НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА “НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
“ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА”

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БОРОДАЙ АРТЕМ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.12-008.313-036-085

ДИСЕРТАЦІЯ
ПРЕДИКТОРИ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ, ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА ФІБРИЛЯЦІЮ-ТРІПОТІННЯ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ПОХОДЖЕННЯ

14.01.11 – Кардіологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А.О. Бородай

Науковий консультант Сичов Олег Сергійович, доктор медичних наук, професор

Київ – 2018

АНОТАЦІЯ

Бородай А.О. Предиктори ризику серцево-судинних подій, ефективність лікування та якість життя у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь неклапанного походження. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 “Кардіологія”. – ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” Національної академії медичних наук України, Київ, 2018.

Метою дослідження було оцінити частоту тромбоемболічних ускладнень, серцево-судинної та загальної смертності, визначити їхні клінічні й ультразвукові предиктори, розробити засоби зниження ризику їхнього розвитку, провести валідацію інструментів вимірювання якості життя й аналіз факторів, що її обумовлюють, у пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь неклапанного походження.

Для досягнення цієї мети були обстежені 548 хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь (ФП-ТП) неклапанного походження, 82 з синусовим ритмом (СР) без історії аритмії.

Середній вік групи з ФП-ТП складав (60,1±9,9) років, жінок було 180 (32,85 %), з ФП – 450 (71,43 %) осіб, ФП-ТП – 33 (5,24 %), ізольованим ТП – 65 (10,3 %). Пацієнтів з вперше діагностованою аритмією було 145 (26,46 %). Персистентна форма виявлялася в 357 (65,15 %) осіб, тривало персистентна – 39 (7,12 %), постійна – 82 (14,96 %), пароксизмальна – 70 (12,77 %). 82 пацієнти з СР та без історії ФП-ТП були співставними за основними показниками.

На основі дослідження, викладеного в дисертаційній роботі, вперше були отримані наступні дані. Було виявлено, що частота ознак тромбоутворення в пацієнтів з ТП не відрізняється від такої у хворих на ФП, а саме: тромб у ВЛП був знайдений у 29 (8,6 %) пацієнтів з ФП проти 5 (5,15 %) – ТП (p=0,25). Сладж у ВЛП також однаково часто спостерігався в

хворих на ФП (40; 11,9 %) проти осіб з ТП (8; 8,25 %) (p=0,3). Тромб у порожнині лівого шлуночка (ЛШ) відмічався в 7 (7,14 %) хворих на ТП, 11 (3,3 %) – ФП (p=0,09).

Була розроблена модель непрямої оцінки середньої швидкості вигнання з вушка лівого передсердя для її опосередкованого розрахунку з застосуванням лише двох показників трансторакальної ехокардіографії СШВЛП=23,8+0,77×Em-0,15×ЛП інд, що дозволяє з прийнятними специфічністю (87,4 %) та чутливістю (61,6 %) віднести хворого до групи зі зниженою швидкістю вигнання з вушка лівого передсердя ≤25 см/с.

Було встановлено, що найбільш потужними предикторами ознак тромбоутворення є сума балів за шкалою CHA_2DS_2VASc і ФВ ЛШ<40 %.

Було визначено, що за відсутності адекватного лабораторного контролю частота виявлення тромбів у ВЛП не залежить від тривалості застосування антикоагулянтної терапії (АКТ): частота встановлення тромбу у ВЛП в об’єднаній групі АКТ склала 15 (8,88 %) проти 10 (10,42 %) без неї (критерій Кокса 1,16; p=0,36).

Було визначено, що частота інсульту, пов’язаного з КВ, є низькою (0,53 %) та наслідком неприхильності до рекомендацій з АКТ.

Були вивчені 39 пацієнтів з ФП-ТП, в яких при першому ЧСЕХО були виявлені тромб або сладж у ВЛП. Частота резолюції тромбу у ВЛП дорівнювала 18 (66,7 %), сладжу – 9 (40,9 %).

Кардіоверсія (КВ) реєструвалася в 14 (56 %) пацієнтів з резидуальним тромбом/сладжем, у 7 з них – резидуальним тромбом у ВЛП. Протягом 30 діб спостереження тромбоемболічних ускладнень не було. Усі пацієнти були прихильними до призначеної АКТ.

За результатами спостереження за 96 хворими після відновлення СР з медіаною 11,8 (НК 6,2 – ВК 23,5) міс. були доповнені дані щодо зворотного ремоделювання міокарда ЛШ та передсердь після КВ: група СР відрізнялася достовірно вищою скоротливою функцією ЛШ, зменшенням об’ємів передсердь, ступеня мітральної недостатності та покращенням класу NYHA.

За результатами спостереження за 117 пацієнтами з персистентною формою ФП-ТП неклапанного походження з медіаною 13,4 (НК 7,35 – ВК 26,3) міс. було визначено, що ЛП інд≥49 мл/м^2 (ВР 2,14 (95 % ДІ 1,08-4,23); p=0,03), $\Delta ФВ_2$-$ФВ_1$≥10 % (ВР 0,27 (95%ДІ 0,09-0,77); p=0,015), застосування аміодарону (ВР 0,16 (95 % ДІ 0,05-0,52); p=0,0017) та інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту/блокаторів рецепторі ангіотензину (ІАПФ/БРА) (ВР 0,2 (95 % ДІ 0,08-0,52); p=0,001) були незалежними предикторами контролю СР впродовж дослідження. За результатами спостереження за 262 хворими з медіаною 37,36 (НК 25,1 – ВК 65,5) міс. було встановлено, що застосування антиаритмічних засобів (ВР 0,21 (95 % ДІ 0,12-0,37); p<0,001) знижувало розвиток постійної форми ФП-ТП. Наявність артеріальної гіпертензії (АГ) (ВШ 2,7 (95 % ДІ 1,08-6,78); p=0,032), ФСК 3-4+ у ВЛП (ВШ 3,74 (95 % ДІ 1,58-7,61); p=0,002) та класи EHRA I-II асоціювалися з підвищенням ризику розвитку постійної форми ФП-ТП, а EHRA III-IV (ВР 0,45 (95 % ДІ 0,24-0,83); p=0,01) був пов’язаний з його зниженням.

Вперше було встановлено, що ФП (ВШ 3,1 (95 % ДІ 1,1-8,8); p=0,03), офісний систолічний артеріальний тиск ≥160 мм рт. ст. (ВШ 3,3 (95 % ДІ 1,18-9,3); p=0,02) та CHA_2DS_2VASc (ВШ 1,4 (95 % ДІ 1,1-1,86); p=0,009) були незалежно пов’язані з німими інфарктами головного мозку (НІМ). Доведено, що особливістю уражень речовини головного мозку при ФП були НІМ розміром ≥15 мм і з кортикально-субкортикальною локалізацією (p<0,05). За результатами спостереження з медіаною 25,9 (НК 24,0 – ВК 51,4) міс. за 103 пацієнтами з ФП-ТП без історії інсульту було доведено, що НІМ не пов’язані з подальшими кардіоемболічними ускладненнями та/або смертністю у хворих з неклапанною ФП.

За результатами спостереження за 293 пацієнтами з медіаною 36,8 (НК 24,9 – ВК 64,6) міс. були вперше отримані наступні результати. Розроблена нова шкала оцінки ризику ішемічного інсульту (ІІ) ФЕМП (ФСК 3-4+ – 1 бал, EHRAm III-IV – 1 бал, товщина МШП ≥1,7 см – 1 бал, ЛП інд≥49 мл/м^2 – 1 бал), яка краще, ніж CHA_2DS_2VASc, дискримінувала хворих низького та

високого ризику, була незалежним предиктором (ВР 2,38 (95 % ДІ 1,68-3,37); p<0,001) розвитку ІІ від CHA_2DS_2VASc (ВР 1,28 (95 % ДІ 1,0-1,62); p=0,045). Пацієнти з СР наприкінці спостереження мали нижчу частоту ІІ незалежно від стратегії контролю аритмії: 5 (4,13 %) проти 27 (15,7 %), у яких в кінці дослідження була зареєстрована ФП-ТП (ВР 0,26 (95 % ДІ 0,1-0,64); p=0,002). Доведено, що прихильність до АКТ (ВР 0,072 (95 % ДІ 0,016-0,3); p<0,001) знижує ризик тромбоемболічних ускладнень, а не стратегія контролю ритму.

Доведено, що з суми предикторів саме CHA_2DS_2VASc (ВР 2,12 (95 % ДІ 1,27-3,54); p=0,004) може розглядатися як незалежний предиктор серцево-судинної смерті (ССС) в пацієнтів з ФП-ТП. Стратегія контролю ритму (ВР 0,06 (95 % ДІ 0,01-0,48); p=0,008) і прихильність до АКТ (ВР 0,07 (95 % ДІ 0,014-0,34); p=0,001) достовірно знижували ризик ССС. Незалежними предикторами ККТ виявилися жіноча стать (ВР 0,43 (95 % ДІ 0,21-0,88); p=0,02), ФЕМП (ВР 1,75 (95 % ДІ 1,32-2,31); p<0,001) і CHA_2DS_2VASc (ВР 1,66 (95 % ДІ 1,23-2,24); p=0,001). Лише стратегія контролю ритму (ВР 0,42 (95 % ДІ 0,22-0,82); p=0,011) і прихильність до рекомендацій з АКТ (ВР 0,17 (95 % ДІ 0,075-0,38); p<0,001) були тими факторами, що були здатні знижувати ризик розвитку ККТ в пацієнтів з ФП-ТП.

Вперше була проведена валідація специфічних для ФП-ТП опитувальників AFEQT та AF-QoL, а також генеричного інструменту HeartQol у хворих на ФП-ТП. Доведено, що незалежними предикторами ЯЖ за їх даними є функціональний клас NYHA, рівні тривоги та депресії за шкалою HADS (p<0,001), жіноча стать (p<0,001) і пароксизмальна форма аритмії (p=0,001).

На основі отриманих результатів були розроблені та надані рекомендації. Пацієнти з ТП мають готуватися до КВ так само, як і хворі на ФП через однакову частоту ознак тромбоутворення. При $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ бали та/або ФВ ЛШ<40 % пацієнти з ФП-ТП мають високий ризик тромбоутворення. Для прогнозування дисфункції ВЛП рекомендовано

використовувати модель ВЛП=23,8+0,77×Em(см/с)-0,15×ЛП інд(мл/м^2). Показники ЛП інд>49 мл/м^2, ΔФВ$_2$-ФВ$_1$≥10 % можуть застосовуватися для прогнозування утримання СР після КВ. Для збільшення ймовірності контролю СР після КВ пацієнтам з ФП-ТП серед антиаритмічних засобів слід віддавати перевагу аміодарону, а хворим з персистентною формою ФП, АГ або серцевою недостатністю рекомендоване застосування ІАПФ/БРА. Внаслідок неможливості адекватного лабораторного контролю під час терапії варфарином підготовку до КВ краще проводити з попередньою ЧСЕХО за умови прихильності до АКТ після КВ. При повторному виявленні тромбу або сладжу у ВЛП відновлення СР можливе за умов, що резидуальний тромб є пристінковим і нерухомим, а хворий прихильний до рекомендації з АКТ.

Пацієнтам з ФП-ТП і випадково виявленим під час МРТ або МЗКТ НІМ≥15 мм з кортикально-субкортикальною локалізацією можливо розглянути призначення довготривалої АКТ незалежно від суми балів CHA$_2$DS$_2$VASc.

З метою прогнозування ризику подальшого ІІ та/або ККТ може застосовуватися вперше розроблена шкала ФЕМП.

Симптомним пацієнтам з пароксизмальною та персистентною формами ФП-ТП рекомендовано дотримуватися стратегії контролю ритму для зниження ризику виникнення ССС та ККТ, проте контроль СР не має застосовуватися в якості заміни АКТ для зниження ризику ІІ.

У щоденній клінічній практиці для оцінки ефективності терапії слід використовувати специфічні для ФП-ТП опитувальники ЯЖ AFEQT та AF-QoL, генеричний опитувальник HeartQol у пацієнтів з ФП-ТП. Клас NYHA, високі рівні тривоги та депресії за шкалою HADS, жіноча стать, пароксизмальна форма аритмії, сума балів CHA$_2$DS$_2$VASc можуть розглядатися як показники порушеної ЯЖ.

Ключові слова: фібриляція-тріпотіння передсердь, німі інфаркти головного мозку, ішемічний інсульт, прихильність до терапії, антикоагулянти, якість життя.

SUMMARY

Borodai A.O. Predictors of cardio vascular events risk, treatment efficasy and quality of life in patients with non-valvular atrial fibrillation-flutter. – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for a scientific degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.11 “Cardiology”. – State Institution “National Scientific Center “Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko” of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2018.

The aims of the study were to evaluate the rate of thrombo-embolic events, cardiovascular and all-cause mortality and evaluation of their clinical and echocardiographic predictors, to create means for lowering a risk of these complications, to validate instruments for evaluation of health related quality of life and to perform analysis of its predictors in patients with non-valvular atrial fibrillation-flutter (AF-AFl).

In prospective study, were examined 548 patients with AF-AFl and 82 patients with sinus rhythm (SR) without history of AF-AFl. There were to parts of the study: cross-sectional and observational. The mean age of AF-AFl group was (60,1±9,9) years, 180 (32,85 %) were females, 450 (71,43 %) of patients were with AF, 33 (5,24 %) with AF-AFl and 65 (10,3 %) with lone AFL. First diagnosed arrhythmia was detected in 145 (26,46 %) of patients. Persistent form of arrhythmia was found in 357 (65,15 %) of cases, long-standing in 39 (7,12 %) of cases, permanent form in 82 (14,96 %) and paroxysmal in 70 (12,77 %) of cases. 82 patients with SR were comparable with their baseline characteristics.

Based on the study outlined in the dissertation, the following data were first obtained. It was found that the rate of left atrial appendage (LAA) thrombus, sludge, and left ventricle (LV) thrombus were the same in groups with AF and AFl. For indirect estimation of LAA velocity (LAAV) was created an equation by means of use only two transthoracic echocardiography parameters LAAV=23,8+0,77×Em-0,15×LAVI, with acceptable specificity (87,4 %) and (61,6 %) sensitivity to attribute patient to group with low LAAV ≤25 sm/s.

It was found that CHA_2DS_2VASc score and LV ejection fraction (EF) <40 % independently associated with LAAT, sludge and LV thrombus.

It was determined that in the absence of adequate laboratory control, the rate of LAA thrombus is independent from duration of the anticoagulantion therapy (ACT): the incidence of LAA thrombus in the in the ACT group was 15 (8,88 %) vs 10 (10,42 %) without ACT (Cox-criteria 1,16; p=0,36).

It was found that the rate of stroke, associated with cardioversion is low and (0,53 %) and is associated with non-adherence to ACT recommendations.

Among 39 patients with AF-AFl and LAA thrombus or sludge on TEE, it was found that complete resolution rate for thrombus was 66,7 % and for sludge 40,9 %.

The incidence of cardioversion was 14 (56 %) in patients with residual thrombus/sludge, among them in 7 with residual thrombus. There were no cardio embolic complications during 30 days follow up. All patients were adherent to ACT.

According to results of study of 96 patients after cardioversion with median follow up of 11,8 (interquartile range (IQR) 6,2 – 23,5) months the data about reverse left ventricular and left atrial myocardial remodeling after cardioversion were supplemented: the SR group had significantly higher LV systolic function, reduced left atrial volumes and improved grade of mitral regurgitation and class NYHA. The results of the study of 117 patients with persistent AF with median follow up of 13,4 (IQR 7,35 – 26,3) months have shown that LAVI≥49 ml/m^2 (odds ratio (OR) 2,14 (95 % confidence interval (CI) 1,08-4,23); p=0,03) was independently associated with recurrence of arrhythmia episode and ΔEF_2-EF_1≥10 % was independently associated with SR maintenance (related risk (RR) 0,27 (95 % CI 0,09-0,77); p=0,015), amiodarone use (RR 0,16 (95 % CI 0,05-0,52); p=0,0017) and angiotensin-converting-enzyme inhibitors/angiotensin-receptor antagonists use (RR 0,2 (95 % CI 0,08-0,52); p=0,001) were independently associated with SR maintenance. The results of the study of 262 patients with median follow up of 37,36 (IQR 25,1 – 65,5) months have shown

that, the use of antiarrhythmic drugs significantly reduced the risk of incidence of the permanent form of AF (RR 0,21 (95 % CI 0,12-0,37); p<0,001). Arterial hypertension (OR 2,7 (95 % CI 1,08-6,78); p=0,032), LAA spontaneous echo contrast (SEC) 3-4+ (OR 3,74 (95 % CI 1,58-7,61); p=0,002) and EHRA I-II were independently associated with progression of the arrhythmia into permanent form and EHRA III-IV (OR 0,45 (95 % CI 0,24-0,83); p=0,01) was associated with its reduction.

For the first time was found, that AF (OR 3,1 (95 % CI 1,1-8,8); p=0,03), systolic office blood pressure ≥160 mm.Hg (OR 3,3 (95 % CI 1,18-9,3); p=0,02) and CHA_2DS_2VASc (OR 1,4 (95 % CI 1,1-1,86); p=0,009) were independently associated with silent cerebral infarctions (SCI). It was proved, that SCI with the diameter ≥15 mm and cortical-subcortical distribution were associated with AF (p<0,05). The results of the study of 103 patients with AF-AFl without history of stroke with follow up of 25,9 (IQR 24,0 – 51,4) months have shown, that SCI were not associated with cardio-embolic events and/or death in patients with non-valvular AF-AFl.

According to results of the study of 293 patients with median follow up of 36,8 (IQR 24,9 – 64,6) months, the below mentioned results were first found. The SEIL scale was invented (SEC 3-4+ – 1 point, EHRAm III-IV – 1 point, interventricular septal thickness (IVS) ≥1,7 cm – 1 point, LAVI≥49 ml/m^2 – 1 point) and it was an predictor of ischemic stroke (IS) (RR 2,38 (95 % CI 1,68-3,37); p<0,001), independent of CHA_2DS_2VASc (RR 1,28 (95 % ДІ 1,0-1,62); p=0,045) and this score better than CHA_2DS_2VASc has discriminated the low and high risk patients. Patients with SR at the end of the study had lower rate of IS independent of arrhythmia control strategy: 5 (4,13 %) vs 27 (15,7 %) patients with AF/AFl at the end of the study (BP 0,26 (95 % CI 0,1-0,64); p=0,002). It was proved, that adherence to ACT (RR 0,072 (95 % CI 0,016-0,3); p<0,001), but not the rhythm strategy reduces the risk of thrombo-embolic events.

It was proved, that CHA_2DS_2VASc (RR 2,12 (95 % CI 1,27-3,54); p=0,004) was independently associated with cardio-vascular death in patients with AF-AFl.

