

УДК 616.12-008.318-036.88+615.22

# Контроль синусового ритму, прихильність до рекомендацій з антикоагулянтної терапії та ризик серцево-судинної смерті в пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження

О.С. Сичов, А.О. Бородай, Е.С. Бородай

*ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *фібриляція передсердь, стратегія контролю ритму, прихильність до терапії, антикоагулянтна терапія*

Фібриляція передсердь (ФП) – це найпоширеніша аритмія, на яку у світі хворіє більше 33 млн осіб. Очікується, що її поширеність зросте у 2–3 рази до 2050 р. [3]. ФП також асоціюється з гіршими клінічними наслідками при багатьох серцево-судинних захворюваннях [9]. В одному з досліджень встановлено, що 21,6 % пацієнтів, яких госпіталізують унаслідок ішемічного або геморагічного інсульту, помирають протягом госпіталізації [6]. Основними стратегіями ведення пацієнтів з ФП є медикаментозні та немедикаментозні засоби для контролю синусового ритму (далі контроль ритму) або частоти скорочень серця – ЧСС (далі контроль ЧСС). Однак і досі триває дискусія, яка із стратегій має специфічні переваги та є найбільш оптимальною, зокрема щодо зниження ризику виникнення жорстких кінцевих точок.

Мета роботи – оцінити ризик виникнення серцево-судинної смерті у клінічній практиці за умов прихильності до контролю синусового ритму та антикоагулянтної терапії в пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження.

## Матеріал і методи

Для вирішення цього завдання в проспективному обсерваційному дослідженні з медіа-

ною спостереження 36,8 міс (нижній кuartиль – 24,9 міс, верхній кuartиль – 64,6 міс) було обстежено 293 пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь (ФП–ТП) неклапанного походження, віком у середньому (60,5±10,4) року, серед яких 81 (27,65 %) жінка. Артеріальна гіпертензія була у 246 (83,96 %) хворих. Цукровий діабет 2-го типу відзначено у 39 (13,3 %) осіб, інсульт в анамнезі – у 28 (9,56 %), інфаркт міокарда – у 30 (10,24 %). Уперше виявлений епізод аритмії зафіксовано у 91 (31,06 %) пацієнта. На етапі залучення в дослідження 213 (72,7 %) хворих мали персистентну форму ФП–ТП, 15 (5,12 %) – тривало персистентну, 31 – (10,58 %) постійну, 34 (11,6 %) – пароксизмальну. Середня сума балів за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc дорівнювала 2,25±1,46, середня фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) – (52,5±11,2) %, пацієнтів з ФВ ЛШ < 40 % було 49 (16,72 %). Черезстравохідну ехокардіографію перед відновленням синусового ритму виконано 263 (89,76 %) пацієнтам, середня швидкість вигнання із вушка лівого передсердя (СШВЛП) становила (34,8±16,0) см/с.

Усім хворим проводили трансторакальну ехокардіографію на ультразвукових апаратах Toshiba applio XG та Phillips HD 11 XE. Черезстравохідну ехокардіографію виконано з використанням мультипланових черезстравохідних

датчиків з частотою 5 МГц або 2–7 МГц за загальноприйнятою методикою з одночасним моніторингом ЕКГ. Під час черезстравохідної ехокардіографії проводили двомірне сканування вушка лівого передсердя (ВЛП) з реєстрацією у двох взаємно перпендикулярних площинах: поперечній і повздовжній. Оцінювали СШВЛП, ступінь феномена спонтанного контрастування (ФСК) і наявність тромбів у ВЛП. Показники трансторакальної ехокардіографії були отримані з апікальної та парастернальної позицій за допомогою режиму 2D, згідно з рекомендаціями Американського товариства фахівців з ехокардіографії [12]: індекс об'єму лівого передсердя (ЛП), кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний індекс об'єму ЛШ бі-план, ФВ ЛШ, індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) за методом площа – довжина, товщина міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) у діастолу. Індокси об'ємів були розраховані шляхом ділення вищеперерахованих об'ємів порожнин на площу поверхні тіла. Для оцінювання наповнення ЛШ використовували імпульсну доплерографію в апікальній 4-камерній позиції для отримання ранньої швидкості наповнення ЛШ (Е) та тканинну доплерографію для оцінки швидкості ранньої діастолічної хвилі (Em) на латеральному і медіальному сегментах кільця мітрального клапана. За допомогою тканинної доплерографії також оцінювали систолічну хвилю (Sm) на тих самих сегментах мітрального клапана з метою додаткового дослідження систолічної функції ЛШ [13].

Кліренс креатиніну розраховували за формулою Кокрофта – Голта.

На першому візиті оцінювали навантаження симптомами згідно з класифікацією EHRAm, функціональний клас (ФК) серцевої недостатності за NYHA, пацієнти заповнювали опитувальники HeartQoI та HADS.

Під час повторного візиту або телефонного інтерв'ю, яке проводили в діапазоні від 3 до 12 місяців, усі пацієнти відповідали на запитання стосовно прихильності до терапії:

1. Як часто протягом останнього місяця ви приймали медикаменти, призначені лікарем? (1 – весь час; 2 – 90 % часу; 3 – 75 % часу; 4 – приблизно половину часу; 5 – менше половини часу).

