,20	0,14	1,3 (0,91–2,0)
ХОЗЛ	1,08±0,79	0,18	2,9 (0,63–14,3)
Висока доза	-1,15±0,48	0,02*	0,32 (0,12–0,83)
Дигоксин	-0,60±0,38	0,12	0,56 (0,26–1,1)

Примітка. \* – відмінність між групами статистично значуща,  $p < 0,05$  (критерій  $\chi^2$ -квдрат)

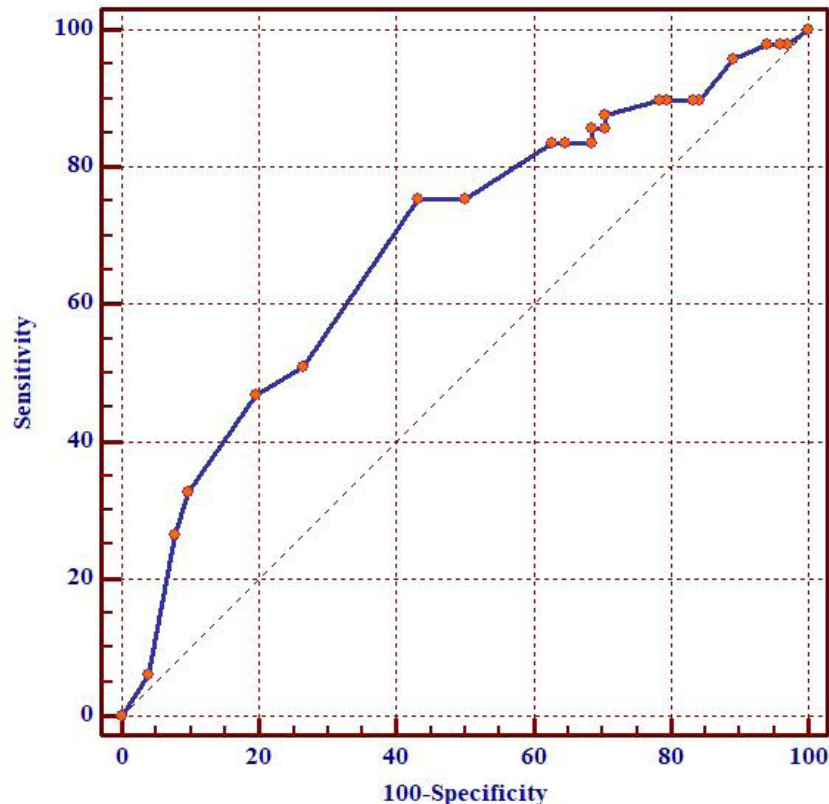


Рис. 2. ROC-крива 4-факторної моделі прогнозування можливості досягнення жорсткого контролю на момент виписки для хворих СНзберФВ (o – позначено показники чутливості і специфічності для оптимального порогу прийняття рішення).



Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

Модель була адекватна ( $\chi^2=12,4$ ,  $p=0,01$ ). При проведенні аналізу встановлено, що площа під ROC AUC=0,68±0,05 статистично значуще ( $p<0,001$ ) перевищує 0,5. При виборі оптимального порогу чутливості і специфічності (за методом максимізації Youden index) значення чутливості моделі склало 75,5 % (95 % ВІ 61,1 % – 86,7 %), специфічності – 56,9 % (95 % ВІ 46,7 % – 66,6 %). Отже із ризиком недосягнення жорсткого контролю ЧСС на момент виписки для хворих із ПФФП та СНзберФВ виявлено зв'язок ( $p<0,001$ ) для наступних факторів (див. табл. 8).

Проведений аналіз свідчить, що за умови використання високих доз ББ можливість досягнення жорсткого контролю ЧСС на момент виписки для хворих із ПФФП та СНзберФВ статистично значуще ( $p=0,02$ ) зростає, ВШ=3,1 (95 % ВІ 1,2–8,1). Крім того, не виявлено зв'язку ризику недосягнення жорсткого контролю ЧСС на момент виписки для хворих із ПФФП та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка із застосуванням конкретного ББ – бісопрололу чи карведилолу ( $p=0,57$ ). Тобто, для пацієнтів даної підгрупи (СНзберФВ) не виявлено переваги якогось із досліджуваних препаратів, проте чітко відслідковується зв'язок із дозуванням.

**Висновки.** 1. На момент виписки жорсткого контролю ЧСС у пацієнтів із ПФФП досягнуто у 34,4 % і супутньою СНзнижФВ та у 63,5 % і супутньою СНзберФВ, а м'якого контролю ЧСС – у 65,6 % та 36,5 % хворих відповідно.