Rhythm control strategy (RR 0,06 (95 % CI 0,01-0,48); p=0,008) and adherence to ACT (RR 0,07 (95 % CI 0,014-0,34); p=0,001) significantly reduced the risk of cardio-vascular death. Female gender (RR 0,43 (95 % CI 0,21-0,88); p=0,02), SEIL (RR 1,75 (95 % CI 1,32-2,31); p<0,001) and CHA_2DS_2VASc (RR 1,66 (95 % CI 1,23-2,24); p=0,001) were independently associated with cardio-vascular death. Rhythm control strategy (RR 0,42 (95 % CI 0,22-0,82); p=0,011) and adherence to ACT recommendations (RR 0,17 (95 % CI 0,075-0,38); p<0,001) were the only factors that significantly reduced the rate of combined endpoint in patients with AF-AFl.

For the first time were validated specific for AF questionnaires AFEQT and AF-QoL, and generic questionnaire HeartQol in patients with AF-AFl. It was proved that heart failure class NYHA, high anxiety and depression scores by HADS (p<0,001), female gender (p<0,001) and paroxysmal form of arrhythmia (p=0,001) were independent predictors of reduced quality of life.

Based on the obtained results, recommendations have been developed and provided. Due to the same rate of thrombi formation markers patients with AFl should be prepared to cardioversion with the same strategy as do the patients with AF. Patients with $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ and/or LVEF<40 % have the high risk of detection of thrombi formation markers. The equation LAAV=23,8+0,77×Em(см/с)-0,15×LAVI (ml/m^2) is recommended for the indirect estimation of LAA dysfunction. LAVI >49 ml/m^2, ΔEF_2-$EF_1 \geq 10$ % should be used for the assessment of probability of SR maintenance after cardioversion. Amiodarone should be used for the increase of the probability of rhythm control after cardioversion and patients with persistent AF and concomitant arterial hypertension or heart failure should be managed with ACEI/ARB. Due to lack of ability for laboratory control during the warfarin treatment, TEE is preferable before cardioversion in case of adherence to ACT after it. Cardioversion may be considered in patients with reduced and immobile thrombi detected on subsequent TEE and who are adherent to anticoagulation therapy.

In patients with AF-AFl and accidentally detected SCI≥15 mm with cortical-

subcortical distribution during magneto-resonance imaging (MRI) or multislice computer tomography (MSCT) long term anticoagulation may be prescribed independent of CHA_2DS_2VASc score. The invented SEIL score should be used for risk assessment of stroke and combined endpoint.

Rhythm control strategy is recommended for patients with paroxysmal and persistent AF for risk reduction of cardiovascular death and combined endpoint, but rhythm control strategy should not be used as a substitute of anticoagulation therapy for reducing the risk of stroke. Specific for AF questionnaires AFEQT as well as AF-QoL and generic questionnaire HeartQol should be used for evaluation of quality of life in the routine clinical practice. Heart failure class NYHA, high scores of anxiety and depression by HADS, female gender, paroxysmal form of arrhythmia and CHA_2DS_2VASc score may be considered during evaluation of impaired quality of life.

Key words: atrial fibrillation, atrial flutter, silent brain infarction, ischemic stroke, adherence to therapy, anticoagulants, quality of life.

Список публікацій здобувача

1. Бородай АА, Федькив СВ, Бородай ЭС, Гетьман ТВ, Рыбак АВ. Связь между фибрилляцией предсердий, артериальной гипертензией и немыми инфарктами головного мозга. *Укр. кардіол. журн.* 2015;(2):71-78.

2. Бородай АА, Федькив СВ, Бородай ЭС, Шаповалов ТН, Бачинский АВ, Сычев ОС. Магнитно-резонансная диагностика поражений головного мозга у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. *Укр. кардіол. журн.* 2015;(4):87-95.

3. Зинченко ЮВ, Икоркин МР, Бородай АА. Предикторы эффективной кардиоверсии у больных с трепетанием предсердий. *Укр. кардіол. журн.* 2013;(5):55-61.

4. Зинченко ЮВ, Бородай АА, Икоркин МР. Частота выявления признаков тромбообразования у больных с трепетанием предсердий. *Кровообіг та гемостаз.* 2013;(2):45-51.

5. Сычев ОС, Бородай АА. Эхокардиографические предикторы дисфункции ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий

неклапанного происхождения. *Укр. кардіол. журн.* 2013;(6):53-59.

6. Сычев ОС, Бородай АА, Гетьман ТВ. Клинические предикторы дисфункции ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. *Укр. кардіол. журн.* 2014;(1):62-66.

7. Сычев ОС, Бородай АА, Гетьман ТВ. Определение дисфункции ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. *Укр. кардіол. журн.* 2014;(2):81-85.

8. Сычев ОС, Бородай АА, Федькив СВ, Бородай ЭС, Гетьман ТВ, Рыбак АЮ. Предикторы немых кардиоэмболических инфарктов головного мозга у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий неклапанной этиологии. *Укр. кардіол. журн.* 2014;(5):65-73.

9. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС, Гетьман ТВ, Федькив СВ, Рыбак АЮ. Приверженность к длительной антикоагулянтной терапии и ее контроль у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, оценка взаимосвязи данных показателей с немыми инфарктами головного мозга. *Укр. кардіол. журн.* 2014;(6):17-25.

10. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Прогностические факторы сохранения синусового ритма и развития постоянной аритмии после кардиоверсии у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий неклапанной этиологии. *Укр. кардіол. журн.* 2014;(3):68-76.

11. Сычев ОС, Бородай АА, Федькив СВ, Бородай ЭС. Качество жизни, тревога, депрессия и когнитивная дисфункция у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения и немыми инфарктами головного мозга.

12. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Предикторы возникновения тромба и сладжа у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, связь с предварительной терапией антикоагулянтами. *Укр. кардіол. журн.* 2015;(3):60-67.

13. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Тромбоэмболический потенциал трепетания предсердий. *Укр. кардіол. журн.* 2015;(5):63-70.

14. Сичов ОС, Бородай АО, Романова ОМ, Лизогуб СВ, Срібна ОВ, Левчук ОВ, Бородай ЕС. Гендерні особливості якості життя та емоційного стану у хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн.* 2015;(6):64-71.

15. Сичов ОС, Бородай АО. Валідація російськомовної версії опитувальника AF-QoL у пацієнтів з фібриляцією і тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн.* 2016;(5):58-66.

16. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС, Романюк ПБ, Міхалєва ТВ, Срібна ОВ. Валідація російськомовної версії опитувальника Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life у пацієнтів з фібриляцією і тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн.* 2016;(4):97-106.

17. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС. Предиктори виникнення серцево-судинних подій у пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн.* 2016;(6):64-75.

18. Сичов ОС, Бородай АО, Вавілова ЛЛ. Ремоделювання міокарда після кардіоверсії та предиктори збереження синусового ритму у хворих із персистентною формою фібриляції передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн.* 2016;(2):31-37.

19. Сичов ОС, Бородай АО, Федьків СВ, Бородай ЕС, Рибак АЮ, Вавілова ЛЛ. Серцево-судинні події в пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного походження та німими інфарктами головного мозку при спостереженні протягом двох років. *Укр. кардіол. журн.* 2016;(3):37-43.

20. Сичов ОС, Бородай АО. Функція міокарда і якість життя в пацієнтів з уперше виявленою фібриляцією передсердь. *Укр. кардіол. журн.* 2016;(1):56-62.

21. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС. Валідація опитувальника якості життя HeartQol у пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн.* 2017;(3):51-57.

22. Сичов ОС, Бородай АО. Предиктори якості життя в пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр.*

кардіол. журн. 2017;(1):51-58.

23. Сичов ОС, Бородай АО, Зінченко ЮВ, Бородай ЕС, Деяк СІ. Динаміка тромбу та/або сладжу у вушку лівого передсердя і відновлення синусового ритму в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь неклапанного походження при повторній черезстравохідній ехокардіографії. *Укр. кардіол. журн.* 2018;(3):86-92.

24. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС. Контроль синусового ритму, прихильність до рекомендацій з антикоагулянтної терапії та ризик серцево-судинної смерті в пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн.* 2018;(2):32-40.

25. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС. Фактори, що впливають на ризик розвитку ішемічного інсульту в пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн.* 2018;(1):45-53.

26. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Выявление признаков тромбообразования у больных с типичным трепетанием предсердий. *Кардиология.* 2015;55(3):56-60.

27. Sychov O, Borodai A, Fedkiv S, Borodai E, Getman T, Rybak A. Clinical and echocardiographic predictors of silent cerebral infarctions in patients with persistent atrial fibrillation. *Seminars in Cardiovascular Medicine.* 2014;20(2):10-17.

28. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Немые инфаркты головного мозга: определение, клиническое значение, прогноз и взаимосвязь с фибрилляцией предсердий. *Аритмологія.* 2014;(3):26-37.

29. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Качество жизни, тревога и депрессия у больных с фибрилляцией предсердий. *Аритмологія.* 2015;(1):44-60.

30. Федькив СВ, Сычов ОС, Рыбак АЮ, Бачинский АВ, Ящук ЮИ, Гетьман ТВ, Лизогуб СВ, Бородай АА. МСКТ-диагностика перенесенных нарушений мозгового кровообращения у больных с фибрилляцией предсердий. *Укр. кардіол. журн.* 2013;(Дод 4, Матеріали XIV Нац. конгр.

кардіологів України; 2013 Верес 18-20; Київ):231-232.

31. Бородай АА, Сычев ОС, Федькив СВ, Рыбак АЮ, Гетьман ТВ. Выявление немых инфарктов головного мозга у больных с фибрилляцией предсердий не клапанного происхождения. В: Сб. тез. XI междунар. конгр. Кардиостим; 2014 Фев 27 – Мар 1; Санкт-Петербург. СПб.; 2014. с. 17.

32. Гетьман ТВ, Бородай АА, Сычев ОС. Опыт применения ривароксабана для лизиса тромбов у пациентов с фибрилляцией предсердий. В: Сб. тез. XI междунар. конгр. Кардиостим; 2014 Фев 27 – Мар 1; Санкт-Петербург. СПб.; 2014. с. 17.

33. Borodai A, Sychov OS, Romanova EN, Sribnaya OV. Evaluation of CHA2DS2VASc score and it’s association with thromboembolic markers in patients with persistent atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2012 Aug 1;33 Suppl 1:58-59.

34. Borodai A, Sychov O, Fedkiv S, Rybak A, Getman T, Borodai E. Silent cerebral infarcts and its association with clinical and echocardiographic factors in patients with non valvular atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2014 Sep 1;35 Suppl 1:1112.

35. Borodai A, Sychov O, Borodai E, Fedkiv S, Rybak A. Silent cerebral infarctions and risk of outcomes in patients with non valvular atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2016 Aug 1;37 Suppl 1:1307.

36. Сичов ОС, Бородай АО, винахідники; ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України, патентовласник. Спосіб віднесення до групи ризику порушення функції вушка лівого передсердя у хворих з епізодом фібриляції передсердь неклапанного походження. Патент України № 109306. 2015 Серп 10.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ 21
ВСТУП 25
РОЗДІЛ 1. ФІБРИЛЯЦІЯ-ТРІПОТІННЯ ПЕРЕДСЕРДЬ: ПОШИРЕНІСТЬ, ЗАХВОРЮВАНІСТЬ, КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УСКЛАДНЕНЬ, СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ ТА СПОСОБИ ЙОГО ПОПЕРЕДЖЕННЯ, ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ЯК КІНЦЕВА ТОЧКА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 33
1.1. Фібриляція передсердь, епідеміологія, захворюваність і смертність 33
1.2. Серцева недостатність і фібриляція передсердь 34
1.3. Кардіоемболічні ураження головного мозку, їхні особливості, фібриляція передсердь і роль ехокардіографії в оцінці джерела емболії 35
1.3.1. Патогенез передсердного тромбогенезу та тромбоемболізму 36
1.3.2. Предиктори тромбоутворення й інсульту за даними черезстравохідної та трансторакальної ехокардіографій 37
1.4. Кардіоверсія та тромбоемболічні події в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь 40
1.5. Комп’ютерна та магнітно-резонансна томографії при кардіоемболічних ураженнях головного мозку 41
1.6. Німі інфаркти головного мозку та їхній зв’язок з фібриляцією передсердь 42
1.7. Предиктори контролю синусового ритму в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь 49
1.8. Клінічна стратифікація ризику інсульту в пацієнтів з

фібриляцією-тріпотінням передсердь 52
1.9. Прихильність до терапії в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь 53
1.10. Якість життя в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь. Концепція. Інструменти виміру. Предиктори за даними попередніх досліджень 54
1.10.1. Способи вимірювання пов’язаної зі здоров’ям якості життя 55
1.10.2. Вимірювання якості життя в пацієнтів з фібриляцією передсердь 56
1.10.3. Вплив контролю частоти серцевих скорочень на пов’язану зі здоров’ям якість життя 58
1.10.4. Вплив кардіоверсії й антиаритмічних препаратів на пов’язану зі здоров’ям якість життя 59
1.10.5. Контроль частоти проти контролю ритму 60
1.11. Тривога та депресія в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь 61
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 67
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих 67
2.2. Методи дослідження 72
2.2.1. Загально-клінічне обстеження 72
2.2.2. Коагулометричне дослідження 73
2.2.3. Біохімічне дослідження крові 74
2.2.4. Черезстравохідна та трансторакальна ехокардіографії 74
2.2.5. Дуплексне сканування судин шиї 77
2.2.6. Мультизрізова комп’ютерна томографія 79
2.2.7. Магнітно-резонансна томографія головного мозку 79
2.2.8. Оцінка прихильності до терапії та кінцевих точок 80
2.2.9. Оцінка якості життя, рівнів тривоги та депресії 81

2.2.9.1. Оцінка симптомів аритмії модифікованою функціональною шкалою симптомів фібриляції передсердь 81
2.2.9.2. Специфічний опитувальник якості життя Quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation 82
2.2.9.3. Специфічний опитувальник якості життя Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life 83
2.2.9.4. Генеричний опитувальник якості життя Short Form-12 85
2.2.9.5. Специфічний для серцево-судинних захворювань опитувальник якості життя Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease 89
2.2.9.6. Генеричний опитувальник якості життя EuroQoL (EQ-5D-3L) 90
2.2.9.7. Шкала тривоги та депресії Hospital Anxiety and Depression Scale 91
2.3. Статистична обробка результатів 92
РОЗДІЛ 3. КАРДІОВЕРСІЯ В ПАЦІЄНТІВ ВИСОКОГО РИЗИКУ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ-ТРІПОТІННЯМ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ПОХОДЖЕННЯ 96
3.1. Ознаки тромбоутворення та їхні предиктори в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь 96
3.2. Ознаки тромбоутворення й антитромботична терапія в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь 131
РОЗДІЛ 4. РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА ПІСЛЯ КАРДІОВЕРСІЇ, ПРЕДИКТОРИ УТРИМАННЯ СИНУСОВОГО РИТМУ ТА РОЗВИТКУ ПОСТІЙНОЇ ФОРМИ АРИТМІЇ В ПАЦІЄНТІВ З ПЕРСИСТЕНТНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ПОХОДЖЕННЯ 141
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ПАЦІЄНТІВ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ-ТРІПОТІННЯМ ПЕРЕДСЕРДЬ ЗА

РЕЗУЛЬТАТАМИ МЕТОДІВ НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЇ 162
РОЗДІЛ 6. СЕРЦЕВО-СУДИННІ ПОДІЇ ТА ЇХНІ ПРЕДИКТОРИ В ПАЦІЄТІВ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ТА ТРІПОТІННЯМ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ПОХОДЖЕННЯ 201
6.1. Предиктори ішемічного інсульту в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь 210
РОЗДІЛ 7. ПОВ’ЯЗАНА ЗІ ЗДОРОВ’ЯМ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ В ПАЦІЄНТІВ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ-ТРІПОТІННЯМ ПЕРЕДСЕРДЬ 252
7.1. Валідація опитувальника Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life у пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження 252
7.2. Валідація опитувальника Atrial Fibrillation Quality of Life у пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження 265
7.3. Валідація опитувальника Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease у пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження 274
7.4. Предиктори якості життя в пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження 278
7.4.1. Предиктори пов’язаної зі здоров’ям якості життя за результатами інструменту Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life 279
7.4.2. Предиктори пов’язаної зі здоров’ям якості життя за результатами інструменту Quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation 285
7.4.3. Предиктори пов’язаної зі здоров’ям якості життя за результатами інструменту Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease 291
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 298

ВИСНОВКИ 353
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 357
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 360
Додаток А 407
Додаток Б 412
Додаток В 413

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ

ААП	антиаритмічні препарати
АГ	артеріальна гіпертензія
АКК	антагоністи кальцієвих каналів
АКТ	антикоагулянтна терапія
АСК	ацетилсаліцилова кислота
АТТ	антитромботична терапія
БРА	блокатори рецепторів ангіотензину
ВЛП	вушко лівого передсердя
ВР	відносний ризик
ВШ	відношення шансів
ГБРГМ	гіперінтенсивність білої речовини головного мозку
ГПМК	гостре порушення мозкового кровообігу
ГРГМ	гіперінтенсивність речовини головного мозку
ГХ	гіпертонічна хвороба
ДІ	довірчий інтервал
ЗС	задня стінка
ЗСА	загальна сонна артерія
ІАПФ	інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту
ІІ	ішемічний інсульт
ІМ	інфаркт міокарда
ІММЛШ	індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	індекс маси тіла
Інд	індекс
КВ	кардіоверсія
КДО	кінцево-діастолічний об’єм
КІМ	комплекс інтима-медіа

ККТ	комбінована кінцева точка
КлКр	кліренс креатиніну
КСО	кінцево-систолічний об’єм
ЛП	ліве передсердя
ЛП інд	індекс об’єму лівого передсердя
ЛШ	лівий шлуночок
МНВ	міжнародне нормалізаційне відношення
МР+	ступінь мітральної регургітації
МРТ	магнітно-резонансна томографія
МЗКТ	мультизрізова комп’ютерна томографія
МШП	товщина міжшлуночкової перетинки
НІМ	німий інфаркт головного мозку
НОАК	нові оральні антикоагулянти
ПЗЯЖ	пов’язана зі здоров’ям якість життя
ПІК	післяінфарктний кардіосклероз
ПП інд	індекс об’єму правого передсердя
ППТ	площа поверхні тіла
САТ	систолічний артеріальний тиск
СВ	стандартне відхилення
СР	синусовий ритм
СС	серцево-судинний
ССС	серцево-судинна смерть
СТЛА	систолічний тиск легеневої артерії
СШВЛП	середня швидкість вигнання з вушка лівого передсердя
ТІА	транзиторна ішемічна атака
ТП	тріпотіння передсердь
ТТЕ	трансторакальна ехокардіографія
ТУ	тромбоутворення
ФВ	фракція викиду