2. Як часто протягом останнього року ви приймали медикаменти, призначені лікарем? (1 – весь час; 2 – 90 % часу; 3 – 75 % часу; 4 –

приблизно половину часу; 5 – менше половини часу).

Пацієнтам, які приймали варфарин, ставили такі запитання:

1. Коли ви в останнє робили аналіз на визначення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ)?

2. Наведіть результати двох останніх досліджень МНВ.

3. Як часто ви контролюєте МНВ? (1 – регулярно 1 раз на тиждень; 2 – регулярно 1 раз на місяць; 3 – не регулярно; 4 – не контролюю).

Для оцінки часу в терапевтичному діапазоні бралися до уваги всі наявні результати вимірювань МНВ з 30-го дня від початку прийому варфарину до моменту останнього опитування. Час у терапевтичному діапазоні розраховували як відсоток часу, коли МНВ було в межах від 2 до 3, поділений на всю кількість візитів.

Пацієнтів детально розпитували щодо застосування антикоагулянтної терапії (АКТ), антиаритмічних препаратів (ААП) та немедикаментозних методів контролю синусового ритму, терапії для контролю ЧСС та будь-якої іншої терапії. До уваги брали лише ті засоби, які пацієнти застосовували тривало.

Згідно з обраною лікуючим лікарем (часто рішення приймали спільно з пацієнтом) стратегією ведення аритмії пацієнтів класифікували у групи контролю ритму або контролю ЧСС. Метою контролю ритму була спроба зберегти синусовий ритм будь-яким із способів (кардіоверсія, ААП та/або абляція). Із цієї групи були вилучені пацієнти з постійною формою ФП, за винятком трьох, яким на етапі залучення в дослідження було встановлено діагноз постійної форми ФП, але потім була виконана радіочастотна абляція та відновлений синусовий ритм. Під час перших двох повторних опитувань/візитів з'ясували, що 140 (52,83 %) хворих мали синусовий ритм та намагалися його відновити при повторних епізодах аритмії. Ці пацієнти були віднесені до групи контролю ритму. Водночас уже під час перших двох опитувань було виявлено, що 125 (47,17 %) пацієнтів мали ФП та не намагалися відновлювати в майбутньому синусовий ритм, і таким чином ці пацієнти були віднесені до групи контролю ЧСС для спостереження. Наприкінці спостереження у 4 (3,2 %) осіб групи контролю ЧСС реєстрували синусовий ритм, а у 24 (17,14 %) осіб групи контролю ритму – ФП.

Усіх пацієнтів запитували щодо виникнення ускладнень, а саме інсульту, інфаркту міокарда, інших тромбоемболічних подій та госпіталізацій з приводу серцево-судинних захворювань за останній рік. У разі неможливості контакту з пацієнтом через його смерть або тяжкий стан на запитання відповідали його близькі за їхньої згоди.

Дані в таблицях представлено у вигляді середнього значення (M) та стандартного відхилення (SD). Різницю між різними групами хворих аналізували за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона для дискретних змінних. Для цензурованих спостережень застосовували функцію життя, функцію виживання за допомогою методу множинних оцінок Каплана – Мейєра. Для порівняння вибірок використовували розрахунок критерію F Кокса. Для побудови мультиваріантної моделі застосовували модель пропорційних інтенсивностей Кокса. Крім того, для оцінки дисперсії відношення ризику були розраховані відносний ризик (BP) та 95 % довірчий інтервал (ДІ) [4].

Для всіх видів аналізу значення  $P \leq 0,05$  приймали за статистично значуще. Статистичний аналіз проводили за допомогою програм Statistica 10 (StatSoft Inc., США) та IBM SPSS Statistics 20.

## Результати

Серцево-судинна смерть (ССС) протягом спостереження виникла у 20 (6,83 %) осіб. У структурі СССР перше місце посідала смерть від хронічної серцевої недостатності (8 (2,73 %) хворих), далі – фатальний ішемічний інсульт (6 (2,05 %) хворих), раптова серцева смерть (5 (1,71 %) хворих) та фатальна тромбоемболія легеневої артерії (1 (0,34 %) хворий).

У *табл. 1* порівнюються основні демографічні та клінічні характеристики пацієнтів, у яких виникла СССР, та пацієнтів, які вижили. Хворі групи СССР відрізнялися статистично значуще більшою кількістю балів за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, статистично значуще вищим рівнем глюкози, статистично значуще більшими показниками маси міокарда ЛШ, кінцеводіастолічного об'єму ЛШ та статистично значуще нижчою середньою систолічною швидкістю на медіальному та латеральному сегментах мітрального клапана за даними тканинної доплерографії (Sm). Також пацієнти групи СССР мали більш виражену дилатацію ЛП, статистично значуще нижчу СШВЛП та

статистично значуще вищий рівень тиску наповнення ЛП, що виявлялося статистично значуще вищим показником E/E<sub>m</sub>. Пацієнти були зіставні за такими показниками, як вік, анамнез аритмії, рівень систолічного артеріального тиску, ФК за NYHA, ступінь навантаження симптомами аритмії за EHRAm, а також за рівнем загального холестерину, кліренсу креатиніну і площею поверхні тіла. Пацієнти не відрізнялися за рівнем якості життя за результатами HeartQoL та його компонентів і за рівнем тривожності й депресії за шкалою HADS.