2. Можливість досягнення жорсткого контролю ЧСС на момент виписки у хворих із ПФФП та супутньою СНзнижФВ знижується за умови використання карведилолу у порівнянні з терапією бісопрололом ( $p=0,049$ ) при стандартизації за іншими факторами ризику. При цьому, як наслідок, зростає застосування дигоксину ( $p=0,03$ ), як допоміжного препарату для контролю ЧСС.

3. Можливість досягнення жорсткого контролю ЧСС на момент виписки для пацієнтів із ПФФП та супутньою СНзберФВ пов'язана із використанням високих доз (середня терапевтична і вище)  $\beta$ -адреноблокаторів ( $p<0,001$ ), причому, при стандартизації за іншими факторами ризику, використання бісопрололу не має значимої переваги, порівняно із терапією карведилолом ( $p=0,57$ ), проте наявний дозозалежний ефект ( $p=0,02$ ).

**Перспективи подальших досліджень.** Необхідне більш тривале спостереження із можливістю вивчення виживання пацієнтів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Lévy S. Recent Atrial Fibrillation Guidelines – Looking at Both Sides of the Atlantic / S. Lévy // *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.* – 2013. – Vol. 2(1). – P. 8–15.

2. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary – a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) / G. Y. Lip, K. Huber, F. Andreotti [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31 (11). – P. 1311–1318.

3. 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.

4. 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.

5. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study / H. S. Jorgensen, H. Nakayama, J. Reith [et al.] // *Stroke.* – 1996. – Vol. 27(10) – P. 1765–1769.

6. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies*

of Left Ventricular Dysfunction / D. L. Dries, D. V. Exner, B. J. Gersh [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 32 (3). – P. 695–703.

7. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society / G. Y. Lip, F. R. Heinzel, F. Gaita [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2015. – Vol. 17 (9) – P. 848–874.

8. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective / M. Zoni-Berisso, F. Lercari, T. Carazza, S. Domenicucci // *Clin. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 6. – P. 213–220.

9. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study / E. Marijon, J. Y. Le Heuzey, S. Connolly [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128 (20) – P. 2192–2201.

10. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study / L. Y. Chen, N. Sotoodehnia, P. Buzkova [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2013. – Vol. 173(1) – P. 29–35.

11. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. McMurray, S. Adamopoulos, D. Anker [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2012. – Vol. 33 (14). – P. 1847–1847.

12. Maeder M. T. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction / M. T. Maeder, D. M. Kaye // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53 (11). – P. 905–918.
13. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction / T. E. Owan, D. O. Hodge, R. M. Herges [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355(3). – P. 251–259.
14. Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial / J. J. McMurray, P. E. Carson, M. Komajda [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2008. – Vol. 10(2). – P. 149–156.
15. 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.
16. Systolic and diastolic heart failure in the community / F. Bursi, S. A. Weston, M. M. Redfield [et al.] // *JAMA.* – 2006. – Vol. 296 (18). – P. 2209–2216.
17. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort / R. S. Vasan, M. G. Larson, E. J. Benjamin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 33 (7). – P. 1948–1955.
18. Get With The Guidelines Steering Committee and Hospitals. Quality of care for atrial fibrillation among patients hospitalized for heart failure / J. P. Piccini, A. F. Hernandez, X. Zhao [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54 (14). – P. 1280–1289.
19. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey / M. J. Lenzen, O. P. Scholte, W. J. Reimer [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2004. – Vol. 25 (14). – P. 1214–1220.
20. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function / F. A. Masoudi, E. P. Havranek, G. Smith [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41(2). – P. 217–223.
21. Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial / J. J. McMurray, P. E. Carson, M. Komajda [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2008. – Vol. 10(2). – P. 149–156.
22. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people / S. Jhund, K. Macintyre, R. Simpson [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119 (4). – P. 515–523.
23. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group / P. E. Carson, G. R. Johnson, W. B. Dunkman [et al.] // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. 102–110.
24. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA) / H. C. Doval, D. R. Nul, H. O. Grancelli [et al.] // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344 (8921). – P. 493–498.
25. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the Veterans Affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators / P. C. Deedwania, B. N. Singh, K. Ellenbogen [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98 (23). – P. 2574–2579.
26. Fonarow G. C. Overview of acutely decompensated congestive heart failure (ADHF): a report from the ADHERE registry / G. C. Fonarow, E. Corday // *Heart. Fail. Rev.* – 2004. – Vol. 9 (3). – P. 179–185.
27. 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.
28. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure / H. R. Neuberger, C. Mewis, D. J. van Veldhuisen [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2007. – Vol. 28 (21). – P. 2568–2577.
29. Maisel W. H. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy / W. H. Maisel, L. W. Stevenson // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 91 (6). – P. 2–8.
30. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions / S. Yusuf, B. Pitt, C. E. Davis [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327 (10). – P. 685–691.
31. Idänpään-Heikkilä U. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) / U. Idänpään-Heikkilä, T. Gundersen, S. Å. Forsberg // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 316 (23). – P. 1429–1435.
32. 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.
33. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with betablockers: results from COMET / K. Swedberg, L. G. Olsson, A. Charlesworth [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2005. – Vol. 26 (13). – P. 1303–1308.
34. Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure. Experiences from the MERIT-HF Study / D. J. Veldhuisen, H. Aass, El D. Allaf [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2006. – Vol. 8 (5). – P. 539–546.
35. Anter E. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic / E. Anter, M. Jessup, D. J. Callans // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119 (18). – P. 2516–2525.
36. Kotecha D. Atrial fibrillation in heart failure. What should we do? / D. Kotecha, J. Piccini // *Eur. Heart. J.* – 2015. – Vol. 36 (46). – P. 3250–3257.
37. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis / J. G. Cleland, K. Swedberg, F. Follath [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2003. – Vol. 24(5). – P. 442–463.
38. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. Studies of Left Ventricular Dysfunction / D. L. Dries, D. V. Exner, B. J. Gersh [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 32 (3). – P. 695–703.
39. Lown B. New method for terminating cardiac arrhythmias. Use of synchronized capacitor discharge / B. Lown, R. Amarasingham, J. Neuman // *JAMA.* – 1962. – Vol. 182 (5). – P. 548–555.

40. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective / M. Zoni-Berisso, F. Lercari, T. Carazza, S. Domenicucci // *Clin. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 6. – P. 213–220.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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. 212–2200.
45. Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation / I. C. Van Gelder, H. F. Groenveld, J. G. M. Harry [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362 (15). – P. 1363–1373.
46. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study / B. A. Mulder, D. J. Van Veldhuisen, H. J. Crijns [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15 (11). – P. 311–318.
47. Atrial fibrillation in heart failure: drug therapies for rate and rhythm control / R. Tadros, P. Khairy, J. L. Rouleau [et al.] // *Heart. Fail. Rev.* – 2014. – Vol. 19 (3). – P. 315–324.
48. ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society / C. T. January, L. S. Wann, J. S. Alpert [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 130 (23). – P. 2071–2104.
49. 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). – P. e86443.
50. Rate control efficacy in permanent atrial fibrillation: successful and failed strict rate control against a background of lenient rate control: data from RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation) / H. F. Groenveld, J. G. Tijssen, H. J. Crijns [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61 (7). – P. 741–748.
51. Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation / I. C. Van Gelder, H. F. Groenveld, J. G. M. Harry [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362 (15). – P. 1363–1373.
52. Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation) / A. J. Camm, G. Breithardt, H. Crijns [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58 (5). – P. 493–501.
53. Dorian P.  $\beta$ -Blockers and atrial fibrillation: hypertension and other medical conditions influencing their use / P. Dorian, P. Angaran // *Can. J. Card.* – 2014. – Vol. 30 (5). – P. S38–S41.
54. 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.
55. Chan M. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? / M. Chan, S. Lam // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2013. – Vol. 15 (6). – P. 604–613.
56. Association between use of betablockers and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction / L. H. Lund, L. Benson, U. Dahlstrom [et al.] // *JAMA.* – 2014. – Vol. 312 (19). – P. 2008–2018.
57. Deedwania P. C. Atrial fibrillation in heart failure: A comprehensive review / P. C. Deedwania, J. A. Lardizabal // *Am. J. Med.* – 2010. – Vol. 123 (3). – P. 198–204.
58. 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.
59. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure / M. Packer, J. Coats, B. Fowler [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344 (22). – P. 1651–1658.
60. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study / M. Packer, B. Fowler, B. Roecker [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106 (17). – P. 2194–2199.
61. Brunhuber K. W. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial / K. W. Brunhuber, W. Van Mieghem, M. Aschermann // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353 (9146). – P. 9–13.
62. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society / G. Y. Lip, F. R. Heinzel, F. Gaita [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2015. – Vol. 17 (9). – P. 848–874.
63. Comparative effects of Carvedilol vs Bisoprolol for severe congestive heart failure – special reference to atrial fibrillation / M. Konishi, G. Haraguchi, Sh. Kimura [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122 (6) – P. 1127–1134.
64. Tamariz L. J. Pharmacological rate control of atrial fibrillation / L. J. Tamariz, E. B. Bass // *Cardiol. Clin.* – 2004. – Vol. 22 – P. 35–45.