ФЕМП	феномен спонтанного контрастування 3-4+ – 1 бал, EHRAm III-IV – 1 бал, товщина міжшлуночкової перетинки ≥1,7 см – 1 бал та індекс об’єму лівого передсердя ≥49 мл/м^2 – 1 бал (шкала оцінки ризику інсульту та комбінованої кінцевої точки в пацієнтів з фібриляцією передсердь)
ФП	фібриляція передсердь
ФСК	феномен спонтанного контрастування
ХСН	хронічна серцева недостатність
ЧСЕХО	черезстравохідна ехокардіографія
ЧШС	частота шлуночкових скорочень за хвилину
ЯЖ	якість життя
AFEQT	Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life
AF-QoL	Quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation
BDI	Beck Depression Inventory
CHA_2DS_2VASc	C – Congestive heart failure (or left ventricular systolic dysfunction) (серцева недостатність (або систолічна дисфункція ЛШ)), H – hypertension (артеріальна гіпертензія), A_2 – age (вік) ≥75 years (вік ≥75 років), D – diabetes mellitus (цукровий діабет), S_2 – prior stroke, TIA or thromboembolism (історія інсульту, TIA або тромбоемболії), V – vascular disease (захворювання судин), A – age 65-74 years (вік 65-74 роки), Sc – female sex (жіноча стать) (шкала оцінки ризику інсульту в пацієнтів з фібриляцією передсердь)
DWI	diffusion-weighted imaging
E	рання швидкість наповнення лівого шлуночка в імпульсному режимі

EHRAm	модифікована функціональна шкала симптомів фібриляції передсердь
Em	рання діастолічна хвиля тканинного допплера в імпульсно-хвильовому режимі на латеральному та медіальному сегментах кільця мітрального клапана
EuroQoL (EQ-5D-3L)	опитувальник для вимірювання пов’язаної зі здоров’ям якості життя
FLAIR	fluid-attenuated inverse recovery sequence
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HeartQol	Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease (Опитувальник пов’язаної зі здоров’ям якості життя для пацієнтів з ішемічною хворобою серця)
NYHA	New York Heart Association Functional Classification
Sm	систолічна швидкість тканинного допплера в імпульсно-хвильовому режимі на латеральному та медіальному сегментах кільця мітрального клапана
St	систолічна швидкість тканинного допплера в імпульсно-хвильовому режимі на вільному сегменті кільця тристулкового клапана

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Фібриляція-тріпотіння передсердь (ФП-ТП) є найпоширенішою аритмією, на яку у світі хворіють більше 33 млн людей. Очікується, що її розповсюдженість до 2050 р. буде зростати від 2 до 3 разів. [123] ФП-ТП асоціюється з гіршими клінічними наслідками при багатьох серцево-судинних (СС) захворюваннях. В одному з досліджень було продемонстровано, що 21,6 % пацієнтів, які госпіталізуються через ішемічний або геморагічний інсульт, вмирають протягом госпіталізації. Впровадження в практику нових методів нейровізуалізації дало змогу виявляти ділянки так званих німих інфарктів головного мозку (НІМ). Наразі існує обмаль результатів досліджень, які б розкривали особливості ураження речовини головного мозку, а також вивчали їхню прогностичну значущість у пацієнтів з ФП.

На сьогодні не існує чітко визначеного підходу до стратегії лікування хворих на ФП-ТП. Наприклад, основними стратегіями ведення осіб з ФП є: медикаментозні або немедикаментозні засоби для контролю синусового ритму (СР) та контроль частоти. Проте на даний момент триває дискусія, яка зі стратегій має специфічні переваги й є найбільш оптимальною, зокрема в питанні зниження ризику жорстких кінцевих точок. [69] З цією проблемою тісно пов’язане вирішення іншого, не менш важливого, питання: що робити з пацієнтами, в яких при повторній черезстравохідній ехокардіографії (ЧСЕХО) був виявлений тромб або сладж у вушку лівого передсердя (ВЛП), якщо ці хворі симптомні та через зростаючу серцеву недостатність або власні вподобання вимагають відновлення СР. [224] З іншого боку, менше половини пацієнтів після кардіоверсії (КВ) залишаються з СР протягом року. [10, 64] Це обумовлює питання пошуку надійних предикторів та ефективних засобів контролю ритму у хворих на ФП-ТП.

Необхідність пожиттєвого прийому антикоагулянтних засобів

призводить до проблеми прихильності до цих медикаментів. [15, 403] Нарешті, крім підвищеного ризику інсульту та серцевої недостатності, ФП-ТП пов'язана з порушеннями в різних сферах здоров'я, а саме емоційного стану й якості життя загалом, що має особливе значення для пацієнтів. [276] Інструменти для точного та надійного обчислення впливу ФП на якість життя (ЯЖ) хворих можуть бути корисними як у науці, так і клініці. Хоча для досягнення цієї мети у світі використовуються різні опитувальники, в Україні досі не існувало валідованої шкали для оцінки впливу ФП та її лікування на різні домени пов'язаної зі здоров'ям ЯЖ пацієнтів, включаючи симптоми та повсякденне функціонування.

Саме ці питання стали передумовами для проведення представленого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи відділу аритмій серця Державної Установи "Національний науковий центр "Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України "Дослідити перебіг фібриляції та тріпотіння передсердь в залежності від стану ренін-ангіотензинової системи та інтенсивності системного запалення" (№ державної реєстрації 0114U000025). Автор є співвиконавцем вказаної теми.

Мета дослідження.

Оцінити частоту тромбоемболічних ускладнень, серцево-судинної та загальної смертності, визначити їхні клінічні й ультразвукові предиктори, розробити засоби зниження ризику їхнього розвитку, провести валідацію інструментів вимірювання якості життя й аналіз факторів, що її обумовлюють, у пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь неклапанного походження.

Завдання дослідження:

1. Дослідити підходи до відновлення синусового ритму в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь і високим ризиком емболій.

2. Вивчити ефективність антикоагулянтної терапії щодо лізису тромбу та сладжу у вушку лівого передсердя, а також їхні предиктори у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь.

3. Оцінити можливість зворотного ремоделювання, вивчити предиктори утримання синусового ритму та розвитку постійної форми фібриляції-тріпотіння передсердь протягом спостереження.

4. Визначити особливості німих інфарктів головного мозку в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь, оцінити зв'язок фібриляції передсердь з виникненням німих інфарктів головного мозку та їхній вплив на прогноз захворювання.

5. Дослідити клінічні й ультразвукові предиктори тромбоемболічних ускладнень, серцево-судинної смерті та загальної смертності у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь.

6. Провести оцінку прихильності до антиаритмічної, антикоагулянтної й апстрим-терапії в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь, оцінити їхній вплив на зниження ризику ускладнень.

7. Валідувати інструменти вимірювання пов'язаної зі здоров'ям якості життя, оцінити її рівень, частоту тривоги та депресії, взаємозв'язок пов'язаної зі здоров'ям якості життя з ускладненнями та їхніми клінічними й ультразвуковими детермінантами у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь.

Об'єкт дослідження: фібриляція та тріпотіння передсердь неклапанного походження.

Предмет дослідження: клінічні й ультразвукові показники, прихильність до терапії, тромбоемболічні ускладнення, якість життя, тривога та депресія.

Методи дослідження: загальноклінічне обстеження, інструментальні (електрокардіографія, трансторакальна ехокардіографія, черезстравохідна ехокардіографія, ультразвукове сканування сонних артерій, артерій нижніх кінцівок, мультизрізова комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна

томографія), біохімічне дослідження крові, опитувальники якості життя, емоційного стану, математичні та статистичні методи обробки отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше на основі проспективного зрізового дослідження було доведено, що частота ознак тромбоутворення (ТУ) в пацієнтів з ТП достовірно не відрізняється від такої у хворих на ФП.

Було доведено, що CHA_2DS_2VASc і фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) <40 % мають незалежний і сильний зв'язок з ознаками ТУ. Вперше була розроблена модель для прогнозування середньої швидкості вигнання з вушка лівого передсердя (СШВЛП)≤25 см/с з використанням показників трансторакальної ехокардіографії.

Вперше було встановлено, що навіть на тлі адекватної антикоагулянтної терапії (АКТ) резидуальні тромби та/або сладж є знахідкою при повторній ЧСЕХО в 33,3 % випадків для тромбів і 59,1 % – сладжу, а КВ в пацієнтів, які прихильні до адекватно призначеної АКТ з повторно виявленими резидуальними нерухомими тромбами, здається безпечною. Були уточнені дані щодо предикторів утримання СР, зворотного ремоделювання міокарда лівого шлуночка та передсердь після КВ. На основі проведеного спостереження були доповнені уявлення щодо терапії аміодароном порівняно з іншими антиаритмічними препаратами (ААП) в пацієнтів з персистентною формою ФП, щодо застосування апстрим-терапії у хворих певних клінічних груп з метою утримання СР. Були розширені дані щодо факторів, асоційованих з переходом ФП-ТП у постійну форму. Вперше був встановлений не тільки зв'язок між ФП-ТП і НІМ, а й визначені характеристики НІМ, притаманні саме ФП-ТП, доповнені дані щодо їхніх предикторів і впливу на розвиток ішемічного інсульту (ІІ) та СС смерті в пацієнтів з ФП-ТП.

Вперше для прогнозування ішемічного інсульту у хворих на ФП-ТП з низьким-середнім ризиком була розроблена шкала ФЕМП.

Вивчена прихильність до рекомендацій з АКТ та визначено її прогностичне значення в зниженні частоти ІІ та комбінованої кінцевої точки (ККТ). Проведене спостереження дозволило уточнити уявлення щодо клінічних та ехокардіографічних предикторів розвитку ІІ та ККТ. Вперше доведено, що стратегія контролю ритму призводить до зниження СС смерті та ККТ в пацієнтів з ФП-ТП. Доведено, що наявність СР на момент завершення спостереження була незалежно пов'язана з низьким ризиком ІІ. Вперше проведена валідація специфічних для ФП-ТП опитувальників AFEQT (Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-life), AF-QoL (Quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation) та генеричного інструменту HeartQol (Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease) у пацієнтів з ФП-ТП. За результатами застосування цих інструментів були розширені уявлення щодо предикторів пов'язаної зі здоров'ям якості життя.

Практичне значення отриманих результатів.

Обґрунтовано безпечність відновлення СР в пацієнтів з виявленими при повторному черезстравохідному дослідженні ознаками ТУ при їхній прихильності до рекомендацій з АКТ та певних характеристиках тромбів: тромб має бути зменшеним у розмірі, пристінковим і нерухомим.

Розроблена модель для прогнозування низької СШВЛП≤25 см/с з використанням даних трансторакальної ехокардіографії (патент України на винахід № 109306).

Обґрунтоване застосування CHA_2DS_2VASc і ФВ ЛШ<40 % для прогнозування ознак ТУ в пацієнтів з ФП-ТП.

При прогнозуванні утримання СР після КВ у хворих на ФП-ТП рекомендоване використання показників індексу об'єму лівого передсердя (ЛП інд)≥49 мл/м^2 і $\Delta ФВ_2$-$ФВ_1$≥10 %.

Встановлено, що НІМ, які мають розмір ≥15 мм і кортикально-субкортикальну локалізацію, пов'язані з ФП-ТП.

Обґрунтоване застосування аміодарону й інгібіторів ангіотензин-

перетворюючого ферменту (ІАПФ)/блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) в пацієнтів з артеріальною гіпертензією для збільшення ймовірності довготривалого контролю СР після КВ у хворих з персистентною формою ФП-ТП.

Обґрунтоване використання шкали ФЕМП (феномен спонтанного контрастування (ФСК) 3-4+ – 1 бал, EHRAm III-IV – 1 бал, товщина міжшлуночкової перетинки (МШП) ≥1,7 см – 1 бал, ЛП інд≥49 мл/м^2 – 1 бал) для прогнозування ішемічного інсульту та ККТ у хворих на ФП-ТП.

Валідовані та запропоновані до застосування в пацієнтів з ФП-ТП специфічні опитувальники ЯЖ AFEQT та AF-QoL, генеричний інструмент HeartQol для оцінки рівня ЯЖ в клінічній практиці та наукових дослідженнях.

Впровадження результатів дослідження в практику.

Результати дослідження були впроваджені в практику роботи відділення аритмій серця, серцевої недостатності ДУ “ННЦ “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України, лабораторії електрофізіологічних, гемодинамічних та ультразвукових методів дослідження з рентген-операційною та відділення хірургії складних порушень серцевого ритму та електрокардіостимуляції з рентгенопераційною ДУ “Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова” НАМН України, відділення ультразвукової і клініко-інструментальної діагностики та мініінвазивних втручань ДУ “ННЦ “Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева” НАМН України, кардіологічного відділення Київської міської клінічної лікарні № 12, кардіологічного центра Миколаївської обласної клінічної лікарні, кардіологічного відділення Броварської центральної районної лікарні, терапевтичного стаціонару з інфарктними ліжками ДНУ “Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини” ДУС, кардіодиспансерного відділення КУ “Обласний медичний консультативно-діагностичний центр” Житомирської обласної ради; використовуються в навчальному процесі кафедри кардіології

Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є особистою працею здобувача. Автор особисто здійснив аналіз наукової літератури, виконав патентно-інформаційний пошук, обґрунтував актуальність дослідження, сформулював його мету, завдання та дизайн. Здобувач самостійно здійснив набір пацієнтів з подальшим спостереженням, обстеженням і лікуванням протягом дослідження, виконав черезстравохідну та трансторакальну ехокардіографії, дуплексне сканування периферійних артерій. Здобувач особисто відповідав за заповнення й інтерпретацію анкетних даних, створював базу даних і здійснював її аналіз, статистичну обробку, узагальнення результатів, формулювання висновків і оформлення дисертації. Автор не запозичив ідеї та розробки співавторів публікацій.

Матеріали, положення та висновки кандидатської дисертації здобувача не використовувалися при написанні докторської дисертації.

Апробація матеріалів дисертації.

Матеріали дисертаційної роботи були представлені на: Європейському конгресі кардіологів (м. Мюнхен, Німеччина, 25-29 серпня 2012 р.); III науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України “Інтервенційні та медикаментозні підходи до ведення хворих з порушеннями ритму серця” (м. Київ, 15-17 травня 2013 р.); XIV Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 18-20 вересня 2013 р.); Міжнародному конгресі спільно з семінаром Євразійської аритмологічної асоціації “Организационные аспекты профилактики внезапной сердечной смерти” (м. Москва, Російська Федерація, 22 листопада 2013 р.); Конгресі “Кардиостим-2014” (м. Санкт-Петербург, 27 лютого – 1 березня 2014 р.); Науковій підсумковій сесії ДУ “ННЦ “Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска”, присвяченій пам’яті академіка М.Д. Стражеска “Актуальні питання сучасної кардіології” (м. Київ, 5-6 березня 2014 р.); IV науково-практичній

конференції Асоціації аритмологів України (м. Київ, 19-20 травня 2014 р.); Європейському конгресі кардіологів (м. Барселона, 30 серпня – 3 вересня 2014 р.); XV Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 23-25 вересня 2014 р.); V науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України (м. Київ, 19-20 травня 2015 р.); XVI Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 23-25 вересня 2015 р.); VI науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України (м. Київ, 19-20 травня 2016 р.); Європейському конгресі кардіологів (м. Рим, Італія, 27-31 серпня 2016 р.); XVII Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 21-23 вересня 2016 р.); VII науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України (м. Київ, 18-19 травня 2017 р.); XVIII Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 20-22 вересня 2017 р.); VIII науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України (м. Київ, 17-18 травня 2018 р.).

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковані 36 наукових праць: з них 29 статей (у тому числі 27 статей в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз), зокрема 25 – у наукових виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, 2 – у закордонних наукових виданнях, 2 – у інших спеціалізованих наукових виданнях України; 6 тез наукових доповідей (3 англомовних). Отримано 1 деклараційний патент України.

РОЗДІЛ 1
ФІБРИЛЯЦІЯ-ТРІПОТІННЯ ПЕРЕДСЕРДЬ: ПОШИРЕНІСТЬ, ЗАХВОРЮВАНІСТЬ, КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УСКЛАДНЕНЬ, СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ ТА СПОСОБИ ЙОГО ПОПЕРЕДЖЕННЯ, ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ЯК КІНЦЕВА ТОЧКА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Фібриляція передсердь, епідеміологія, захворюваність і смертність

ФП – поширене захворювання, що асоціюється зі значними захворюваністю та смертністю. У 2010 р. була оцінена глобальна кількість чоловіків і жінок з ФП, що дорівнювала 20,9 і 12,6 млн відповідно з вищими частотою виникнення та розповсюдженням у розвинутих країнах. [135] Сучасні дослідження, проведені в стаціонарних і амбулаторних закладах країн Європи, продемонстрували частоту розповсюдженості близько 3 % у дорослих віком ≥20 років, проте, вірогідно, справжня поширеність є недооціненою. [41,93,125,190]

Існують різноманітні фактори ризику та супутні захворювання, пов’язані з розвитком ФП. Найважливішими серед них є вік, гіпертензія та ХСН. [121,123,280,408] До інших факторів ризику відносяться клапанна патологія, історія ІМ, дисфункція щитоподібної залози, ожиріння з ІМТ≥31 кг/м^2, цукровий діабет, хронічне обструктивне захворювання легень з форсованим об’ємом видиху <80 %, хронічне захворювання нирок, паління, вживання ≥7 доз алкоголю на тиждень, інтенсивні фізичні навантаження ≥5-7 днів на тиждень. [62,67,82,83,107,118,171,221,333,413]

Виникнення ФП незалежно асоціюється з двократним ризиком загальної смертності в жінок і 1,5-кратним – чоловіків. [71] Більшість смертей є серцево-судинними. Летальність від інсульту може бути значно знижена при застосуванні оральних антикоагулянтів, тоді як смерть від ХСН

та раптова є частим явищем навіть у пацієнтів, які лікуються адекватно. [18,40,57,233,235,346]

Сучасні дослідження демонструють, що 20-30 % осіб з ІІ мають історію ФП або вона діагностується під час його виникнення, “німа” або пароксизмальна ФП може надалі визначатися при тривалому моніторуванні ЕКГ в пацієнтів з інсультом і СР. [225] За даними окремих досліджень, ФП асоціюється з ураженням білої речовини головного мозку та когнітивними порушеннями, зниженим рівнем ЯЖ та порушеннями емоційної регуляції. [84,360,379] Слід додати, що від 20 до 40 % пацієнтів з ФП госпіталізуються щорічно, що є вагомим внеском у порушення нормального способу життя та збільшення витрат системи охорони здоров’я. [344]

1.2. Серцева недостатність і фібриляція передсердь

ХСН і ФП стають все більш поширеними та чинять значний вплив на хворих, забезпечення та витрати системи охорони здоров’я. [62,104,398]