Пацієнти, в яких у подальшому виникла СССР, не відрізнялися від групи без СССР за статтю, частотою інсульту в анамнезі, частотою вперше діагностованої ФП–ТП та поширеністю постійної форми ФП–ТП (*табл. 2*). Водночас у групі із СССР статистично значуще більше було хворих похилого віку, осіб із цукровим діабетом. Усі пацієнти з СССР мали артеріальну гіпертензію, а 95 % хворих цієї групи мали кількість балів за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ . У хворих, у яких виникла СССР, порівняно з групою без СССР, статистично значуще частіше реєстрували ФСК 3–4+, ТМШП  $\geq 1,7$  см, рівень СТЛА  $\geq 50$  мм рт. ст. та атероми в аорті  $\geq 5$  мм. Тромби у ЛП та ЛШ також статистично значуще частіше траплялися саме в пацієнтів групи СССР. При цьому ФВ ЛШ  $< 40$  % спостерігали з однаковою частотою у групах із СССР та без СССР.

Застосування препаратів окремих груп у пацієнтів, у яких протягом спостереження виникла СССР, та тих, що вижили, представлено в *табл. 3*. У хворих групи СССР частіше застосовували стратегію контролю ЧСС, рідше використовували АКТ та ІАПФ/БРА.

За результатами детального опитування, прихильними до рекомендацій до АКТ були 138 (47,1 %) хворих. Під прихильністю до рекомендацій з АКТ розуміли прийом антикоагулянтів у пацієнтів з кількістю балів за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  упродовж 80 % часу і більше, з утриманням терапевтичного діапазону значень  $\geq 65$  % часу, в разі застосування варфарину, за винятком випадків, обумовлених іншими медичними показаннями.

У групі пацієнтів, в яких виникла СССР, 16 (80 %) осіб були неприхильними до рекомендацій з АКТ, прихильними було 4 (20 %). Слід уточнити, що частині пацієнтів рекомендували прийом АКТ навіть при кількості балів за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $< 2$ , що було пов'язано з ознаками тромбоутворення у порожнинах серця, іше-

Таблиця 1

Порівняльна характеристика пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження, в яких протягом спостереження виникла серцево-судинна смерть, та тих, що вижили ( $M \pm SD$ )

Показник	Без ССС (n=273)	Із ССС (n=20)	t	P
Вік, роки	60,32±10,20	63,09±12,40	-1,15	0,25
Кількість балів за CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	2,16±1,40	3,50±1,70	-4,07	<0,001
САТ, мм рт. ст.	126,35±11,00	130,26±16,70	-1,44	0,15
Тривалість аритмії, роки	4,08±5,00	3,00±3,20	0,91	0,37
Клас за EHRAm	3,04±1,10	2,60±1,10	1,68	0,09
ФК за NYHA	1,97±0,70	2,25±0,60	-1,82	0,07
HeartQoI				
Глобальний показник	1,79±0,70	1,69±0,70	0,46	0,64
Фізичний компонент	1,66±0,70	1,47±0,70	0,79	0,43
Психологічний компонент	2,10±0,70	2,23±0,70	-0,50	0,62
HADS				
Загальний показник	10,32±5,10	10,89±5,70	-0,32	0,75
Тривожність	6,07±3,00	5,67±3,00	0,40	0,69
Депресія	4,31±3,20	5,22±3,50	-0,83	0,4
Індекс КДО ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	57,01±19,70	68,82±24,70	-2,54	0,012
ФВ ЛШ, %	52,76±11,20	47,65±10,10	1,98	0,049
Em латеральна, см/с	12,42±3,60	10,40±2,90	1,95	0,05
Sm середня, см/с	7,22±1,90	6,01±1,10	2,22	0,028
E/Em	8,84±3,80	12,00±4,74	-2,84	0,005
Stc, см/с	11,68±2,40	11,25±2,50	0,63	0,53
Індекс об'єму ЛП, мл/м <sup>2</sup>	41,01±11,50	47,78±15,60	-2,48	0,014
Індекс об'єму ПП, мл/м <sup>2</sup>	35,22±12,10	39,06±9,50	-1,39	0,16
ТМШП, см	1,41±0,30	1,41±0,20	-1,19	0,24
ТЗСЛШ, см	1,21±0,10	1,28±0,20	-1,71	0,09
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	106,8±27,9	128,3±30,9	-2,67	0,008
СШВЛП, см/с	35,5±16,2	26,6±12,4	2,34	0,02
Глюкоза, ммоль/л	5,6±1,7	7,3±2,5	-3,52	0,001
Загальний холестерин, ммоль/л	5,4±1,3	4,8±0,9	1,90	0,06
СТЛА, мм рт. ст.	35,8±12,6	44,1±14,5	-2,25	0,025
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	30,3±5,3	31,0±9,9	-0,462	0,64
Кліренс креатиніну, мл/хв	88,6±29,0	71,5±32,7	1,96	0,05

**Примітка.** КДО – кінцеводіастолічний об'єм; ПП – праве передсердя; СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії.