## REFERENCES

1. Lévy, S. (2013). Recent Atrial Fibrillation Guidelines – Looking at Both Sides of the Atlantic. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*, 2(1), 8-15. doi:10.15420/aer.2013.2.1.8

2. Lip, G.Y., Huber, K., Andreotti, F., Arnesen, H., Airaksinen, J. K., Cuisset, T., ... Marin, F. (2010). Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coro-

- nary stenting: Executive summary – a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*, 31(11), 1311-1318. doi:10.1093/eurheartj/ehq117
3. Chiang, C., Naditch-Brûlé, L., Murin, J., Goethals, M., Inoue, H., O'Neill, J., . . . Steg, P.G. (2012). Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 5 (4), 632-639. doi:10.1161/circep.112.970749
4. Benjamin, E.J., Wolf, P.A., D'Agostino, R.B., Silberhatz, H., Kannel, W.B., & Levy, D. (1998). Impact of atrial fibrillation on the risk of death. *Circulation*, 98 (10), 946-952. doi:10.1161/01.cir.98.10.946
5. Jørgensen, H.S., Nakayama, H., Reith, J., Raaschou, H.O., & Olsen, T.S. (1996). Acute stroke with atrial fibrillation. *Stroke*, 27 (10), 1765-1769. doi:10.1161/01.str.27.10.1765
6. Dries, D., Exner, D., Gersh, B., Domanski, M., Waclawiw, M., & Stevenson, L. (1998). Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: A retrospective analysis of the SOLVD trials. *Journal of the American College of Cardiology*, 32 (3), 695-703. doi:10.1016/s0735-1097(98)00297-6
7. Lip, G.Y., Heinzel, F.R., Gaita, F., Juanatey, J.R., Heuzey, J.Y., Potpara, T., . . . Pieske, B. (2015). European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *European Journal of Heart Failure*, 17 (9), 848-874. doi:10.1002/ejhf.338
8. Zoni-Berisso, M., Lercari, F., Carazza, T., & Domenicucci, S. (2014). Epidemiology of atrial fibrillation: European Perspective. *Clinical Epidemiology*, 6, 213-220. doi:10.2147/CLEP.S47385
9. Marijon, E., Heuzey, J.L., Connolly, S., Yang, S., Pogue, J., Brueckmann, M., . . . Yusuf, S. (2013). Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 128 (20), 2192-2201. doi:10.1161/circulationaha.112.000491
10. Chen, L.Y., Sotoodehnia, N., Bůžková, P., Lopez, F.L., Yee, L.M., Heckbert, S.R., . . . Alonso, A. (2013). Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death. *JAMA Internal Medicine*, 173 (1), 29-35. doi:10.1001/2013.jamainternmed.744
11. McMurray, J.J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Aurichio, A., Bohm, M., Dickstein, K., . . . Ponikowski, P. (2012). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 33 (14), 1787-1847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104
12. Maeder, M.T., & Kaye, D.M. (2009). Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 53 (11), 905-918. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.007
13. Lip, G.Y., Heinzel, F.R., Gaita, F., Juanatey, J.R., Heuzey, J.Y., Potpara, T., . . . Pieske, B. (2015). European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *European Journal of Heart Failure*, 17 (9), 848-874. doi:10.1002/ejhf.338
14. Owan, T.E., Hodge, D.O., Herges, R.M., Jacobsen, S.J., Roger, V.L., & Redfield, M.M. (2006). Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, 355 (3), 251-259. doi:10.1056/nejmoa052256
15. McMurray, J.J., Carson, P.E., Komajda, M., McKelvie, R., Zile, M.R., Ptaszynska, A., . . . Massie, B.M. (2008). Heart failure with preserved ejection fraction: Clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. *European Journal of Heart Failure*, 10 (2), 149-156. doi:10.1016/j.ejheart.2007.12.010
16. Linssen, G.C., Rienstra, M., Jaarsma, T., Voors, A.A., Gelder, I.C., Hillege, H.L., & Veldhuisen, D.J. (2011). Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, 13 (10), 1111-1120. doi:10.1093/eurjhf/hfr066
17. Bursi, F., Weston, S.A., Redfield, M.M., Jacobsen, S.J., Pakhomov, S., Nkomo, V.T., . . . Roger, V.L. (2006). Systolic and Diastolic Heart Failure in the Community. *Jama*, 296 (18), 2209-2216. doi:10.1001/jama.296.18.2209
18. Vasan, R.S., Larson, S.M., Benjamin, E.J., Evans, J.C., Reiss, C.K., & Levy, D. (1999). Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 33 (7), 1948-1955. doi:10.1016/s0735-1097(99)00118-7
19. Piccini, J.P., Hernandez, A.F., Zhao, X., Patel, M.R., Lewis, W.R., Peterson, E.D., & Fonarow, G.C. (2009). Quality of care for atrial fibrillation among patients hospitalized for heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 54 (14), 1280-1289. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.091
20. Lenzen, M., Scholte op Reimer, W.J., Boersma, E., Vantrimpont, P.J., Follath, F., Swedberg, K., . . . Komajda, M. (2004). Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: A report from the EuroHeart Failure Survey. *European Heart Journal*, 25 (14), 1214-1220. doi:10.1016/j.ehj.2004.06.006
21. Masoudi, F.A., Havranek, E.P., Smith, G., Fish, R.H., Steiner, J.F., Ordín, D.L., & Krumholz, H.M. (2003). Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Journal of the American College of Cardiology*, 41 (2), 217-223. doi:10.1016/s0735-1097(02)02696-7
22. McMurray, J.J., Carson, P.E., Komajda, M., McKelvie, R., Zile, M.R., Ptaszynska, A., . . . Massie, B.M. (2008). Heart failure with preserved ejection fraction: Clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. *European Journal of Heart Failure*, 10 (2), 149-156. doi:10.1016/j.ejheart.2007.12.010
23. Jhund, P.S., Macintyre, K., Simpson, C.R., Lewsey, J.D., Stewart, S., Redpath, A., . . . McMurray, J.J. (2009). Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003. *Circulation*, 119(4), 515-523. doi:10.1161/circulationaha.108.812172
24. Doval, H., Nul, D., Grancelli, H., Perrone, S., Borntman, G., & Curiel, R. (1994). Randomised trial of low-dose