Обидва стани пов’язані однаковими факторами ризику, включаючи гіпертензію, патологію клапанів та ішемію. [232] ХСН може бути причиною ФП (структурні зміни та фіброз передсердь), а також наслідком аритмії через втрату передсердної систоли, діастолічну дисфункцію та кардіоміопатію, що обумовлена тахікардією. [20,125,132,146,308]

Відновлення шлуночкової функції після поновлення СР, можливо, залежить від частоти епізодів і тривалості аритмії. Експериментальні моделі та деякі клінічні дослідження продемонстрували найбільше відновлення ФВ ЛШ через місяць після поновлення ритму з наступним більш поступовим відновленням, що досягає повної нормалізації в деяких випадках приблизно протягом одного року. [219]

ХСН і ФП можуть значно погіршити перебіг одна одної через такі механізми, як частото-залежне погіршення функції ЛШ, структурне ремоделювання серця, активація нейрогормональних механізмів. Пацієнти з

супутніми ХСН та ФП мають гірший прогноз. В одному з досліджень учасників Framingham Heart Study переважання ФП асоціювалося з виникненням ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, а перевага ХСН – ФП. Наявність ФП і ХСН обіцяла вищий ризик порівняно з відсутністю. [327] В одному метааналізі супутні ХСН і ФП збільшували ризик смерті на 40 % (95 % ДІ 32-48 %). [260] У метааналізі 13 досліджень протягом двох років загальна смертність була достовірно вищою в пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ з абсолютною частотою летальності 24 % проти 18 % у випадку з ФП і ХСН зі збереженою ФВ ЛШ. [231]

У хворих на ФП з Framingham study відносний ризик смертності від ХСН складав 3,1 для жінок (95 % ДІ 2,2-4,2), 2,7 – чоловіків (95 % ДІ 1,9-3,7). [384]

У 28 % пацієнтів з персистентною формою ФП-ТП і серцевою недостатністю виявлялися тромби в порожнині ВЛП, а в 77 % випадків спостерігався повторний епізод протягом 90 діб після КВ. [317]

Основними задачами терапії хворих на ХСН і ФП є корекція факторів, що лежать в основі, профілактика інсульту та системних емболій, оптимізація ведення ХСН (корекція статусу рідини та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи), корекція симптомів, а саме контроль частоти та ритму. [232]

1.3. Кардіоемболічні ураження головного мозку, їхні особливості, фібриляція передсердь і роль ехокардіографії в оцінці джерела емболії

Відомо, що 87 % усіх інсультів є ішемічними, 13 % – геморагічними. Використовуючи критерії Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, можна розділити ІІ на наступні підгрупи:

1. тромбоз або емболія, що асоціюється з атеросклерозом великої судини;
2. емболія серцевого походження (кардіоемболічний інсульт);

3. оклюзія невеликих судин (лакунарний інсульт);
4. інші визначені причини;
5. невизначена (криптогенний) причина (причина не ідентифікована, більше, ніж одна причина, неповне обстеження).

Емболізм з порожнин серця відповідальний за 15-40 % усіх ІІ. [348]

Оцінка серцевого джерела емболії потребує швидких діагностичних зусиль, що мають включати анамнез, комплексне фізичне обстеження, дослідження крові, візуалізацію серця й органів, уражених емболом. Ехокардіографія повинна бути першою формою візуалізації серця та за необхідності доповнена рентгенографією грудної порожнини, мультизрізовою комп'ютерною томографією (МЗКТ), магнітно-резонансною томографією (МРТ). МЗКТ або МРТ, як і ангіографія можуть бути незамінними під час оцінки органів і тканин, уражених серцевим джерелом емболії.

Ехокардіографія відіграє важливу роль не тільки у встановленні діагнозу, але й у лікуванні та попередженні серцевого джерела емболії.

Тромб, локалізований у ЛП або більш точно у ВЛП, є найчастішим джерелом кардіоемболічних подій і зазвичай асоціюється з ФП-ТП. ЧСЕХО є методом вибору для оцінки анатомії та функції ВЛП. ВЛП може бути унілобулярним або мультилобулярним. Для більш детальної категоризації виділяють чотири морфологічних типи ВЛП: "кактус", "куряче крильце", "вітропокажчик" і "цвітна капуста". Пацієнти з морфологічним типом куряче крильце мають найнижчий ризик тромбоемболічних подій порівняно з іншими морфологіями. [140]

1.3.1. Патогенез передсердного тромбогенезу та тромбоемболізму. За наявними оцінками, приблизно 75 % пацієнтів з кардіоемболічними епізодами мають емболи, що виникають з ВЛП, отже, передбачається, що вони викликані ФП. Утворення тромбу виникає вздовж континууму, що починається з формування феномена спонтанного контрастування (агрегація еритроцитів, що відповідає стазу крові), прогресує в сладж (дуже щільний

ФСК) і закінчується формуванням тромбу. [256] Персистенція ФСК в ЛП на ЧСЕХО асоціюється з пізнішим формуванням тромбу та системними емболіями. Сладж має ехокардіографічний вигляд, що більш в'язкий, ніж ФСК, але менш щільний, ніж тромб. [191] Анатомія ВЛП разом з набутим розширенням і розтягненням ЛП або його вушка при клапанних і неклапанних захворюваннях серця створюють умови для стазу крові. У пацієнтів з ФП і тромбоемболіями виявляють наступні мікроскопічні зміни ендотелію: набряк, фібринозна трансформація й оголення ендотелію. [264] Хворі на ФП мають ненормальну кількість колагену та продуктів деградації, так само, як і концентрації матриксних металопротеїназ. [365] Додаткові знання патогенезу тромбоутворення та тромбоемболій були отримані з досліджень ЧСЕХО, що вивчали ефект КВ ФП у СР. [5,153,257]

Феномен "оглушення" ВЛП був продемонстрований при ЧСЕХО як зростання інтенсивності ФСК та зниження швидкості доплерівського потоку у ВЛП відразу після КВ ФП у СР. [184]

Подальші свідчення ролі "оглушення" після КВ прийшли від серій пацієнтів з інсультом, незважаючи на відсутність тромбу на ЧСЕХО перед КВ. [94]

Додатково до анатомічних і гемодинамічних, зміни у білках каскаду коагуляції та тромбоцитах також можуть відігравати важливу роль. Збільшення обігу фібрину та фрагментів протромбіну 1 і 2 асоціюються з ФП у пацієнтів з інсультом, а рівні Д-димеру, фактора Віллебрандта – з ознаками тромбоутворення. [63,199,278,319,364] Хоча багато досліджень вказують на зв'язок між тромбогенезом при ФП і тромбоцитами, точний механізм причетності та зв'язок між функцією тромбоцитів і станом гіперкоагуляції досі не визначені. [122]

1.3.2. Предиктори тромбоутворення й інсульту за даними черезстравохідної та трансторакальної ехокардіографій. Результати дослідження C.B. Clark і співавт. [124] не виявили достовірного зв'язку між СШВЛП та CHA_2DS_2VASc. Проте в іншій роботі був продемонстрований

взаємозв'язок між знахідками у ВЛП та CHA_2DS_2VASc, адже пацієнти, які були класифіковані в групу низького ризику за CHA_2DS_2VASc, практично не мали факторів ризику при ЧСЕХО. [395] В іншому дослідженні виявлення тромбів у ВЛП збільшувалося у міру зростання суми балів за шкалою $CHADS_2$: 0 – 0 %, 1 – 2 %, 2 – 5 %, 3 – 9 %, 4-6 – 11 % ($p<0,01$). [305] У вивченні 430 пацієнтів при мультиваріантному аналізі незалежними предикторами виявлення тромбу у ВЛП були об'єм ЛП (ВШ 1,02 (95 % ДІ 1,01-1,03); p=0,001) і сума балів за CHA_2DS_2VASc (ВШ 2,4 (95 % ДІ 1,4-4,2); p=0,001). [414] З іншого боку, субаналіз ACUTE study зазначив, що при використанні шкали $CHADS_2$ в 14 хворих (10 %) із сумою балів 0 були встановлені тромби у ВЛП, тому дана шкала є недостатньо надійною для оцінки ризику тромбів у ЛП перед КВ. [406] В іншому дослідженні було продемонстровано, що показники Em, E/Em, індекс об'єму ЛП були незалежними від $CHADS_2$ предикторами виявлення тромбів. [144] У невеликому вивченні функції ВЛП у хворих з мітральним стенозом було показано, що пізня систолічна швидкість тканинного доплера на мітральному клапані мала сильний негативний зв'язок з ФСК та незалежно асоціювалася з тромбоемболічними подіями в анамнезі в рамках мультиваріантного аналізу. [116] Отже, питання зв'язку CHA_2DS_2VASc з ознаками тромбоутворення є невирішеним. [47]

На сьогодні існують чимало спроб стратифікації ризику для пацієнтів з ФП. Оскільки ЧСЕХО є рутинним методом, що застосовується для виключення тромбів перед КВ, важливим питанням є оцінка значущості даного методу в прогнозуванні інсульту при ФП-ТП.

У Stroke Prevention in Atrial Fibrilation trial (SPAF III) серед показників ЧСЕХО, що незалежно асоціювалися з інсультом, були тромб у ВЛП, виражений ФСК у ВЛП, СШВЛП<20 см/с та комплексні атероми в аорті. [407] Проте дані щодо надійності та доцільності застосування результатів ЧСЕХО є конфліктними. [355] В одному з останніх ретроспективних досліджень сладж виявлявся в 47 (14 %) випадках і був незалежно пов'язаний

з тромбоемболічними ускладненнями та загальною смертністю. [256] У ще одній роботі виражений ФСК був незалежним предиктором інсульту протягом 2 років спостереження. [409] Оскільки значущість ознак тромбоутворення все ж таки доведена в частині клінічних досліджень, виявлення факторів, що асоціюються з цими показниками, також є актуальним. В одному з вивчень ЧСЕХО було продемонстровано, що пацієнти з АГ мають нижчу швидкість вигнання з ВЛП, більші розміри ЛП. [91] В іншому дослідженні хворі з 2 стадією ГХ також достовірно відрізнялися зниженою швидкістю вигнання з ВЛП, наявністю ФСК та тромбу у ВЛП. [356] Серцева недостатність також є важливим фактором, що впливає на функцію ВЛП, насамперед за рахунок тривалого підвищення тиску наповнення ЛП та ВЛП, що було доведено в багатьох працях. Поліпшення систолічної функції ЛШ та зменшення симптомів ХСН пов’язані з достовірним збільшенням швидкості вигнання з ВЛП та зниженням ФСК, що було продемонстровано в дослідженні з серцевою ресинхронізуючою терапією. [380] В одній з праць з 10-річним спостереженням пацієнти групи діабету мали більш виражену дилатацію ЛП та ВЛП, вищу частоту тромбів у ВЛП. [228] Вплив віку на зниження скоротливості ВЛП найімовірніше обумовлений порушенням релаксації ЛШ, що продемонстровано в одному з досліджень. [354] В іншому було показано, що персистентна форма ФП, жіноча стать, структурні порушення серцевого м’яза та дилатація ЛП були достовірно взаємопов’язані з виявленням тромбу у ВЛП. [111]

Крім ознак тромбоутворення у ВЛП, певну роль у виникненні інсульту може мати виявлення тромбів у лівому шлуночку. Дослідження показали, що пацієнти з мобільними та/або виступаючими в порожнину ЛШ тромбами мають вищу частоту емболізації. [328] Тромби в аневризмі ЛШ мають найменший ризик емболізації через відсутність скоротливості ЛШ в аневризмі. [141,194,210]

Заслуговують на увагу й ознаки тромбоутворення в правих відділах серця. Виявлення тромбів у вушку правого передсердя статистично

відрізняється від їх встановлення у ВЛП та дорівнює від 0,4 % до 2,6 % за даними низки досліджень. [131,227,258,261] Клінічна значущість виявлення тромбів у вушку правого передсердя також сумнівна. Наприклад, у дослідженні A. Cresti та співавт. [131] у жодного з пацієнтів з тромбом у вушку правого передсердя не трапилися легеневі або парадоксальні системні емболії. У літературі спостерігається обмаль інформації щодо виникнення тромбоемболій легеневої артерії після КВ, але можливість фатальної тромбоемболії цієї артерії була описана в окремих клінічних випадках з неадекватною АКТ. [170] За даними літератури також дуже рідко підозрюється парадоксальна емболізація з вушка правого передсердя через міжпередсердну перетинку. [86] Насправді, даних щодо реальної частоти виникнення тромбоемболії легеневої артерії після КВ не існує.

1.4. Кардіоверсія та тромбоемболічні події в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь

У часи, коли переваги застосування антикоагулянтів перед КВ ще треба було доводити, було показано, що 5,6 % інсультів протягом тижня після відновлення СР у хворих без попередньої АКТ дорівнюють їх щорічному виникненню для осіб з неклапанною ФП. [226]

Кілька досліджень були присвячені ранній (<48 годин від початку пароксизму) КВ у хворих на ФП. В одному з них тромбоемболічні події виникли протягом 30 діб у 0,7 % пацієнтів, всі вони відмічалися невдовзі після КВ. [66] В іншому дослідженні церебральні події відбулися в 0,22 % випадків, причому інсульт трапився через припинення АКТ невдовзі після КВ. Автори дійшли висновку, що при тривалості епізоду ФП <48 годин ризик тромбоемболічних ускладнень протягом 30 днів після КВ був майже в 5 разів вищим у тих хворих, які не отримували антикоагулянтів. [173]

Кілька досліджень були присвячені КВ, керованій ЧСЕХО, в пацієнтів з ФП. У жодного хворого з ФСК після КВ не виникало тромбоемболічних

ускладнень. [13,261] У дослідженні без або з субтерапевтичним рівнем АКТ також був продемонстрований низький ризик тромбоемболій після керованої ЧСЕХО КВ. [259] Водночас не всі роботи розглядають керовану ЧСЕХО КВ як безпечну у хворих з виявленим ФСК. [161,259,318] З іншого боку, M.F. Stoddard і співавт. [347] продемонстрували, що пацієнти, які отримували АКТ за традиційною схемою підготовки, мали частішу поширеність тромбів у ЛП порівняно з особами групи керованої ЧСЕХО КВ. ACUTE trial – це рандомізоване дослідження, в якому КВ, керовану ЧСЕХО, порівнювали з традиційним підходом. В обох групах (незалежно від виявлення ФСК в групі ЧСЕХО) не було достовірної різниці емболічних подій. Водночас геморагічних ускладнень у групі ЧСЕХО було менше. [227]

Суперечливою позицією є необхідність проведення АКТ перед КВ у хворих на ТП, можливо, це пов’язано з недостатністю фактичного матеріалу в даному розділі. [30,52,224] Проте в одному дослідженні тромби в передсердях були виявлені в 5,4 % пацієнтів з ТП. [70] В іншій роботі тромби в ЛП спостерігалися в 5,3 % хворих на ТП. [293] У ще одному дослідженні ТП частота виявлення тромбів у ВЛП склала 6 %. [131] Лише в одній роботі тромби відмічалися в 2,4 % пацієнтів з ТП. Цікаво, що протягом 1 місяця після КВ у 2 з 93 осіб (2,1 %) трапилися тромбоемболічні події. [130] На противагу цьому, в іншому вивченні 24 пацієнтів з ТП поширеність передсердних тромбів склала 21 %. [90]

1.5. Комп’ютерна та магнітно-резонансна томографії при кардіоемболічних ураженнях головного мозку

Візуалізація за допомогою комп’ютерної томографії або МРТ є невід’ємною частиною диференційного діагнозу між ішемічним та геморагічним видами інсульту.

Нейровізуалізаційні знахідки, що йдуть на користь діагнозу кардіоемболічного інсульту, включають в себе наступні характеристики.

Одночасні або послідовні інсульти в різних артеріальних територіях. Через великі розміри серцеві емболи потрапляють у потік сонної та середньої мозкової артерій і призводять до великих (≥15-20 мм) поверхневих (кортикально-субкортикальних), великих (≥2 см) стріатокапсулярних інфарктів. На комп'ютерній томографії можуть виявлятися інфаркти, що поєднують ураження передньої та задньої циркуляцій, або білатеральні, або мільтирівневі задні інфаркти, що дозволяють припустити кардіоемболію. МРТ-дослідження може збільшити підозру кардіоемболій шляхом демонстрації уражень, що невидимі при МЗКТ. [79,223]

Наявність потенційного джерела емболії за відсутності гемодинамічно значущого атеросклерозу сонних і хребтових артерій залишається опорою для клінічного діагнозу кардіоемболічного інфаркту головного мозку. [78] У випадку співіснування відповідного захворювання серця та сонних артерій визначення етіології ішемічного інсульту стає важчим. Проте орієнтація на кардіоемболічну причину є правомірною навіть у хворих з уже відомим атеросклерозом сонних артерій і захворюваннями невеликих судин головного мозку, оскільки часто в одного й того ж пацієнта можуть виявлятися конкуруючі причини інсульту. [297]

1.6. Німі інфаркти головного мозку та їхній зв'язок з фібриляцією передсердь

Згідно з оновленими рекомендаціями визначення інсульту, під НІМ розуміється візуалізація або нейропатологічні докази інфаркту центральної нервової системи без анамнезу гострої неврологічної дисфункції, що б відносилася до ділянки ураження. [157,322]

НІМ є частиною захворювання невеликих судин, до складу якого входять гіперінтенсивність білої речовини та мікрогеморагії. [220] Проте досі не існує остаточного висновку щодо частоти, факторів ризику та клінічної значущості НІМ в пацієнтів з ФП-ТП. [46,112]

Спочатку дані ураження відносили до німих, оскільки вони не супроводжувалися класичними синдромами, характерними для інсульту. Проте згодом виявилося, що, наприклад, пацієнти з НІМ можуть мати когнітивні порушення, порушення ходи або інші прояви функціонального дефіциту. За відсутності синдрому гострого інсульту таких хворих можна розглядати з погляду наявності підгострих або хронічних симптомів і/або ознак інсульту. [117,325]

Незалежно від клінічних проявів НІМ мають свої анатомічні та морфологічні особливості. В одному дослідженні лакунарних уражень головного мозку було продемонстровано, що безсимптомність інфарктів головного мозку була насамперед обумовлена їхньою локалізацією. [156] Безсимптомність лакунарних уражень також може зумовлюватися хронічним ішемічним прекондиціонуванням і тривалою толерантністю до ішемії. Іншим механізмом безсимптомності внаслідок хронічної ішемії може бути повільне, протягом декількох днів і навіть місяців, формування НІМ у міру прогресування ішемії, подібно до формування лейкоареозу. [105,290]