мічною хворобою серця. Серед хворих, які були прихильними до АКТ, ССС виникла у 4 (2,9 %) осіб проти 16 (10,32 %) пацієнтів, не прихильних до АКТ (критерій Кокса 3,64; ВР 0,28 (95 % ДІ 0,1–0,76); P=0,004).

Згідно з вищевказаними даними 140 (52,83 %) осіб були віднесені до групи контролю ритму, а 125 (47,17 %) – до групи контролю ЧСС. Серед пацієнтів, у яких виникла ССС, 15 (93,75 %) осіб належали до групи контролю ЧСС, а 1 (6,25 %) – до групи контролю ритму. Пацієнти цих груп були зіставні за базовими клініко-інструментальними характеристиками (табл. 4).

При спостереженні лише в 1 (0,71 %) пацієнта із групи контролю ритму виникла ССС, тоді як у групі контролю ЧСС – у 15 (12,00 %) осіб. Таким

чином, стратегія контролю ритму мала статистично значущу перевагу над стратегією контролю ЧСС щодо зниження ССС протягом періоду спостереження (критерій Кокса 17,4; ВР 0,06 (95 % ДІ 0,01–0,36); P<0,001) (рисунки).

Як було зазначено, 155 (52,9 %) хворих рутинно приймали ІАПФ/БРА. У групі пацієнтів, у яких виникла ССС, 13 (65 %) приймали ІАПФ/БРА, 7 (35 %) – не приймали. Серед хворих, котрі приймали ІАПФ/БРА, у 7 (4,52 %) виникла ССС проти 13 (9,42 %) пацієнтів, які не застосовували ІАПФ/БРА (P=0,096). Проте при більш детальному аналізі виявилось, що серед осіб, які приймали БРА (n=66), ССС виникла в 1 (1,52 %) хворого, серед осіб, які приймали ІАПФ (n=89), ССС виникла у 6 (6,74 %), а серед тих, хто не приймав цих

Таблиця 2

Порівняння демографічних, клінічних та ехокардіографічних показників у пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження, в яких протягом спостереження виникла серцево-судинна смерть, та тих, що вижили

Показник	Без ССС (n=273)	Із ССС (n=20)
Жінки	2 (10 %)	79 (28,94 %)
Вік < 65 років	10 (50 %)	178 (65,2 %)**
Вік 65–74 роки	5 (25 %)	79 (28,94 %)**
Вік ≥ 75 років	5 (25 %)	16 (5,86 %)**
Артеріальна гіпертензія	20 (100 %)	226 (82,78 %)*
Цукровий діабет	6 (30 %)	33 (12,09 %)*
Інсульт в анамнезі	4 (20,0 %)	24 (8,79 %)
ІМ в анамнезі	9 (45,0 %)	21 (7,69 %)**
Уперше виявлена ФП	6 (30,0 %)	85 (31,14 %)
Постійна форма ФП	4 (12,9 %)	27 (9,89 %)
ФСК 3–4+	11 (57,89 %)	67 (27,57 %)**
СШВЛП < 24 см/с	8 (42,11 %)	59 (24,18 %)
Тромб у ВЛП	5 (26,32 %)	23 (9,47 %)*
Тромб у ЛШ	3 (15,0 %)	9 (3,3 %)**
Атероми аорти ≥ 5 мм	11 (55,0 %)	60 (24,69 %)**
ТМШП ≥ 1,7 см	4 (20,0 %)	26 (9,52 %)
ФВ ЛШ < 40 %	4 (20,0 %)	45 (16,48 %)
Індекс об'єму ЛП ≥ 49 мл/м <sup>2</sup>	6 (30,0 %)	48 (17,58 %)
СТЛА ≥ 50 мм рт. ст.	5 (38,46 %)	25 (13,97 %)*

**Примітка.** Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів без ССС: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,001$ .

Таблиця 4

Базові характеристики пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження залежно від обраної стратегії лікування

Показник	Контроль ЧСС (n=125)	Контроль ритму (n=140)
Вік, роки	60,3±8,9	59,7±10,7
ФК за NYHA	2,05±0,70	1,87±0,60*
Клас за EHRAm	2,97±1,10	3,18±1,10
Кількість балів за CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	2,16±1,40	2,12±1,30
Жіноча стать	31 (24,8 %)	42 (30 %)
Цукровий діабет	18 (14,4 %)	18 (12,86 %)
Післяінфарктний кардіосклероз	14 (11,2 %)	9 (6,43 %)
Артеріальна гіпертензія	98 (78,4 %)	122 (87,14 %)
Інсульт в анамнезі	10 (8,0 %)	12 (8,57 %)
Уперше діагностована ФП–ТП	46 (36,8 %)	44 (31,43 %)
Пароксизмальна форма ФП–ТП	12 (9,6 %)	22 (15,71 %)
Персистентна форма ФП–ТП	103 (82,4 %)	110 (78,57 %)
Тривало персистентна форма ФП–ТП	10 (8,0 %)	8 (5,71 %)
ФВ ЛШ < 40 %	21 (16,8 %)	22 (15,71 %)

**Примітка.** Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як  $M \pm SD$ . \* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі контролю ЧСС ( $P = 0,029$ ).