- amiodarone in severe congestive heart failure. *The Lancet*, 344 (8921), 493-498. doi:10.1016/s0140-6736(94)91895-3
25. Deedwania, P.C., Singh, B.N., Ellenbogen, K., Fisher, S., Fletcher, R., & Singh, S.N. (1998). Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Circulation*, 98 (23), 2574-2579. doi:10.1161/01.cir.98.23.2574
26. Fonarow, G.C., & Corday, E. (2005). Overview of acutely decompensated congestive heart failure (ADHF): A Report from the ADHERE Registry. *Heart Failure Reviews*, 9 (3), 179-185. doi:10.1007/s10741-005-6127-6
27. Fung, J.W., Yu, C.M., Kum, L.C., Yip, G.W., & Sanderson, J.E. (2003). Role of beta-blocker therapy in heart failure and atrial fibrillation. *Cardiac Electrophysiology Review*, 7(3), 236-242. doi:10.1023/b:cepr.0000012390.43937.2c
28. Neuberger, H., Mewis, C., Veldhuisen, D.J., Schotten, U., Gelder, I.C., Allessie, M. A., & Bohm, M. (2007). Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *European Heart Journal*, 28 (21), 2568-2577. doi:10.1093/eurheartj/ehm341
29. Maisel, W.H., & Stevenson, L.W. (2003). Atrial fibrillation in heart failure: Epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *The American Journal of Cardiology*, 91 (6), 2-8. doi:10.1016/s0002-9149(02)03373-8
30. Yusuf, S., Pitt, B., Davis, C.E., Hood, W.B., Jr., & Cohn, J.N. (1992). Effect of Enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *New England Journal of Medicine*, 327 (10), 685-691. doi:10.1056/nejm199209033271003
31. Idänpään-Heikkilä, U., Gundersen, T., & Forsberg, S.Å. (1987). Effects of Enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *New England Journal of Medicine*, 316 (23), 1429-1435. doi:10.1056/nejm198706043162301
32. Benjamin, E.J., Wolf, P.A., D'Agostino, R.B., Silbershatz, H., Kannel, W.B., & Levy, D. (1998). Impact of atrial fibrillation on the risk of death. *Circulation*, 98 (10), 946-952. doi:10.1161/01.cir.98.10.946
33. Swedberg, K., Olsson, L.G., Charlesworth, A., Cleland, J., Hanrath, P., Komajda, M., . . . Poole-Wilson, P. (2005). Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: Results from COMET. *European Heart Journal*, 26 (13), 1303-1308. doi:10.1093/eurheartj/ehi166
34. Veldhuisen, D.J., Aass, H., Allaf, D.E., Dunselman, P.H., Gullestad, L., Halinen, M., . . . Wikstrand, J. (2006). Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 8 (5), 539-546. doi:10.1016/j.ejheart.2006.01.015
35. Anter, E., Jessup, M., & Callans, D. J. (2009). Atrial fibrillation and heart failure. *Circulation*, 119 (18), 2516-2525. doi:10.1161/circulationaha.108.821306
36. Kotecha, D., & Piccini, J.P. (2015). Atrial fibrillation in heart failure: What should we do? *European Heart Journal*, 36 (46), 3250-3257. doi:10.1093/eurheartj/ehv513
37. Cleland, J.G., Swedberg, K., Follath, F., Komajda, J., Cohen-Solal, A., Aguilar, J.C., . . . Mason, J. (2003). The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe Part 1: Patient characteristics and diagnosis. *European Heart Journal*, 24 (5), 442-463. doi:10.1016/s0195-668x(02)00823-0