Незважаючи на відсутність гострої симптоматики, при довгостроковому спостереженні НІМ корелюють з неврологічним і когнітивним дефіцитами та психіатричною патологією у хворих похилого віку. [137,152,166,214,234,252,322,340] В обсерваційних дослідженнях був продемонстрований гірший прогноз депресії в пацієнтів з НІМ порівняно з особами без них. [402]

У популяційних дослідженнях НІМ збільшували ризик клінічного інсульту в 2-4 рази. [87,88]

Отже, “німа” ішемія головного мозку на сьогодні розпізнається як частина спектра цереброваскулярної патології, що також включає транзиторну ішемічну атаку й інсульт. [220]

Залежно від визначення поняття, поширеність НІМ в різних дослідженнях змінюється. У Framingham Offspring study вона дорівнювала 10,7 %. [136] У дослідженнях Routine Health Care поширеність НІМ

становила від 5 % до 62 %. Даних щодо виникнення було обмаль. Частота складала від 1,9 % до 3,7 % на рік, причому вік був найважливішим фактором ризику. [152] Наприклад, у вже згаданому Rotterdam Scan Study пацієнти віком >60 років мали частоту виникнення НІМ 8 % на рік. [373] Насамкінець можна додати, що НІМ зустрічаються приблизно в десять разів частіше за інсульт. [402]

Виявлення НІМ потребує диференціації з ділянками гіперінтенсивності білої речовини та лейкоареозу, які часто виявляються при комп'ютерній томографії та МРТ-дослідженнях і розділяють однакові з НІМ фактори судинного ризику. [88,301,302,370] На відміну від лакунарних НІМ, перивентрикулярна гіперінтенсивність речовини головного мозку, що виникає від 3 до 13 мм від поверхні шлуночків, частіше за все обумовлена гемодинамічними порушеннями – фокальною або системною гіпоперфузією. [222,266]

Хоча лейкоареоз не пов'язаний з ішемічними змінами, проте, як і НІМ, не може трактуватися як проста знахідка. [155,329,384] У дослідженні CHS найсильнішим незалежним чинником ризику виявився ступінь вираженості перивентрикулярного лейкоареозу. [254] Збільшення об'єму лейкоареозу незалежно асоціювалося з ризиком інсульту в дослідженні E.M. Arsava та співавт. [81]

Огляд діагностичних критеріїв НІМ дозволяє виділити наступні критерії для їх виявлення. По-перше, це розмір вогнища з межею ≥3 мм, оскільки вогнища менше 3 мм важко диференціювати від розширених просторів Вірхова-Робіна чи неспецифічних змін білої речовини головного мозку. По-друге, це наявність гіперінтенсивного обідка навколо гіпоінтенсивного ураження на зображеннях fluid-attenuated inverse recovery sequence (FLAIR). [213,410] Подальше покращення в методах візуалізації дало можливість для субкласифікації НІМ. Наприклад, деякі автори виділяють термін "німа подія головного мозку", що характеризується як нове гостре гіперінтенсивне diffusion-weighted imaging (DWI) ураження зі

зниженим apparent diffusion coefficient. [139] Останні дослідження відмовляються від позитивності FLAIR через затримку у виявленні та зниження чутливості для раннього діагнозу НІМ. [394] Більшість НІМ локалізовані субкортикально. [337] Лише 10 % інфарктів спостерігаються в корі. [316] Локалізація вогнища може хоча б частково пояснити симптомність або безсимптомність уражень, оскільки ураження у внутрішній капсулі асоціюються з вищою вірогідністю симптомів порівняно з такими в інших ділянках головного мозку. Розміри лакун у дослідженнях не були пов’язані з симптомами, натомість кількість НІМ асоціювалася з ризиком клінічного інсульту. [369]

З клінічного погляду, при виявленні інфаркту головного мозку важлива диференціація механізму його виникнення. Кортикальні та субкортикальні клиноподібні інфаркти вказують на тромбоемболічний механізм. [96] Водночас глибокі невеликі інфаркти в білій речовині – на захворювання невеликих артерій, інфаркти зони зовнішнього вододілу – на гіпоперфузію через емболії проксимальної частини великої артерії. [97] На відміну від емболічних, інфаркти, пов’язані з захворюванням глибоких невеликих артерій, зазвичай виникають у субкортикальної білій речовині.

Чи можна вважати НІМ інсультом? Це складне питання, існують кілька причин для включення НІМ до більш широкого визначення інсульту. Подібно до рекомендацій “Третього Універсального Визначення Інфаркту міокарда”, експертний документ використовує термін “попередній інфаркт міокарда”, а не німий інфаркт міокарда, уникаючи будь-яких питань щодо клінічного значення знахідки. [388] Використовуючи ту ж логіку, “попередній інфаркт головного мозку” може визначатися як “отриманий шляхом візуалізації доказ інфаркту головного мозку за відсутності неішемічної причини”. Попередній інфаркт головного мозку може підтверджуватися в разі візуалізації інфаркту головного мозку незалежно від наявності симптомів. Зрозуміло, що використання терміну “попередній” у цьому контексті відноситься до давньої або випадково виявленої події. Проте

термін німий інфаркт вже міцно закріпився в лексиці інсульту.

Оцінка ступеня шкоди, що завдається серцево-судинними хворобами з урахуванням попередніх інфарктів, узгоджується зі зростаючим розумінням їхнього клінічного значення. Факт, що ці ушкодження асоціюються з несприятливим прогнозом когнітивних і неврологічних функцій, дає раціональну підставу для їх об'єднання разом з явним інсультом як одного важливого параметра вимірювання здоров'я населення. Включення попередніх інсультів буде підкреслювати важливість проведення такої ж агресивної вторинної профілактики, як і при симптомних.

Проте необхідні подальші дослідження для доказу того, що лікування хворих з НІМ буде призводити до зниження частоти симптомних інсультів. Наприклад, сучасні рекомендації з профілактики інсульту при ФП рекомендують розглядати, чи був у пацієнта інсульт, при прийнятті рішення щодо оптимальної терапії. [182] Зазвичай вважається, що при сумі балів за шкалою $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ пацієнт повинен отримувати АКТ. [168] Проте незрозуміло, чи повинна візуалізація НІМ розглядатися як показання до призначення антикоагулянтів.

Проте існує й інша думка – не включати виявлені НІМ до визначення інсульту. Використання методів візуалізації для підтвердження або виключення наявності інфаркту залежить від технології, її специфічності та чутливості. Більш чутливі МРТ-технології дозволяють виявляти все менші інфаркти, що статистично призводить до постійного зростання втрат від захворювання. Наприклад, включення клінічно німих пошкоджень до рубрики інсульту може стати проблематичним, зокрема в оцінці інвазивних методів лікування, що призводять до вогнищ пошкодження без клінічних наслідків. [322] Дослідження після виконання каротидної ендартеріектомії виявили МРТ-ознаки німих інфарктів у 25 % хворих у діапазоні від 0-50 %. [375] Інтерпретація таких знахідок в якості інсультів може надмірно збільшити оцінку ризику даних процедур, проте в клінічному плані користі від цього не буде.

Насамкінець інфаркти центральної нервової системи можуть маніфестувати на осі від повної відсутності симптомів до клінічної активності різних ступенів важкості, що залежить від методу спостереження. Вищенаведене сучасне визначення НІМ наголошує на охопленні інфарктів, виявлених випадково, при аутопсії або ж у разі, коли візуалізація була виконана з причин, не пов'язаних з ішемією мозку. [322]

Дані щодо факторів ризику були отримані з епідеміологічних досліджень. Факторами ризику, міцно пов'язаними з НІМ, є вік, гіпертензія, метаболічний синдром, атеросклероз сонних артерій, хронічне захворювання нирок. [8,136,152,220,361]

Значення інших демографічних характеристик як факторів ризику НІМ досі є предметом наукових досліджень. Вплив статі на виявлення НІМ залишається невизначеним. [152,167,376] Обмежена кількість досліджень демонстрували достовірний зв'язок між палінням, НІМ і відповідно вищою частотою атеросклерозу сонних артерій. [206,374] Абдомінальне ожиріння теж розглядається в якості фактора ризику НІМ. [294] Дослідження, що аналізують дані ІМТ, демонструють суперечливі результати. В єдиній роботі, що включала пацієнтів з метаболічним синдромом, ІМТ≥25 кг/м^2 асоціювався з вищим ризиком НІМ. [98] Іншим дослідженням не вдалося повторити цей результат. [75]

Дані щодо ФП і НІМ є конфліктними та потребують подальшого вивчення. ФП була незалежним предиктором НІМ у великому дослідженні аутопсій в Японії. [337] Протягом останніх десятиріч кілька робіт вивчали зв'язок між ФП і виявленням НІМ за допомогою МЗКТ або МРТ. [149,216,298,338] У групах без історії інсульту та ТІА поширеність НІМ була нижчою порівняно з дослідженнями, до яких включалися такі пацієнти. Здається, що тривалість ФП не має клінічного значення, та поширеність НІМ у хворих з пароксизмальною чи персистентними формами достовірно не відрізнялася. [298] P. Petersen і співавт. [298] не вдалося продемонструвати вищу поширеність НІМ в пацієнтів з ФП порівняно з особами без неї. В

іншому дослідженні поширеність гіперінтенсивності білої речовини головного мозку склала 73 % для пацієнтів з ФП, 48 % – без неї. [307] В одній з робіт у 14,7 % хворих на ФП за допомогою МЗКТ спостерігалися німі ураження головного мозку, причому в 7,75 % з них виявлялися великі ураження >20 мм. Хоча НІМ не були предикторами симптомного інсульту за результатами трирічного періоду спостереження, слід підкреслити, що половина пацієнтів у дослідженні приймали варфарин. [149]

За даними Framingham study, ФП була незалежним предиктором виявлення НІМ (ВШ 2,16 (95 % ДІ 1,07-4,40)). У результаті автори дійшли висновку, що ті ж фактори ризику, які асоціюються з загрозою інсульту, пов’язані з ризиком НІМ, а їх раннє встановлення та лікування є важливою частиною стратегії профілактики інсульту. [136]

Останніми роками кілька МРТ-досліджень вивчали взаємозв’язок між НІМ та ФП: The Offspring Framingham показало підвищений ризик виявлення НІМ в пацієнтів з ФП (ВР 2,16). [136]

Залежно від методів сканування, застосованих послідовностей і роздільної здатності зображення частота НІМ у хворих на ФП знаходиться в діапазоні від 12,3 % до 92 % порівняно з 17-69 % для пацієнтів без неї. [120,169,213,229,275,343]

Отже, поширеність НІМ у хворих на ФП є вищою, ніж у контрольних осіб, хоча у різних дослідженнях вона змінюється. Це пов’язано з залежністю даної змінної від визначення поняття послідовностями, чутливості діагностичного інструменту та коморбідності досліджуваної групи.

У своєму дослідженні A. Kobayashi та співавт. [229] продемонстрували, що в пацієнтів з ФП НІМ в коркових/підкоркових структурах виявлялися достовірно частіше та були пов’язані з сумою балів за шкалою $CHADS_2$. За результатами SPAF III предикторами інсульту при ЧСЕХО є виражений ФСК, тромб у ВЛП, знижена швидкість вигнання з ВЛП, а також комплексні атероми в аорті. [407] Проте значення даних механізмів у виникненні НІМ вивчено недостатньо. Лише в одному дослідженні було продемонстровано

вищу поширеність НІМ в пацієнтів з патологічними знахідками у ВЛП, що включали в себе ФСК, тромб у ВЛП та швидкість вигнання з ВЛП <20 см/с. У цій роботі НІМ виявлялися в 30 % випадків, у 16 % це були ураження ≥15 мм. [351] Основними патологічними знахідками були ФСК та знижена швидкість вигнання з ВЛП. Автори припустили, що ФСК-залежна, опосередкована фібриногеном, агрегація еритроцитів з наступною мікроемболізацією можуть бути механізмами НІМ. [310]

АКТ призводить до значного зниження частоти симптомного інсульту або ТІА в пацієнтів з ФП. Вплив на попередження НІМ на сьогодні залишається не з'ясованим. Нині існують слабкі докази того, що АКТ може впливати на втрату об'єму речовини головного мозку та когнітивної функції у хворих на ФП. [85,159,265]. До того ж не визначено, чи є діагностований НІМ в пацієнта з ФП автоматично причиною для збільшення суми балів CHA_2DS_2VASc і диктує необхідність призначення антикоагулянтів.

Отже, можна зробити висновок, що за даними досліджень, ФП асоціюється з вищими частотою НІМ та ризиком інсульту. [193,230] Можливою причиною є синергетичний ефект мікротромбів і гемодинамічних порушень. Доцільність профілактики антикоагулянтами для зниження виникнення нових НІМ невідома через нестачу даних. [213]

1.7. Предиктори контролю синусового ритму в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь

Існують сильні докази того, що ренін-ангіотензин-альдостеронова система має вплив на перебіг ФП. У великому загальнонаціональному дослідженні Данії, в якому вивчався вплив антигіпертензивної терапії на виникнення першого епізоду ФП, було продемонстроване зниження вперше діагностованої ФП при лікуванні ІАПФ або БРА порівняно з терапією β-блокаторами та діуретиками. [263] У метааналізі 3972 пацієнтів було показано, що додавання інгібіторів ренін-ангіотензинової системи у хворих з

персистуючою формою ФП після КВ або до традиційної терапії при пароксизмальній формі достовірно зменшувало частоту повторних епізодів ФП. [244] З іншого боку, лікування БРА пацієнтів з пароксизмальною формою ФП без структурних захворювань серця у дослідженні ANTIPAF не зменшило навантаження ФП. [178]

Одним з предикторів утримання СР вважається ступінь дилатації ЛП. [237,308] Проте дослідження були зосереджені лише на лінійних, а не об'ємних показниках. Лише в одному з вивчень предикторів виникнення ФП після абляції з приводу ТП ЛП інд>42,6 мл/м^2 був незалежним предиктором у межах мультиваріантної моделі. [243]

В AFFIRM тривалість хвилі Р у другому відведенні ≥135 мс була предиктором ФП протягом 2 місяців після КВ, в іншому дослідженні електромеханічний час передсердя був єдиним предиктором утримання СР в мультиваріантній моделі. [295,308]

В одній з праць середня швидкість вигнання з ВЛП також була незалежним предиктором утримання СР протягом 1 року з критичним значенням >40 см/с. [74] В іншому дослідженні застосування антиаритмічних засобів і середня швидкість вигнання з ВЛП >39 см/с були єдиними незалежними предикторами утримання СР протягом 1 року. [289]

Гіпертрофія ЛШ є прогностичним фактором виникнення нової ФП в пацієнтів з гіпертензією. Зокрема, в клінічних дослідженнях була доведена ефективність ІАПФ та БРА саме в осіб з гіпертензією та гіпертрофією ЛШ в попередженні ФП, що виникла вперше. [195,331] Проте робіт, які б вивчали роль гіпертрофії ЛШ в утриманні СР на сьогодні не існує.

У дослідженні Flecainide Short-Long, первинною кінцевою точкою якого був повторний епізод СР або смерть, із 6 предикторів лише висока частота серцевих скорочень і медикаментозне відновлення СР були значущими. Причому ризик первинної точки був у 3,14 рази (95 % ДІ 1,7-5,81) нижчим для групи з медикаментозною КВ порівняно з електричною. [286]

Різні клінічні дослідження послідовно демонстрували високу ефективність аміодарону в тривалому утриманні СР. На сьогодні це, можливо, єдиний засіб, який можна застосовувати в пацієнтів із серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією, гіпертрофічною кардіоміопатією. [35,193]

Ефективність радіочастотної абляції при ФП достатньо вивчена та продовжує досліджуватися через удосконалення технологій, техніки абляції, накопичення досвіду. Результати рандомізованих досліджень у високосимптомних пацієнтів з неефективною антиаритмічної терапією до процедури довели, що радіочастотна абляція асоціювалася з достовірно кращим утриманням СР протягом >12 міс. порівняно з антиаритмічною терапією. [95] У новішому проспективному дослідженні хворих після абляції ФП з періодом спостереження 2 роки було показано, що в 72 % осіб СР вдалося контролювати без антиаритмічної терапії, 15 % – з нею, а лише 13 % хворих мали повторні епізоди ФП. [399] Результати The ESC-EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-Term registry за участю 3593 пацієнтів з періодом спостереження 1 рік продемонстрували, що ефективність радіочастотної абляції загалом складала 73,6 %, водночас 46 % осіб продовжували приймати ААП. [77]

Також цікаві результати вивчень абляції ФП у пацієнтів із ХСН. За даними одного обсерваційного дослідження з періодом спостереження 46 місяців кінцевий успіх склав 62 %. Було зареєстровано збільшення ФВ ЛШ в середньому від 40 % до 50 %, поліпшення класу NYHA та мітральної регургітації. [73] Згідно з результатами іншого, рандомізованого, дослідження з періодом спостереження 12 місяців успіх першої процедури складав 68 %, фінальний – 88 %. У даній групі пацієнтів було виявлено достовірне збільшення ФВ ЛШ від 21 % до 32 %, покращення якості життя. [211] На додачу до цього, два метааналізи не відмітили залежності між статусом ХСН та свободою від ФП після абляції, але спостерігали значне збільшення ФВ ЛШ на 11,1 %. Дані найбільшого метааналізу демонструють,

що ефективність від абляції достовірно збільшується, якщо вона виконується в найбільш ранньому періоді виникнення ФП і ХСН. [82,134,397]

1.8. Клінічна стратифікація ризику інсульту в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь

Достатньо прості та клінічно орієнтовані схеми стратифікації ризику у хворих на ФП були розроблені наприкінці 90-х років XX ст. на основі невеликих групових досліджень і надалі валідовані в більших групах. [168] Впровадження шкали CHA_2DS_2VASc спростило прийняття рішення щодо ініціації АКТ в пацієнтів з ФП. Починаючи з першого впровадження в Європейських рекомендаціях з ФП 2010 р., вона широко застосовується в практичній діяльності. CHA_2DS_2VASc є скороченням (C – ХСН; H – гіпертензія; A – вік (2 бали для віку ≥75 років, 1 – 65-74 роки); D – діабет; S – інсульт (2 бали); V – захворювання судин (ІМ, комплексна атерома в аорті, атеросклероз периферійних артерій, включаючи історію реваскуляризацій, ампутації з приводу атеросклерозу периферійних артерій або його ангіографічні докази); S – жіноча стать. За даними великих досліджень, проведених у когорті пацієнтів з ФП, було виявлено, що щорічний ризик інсульту для осіб із $CHA_2DS_2VASc=0$ складає 0,84 %, $CHA_2DS_2VASc=1$ – 1,75 %, $CHA_2DS_2VASc=2$ – 2,69 %, $CHA_2DS_2VASc=3$ – 3,2 %, $CHA_2DS_2VASc=4$ – 4,0 %, $CHA_2DS_2VASc=5$ – 6,7 %, $CHA_2DS_2VASc=6$ – 9,8 %, $CHA_2DS_2VASc=7$ – 9,6 %, $CHA_2DS_2VASc=8$ – 12,5 %, $CHA_2DS_2VASc=9$ – 15,2 %. [250,282]

Загалом рекомендації щодо застосування даної шкали зводяться до того, що хворим без клінічних факторів ризику інсульту не має необхідності проводити антитромботичну терапію, тоді як пацієнти з факторами ризику інсульту CHA_2DS_2VASc 1 або більше для чоловіків, 2 або більше – жінок вірогідно будуть мати переваги від застосування антикоагулянтів.