Таблиця 3

Медикаментозне лікування, застосовуване в пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження, в яких протягом спостереження виникла серцево-судинна смерть, та тих, що вижили

Показник	Без ССС (n=273)	Із ССС (n=20)
Без ААП	169 (61,9 %)	19 (95 %)
Аміодарон	46 (16,85 %)	1 (5 %)
Інші ААП	36 (13,19 %)	0
Бета-адреноблокатори	21 (7,69 %)	0
Без АТП	68 (24,91 %)	5 (25 %)
Варфарин	79 (28,94 %)	4 (20 %)
Ривароксабан	30 (11,09 %)	1 (5 %)
Ривароксабан та клопідогрель	1 (0,37 %)	0
Дабігатран	4 (1,47 %)	0 (0 %)
АСК	84 (30,77 %)	9 (9,68 %)
АСК та клопідогрель	4 (1,47 %)	0 (0 %)
Клопідогрель	2 (0,73 %)	1 (5 %)
Варфарин та клопідогрель	1 (0,37 %)	0 (0 %)
Без ІАПФ/БРА	125 (45,79 %)	13 (65 %)
ІАПФ	83 (30,4 %)	6 (30 %)
БРА	65 (23,81 %)	1 (5 %)
Без діуретиків	178 (65,2 %)	14 (70 %)
Діуретики	95 (34,8 %)	6 (30 %)
Без АК	219 (80,22 %)	19 (95 %)
АК	54 (19,78 %)	1 (5,0 %)
Без статинів	207 (75,82 %)	17 (85 %)
Статини	66 (24,17 %)	3 (15 %)

**Примітка.** АТП – антитромботичні препарати, АСК – ацетилсаліцилова кислота, ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II, АК – антагоністи кальцію.

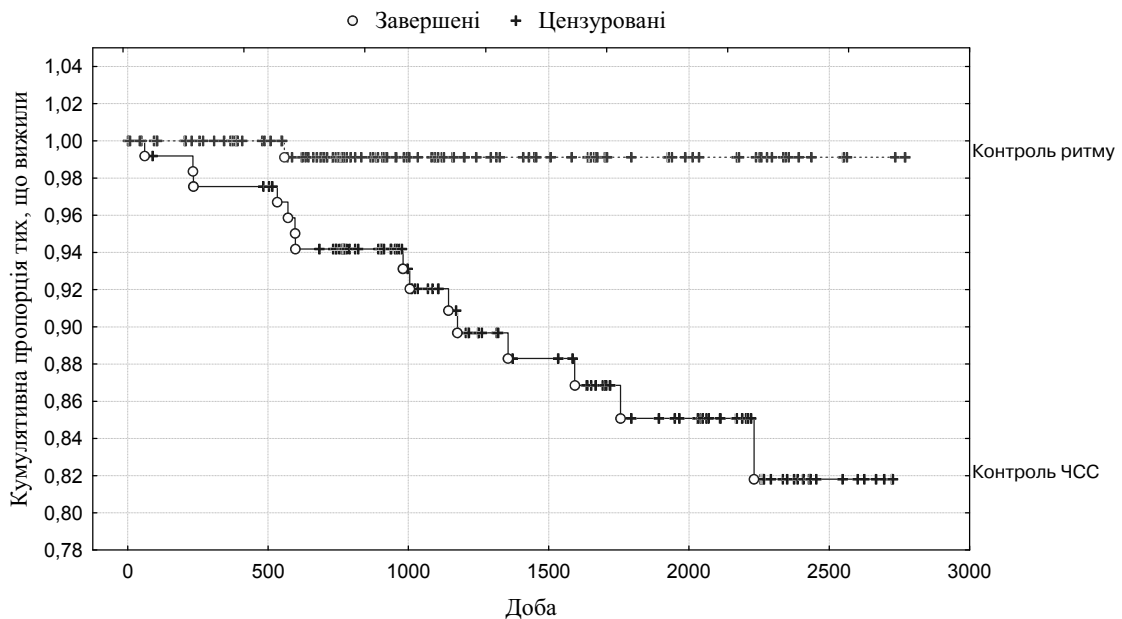


Рисунок. Графік Каплана – Мейера для виникнення серцево-судинної смерті в пацієнтів груп контролю синусового ритму та контролю частоти скорочень серця протягом періоду спостереження.

препаратів (n=138), ССС розвинулася у 13 (9,42 %). Таким чином, у цілому не було статистично значущої різниці щодо зниження ризику ССС при прийомі ІАПФ, проте була отримана статистично значуща різниця між пацієнтами, які приймали БРА, проти ІАПФ (P=0,036) та БРА проти незастосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи (P=0,005) (ВР 0,19; 95 % ДІ 0,026–1,31; тобто верхній 95 % ДІ був вище 1).

Застосування АК не асоціювалося зі зниженням ССС. Адже ССС виникла у 1 (1,82 %) із 55 пацієнтів, що приймали АК, проти 19 (7,98 %), пацієнтів, що не приймали препарати цієї групи (ВР 0,22; 95 % ДІ 0,032–1,58; P=0,1).