38. Dries, D., Exner, D., Gersh, B., Domanski, M., Waclawiw, M., & Stevenson, L. (1998). Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: A retrospective analysis of the SOLVD trials. *Journal of the American College of Cardiology*, 32 (3), 695-703. doi:10.1016/s0735-1097(98)00297-6
39. Lown, B., Amarasingham, R., & Neuman, J. (1962). Clinical Science. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 182 (5), 548-555. doi:10.1001/jama.1962.03050440040012
40. Zoni-Berisso, M., Lercari, F., Carazza, T., & Domenicucci, S. (2014). Epidemiology of atrial fibrillation: European Perspective. *Clinical Epidemiology*, 6, 213-220. doi:10.2147/CLEP.S47385
41. Murin, J., Naditch-Brûlé, L., Brette, S., Chiang, C., O'Neill, J., & Steg, P.G. (2014). Clinical Characteristics, Management, and Control of Permanent vs. Nonpermanent Atrial Fibrillation: Insights from the RealiseAF Survey. *PLoS ONE*, 9 (1), e86443. doi:10.1371/journal.pone.0086443
42. Keating, R.J., Gersh, B.J., Hodge, D.O., Weivoda, P.L., Patel, P.J., Hammill, S.C., & Shen, W. (2005). Effect of atrial fibrillation pattern on survival in a community-based cohort. *The American Journal of Cardiology*, 96 (10), 1420-1424. doi:10.1016/j.amjcard.2005.07.050
43. Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., . . . Zeppenfeld, K. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 37 (38), 2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
44. Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G., Coats, A.J., . . . Meer, P.V. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 37 (27), 2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
45. Gelder, I.C., Van, Groenvelde, H.F., Crijns, H.J., Tuininga, Y.S., Tijssen, J.G., Alings, A.M., . . . Berg, M.P., Van Den. (2010). Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 362, 1363-1373. doi:10.1056/NEJMoa1001337
46. Mulder, B.A., Veldhuisen, D.J., Van, Crijns, H.J., Tijssen, J.G., Hillege, H.L., Alings, M., . . . Gelder, I.C., Van. (2013). Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study. *European Journal of Heart Failure*, 15 (11), 1311-1318. doi:10.1093/eurjhf/hft093
47. Tadros, R., Khairy, P., Rouleau, J. L., Talajic, M., Guerra, P.G., & Roy, D. (2013). Atrial fibrillation in heart failure: Drug therapies for rate and rhythm control. *Heart Failure Reviews*, 19 (3), 315-324. doi:10.1007/s10741-013-9395-6
48. January, C.T., Wann, L.S., Alpert, J.S., Calkins, H., Cigarroa, J.E., Cleveland, J.C., . . . Yancy, C.W. (2014). 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. *Circulation*, 130 (23), 2071-2104. doi:10.1161/cir.0000000000000040
49. Murin, J., Naditch-Brûlé, L., Brette, S., Chiang, C., O'Neill, J., & Steg, P.G. (2014). Clinical Characteristics, Management, and Control of Permanent vs. Nonpermanent Atrial Fibrillation: Insights from the RealiseAF Survey. *PLoS ONE*, 9 (1), e86443. doi:10.1371/journal.pone.0086443