Стосовно того, чи потрібно хворим з низьким ризиком, тобто з сумою

балів CHA_2DS_2VASc 0-1, вживати антикоагулянти, думки на сьогодні суперечливі. [165,212,249]

Як згадувалося вище, крім широко впровадженої шкали оцінки ризику інсульту CHA_2DS_2VASc, існують інші предиктори прогнозу. Зокрема, було продемонстровано, що високочутливий серцевий тропонін і N-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду продемонстрували більшу прогностичну здатність, ніж клінічні характеристики згаданої шкали. [200,201] Отже, нещодавно валідована нова шкала ABC (A – вік; B – вищезгадані біомаркери; C – клінічна історія) продемонструвала добру внутрішню валідацію в дослідженні 14701 особи з ФП. [202]

1.9. Прихильність до терапії в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь

Основні дослідження щодо прихильності до терапії у хворих на ФП спрямовані на вивчення АКТ. Згідно з деякими оцінками, приблизно 1 % населення приймає антикоагулянти, ця цифра збільшується в популяції осіб похилого віку. [4,15,196] За даними метааналізу, присвяченого якості контролю антагоністів вітаміну К та оцінці кінцевих точок у хворих на ФП, E.S. Mearns і співавт. [269] продемонстрували, що загалом у 61 % (95 % ДІ 53-59 %), 25 % (95 % ДІ 23-27 %) і 14 % (95 % ДІ 13-15 %) випадків МНВ знаходилося нижче або за межами терапевтичного вікна. В іншому ретроспективному когортному дослідженні C. van Walraven і співавт. [371] показали, що ефективний контроль антикоагуляції був досягнутий тільки в 51,5 % випадків. За даними іншої обсерваційної роботи D. Caldeira та співавт. [108] із середнім періодом спостереження 471 день, 44,3 % випадків мали значення терапевтичного вікна <60 %. Причому серед хворих на ФП 23,4 % мали МНВ <2,0, 17,3 % – >3. Середній відсоток перебування в часі з високим тромбоемболічним ризиком (МНВ<1,5) склав 5,3 %, а 1,7 % часу пацієнти мали дуже високий ризик кровотеч з МНВ>4,5. У метааналізі 16

рандомізованих і 8 нерандомізованих досліджень було продемонстровано, що самостійне моніторування терапії варфарином було ефективнішим порівняно з підбором доз під контролем сімейного лікаря та практично так само ефективним, як в антикоагулянтних клініках. Не було отримано достовірної різниці в ризику великих геморагічних подій між самостійним моніторингом і традиційним контролем, а зведений аналіз показав, що порівняно з первинною допомогою або контролем в антикоагулянтних клініках самостійний моніторинг був статистично достовірно пов'язаний з меншою частотою тромбоемболічних подій. [127] Отже, поліпшення контролю антикоагуляції шляхом навчання хворих має важливі переваги для здоров'я популяції осіб з ФП. [246,396]

За даними реєстру EORP-AF, 1602 (60,6 %) пацієнти дотримувалися рекомендацій з АКТ, 458 (17,3 %) – отримували недостатню АКТ, 574 (21,7 %) – у надмірних дозах. Згідно з результатами дослідження, прихильність до рекомендацій з антитромботичної терапії асоціювалася з кращим результатом лікування. З іншого боку, загальна смертність і будь-які тромбоемболії збільшувалися на >60 % при недостатньому та надмірному лікуванні. [247] За даними опитування пацієнтів вищезгаданого реєстру The ESC-EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-term Registry через 1 рік після абляції, 26,5 % осіб із $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ не приймали антикоагулянтів, третина пацієнтів із $CHA_2DS_2VASc=0$ продовжувала вживати оральні антикоагулянти. [77]

1.10. Якість життя в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь. Концепція. Інструменти виміру. Предиктори за даними попередніх досліджень

ФП не тільки асоціюється з вищеописаними ускладненнями та несприятливим прогнозом, але й призводить до значного зниження пов'язаної зі здоров'ям якості життя (ПЗЯЖ). Симптоми в пацієнтів з ФП, як-

от серцебиття, непереносність фізичних навантажень, задишка та запаморочення, можуть значно обмежувати звичайну повсякденну активність. [43,44,68] Тому, окремо від АКТ для попередження інсульту, сучасне ведення хворих на ФП сфокусоване на зменшенні симптомів і покращенні ЯЖ. [6,17,19,25,30,54,60,224]

Виникнення концепції ЯЖ та її активне вивчення у сфері охорони здоров'я та соціальної допомоги відображають зміну фокуса у веденні гострих і хронічних захворювань саме на їхній перебіг, а не тільки смертність чи захворюваність як кінцеву точку медичних втручань. Внаслідок цього протягом останніх десятиріч з'явилися два класи додаткових оцінок статусу здоров'я: об'єктивне вимірювання функціонального стану, суб'єктивне вимірювання стану здоров'я та благополуччя. [268,400] Західна концепція ЯЖ зв'язана з досягненням щастя та задоволеністю життям. [154] Це означає, що ЯЖ завжди буде пов'язаною з особистісним індивідуальним сприйняттям у контексті середовища розвитку. Зрозуміло, що в основі ЯЖ лежить багатоплощинна концепція, що не має чітких і фіксованих меж, отже, вимірювання ЯЖ є багаторівневими та багатовимірними. Через це ЯЖ з медичного погляду визначається ВООЗ як "особистісне сприйняття свого місця в житті в контексті культури та систем цінностей, в якій вони живуть, і по відношенню до їхніх цілей, очікувань, стандартів і турбот". [394] Зі свого боку, різні дослідники використовують різні терміни для опису ЯЖ. Часто застосовується термін "health related quality of life – пов'язана зі здоров'ям якість життя" для підкреслення того, що інтерес викликають саме аспекти здоров'я. [366,381,411]

1.10.1. Способи вимірювання пов'язаної зі здоров'ям якості життя. Одними з прикладів інструментів вимірювання ЯЖ є SF-36 і SF-12, що використовуються для його загальної оцінки незалежно від захворювання або стану хворого. Вимірювання за допомогою таких інструментів називаються генеричними, застосовуються для визначення ЯЖ в здорових людей і тому використовуються в популяційних дослідженнях.

Генеричні інструменти призначені для того, щоб покрити широкий діапазон станів, їхньою перевагою є те, що вони дозволяють порівнювати суми балів як у хворих з різними захворюваннями, так і з загальною популяцією. Всі вищеперераховані інструменти мають на меті виміряти загальну ЯЖ та зазвичай включають одне питання про стан ЯЖ або здоров'я загалом. Іноді дослідники зацікавлені в глибшому аналізі певних аспектів або понять чи їм може бракувати чутливості для визначення відмінностей, що виникають у результаті лікування та порівнюються в ході клінічних досліджень. У зв'язку з цим також існують опитувальники для вимірювання специфічних аспектів ЯЖ, наприклад, тривоги та депресії, оцінки фізичних функцій болю, а також специфічні опитувальники для конкретних захворювань. Прикладом таких інструментів є шкала HADS для оцінки тривоги та депресії. [381,411]

1.10.2. Вимірювання якості життя в пацієнтів з фібриляцією передсердь. Щонайменше 34 інструменти для вимірювання ЯЖ були використані в дослідженнях ФП-ТП, що відображає пошук оптимального методу та відсутність консенсусу в цьому питанні. Така різноманітність, на жаль, ускладнює порівняння між дослідженнями. За відсутності оптимального специфічного опитувальника, більшість праць були виконані з використанням генеричних опитувальників. Найбільшою слабкістю генеричних шкал є те, що згідно з дизайном вони відображають загальний стан здоров'я та функціонування, а на результати тестування сильно впливають демографічні показники пацієнтів і коморбідні стани. [313] Це робить генеричні інструменти потенційно менш чутливими в групі літніх хворих, які мають багато проблем зі здоров'ям.

Досить часто ФП протікає повністю безсимптомно. 12-21 % хворих на ФП з кількох великих досліджень під час вихідного опитування заперечували наявність будь-яких симптомів аритмії. [158,217,313] Також було продемонстровано, що пацієнти з симптомними пароксизмами ФП часто мають безсимптомні епізоди як до, так і після втручань, спрямованих на

контроль ритму. [203,288] Тому ступінь впливу ФП на ЯЖ сильно залежить від сегмента досліджуваної популяції. Більшість опублікованих джерел, що присвячені ЯЖ, взяті з досліджень контролю частоти/ритму, тому зміщені в бік оцінки високосимптомних хворих. Тому не дивно, що в даних працях сума балів стандартних опитувальників, як-от SF-36, була нижчою, ніж у популяції. [106,115,188,209,292] Незважаючи на це, кілька важливих досліджень ЯЖ з менш відібраними хворими на ФП продемонстрували, що більшість пацієнтів з ФП насправді мають його нижчий рівень. Основним результатом дослідження P. Dorian і співавт. [143] стало те, що хворі на ФП мали значно гірші показники ЯЖ порівняно з групою здорових осіб, а порівняно з захворюваннями, що характеризувалися більш вираженим структурним ураженням серця, вони в більшості випадків були однаковими. Також було продемонстровано, що суб'єктивне відчуття ЯЖ погано корелює з традиційними оцінками тяжкості захворювання, як-от частота, тривалість, систолічна дисфункція та клас NYHA. Описані результати доводять, що суб'єктивний ефект ФП на ЯЖ здійснюється не тільки на фізичні області, а й на соціальні й емоційні аспекти життя та загальної якості здоров'я. Таке глобальне порушення ЯЖ також може бути характеристикою багатьох інших хронічних рецидивуючих захворювань з непередбачуваним клінічним перебігом.

Заслуговують на увагу дані реєстру FRACTAL, в якому когорта хворих на ФП спостерігалася впродовж 2,5 років. Під час перших епізодів ФП пацієнти мали такі рівні фізичного та ментального компонентів SF-12, що були нижче скоригованих за віком популяційних норм, а сума балів за Arrhythmia Symptom Checklist була значно вищою, ніж у контрольній групі здорових осіб, хоча результати були не такими гнітючими, як у типовому клінічному дослідженні. Під час лікування рівень ЯЖ покращився приблизно до відповідних популяційних норм протягом 3-6 місяців і переважно лишався стабільним впродовж спостереження. [313]

Слід зазначити, що не в усіх популяційних дослідженнях виявлялося

порушення ЯЖ хворих на ФП. Люди похилого віку – це важлива група, в якій вивчається специфічний вплив ФП на ЯЖ. В одному дослідженні хворі похилого віку (n=52, середній вік – 77 років) з постійною ФП порівнювалися з контрольною групою з СР (n=48, середній вік – 76 років). За результатами опитувальника SF-36 між групами не було виявлено достовірних відмінностей у тривалості фізичної активності та рівні ФВ ЛШ. [207]

Проведені вивчення ЯЖ у хворих на ФП переважно спиралися на генеричні інструменти, тому на їхні результати вплинули вік і супутня патологія. У дослідженні FRACTAL найбільш сильний вплив на ЯЖ чинили функціональний клас NYHA, клапанна патологія, хронічні захворювання легень. [313] У CTAF функціональний клас NYHA був незалежним предиктором ЯЖ, а наявність атеросклерозу коронарних артерій і діабету була предиктором погіршення ЯЖ пацієнтів у дослідженні RACE. [188,207]

Жінки з ФП послідовно демонструють достовірно гірший рівень ЯЖ і більший рівень симптоматичності порівняно з чоловіками. [135,292,313,314]

Вплив віку на ЯЖ хворих на ФП залежить від того, який опитувальник використовується. Здебільшого літні пацієнти повідомляють про нижчі рівні ЯЖ за даними генеричних опитувальників, особливо в розділах, що стосуються фізичного функціонування. [386] Проте емпіричні дані доводять, що літні хворі відчувають менше навантаження симптомами (менша сума балів за Arrhythmia Symptom Checklist), ніж молодші. [313] Тому ймовірніше, що в молодих пацієнтів контроль ритму буде покращувати рівень ЯЖ. Це спостерігалося в дослідженні RACE, де у хворих віком <69 років прогнозувалася велика ймовірність поліпшення ЯЖ з часом. [188]

1.10.3. Вплив контролю частоти серцевих скорочень на пов’язану зі здоров’ям якість життя. В одному нерандомізованому дослідженні хворих з постійною, персистуючою та пароксизмальною формами ФП оцінювалася ефективність абляції атріовентрикулярного вузла з подальшою постійною стимуляцією при неефективності медикаментозної терапії. Було показано, що через 3 та 12 місяців після процедури спостерігалося значне поліпшення ЯЖ

за всіма доменами SF-36 і зниження навантаження симптомами >30 % за результатами Symptom Checklist. [215]

Найбільшим рандомізованим дослідженням з вивчення впливу абляції атріовентрикулярного вузла порівняно з фармакологічним контролем частоти було AIRCRAFT. За даними специфічного опитувальника CAST QoL через 12 міс. у групі абляції атріовентрикулярного вузла спостерігалося зниження відносного ризику навантаження симптомами на 18 %. Проте за результатами двох інших генеричних опитувальників достовірних відмінностей виявлено не було. На підставі отриманих даних автори зробили висновок, що у хворих з постійною формою ФП абляція атріовентрикулярного вузла може розглядатися у випадках, коли контроль симптомів і підвищення ЯЖ є первинними завданнями. [389]

1.10.4. Вплив кардіоверсії й антиаритмічних препаратів на пов'язану зі здоров'ям якість життя. В одноцентровому дослідженні, присвяченому КВ, у хворих з утриманим СР спостерігалося поліпшення за візуальною шкалою EuroQol на 30 % і 19 % через 1 і 12 місяців після відновлення СР відповідно порівняно з пацієнтами з повторними епізодами ФП. [89] У CTAF хворих рандомізували до груп аміодарону, соталолу або пропафенону. У результаті в усіх групах спостерігалося покращення ЯЖ в періоді до 3 місяців лікування, проте з усіх доменів SF-36 тільки фізичний компонент збільшився на понад 10 %. Між рандомізованими групами жодних достовірних відмінностей виявлено не було. [142] У дослідженні SAFE-T, в якому порівнювалися група плацебо з аміодароном і соталолом, також не спостерігалося достовірних відмінностей між групами антиаритмічних засобів. [339] Хоча обидва дослідження продемонстрували, що ЯЖ була достовірно вищою у хворих з успішним утриманням СР, проте величина відмінностей в обох дослідженнях була досить незначною: 15-20 % за даними Symptom Checklist, а в SAFE-T тільки 4 з 8 та 2 з 8 підшкал продемонстрували статистично значущі відмінності в групах із СР і ФП через 8 тижнів і 12 міс. відповідно.

1.10.5. Контроль частоти проти контролю ритму. ЯЖ оцінювалася в чотирьох крупних дослідженнях порівняння фармакологічного контролю ритму з ААП. У цих роботах не було продемонстровано переваг ЯЖ в групі контролю ритму. [115,205,209]

Проте представлені дослідження мають суттєві обмеження. По-перше, в жодному з них не було групи з насправді успішним утриманням СР, оскільки в багатьох хворих у групі контролю ритму реєструвалися повторні епізоди ФП, а в деяких пацієнтів у групі контролю частоти серцевих скорочень виявлявся СР. По-друге, результати, пов'язані з відсутністю достовірної динаміки рівня ЯЖ, в даних дослідженнях можуть бути спотвореними через відбір хворих, оскільки симптомні пацієнти на етапі включення в групу контролю частоти могли не погодитися на рандомізацію. З цих причин питання щодо того, чи буде ефективний контроль ритму призводити до значного покращення ПЗЯЖ, залишається відкритим.

Проблема ЯЖ вивчалася низкою нерандомізованих досліджень немедикаментозних методів утримання СР. В одній невеликій праці, присвяченій впливу хірургічної процедури MAZE, було продемонстровано поліпшення ЯЖ за даними SF-36 через 6 і 12 міс. (усього 25 хворих) після процедури. [255] Проте останнім часом увага сфокусована на впливі катетерної абляції на високосимптомних пацієнтів. C. Pappone та співавт. [291] продемонстрували, що тільки в групі абляції спостерігалася достовірна динаміка у фізичному та ментальному компонентах SF-36 (p=0,004). У двох рандомізованих дослідженнях O.M. Wazni та співавт. [387], H. Oral і співавт. [285] була показана позитивна динаміка практично в усіх доменах SF-36 у пацієнтів після абляції. У невеликій роботі M. Efremidis і співавт. [145] у 57 хворих з пароксизмальною ФП через 6 міс. після антральної ізоляції легеневих вен спостерігалося достовірне поліпшення ментального та фізичного компонентів за даними SF-36 (для обох p=0,001), а також симптомів тривоги (p=0,001) і депресії (p=0,001). У дослідженні A. Wokhlu та співавт. [399] з періодом спостереження 2 роки було продемонстроване

покращення ЯЖ за SF-36 і опитувальниками симптомів.

У вивченні безсимптомних хворих з тривало персистуючою ФП через (20±5) міс. після процедури в 57 % випадків без ААТ не було зареєстровано повторних епізодів ФП. Серед пацієнтів з успішною абляцією спостерігалося достовірне зростання суми балів SF-36 у фізичному та ментальному компонентах через 12 міс. порівняно з вихідною точкою. У хворих з невдалою процедурою достовірних змін виявлено не було. [271]

Водночас проводити інтерпретацію ЯЖ в пацієнтів після абляції ФП слід з обережністю. По-перше, здається, що переваги зменшення навантаженням симптомами від абляції не пов’язані з контролем ритму, оскільки було продемонстроване збільшення частоти безсимптомної ФП після абляції. [203] По-друге, з огляду на суб’єктивність кінцевих точок ЯЖ та відсутність сліпих досліджень, створюється великий потенціал для “плацебо” та “ноцебо” ефектів. [110] Було переконливо продемонстровано, що навіть симульовані інвазивні кардіологічні процедури можуть поліпшити повідомлену пацієнтом ЯЖ. [350] Проте, незважаючи на це, здається, що для контролю ритму катетерна абляція є ефективнішою порівняно з ААП, а отримані дані підтверджують, що успішні процедури асоціюються з великими перевагами в ЯЖ в дуже симптомних хворих.