Застосування статинів протягом спостереження також не асоціювалося зі зниженням ССС. Серед пацієнтів, що приймали статини (n=69), ССС виникла в 3 (4,35 %) випадках проти 17 (7,59 %) серед пацієнтів (n=224), які не приймали статини (P=0,3).

Для визначення впливу прихильності до АКТ та стратегії контролю ритму на зниження частоти виникнення ССС була побудована модель багатофакторної регресії пропорційних інтенсивностей Кокса (табл. 5) з корекцією за віком, статтю, наявністю цукрового діабету, інсульту та інфаркту міокарда в анамнезі, ФВ ЛШ, ФК за NYHA. У межах цієї моделі незалежними предикторами

Таблиця 5  
Модель багатофакторної регресії пропорційних інтенсивностей Кокса для виникнення серцево-судинної смерті протягом спостереження

Показник	$\beta$	Стандартна похибка	t	Експонентна $\beta$	Статистика Вальда	P
Вік	0,03	0,03	0,88	1,03	0,77	0,38
Стать	-0,67	0,81	-0,83	0,51	0,69	0,41
Цукровий діабет	0,40	0,61	0,66	1,49	0,43	0,51
Інсульт в анамнезі	2,44	0,77	3,15	11,45	9,90	0,002
Інфаркт міокарда в анамнезі	1,89	0,68	2,78	6,63	7,70	0,006
ФВ ЛШ	-0,02	0,03	-0,73	0,98	0,53	0,47
ФК за NYHA	-0,58	0,53	-1,10	0,56	1,2	0,27
Прихильність до АКТ	-2,72	0,85	-3,20	0,07	10,27	0,001
Контроль ритму	-2,80	1,06	-2,65	0,06	7,03	0,008

виявилися інфаркт міокарда в анамнезі (BP 6,6; 95 % ДІ 1,7–25,4), інсульт в анамнезі (BP 11,45; 95 % ДІ 2,44–53,7), прихильність до АКТ (BP 0,07; 95 % ДІ 0,014–0,34) та стратегія контролю ритму (BP 0,06; 95 % ДІ 0,01–0,48).

## Обговорення

Сучасні настанови не рекомендують рутинного застосування контролю ритму для зниження смертності, ризику виникнення інсульту або серцевої недостатності, проте наголошують на тому, що контроль ритму треба розглядати для зменшення навантаження симптомами ФП. Отже, питання є дискусійним.

У широко цитованому дослідженні AFFIRM стратегія контролю ритму не мала переваг порівняно зі стратегією контролю ЧСС щодо впливу на показники смертності (23,8 проти 21,3 % протягом 5 років;  $P=0,08$ ). Пацієнти групи контролю ритму потребували більше госпіталізацій ( $P<0,001$ ) та мали більше побічних ефектів (легеневі події, гастроінтестинальні події, брадикардія, подовження інтервалу QT та інші; для всіх  $P\leq 0,001$ ) порівняно з пацієнтами групи контролю ЧСС [21]. У дослідженнях HOT-CAFE та CAFE II, PIAF та AF-CHF також не виявили клінічно значущих переваг стратегії контролю ритму [10, 15, 16, 18]. У одному із сучасних реєстрів – ORBIT-AF, з медіаною спостереження 2,3 року, який охопив майже 7000 пацієнтів, 40,9 % осіб належали до групи контролю ритму. При уніваріантному аналізі група контролю ритму асоціювалася з нижчим рівнем загальної смертності ( $P<0,0001$ ), частоти виникнення ССС ( $P=0,015$ ) та інсульту ( $P=0,028$ ). Проте за результатами мультіваріантного коригованого аналізу група контролю ритму не мала статистично значущих переваг над контролем ЧСС, лише на рівні тенденції. Крім того, контроль ритму асоціювався з більшою частотою госпіталізацій [14]. Ще в одному дослідженні вивчали кількість днів госпіталізації в пацієнтів з уперше діагностованою ФП після хірургічних втручань на серці. Автори не виявили різниці щодо впливу на цю первинну точку між стратегіями контролю ритму та контролю частоти. Незважаючи на інтуїтивне припущення, що стратегія контролю ритму повинна мати переваги в пацієнтів з ФП, лише в дослідженні ATHENA було продемонстровано зниження частоти виникнення ССС у пацієнтів, які приймали дронедазон:

63 (2,7 %) проти 90 (3,9 %) осіб групи плацебо (BP 0,71; 95 % ДІ 0,5–0,98;  $P=0,03$ ), в основному за рахунок зниження ризику смерті внаслідок аритмії в групі дронедазону [10].