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

50. Groeneweld, H.F., Tijssen, J.G., Crijns, H.J., Berg, M.P., Hillege, H.L., Alings, M., . . . Gelder, I.C. (2013). Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation: Successful and Failed Strict Rate Control Against a Background of Lenient Rate Control. *Journal of the American College of Cardiology*, 61 (7), 741-748. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.038
51. Gelder, I.C., Van, Groeneweld, H.F., Crijns, H.J., Tuijninga, Y.S., Tijssen, J.G., Alings, A.M., . . . Berg, M.P., Van Den. (2010). Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 362, 1363-1373. doi:10.1056/NEJMoa1001337
52. Camm, A.J., Breithardt, G., Crijns, H., Dorian, P., Kowey, P., Heuzey, J.L., . . . Weintraub, W. (2011). Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 58 (5), 493-501. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.034
53. Dorian, P., & Angaran, P. (2014).  $\beta$ -blockers and atrial fibrillation: hypertension and other medical conditions influencing their use. *Canadian Journal of Cardiology*, 30(5), 38-41. doi:10.1016/j.cjca.2013.09.029
54. Chao, T., Liu, C., Tuan, T., Chen, S., Wang, K., Lin, Y., . . . Chen, S. (2015). Rate-control treatment and mortality in atrial fibrillation CLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation*, 132 (17), 1604-1612. doi:10.1161/circulationaha.114.013709
55. Chan, M.M., & Lam, C.S. (2013). How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? *European Journal of Heart Failure*, 15 (6), 604-613. doi:10.1093/eurjhf/hft062
56. Lund, L.H., Benson, L., Dahlström, U., Edner, M., & Friberg, L. (2014). Association between use of  $\beta$ -Blockers and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Jama*, 312 (19), 2008-2018. doi:10.1001/jama.2014.15241
57. Deedwania, P.C., & Lardizabal, J.A. (2010). Atrial fibrillation in heart failure: a comprehensive review. *The American Journal of Medicine*, 123(3), 198-204. doi:10.1016/j.amjmed.2009.06.033
58. Cadrin-Tourigny, J., Shohoudi, A., Roy, D., Talajic, M., Tadros, R., Mondésert, B., . . . Khairy, P. (2017). Decreased mortality with beta-blockers in patients with heart failure and coexisting atrial fibrillation. *JACC: Heart Failure*, 5 (2), 99-106. doi:10.1016/j.jchf.2016.10.015
59. Packer, M., Coats, A. J., Fowler, M.B., Katus, H.A., Krum, H., Mohacsi, P., . . . Demets, D.L. (2001). Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *New England Journal of Medicine*, 344 (22), 1651-1658. doi:10.1056/nejm200105313442201
60. Packer, M., Fowler, M.B., Roecker, E.B., Coats, A.J., Katus, H.A., Krum, H., . . . Demets, D.L. (2002). Effect of Carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure. *Circulation*, 106 (17), 2194-2199. doi:10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf
61. Brunhuber, K.W., Van Mieghem, W., & Aschermann, M. (1999). The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): A randomised trial. *The Lancet*, 353 (9146), 9-13. doi:10.1016/s0140-6736(98)11181-9
62. Lip, G.Y., Heinzel, F.R., Gaita, F., Juanatey, J.R., Heuzey, J.Y., Potpara, T., . . . Pieske, B. (2015). European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *European Journal of Heart Failure*, 17(9), 848-874. doi:10.1002/ejhf.338
63. Konishi, M., Haraguchi, G., Kimura, S., Inagaki, H., Kawabata, M., Hachiya, H., . . . Isobe, M. (2010). Comparative effects of Carvedilol vs Bisoprolol for severe congestive heart failure. *Circulation Journal*, 74 (6), 1127-1134. doi:10.1253/circj.cj-09-0989
64. Tamariz, L.J., & Bass, E.B. (2004). Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiology Clinics*, 22 (1), 35-45. doi:10.1016/s0733-8651(03)00111-5

## ВОЗМОЖНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ ЖЕСТКОГО КОНТРОЛЯ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

©О. С. Сычѐв<sup>1</sup>, П. Б. Романюк<sup>1</sup>, В. Г. Гурьянов<sup>2</sup>

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско»

НАМН Украины»<sup>1</sup>, Киев

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца<sup>2</sup>, Киев

**РЕЗЮМЕ. Цель исследования** – определить предикторы достижения жесткого контроля ЧСС у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (ПФФП) и сопутствующей сердечной недостаточностью на момент выписки из стационара, выявить преимущества применения бисопролола или карведилола для контроля ЧСС.

**Материал и методы.** В исследование последовательно включены 30 пациентов. Длительность наблюдения составила (238,3±17,0) дней, дизайн предусматривал 3 визита. Титрование дозы ББ проводилось (67,7±10,3) дней (интервал между 1 и 2 визитами). Прием максимальной или максимально переносимой дозы ББ длился (170,6±17,7) дней (интервал между 2 и 3 визитами). Парные нагрузочные пробы – тредмил-тест (ТТ) и тест 6-минутной ходьбы (6МТХ) проводили во время 2 и 3 визитов.

**Результаты.** Пациенты были поделены на две группы – с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсохрФВ) (n=159) и СНснижФВ (n=64) левого желудочка (ЛЖ) по данным ЭхоКГ и подгруппы в соответствии с назначенным ББ. Средняя ЧСС по данным ЭКГ на момент выписки из стационара составляла (78,6±11,1) уд/мин, у 148 (66,4 %) пациентов имел место жесткий контроль ЧСС, а у 75 (33,6 %) – мягкий. Для конт-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

роля ЧСС применялись следующие препараты: бисопролол у 171 (76,7 %) больного, карведилол у 52 (23,3 %), дигоксин у 81 (36,3 %). Высокая доза  $\beta$ -адреноблокаторов, то есть среднетерапевтическая и выше, имела место в 139 (81,3 %) случаях при применении бисопролола и в 24 (46,2 %) при приеме карведилола. На момент выписки дозировки препаратов для контроля ЧСС были следующими: бисопролол – (6,3 $\pm$ 3) мг, карведилол – (23,7 $\pm$ 15,8) мг, дигоксин – (0,21 $\pm$ 0,10) мг.