1.11. Тривога та депресія в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь

Більшість досліджень, що вивчали тривогу та депресію в кардіологічних хворих, проводилися на популяції з ішемічною хворобою серця. Незважаючи на це, було показано, що і в пацієнтів з ФП поширеність психологічних розладів значно підвищена. При порівнянні осіб з гіпертензією та ФП G. Thrall і співавт. [359] продемонстрували, що хоча кількість хворих з депресією в двох групах достовірно не відрізнялася, проте схильність до тривоги була значно вищою в пацієнтів з ФП (p=0,03). Крім

того, у хворих на ФП симптоми депресії (p<0,001), тривоги (p<0,001), жіноча стать (p=0,01), етнічна приналежність (p=0,01) і безробіття (p=0,03) достовірно корелювали з ЯЖ через 6 міс., а в межах багатофакторної регресії саме депресія була найбільш значущим предиктором.

Тоді як підвищений рівень депресії не є унікальним для пацієнтів з ФП, її вплив є значущим. R. Dabrowski та співавт. [133] продемонстрували, що хворі на ФП мали достовірно вищу частоту депресії: (5,7±5,8) % для групи контролю порівняно з (10,8±5,8) % в групі з пароксизмальною ФП, (10,0±6,4) % – персистуючою, (10,1±7,2) % – постійною (p<0,01). Водночас пацієнти з ФП були достовірно менше задоволені роботою, сексуальним життям, здатністю виконувати домашні справи, соціальним життям і дозвіллям через обмеження, що пов’язані з симптомами.

У субаналізі дослідження AF-CHF N. Frasure-Smith і співавт. [163] показали, що збільшення симптомів депресії в тривалій перспективі є предиктором серцево-судинної смертності у хворих на ФП і ХСН. У вивченні пацієнтів з персистентною формою ФП з Flec-SL trial і пароксизмальною формою з ANTIPAF trial було продемонстровано, що 35,2 % осіб повідомляли про наявність депресивного настрою, 52,2 % – виражені симптоми аритмії. Зменшення симптомів депресії асоціювалося зі зниженням навантаження симптомами аритмії (ВШ 2,06 (95 % ДІ 1,22-3,51)). Пацієнти з депресією мали втричі вищий ризик навантаження симптомами після корекції за сприйманням частоти та тривалістю нападів аритмії, статтю та хронічним обструктивним захворюванням легень (ВШ 3,19 (95 % ДІ 2,65-8,45)). Жінки повідомляли про значно важчі симптоми, ніж чоловіки (ВШ 1,44 (95 % ДІ 1,36-1,95)). Ніяковість, нудота та нестача дихання були найбільш тісно пов’язані з симптомами депресії. Сприймана частота та тривалість симптомів ФП з ними не асоціювалися. [379]

З іншого боку, в одному популяційному дослідженні критерії депресії мали 6 % пацієнтів з ФП і 7,4 % – без неї. Депресія асоціювалася з гіршим сприйняттям фізичного або ментального стану здоров’я. [330]

У дослідженні T.S. Thompson і співавт. [358] 17,6 % пацієнтів мали симптоми тривоги, 39,4 % – невеликий-помірний ступінь депресії, 16,9 % – ознаки тяжкої депресії. Автори зробили висновок, що ступені важкості тривоги та депресії з високим рівнем достовірності асоціюються з навантаженням симптомами ФП. G.M. Trovato та співавт. [362] виявили, що рівень стресу був вищим у пацієнтів з менш сприятливим сприйняттям їхнього стану. Окремі дослідження продемонстрували, що уявлення про ФП як про циклічне та непередбачуване захворювання, що має серйозні клінічні наслідки та провокується такими психологічними причинами, як тривога та стрес, найтісніше асоціювалося з негативним емоційним станом і низьким фізичним компонентом здоров'я, а наявність тривожного або депресивного розладу призводила до вищого навантаження симптомами незалежно від вираженості аритмії. [9,10,21,175,239,267,283]

В аналізі дослідження AF-CHF у хворих з депресією не було отримано достовірних відмінностей у попередженні серцево-судинної й аритмічної смертності протягом 60 міс. спостереження між групами контролю частоти та контролю ритму. [163] Проте пізніше, в результаті субаналізу цієї ж роботи, N. Frasure-Smith і співавт. [162] продемонстрували, що в пацієнтів з високою чутливістю до тривоги в групі контролю ритму спостерігалася достовірно нижча серцево-судинна смертність ($p=0,02$) порівняно з групою контролю частоти. H.W. Lange і C. Herrmann-Lingen [241] у дослідженні хворих з персистентною формою ФП зробили висновок, що симптоми депресії були незалежним предиктором ризику повторного епізоду аритмії протягом 2 міс. після успішної КВ. S.B. Yu та співавт. [406] також показали, що депресія та тривога були незалежними предикторами повторного епізоду аритмії протягом 12 міс. після ізоляції легеневих вен. C.H. Sang і співавт. [326] в дослідженні високосимптомних пацієнтів з пароксизмальною формою ФП продемонстрували, що катетерна абляція була достовірно ефективнішою в зниженні симптомів депресії та тривоги, поліпшенні ЯЖ ($p<0,001$ для всіх показників). Подібні результати достовірного зниження рівня депресії після

катетерної абляції були наведені в праці S. Mohanty та співавт. [272], де вищий рівень депресії асоціювався з більшим ступенем поліпшення після абляції. На сьогодні існує невелика кількість даних щодо впливу альтернативних видів терапії на покращення психологічного стану в осіб з депресією при ФП. D. Lakkireddy та співавт. [238] продемонстрували, що заняття Айєнгар-йогою асоціювалося зі зниженням рівнів депресії, тривоги ($p<0,001$ для обох), а також достовірно зменшувало кількість симптомних і безсимптомних епізодів ФП ($p<0,001$ для обох). У дослідженні T.S. Thompson і співавт. [358] лікування ФП також значно знижувало вираженість симптомів і покращувало ЯЖ. Проте зменшення симптомів аритмії не призводило до достовірних змін у рівнях тривоги та депресії. Ці результати вказують на те, що симптоми ФП самі собою не призводять до тривоги та депресії, а саме тривога та депресія посилюють симптоми ФП.

Висновки до розділу 1

Підсумовуючи розділ, можна виділити декілька моментів. Сучасна оцінка ризику тромбоемболічних подій ґрунтується на застосуванні шкали CHA_2DS_2VASc. Проте вона може використовуватися для оцінки не тільки тромбоемболічних, але й серцево-судинних подій загалом, що на сьогодні є недостатньо вивченим. Продовжує досліджуватися зв’язок CHA_2DS_2VASc з іншими предикторами інсульту, які можна отримати за допомогою інструментальних методів, зокрема ЧСЕХО. Залишається невивченим зв’язок між даними ЧСЕХО та серцево-судинними подіями в довгостроковій перспективі. Широке впровадження методів нейровізуалізації дозволяє виявляти НІМ, проте їхня поширеність, зв’язок з ФП-ТП, а також прогностична значущість у пацієнтів з ФП-ТП недостатньо вивчені.

Важливим аспектом терапії ФП є попередження емболічних подій. Хоча ефективність антикоагулянтних засобів широко доведена, проте недостатньо вивченим є питання того, наскільки в реальній практиці терапія антикоагулянтними препаратами знижує ризик цих подій. Невідомі дані щодо прихильності до антитромботичної, а також антиаритмічної терапій у

когорті пацієнтів з ФП в Україні, а також те, наскільки прихильність до медикаментозної терапії сприяє зниженню ризику серцево-судинних подій загалом. Відкритим також залишається питання того, що краще для хворого в довгостроковій перспективі – контроль частоти серцевих скорочень чи синусового ритму.

Вимірювання ЯЖ стало однією з рутинних кінцевих точок у дослідженнях ФП. Декілька факторів значно вплинули на зростання інтересу до даної проблеми. По-перше, ЯЖ стає одним з центральних аспектів у прийнятті рішень про ведення хворих з хронічними станами в умовах переважно вікової популяції, де один фактор може вплинути на вибір способу лікування; по-друге, збільшення участі пацієнтів у прийнятті терапевтичних рішень; по-третє, вимоги офіційних органів щодо даних ЯЖ при ухваленні нових препаратів. Проте оцінки ЯЖ нестандартизовані та наявні інструменти неідеальні. Розробка та валідація специфічних інструментів вимірювання ЯЖ, які б ішли далі звичайного психометричного опитувальника або опитувальника симптомів, є актуальним завданням для проведення майбутніх досліджень. У будь-якому випадку клініцисти мають бути ознайомленими з концепцією ЯЖ та її вимірами для того, щоб правильно інтерпретувати результати різних публікацій.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Сичов ОС, Бородай АО, Вавілова ЛЛ. Ремоделювання міокарда після кардіоверсії та предиктори збереження синусового ритму у хворих із персистентною формою фібриляції передсердь неклапанного походження. Укр. кардіол. журн. 2016;(2):31-7.
2. Сычев ОС, Бородай АА, Федькив СВ, Бородай ЭС. Качество жизни, тревога, депрессия и когнитивная дисфункция у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения и немыми инфарктами головного мозга. Укр. кардіол. журн. 2015;(1):54-64.
3. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Качество жизни, тревога и депрессия у больных с фибрилляцией предсердий. Аритмологія. 2015;(1):44-

60.

4. Сычев ОС, Бородай АА, Гетьман ТВ. Клинические предикторы дисфункции ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. Укр. кардіол. журн. 2014;(1):62-6.

5. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Немые инфаркты головного мозга: определение, клиническое значение, прогноз и взаимосвязь с фибрилляцией предсердий. Аритмологія. 2014;(3):26-37.

6. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Тромбоэмболический потенциал трепетания предсердий. Укр. кардіол. журн. 2015;(5):63-70.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

У проспективному дослідженні взяли участь 548 пацієнтів з ФП-ТП неклапанного походження та 82 – синусовим ритмом без історії ФП.

Усі хворі перебували на стаціонарному або амбулаторному лікуванні в різних відділеннях ДУ “ННЦ “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України в 2011-2017 рр.

Детальні демографічні та медичні характеристики пацієнтів з ФП-ТП представлені в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Базові демографічні, клініко-інструментальні характеристики досліджуваних хворих з фібриляцією-тріпотінням передсердь

Характеристики	Усього (n=548)	Характеристики	Усього (n=548)
Вік, років, ±СВ	60,1±9,9	Трансторакальна ехокардіографія	
Вік, років <65	345 (62,96 %)	КДО індекс, мл/м^2 (n=532)	55,1±18,4
Вік, років <75	161 (29,38 %)	ФВ ЛШ, %, ±СВ	53,1±10,9
Вік, років ≥75	42 (7,66 %)	ФВ ЛШ, %<40	51 (17,7 %)
CHA_2DS_2VASc, балів, ±СВ	2,24±1,4	ЛП, мл/м^2, ±СВ	41,56±11,3
CHA_2DS_2VASc≥2, n, %	379 (69,16 %)	ПП, мл/м^2, ±СВ	35,3±11,1
Черезстравохідна ехокардіографія (n=436)		ІММЛШ, г/м^2 (n=462)	105,1±27,3
ФСК 0	38 (8,74 %)	МШП, см (n=462)	1,4±0,25

Продовження табл. 2.1

Характеристики	Усього (n=548)	Характеристики	Усього (n=548)
ФСК 1+	153 (35,17 %)	МШП, см, ≥1,7 см	55 (11,9 %)
ФСК 2+	125 (28,74 %)	ЗС, см	1,2±0,15
ФСК 3+	71 (16,32 %)	Sm, см/с (n=287)	6,9±1,7
ФСК 4+	48 (11,03 %)	Sm<6,0 см/с	89 (31,01 %)
Тромб у ВЛП	34 (7,8 %)	St, см/с (n=421)	11,53±2,36
СШВЛП, см/с	35,7±16,47	St<9,5 см/с	74 (17,58 %)
Атероми аорти ≥5 мм	107 (24,54 %)	Тромб у ЛШ (n=545)	20 (3,67 %)
NYHA, клас, ±СВ (n=548)	1,98± 0,7	Порушення сегментарної скоротливості ЛШ	140 (24,9 %)
I, n, %	129 (23,54 %)	EHRAm, клас (n=544)	
II, n, %	311 (56,75 %)	Немає симптомів, n, %	47 (8,67 %)
III, n, %	99 (18,07 %)	Незначні симптоми, n, %	182 (33,58 %)
IV, n, %	9 (1,64 %)	Симптоми турбують	146 (26,94 %)
ІПТ, кг/м^2, ±СВ (n=415)	30,9±5,5	Симптоми порушують повсякденну активність, n, %	137 (25,28 %)
Кліренс креатиніну, мл/хв (n=130)	87,2±28,7	Повсякденна активність просто неможлива, n, %	30 (5,54 %)

Середній вік групи складав (60,1±9,9) років, жінок було 180 (32,85 %). ФП мали 450 (71,43 %) хворих, ФП-ТП – 33 (5,24 %), ізольоване ТП – 65 (10,3 %). Пацієнтів з вперше діагностованою аритмією було 145 (26,46 %).

Персистентна форма виявлялася в 357 (65,15 %) осіб, тривало персистентна – 39 (7,12 %), постійна – 82 (14,96 %), пароксизмальна – 70 (12,77 %). Середня історія аритмії складала (4,85±5,12) років, тривалість епізоду при персистентній формі – (3,26±4,8) міс., середня тривалість постійної форми – (5,55±4,6) років. Артеріальна гіпертензія, що була основним або супутнім діагнозом, виявлялася в 518 (82,22 %) пацієнтів, діабет – 100 (15,87 %), історія ІМ – 51 (8,1 %), історія інсульту – 59 (9,37%). Крім того, ІХС спостерігалася в 110 (25,24 %) осіб, міокардіофіброз – 56 (8,9 %), метаболічна кардіоміопатія – 35 (5,55 %), гіпертрофічна кардіоміопатія – 18 (2,86 %), ідіопатична ФП – 22 (3,5 %).

Основні клініко-інструментальні показники 82 пацієнтів із СР та без історії ФП-ТП та їх порівняння з хворими на ФП представлені в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Порівняння деяких демографічних і лабораторно-інструментальних показників у пацієнтів з фібриляцією передсердь і синусовим ритмом

Показники	Середнє (ФП)±СВ (n=163), абсолютне (%) значення	Середнє (СР)±СВ (n=82), абсолютне (%) значення	p
Вік	61,36±9,8	61,2±11,5	0,9
Стать (жіноча)	55 (33,74 %)	53 (64,6 %)	<0,001
Діабет	38 (23,3 %)	12 (14,6 %)	0,1
ПІК	16 (9,82 %)	2 (2,44 %)	0,04
САТ, мм рт. ст.	134,2±19,9	143,7±21,3	<0,001
ФВ ЛШ, %	55,5±10,2	61,9±6,7	<0,001
ФВ ЛШ<40 %	13 (7,98 %)	3 (3,66 %)	0,2
КлКр<90 мл/хв	95 (57,1 %)	47 (57,3 %)	0,9
Холестерол, ммоль/л	5,2±1,2	5,26±1,1	0,7

З отриманих даних можна побачити, що пацієнти були співставними за віком, частотою виявлення діабету, знижених систолічної функції ЛШ та кліренсу креатиніну, а також рівнем загального холестеролу, натомість відрізнялися більшим розповсюдженням жіночої статі, меншою частотою ПІК, більш високими ФВ ЛШ та рівнем систолічного офісного тиску.

Дослідження складалося з двох частин (проспективних зрізової й обсерваційної), розподіл хворих в обох частинах представлений на рис. 2.1.

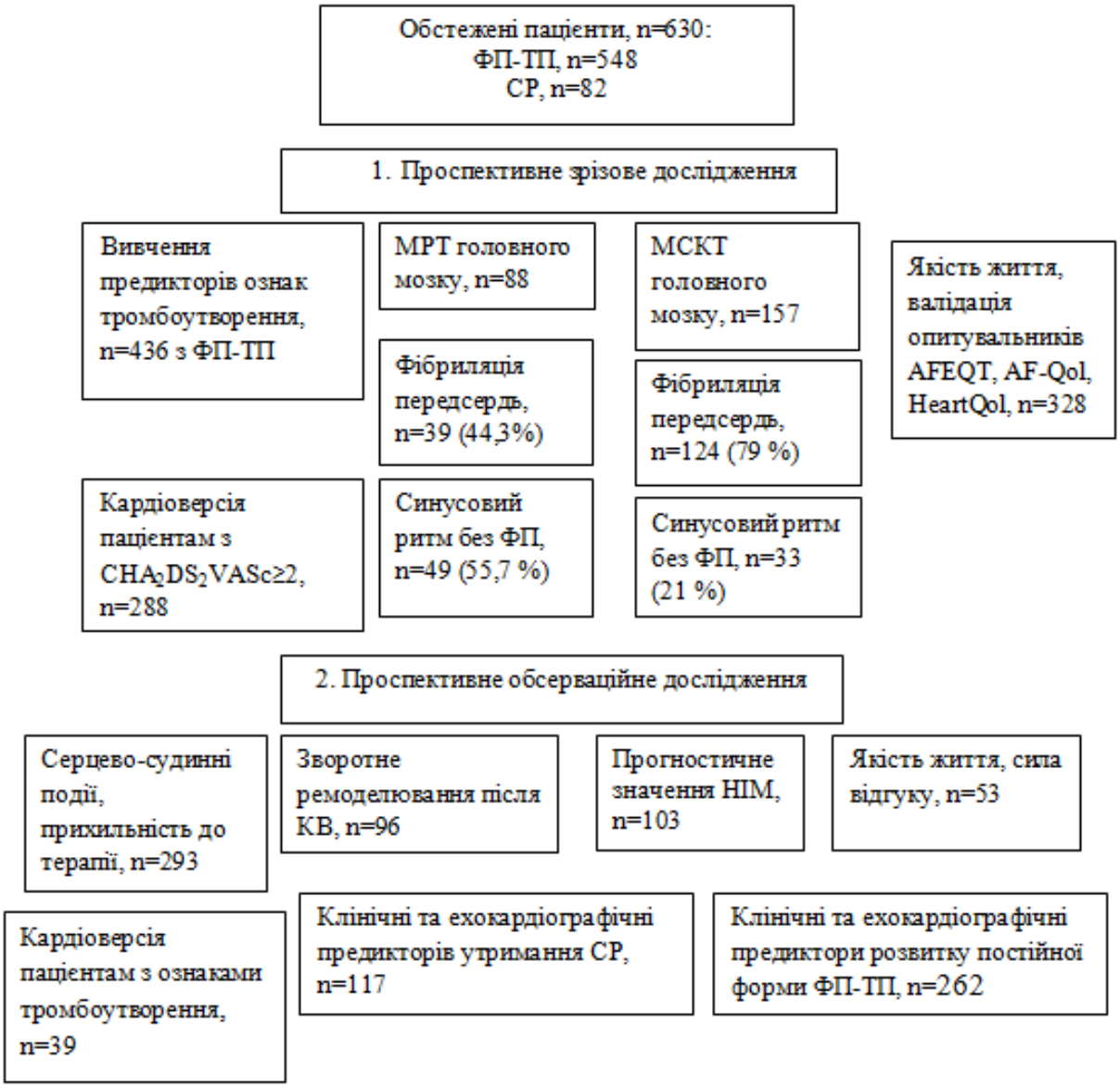

Рис. 2.1. Розподіл пацієнтів на групи для вирішення поставлених завдань.