Проте нещодавній субаналіз досліджень ROCKET-AF, AVERROES та ACTIVE-W вказує на те, що смертність, а можливо, і частота виникнення інсультів можуть бути нижчими в пацієнтів з інтермітентними формами ФП–ТП порівняно з пацієнтами з хронічними формами, і таким чином ФП призводить до більшої частоти розвитку ускладнень [19, 20]. Існує кілька пояснень щодо того, чому стратегія контролю ритму не була ефективною в запобіганні виникненню серцево-судинних ускладнень, а саме ССС, інсульту та серцевої недостатності. По-перше, стратегія контролю ритму в зазначених дослідженнях була лише помірно ефективною: синусовий ритм наприкінці дослідження реєстрували в 30 % пацієнтів групи контролю ЧСС та в 60 % – групи контролю ритму [21]. У рідкісних випадках спостерігали проаритмічні події, хоча антиаритмічні засоби часто застосовували в безпечних режимах [5, 7]. До того ж більшість пацієнтів із досліджень AFFIRM та AF-CHF мали тривало персистентну ФП, при якій ураження передсердя, завдане ФП, можливо, є незворотним [17]. Привертає увагу, що частота виникнення інсульту в AF-CHF була меншою в групі контролю ритму (3 % порівняно з 4 % у групі контролю ЧСС), також як і у групі дронедазону в дослідженні ATHENA [5]. Примітно, що смертність у пацієнтів з ФП вища в ранній період після встановлення діагнозу аритмії. Це вказує на те, що ранні місяці після діагностування ФП можуть бути терапевтичним вікном як для ефективного контролю ритму, так і для запобігання виникненню серцево-судинних ускладнень. Більше того, в дослідженні AFFIRM у групі контролю ритму часто відміняли АКТ, що пояснювалося наявністю синусового ритму і призводило до зростання ризику інсульту, якого можна було б уникнути. Крім того, за результатами одного із субаналізів цього дослідження, наявність синусового ритму, незалежно від того, яку стратегію застосовували в пацієнтів, асоціювалася зі значним зниженням ризику виникнення смерті (BP 0,53; 95 % ДІ 0,39–0,72;  $P<0,0001$ ). Автори цього аналізу зробили висновок, що зв'язок між поліпшенням виживання та саме синусовим ритмом, а не ААП, відображає той факт, що наявні ААП не є ні високоефективними, ні повністю безпечними [1].

Враховуючи дискусійність теми, на цей час продовжуються два дослідження SABANA та EAST, метою яких є відповідь на запитання, чи може стратегія контролю ритму поліпшити наслідки в пацієнтів з ФП [1, 2, 8].

Враховуючи результати дослідження, можна зробити висновок, що стратегія контролю ритму незалежно від прихильності до рекомендацій з АКТ знижує ризик виникнення серцево-судинної смерті в пацієнтів з ФП-ТП.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проект дослідження – О.С., А.Б.; збір матеріалу – А.Б., Е.Б.; статистична обробка даних, написання статті – А.Б.; редагування тексту – О.С., А.Б., Е.Б.*

## Література

1. Aliot E., Brandes A., Eckardt L. et al. The EAST study: redefining the role of rhythm control therapy in atrial fibrillation: EAST, the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36 (5). – P. 255–256.
2. Bond R., Olshansky B., Kirchhof P. Recent advances in rhythm control for atrial fibrillation. // *F1000 Research.* – 2017. – Vol. 6. – P. 1796. doi:10.12688/f1000research.11061.1.
3. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129. – P. 837–847.
4. Cleophas T.J., Zwinderman A.J., Cleophas T.F., Cleophas E.P. *Statistics Applied to Clinical Trials.* 4th ed. – Springer Science + Business Media B.V., 2009.
5. Connolly S.J., Crijns H.J., Torp-Pedersen C. et al. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120 (13). – P. 1174–1180.
6. Cotte F.E., Chaize G., Kachaner I. et al. Incidence and cost of stroke and hemorrhage in patients diagnosed with atrial fibrillation in France // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 23. – P. e73–83.
7. Fabritz L., Kirchhof P. Predictable and less predictable unwanted cardiac drugs effects: individual pre-disposition and transient precipitating factors // *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2010. – Vol. 106 (3). – P. 263–268.
8. Gillinov A.M., Bagiella E., Moskowitz A.J. et al. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery // *New Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 374 (20). – P. 1911–1921. doi:10.1056/NEJMoa1602002.
9. Goto S., Bhatt D.L., Rother J. et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis // *Amer. Heart J.* – 2008. – Vol. 156. – P. 855–863.
10. Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M. et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360 (7). – P. 668–678.
11. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356 (9244). – P. 1789–1794.
12. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Amer. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28 (1). – P. 1–39.
13. Nagueh S., Appleton C., Gillebert T. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22 (2). – P. 107–133.
14. Noheria A., Shrader P., Piccini J.P. et al. ORBIT-AF Investigators and Patients // *JACC: Clinical Electrophysiology.* – 2016. – Vol. 2 (2). – P. 221–229.
15. Opolski G., Torbicki A., Kosior D.A. et al. Investigators of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation Study. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study // *Chest.* – 2004. – Vol. 126 (2). – P. 476–486.
16. Roy D., Talajic M., Nattel S. et al. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358 (25). – P. 2667–2677.
17. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal // *Physiol. Rev.* – 2011. – Vol. 91 (1). – P. 265–325.
18. Shelton R.J., Clark A.L., Goode K. et al. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study) // *Heart.* – 2009. – Vol. 95 (11). – P. 924–930.
19. Steinberg B.A., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y. et al., on behalf of the R-AFSC, Investigators. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36 (5). – P. 288–296.
20. Vanassche T., Lauw M.N., Eikelboom J.W. et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36 (5). – P. 281–287.
21. Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators // *New Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347 (23). – P. 1825–1833.