**Выводы.** На момент выписки жесткого контроля ЧСС у пациентов с ПФФП достигнуто у 34,4 % с сопутствующей СНснижФВ и у 63,5 % с сопутствующей СНсохрФВ, а мягкого контроля ЧСС – у 65,6 % и 36,5 % больных соответственно. Возможность достижения жесткого контроля ЧСС на момент выписки у больных с ПФФП и сопутствующей СНснижФВ снижается при использовании карведилола по сравнению с терапией бисопрололом ( $p=0,049$ ), при стандартизации по другим факторам риска. При этом, как следствие, растет применение дигоксина ( $p=0,03$ ) в качестве вспомогательного препарата для контроля ЧСС. Возможность достижения жесткого контроля ЧСС на момент выписки пациентов с ПФФП и сопутствующей СНсохрФВ связана с использованием высоких доз (средняя терапевтическая и выше)  $\beta$ -адреноблокаторов ( $p<0,001$ ); при стандартизации по другим факторам риска использование бисопролола не имеет значимого преимущества по сравнению с терапией карведилолом ( $p=0,57$ ), однако имеется дозозависимый эффект ( $p=0,02$ ).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** частота сердечных сокращений; фибрилляция предсердий; сердечная недостаточность; бета-блокаторы; контроль.

## POSSIBILITY OF ACHIEVING STRICT CONTROL HEART RATE IN PATIENTS WITH PERMANENT ATRIAL FIBRILLATION NON-VALVULAR ETIOLOGY AND HEART FAILURE

©O. S. Sychoy<sup>1</sup>, P. B. Romaniuk<sup>1</sup>, V. H. Hurianov<sup>2</sup>

*National Scientific Center M. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine<sup>1</sup>, Kyiv  
O. Bohomolets National Medical University<sup>2</sup>, Kyiv*

**SUMMARY: The aim of the study** – to determine the predictors of the achievement of strict control of heart rate in patients with PFTF and concomitant heart failure at the time of discharge from the hospital, to identify the benefits of using bisoprolol or carvedilol for monitoring heart rate.

**Material and Methods.** The study consistently included 30 patients. The observation duration was (238.3 $\pm$ 17.0) days, the design provided for 3 visits. Titration of the dose of BB was carried out (67.7 $\pm$ 10.3) days (interval between 1 and 2 visits). Reception of the maximum or maximum tolerated dose of BB lasted (170.6 $\pm$ 17.7) days (interval between 2 and 3 visits). Paired exercise tests — a treadmill test (TT) and a 6-minute walk test (6MWT) were performed during 2 and 3 visits.

**Results and Discussion.** Patients were divided into two groups – HFpEF (n=159) and HFrEF (n=64) LV according to echocardiography and subgroups according to the assigned BB. The average heart rate for ECG at the time of discharge from the hospital was (78.6 $\pm$ 11.1) beats / min, in 148 (66.4 %) patients had severe heart rate control, and in 75 (33.6 %) was mild. For the control of heart rate, the following drugs were used: bisoprolol in 171 (76.7 %) patients, carvedilol in 52 (23.3 %), digoxin in 81 (36.3 %). A high dose of  $\beta$ -adrenoblockers, that is, a mediator and higher, occurred in 139 (81.3 %) cases with bisoprolol and in 24 (46.2 %) when receiving carvedilol. At the time of discharge, the dosage for the control of heart rate was as follows: bisoprolol – (6.3 $\pm$ 3) mg, carvedilol – (23.7 $\pm$ 15.8) mg, digoxin – (0.21 $\pm$ 0.10) mg.

**Conclusions.** At the time of the issue of strict control of heart rate in patients with PAF reached 34.4 % and concomitant HFrEF and 63.5 % and concomitant HFpEF, and soft heart rate control – in 65.6 % and 36.5 % of patients, respectively. Possibility of achieving tight control of heart rate at the time of discharge in patients with PAF and concomitant HF also decreases when using carvedilol compared to bisoprolol ( $p=0.049$ ) when standardized for other risk factors. At the same time, as a consequence, the use of digoxin ( $p=0.03$ ), as an auxiliary preparation for control of heart rate increases. The possibility of achieving tight control of heart rate at the time of discharge of patients with PAF and concomitant HF is associated with the use of high doses (mean therapeutic and higher)  $\beta$ -blockers ( $p<0.001$ ), and, when standardized by other risk factors, the use of bisoprolol does not have a significant benefit compared with carvedilol therapy ( $p=0.57$ ), but there is a dose-dependent effect ( $p=0.02$ ).

**KEY WORDS:** heart rate; atrial fibrillation; heart failure; beta-blockers; control.

Отримано 12.11.2018