Надійшла 22.01.2018 р.



## Контроль синусового ритма, приверженность к рекомендациям по антикоагулянтной терапии и риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с фибрилляцией – трепетанием предсердий неклапанного происхождения

О.С. Сычѳв, А.А. Бородай, Э.С. Бородай

*ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. М.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев*

**Цель работы** – оценить риск возникновения сердечно-сосудистой смерти в клинической практике при условиях приверженности к контролю синусового ритма и антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий (ФП–ТП) неклапанного происхождения.

**Материал и методы.** В проспективное обсервационное исследование с медианой наблюдения 36,8 мес (нижний квартиль – 24,9 мес, верхний квартиль – 64,6 мес) было включено 293 пациента с ФП–ТП неклапанного происхождения (средний возраст – (60,5±10,4) года, женщин было 81 (27,65 %)). Среднее количество баллов по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составило 2,25±1,46. Всем больным провели клиническое обследование и трансторакальную эхокардиографию. Чреспищеводную эхокардиографию выполнили 263 (89,76 %) пациентам.

**Результаты.** В течение наблюдения сердечно-сосудистая смерть возникла в 20 (6,83 %) случаях. 140 (52,83 %) пациентов были отнесены к группе контроля ритма, а 125 (47,17 %) – к группе контроля частоты сокращений сердца. При наблюдении лишь у 1 (0,71 %) пациента из группы контроля ритма возникла сердечно-сосудистая смерть по сравнению с 15 (12,00 %) из группы контроля частоты сокращений сердца (P<0,001). По результатам опроса 138 (47,1 %) больных были привержены к рекомендациям по антикоагулянтной терапии, а 155 (52,9 %) – не привержены. Среди пациентов, приверженных к антикоагулянтной терапии, сердечно-сосудистая смерть возникла в 4 (2,9 %) случаях по сравнению с 16 (10,32 %) больными, которые не были привержены к лечению (P=0,004). Была построена модель многофакторной регрессии с коррекцией по возрасту, полу, наличию сахарного диабета, а также инсульта и инфаркта миокарда в анамнезе, фракции выброса левого желудочка, функциональному классу сердечной недостаточности по NYHA. В рамках данной модели независимыми предикторами снижения риска возникновения сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ФП–ТП были инсульт в анамнезе (относительный риск (ОР) 11,45; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,44–53,7; P=0,002), инфаркт миокарда в анамнезе (ОР 6,6; 95 % ДИ 1,7–25,4; P=0,006), приверженность к антикоагулянтной терапии (ОР 0,07; 95 % ДИ 0,014–0,34; P=0,001) и стратегия контроля ритма (ОР 0,06; 95 % ДИ 0,01–0,48; P=0,008).

**Выводы.** Стратегия контроля ритма независимо от приверженности к рекомендациям по антикоагулянтной терапии снижает риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ФП–ТП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, стратегия контроля ритма, приверженность к терапии, антикоагулянтная терапия.

## Rhythm control, adherence to anticoagulation therapy and risk of cardiovascular death in patients with non-valvular atrial fibrillation–flutter

O.S. Sychov, A.O. Borodai, E.S. Borodai

*National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

**The aim** – to evaluate the risk of cardiovascular mortality in clinical practice with adherence to rhythm control strategy and anticoagulation therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation and flutter (AF–AFI).

**Material and methods.** In a prospective observational study with a median follow-up of 36.8 (LQ 24.9–UQ 64.6) months we examined 293 patients with non-valvular AF–AFI, mean age 60.5±10.4 years, among them 81 (27.65 %) females. The mean CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score was 2.25±1.46. All patients underwent clinical examination and transthoracic echocardiography. Transesophageal echocardiography was performed in 263 (89.76 %) patients.

**Results.** Cardiovascular death occurred in 20 (6.83 %) of cases during follow-up. 140 (52.83 %) patients were referred to the rhythm control group, and 125 (47.17 %) to the rate control group. Cardiac death occurred in only 1 (0.71 %) patient in the rhythm control group, versus 15 (12 %) patients of the rate control group (P<0,001). According to survey results, 138 (47.1 %) patients were adherent to the anticoagulation therapy (ACT), and 155 (52.9 %) were not adherent to. In the adherent to ACT group, cardiovascular death occurred in 4 (2.9 %) patients, versus 16 (10.32 %) in non-adherent group (P=0.004). In the multivariate regression model, history of stroke (relative risk (RR) 11.45, 95 % CI 2.44–53.7, P=0.002) and myocardial infarction (RR 6.6, 95 % CI 1.7–25.4, P=0,006), adherence to ACT (RR 0.07, 95 % CI 0.014–0.34, P=0.001) and the rhythm control strategy (RR 0.06, 95 % CI 0.01–0.48, P=0.008), independently reduced the risk of cardiovascular death.

**Conclusions.** Rhythm control strategy independently of adherence to ACT recommendations reduces the risk of cardiovascular death in patients with non-valvular AF–AFI.

**Key words:** atrial fibrillation, rhythm control strategy, adherence to therapy, anticoagulation therapy.