Проспективна зрізова частина мала наступні задачі. Виявити частоту та

вивчити предиктори ознак тромбоутворення в порожнинах серця, зокрема у ВЛП та ЛШ в пацієнтів з ФП-ТП. Для вирішення цього завдання за допомогою ЧСЕХО та трансторакальної ехокардіографії були обстежені 436 осіб з ФП-ТП неклапанного походження. Вивчити безпечність відновлення синусового ритму 288 пацієнтам високого ризику з $CHA_2DS_2VASc \geq 2$.

Виявити частоту НІМ, їхні предиктори й особливості у хворих на ФП-ТП порівняно з пацієнтами з СР. Для вирішення цієї задачі було проведене МРТ-дослідження головного мозку 88 особам та МЗКТ головного мозку 157 пацієнтам з ФП-ТП і СР без історії ФП-ТП.

Провести валідацію російськомовних версій специфічних для ФП-ТП опитувальників AFEQT та AF-Qol, а також специфічного для серцево-судинних захворювань опитувальника HeartQol на популяції хворих на ФП-ТП, для чого було обстежено 328 осіб. Крім зазначених опитувальників, пацієнти заповнювали інструменти SF-12, HADS і самостійно оцінювали навантаження симптомами аритмії за шкалою EHRAm. Наступною частиною було виявлення предикторів зниженої пов’язаної зі здоров’ям якості життя у хворих на ФП-ТП. Для вирішення цих задач були обстежені 328 осіб.

У проспективній обсерваційній частині дослідження були поставлені наступні завдання. Оцінити ефективність АКТ в пацієнтів з виявленими тромбом і сладжем, вивчити безпечність кардіоверсії в осіб, у яких за результатами повторного ЧСЕХО спостерігалися сладж або тромб у ВЛП (всього 39), при середній тривалості АКТ (1,67±0,34) міс.

Визначити прогностичну значущість НІМ, для чого було проведене спостереження з медіаною 25,9 (НК 24,0 – ВК 51,4) міс. за 103 пацієнтами.

Вивчити динаміку ремоделювання міокарда, для чого було здійснене спостереження за 96 хворими після відновлення СР з медіаною 11,8 (НК 6,2 – ВК 23,5) міс.

Для дослідження клінічних та ехокардіографічних предикторів утримання СР було проведене спостереження за 117 пацієнтами з

персистентною формою ФП-ТП неклапанного походження з медіаною 13,4 (НК 7,35 – ВК 26,3) міс.

Для визначення предикторів виникнення постійної форми ФП-ТП було здійснене спостереження за 262 хворими з медіаною 37,36 (НК 25,1 – ВК 65,5) міс.

Вивчити демографічні, клінічні й ехокардіографічні предиктори серцево-судинних подій, а також значущість прихильності до терапії в пацієнтів з ФП-ТП, для чого було проведене спостереження за 293 особами з медіаною 36,8 (НК 24,9 – ВК 64,6) міс. Усі хворі були опитані стосовно прихильності до медикаментозної терапії на момент включення в дослідження та під час спостереження шляхом телефонного інтерв'ю або при повторному візиті. Під первинною кінцевою точкою розумівся ІІ/ТІА, а під комбінованою кінцевою точкою (ККТ) – інсульт/ТІА, периферійні тромбоемболії або серцево-судинна смерть, або смерть від інших причин.

Для вивчення сили відгуку опитувальників ЯЖ було обстежено 53 пацієнти, 21 з яких при повторному дослідженні мали ФП та обстежувалися в середньому через (14,6±1,9) міс., 32 – СР і період спостереження (9,67±7,64) міс.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Загально-клінічне обстеження. Усім хворим від моменту надходження в клініку здійснювали загально-клінічне обстеження, що передбачало збір анамнезу захворювання, сімейного анамнезу, вимірювання зросту, ваги, систолічного та діастолічного артеріальних тисків, частоти серцевих скорочень. Кожний пацієнт, який обстежувався в межах дослідження НІМ, був оглянутий неврологом з метою виключення будь-яких неврологічних симптомів, що б відповідали раніше перенесеним порушенням мозкового кровообігу. Також хворим проводилися наступні лабораторні дослідження: загальні аналізи крові та

сечі, біохімічний аналіз крові (в якому оцінювалися показники рівнів калію, натрію, загального білірубіну, АСТ, креатиніну, глюкози, загального холестерину, тригліцеридів), реєстрація ЕКГ в 12-ти стандартних відведеннях, а за необхідності – ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та щитоподібної залози, езофагогастродуоденоскопія.

2.2.2. Коагулометричне дослідження. Параметри гемостазу у венозній крові вивчали перед виконанням ЧСЕХО всім обстеженим пацієнтам. Тривалість прийому та терапевтична доза антикоагулянтних засобів при цьому не враховувалися.

Дослідження показників системи гемостазу проводилися в лабораторії ДУ “ННЦ “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска”. Забір крові здійснювався зранку натще після 12-годинного голодування в положенні хворого сидячи.

Обробка зразків крові полягала в центрифугуванні при 1400 об/хв протягом 3-5 хв при температурі +20С°, після чого багату тромбоцитами плазму відбирали в пластикову пробірку. Кров, що залишилася, центрифугували при 3000 об/хв протягом 10 хв при температурі +20С°, після чого відбирали отриману бідну тромбоцитами плазму. Визначення протромбінового індексу (ПТІ), МНВ проводили відразу.

ПТІ встановлювали за допомогою виконання протромбінового (тромбопластинового) тесту, при якому оцінювали час згортання рекальцифікованої плазми після додавання до неї тканинного тромбопластину за методом Квіка.

МНВ визначали як протромбіновий (тромбопластиновий) тест з використанням стандартизованого тромбопластину з міжнародним індексом чутливості до дії антикоагулянту.

Для оцінки часу в терапевтичному діапазоні бралися до уваги всі наявні результати вимірювань МНВ з 30 дня від початку прийому варфарину до моменту останнього опитування. Час у терапевтичному діапазоні

розраховувався як відсоток часу, коли МНВ було в межах від 2 до 3, поділений на всю кількість візитів. [353]

2.2.3. Біохімічне дослідження крові. Біохімічний аналіз крові також здійснювався в лабораторії ДУ “ННЦ “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” за допомогою біохімічного аналізатора “A-25” (ByoSystems, Іспанія). Забір крові проводився зранку натще після 12-годинного голодування в положенні хворого сидячи.

Основними показниками біохімічного аналізу крові, що оцінювалися при виконанні роботи, були рівні загального холестерину та тригліцеридів, глюкози натще, а також креатиніну.

Для оцінки функції нирок визначали кліренс креатиніну (КлКр) відповідно до визначеного рівня креатиніну в плазмі крові. Розрахунок КлКр проводився за формулою Кокрофта-Голта:

$$\text{КлКр} = \frac{(140 - \text{Вік, років}) \times \text{Вага, кг} \times \text{Коефіцієнт}}{\text{Креатинін плазми крові}, \frac{\text{мкмоль}}{\text{л}}},$$

де коефіцієнт для чоловіків становить 1,23, жінок – 1,04.

2.2.4. Черезстравохідна та трансторакальна ехокардіографії. ЧСЕХО та трансторакальна ехокардіографія (ТТЕ) здійснювалися за загальноприйнятою методикою на апаратах “Toshiba applio XG” і “Philips HD 11 XE”. Перед виконанням процедури з кожним хворим проводилася бесіда, під час якої з’ясовувалися можливі порушення ковтання, попередні шлунково-стравохідні хірургічні вручання. Пояснювалися можливі ризики та переваги методу, необхідність місцевої анестезії, а також того, що після неї пацієнт має уникати прийому їжі протягом щонайменше двох годин. Роз’яснювалася необхідність голодування протягом не менш ніж чотирьох годин перед дослідженням (бажано 6, проте можливе вживання рідини за 2 години), за винятком ургентних випадків. ЧСЕХО проводили з

використанням мультипланових черезстравохідних датчиків 5 МГц і 2-7 МГц з одночасним ЕКГ-моніторингом дослідження. Зубні протези знімалися, а для попередження пошкодження датчика хворому пропонувався загубник. Після проведення орофарингеальної анестезії пацієнт лягав на лівий бік для відтоку слини.

Будь-який виразний опір просуванню інструмента був причиною для припинення процедури та проведення ендоскопії перед повторним дослідженням.

Після кожної процедури здійснювалися дезінфекція датчика, перевірка наявності пошкоджень та електричної безпеки згідно з рекомендаціями виробника.

Усім пацієнтам проводили двовимірне сканування ВЛП з реєстрацією в двох взаємно перпендикулярних площинах (поперечній і поздовжній). Оцінювали середню швидкість вигнання з ВЛП, ступінь феномена спонтанного контрастування (ФСК), тромби у ВЛП. Для вимірювання швидкості спорожнення ВЛП використовували імпульсно-хвильову доплерографію з розміщенням контрольного об’єму в усті ВЛП як середнє значення результатів 5-6 вимірів швидкостей послідовних кардіоциклів за спектральною кривою. Наявність і ступінь вираженості ФСК оцінювали відповідно до наступних критеріїв : 0 – відсутність ехогенності в порожнині ВЛП; 1+ – невеликий ФСК, мінімальна ехогенність, локалізується у ВЛП або слабо розподіляється в основній порожнині ЛП, може лише швидкоплинно виявлятися під час серцевого циклу; 2+ – невеликий-помірний, більш щільний зразок завихрення, але з подібним розподіленням та не потребує збільшення налаштувань посилення; 3+ – помірний, щільний зразок завихрення у ВЛП, загалом асоціюється з дещо меншою інтенсивністю в основній порожнині, може коливатися в інтенсивності, але визначається постійно протягом серцевого циклу; 4+ – сладж, виражений ФСК, інтенсивна ехощільність і дуже повільний зразок завихрення у ВЛП, часто з подібною

інтенсивністю в основній порожнині. [378] Тромбом вважали помірно- або гіперехогенне утворення різних щільності, форми, розмірів, рухливості, що визначалося в порожнині ВЛП більше, ніж в одному зрізі протягом усього серцевого циклу.

Усі ехокардіографічні виміри й обчислення порожнин серця проводили згідно з існуючими рекомендаціями Американської та Європейської Асоціацій серцево-судинної візуалізації. [240] Об'ємні показники лівого шлуночка (кінцево-діастолічний об'єм (КДО) та кінцево-систолічний об'єм (КСО)) обчислювали з дво- та чотирикамерної верхівкових позицій під час ТТЕ за формулою Сімпсона:

$$\text{КДО і КСО} = \frac{\pi}{4}\,\frac{h}{20}\sum_{i=20} a_i\, b_i ,$$

де h – довга вісь довжини в діастолу або систолу;

a – діаметр кожного диска, що знаходиться за довгою віссю в двокамерній позиції;

b_i – діаметр кожного диска, що знаходиться за довгою віссю в чотирикамерній позиції.

Фракцію викиду лівого шлуночка визначали за наступною формулою:

$$\text{ФВ} = \frac{(\text{КДО} - \text{КСО})\ 100\%}{\text{КДО}} .$$

Об'єми лівого та правого передсердь також вираховували з верхівкового доступу за методом Сімпсона.

Під час оцінки об'ємних показників для врахування росту та маси тіла хворого проводилася індексація за допомогою їх відношення до площі поверхні тіла (ППТ) у метрах квадратних. ППТ визначали за наступною формулою:

$$ППТ=Зріст\ (см)^{0,725} \times Вага(кг)^{0,425} \times 71.84.$$

Отримані показники об’ємів ділили на ППТ та вираховували наступні індекси в мілілітрах на метр квадратний (мл/м^2): кінцево-діастолічного та кінцево-систолічного об’ємів лівого шлуночка; кінцево-систолічний індекс об’ємів лівого та правого передсердь.

Індекс маси тіла (ІМТ) обчислювали за наступною формулою:

$$ІМТ=\frac{Маса\ тіла\ (кг)}{Зріст^2\ (м)^2)}.$$

Також визначали товщини міжшлуночкової перетинки (МШП), задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ), вільної стінки правого шлуночка, діаметр правого шлуночка, довжину правого шлуночка в діастолу. Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) встановлювали за методом площа-довжина. [240]

Для оцінки наповнення лівого шлуночка використовували імпульсний доплер в апікальній 4-камерній позиції для отримання ранньої швидкості наповнення ЛШ (Е хвиля (см/с)) і тканинний доплер для оцінки швидкості ранньої діастолічної хвилі (Em (см/с)) на латеральному та медіальному сегментах кільця мітрального клапана. За допомогою тканинного доплера також визначали систолічну хвилю (Sm (см/с)) на тих самих сегментах мітрального клапана з метою додаткового дослідження систолічної функції лівого шлуночка. [273]

Для оцінки функції клапанного апарата використовувалися безперервнохвильова та кольорова доплерографії. [368]

2.2.5. Дуплексне сканування судин шиї. Усім хворим проводилося дуплексне сканування на ультразвукових апаратах “Toshiba applio XG” і “Phillips HD 11 XE” лінійним датчиком 5-12 МГц. Дослідження виконували в положенні лежачи на спині. Технологія включала в себе

сканування в трьох площинах – двох поздовжніх (передній і задній) і одній поперечній. Датчик розташовувався за переднім краєм грудниноключично-сосцеподібного м’яза. Для візуалізації внутрішніх і зовнішніх сонних артерій отримували зображення біфуркації загальної сонної артерії (ЗСА), якій відповідає ділянка з більш широким діаметром судини. При дослідженні внутрішньої сонної артерії датчик повертали в латеральний бік, зовнішньої – внутрішній. Товщину комплексу інтима-медіа (КІМ) визначали на 1-1,5 см вище біфуркації ЗСА за задньою стінкою, враховуючи розташування цієї ділянки під прямим кутом до ультразвукового променю. Вимірювання даної ділянки за передньою стінкою неприпустиме через “викривлення” сигналу при подвійному (на межі адвентиція – медіа й інтима – просвіт) проходженні променю з середовищ з більш високою акустичною густиною до середовищ з більш низькою. Комплекс інтима-медіа в нормі рівної поверхні, однорідної ехоструктури й ехогенності складається з двох чітко диференційованих шарів: інтими (помірної ехогенності) та медії (низької ехогенності). Ехогенність адвентиції співставляється з ехогенністю навколишніх тканин. Оцінка КІМ проводилася в зоні його максимального візуального потовщення при орієнтації площини сканування паралельно поздовжній осі судини.

Розрахунок ступеня звуження просвіту артерії атеросклеротичною бляшкою відносно діаметра судини здійснювали за наступною формулою:

$$S = \frac{D1 - D2}{D1} 100\ \%,$$

де D_1 – величина внутрішньопросвітного діаметра незміненого просвіту судини;

D_2 – просвіт судини, вільної від патологічного утворення в місці максимального звуження.

2.2.6. Мультизрізова комп'ютерна томографія. МЗКТ без контрастування була виконана на 16-зрізовому комп'ютерному томографі "Light Speed-16" (General Electric Company, Японія) до проведення кардіоверсії у відділенні ядерної медицини та променевої діагностики ДУ "ННЦ "Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска".

Згідно з сучасними уявленнями, під НІМ розумілася візуалізація (≥3 мм) або нейропатологічні докази інфаркту центральної нервової системи без анамнезу гострої неврологічної дисфункції, що б відносилася до ділянки ураження. [375] Виявлені НІМ були розділені на великі (≥15 мм) (максимальний розмір області ураження в мм) та невеликі (<15 мм); поверхневі (включаючи інфаркти кори, семіовального центру) та глибокі/базальні (стріато-капсулярні інфаркти в базальних гангліях, променевому вінці, таламусі, мозочку та мості). [321]

2.2.7. Магнітно-резонансна томографія головного мозку. МРТ головного мозку була виконана пацієнтам на МРТ-томографі Toshiba Vantage Titan HSR 1,5 T у відділенні ядерної медицини та променевої діагностики ДУ "ННЦ "Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска".

Ураження речовини головного мозку, що ймовірно пов'язані з захворюванням невеликих судин, були класифіковані згідно зі STRIVE v1. [385] Нещодавні невеликі субкортикальні інфаркти <20 мм визначалися як інфаркти в території однієї перфорантної артеріоли з МРТ-характеристиками (підвищеною інтенсивністю в DWI, FLAIR, T2 та зниженою в T1) або клінічними симптомами, відповідними зоні ураження, що виникли в попередні кілька тижнів. Гіперінтенсивність, зокрема субкортикальна, речовини головного мозку ймовірно судинного походження визначалася як білатеральні, в більшості випадків симетричні гіперінтенсивності в T2 зважених МРТ, FLAIR без ознак кавітації (сигнал відмінний від цереброспінальної рідини). У даному дослідженні в групі гіперінтенсивності білої речовини окремо аналізували перивентрикулярний лейкоареоз, що

встановлювався як гіперінтенсивні перивентрикулярні ковпачки або гладкі, подібні гало, області білої речовини у FLAIR, виключаючи білу речовину звивин, U-волокна, мозолисте тіло, внутрішню капсулу, передню комісуру й інфратенторіальні ділянки. Це пов'язано з тим, що лейкоареоз імовірно має відмінні від гіперінтенсивності глибокої білої речовини гістопатологічні кореляти. Лакуни ймовірно судинного походження визначалися як круглі або овальні наповнені рідиною порожнини (сигнал однаковий із цереброспінальною рідиною) діаметром від 3 до 20 мм з наступними МРТ-характеристиками: ізо- або гіпоінтенсивні в DWI, гіпоінтенсивні у FLAIR і T1, гіперінтенсивні в T2, зазвичай мають гіперінтенсивний ободок. Церебральні мікрогеморагії встановлювалися як невеликі (діаметром 2-5, до 10 мм) ділянки розпливчастого гіпоінтенсивного в T2 зважених GRE сигналу овальної форми ізоінтенсивних у DWI, FLAIR, T2, T1.

Далі аналізувалися осередки ≥15-20 мм з кортикально-субкортикальною локалізацією, що відносилися до уражень імовірно емболічного походження. [274,315,390] Гострі інсульти характеризувалися гіперінтенсивним сигналом у DWI, тоді як сформовані інфаркти – гіперінтенсивним зображенням у T2 та гіпоінтенсивним у T1 режимах. Кістозні зміни визначалися ознаками кавітації (МРТ-сигналом, аналогічним цереброспінальній рідині). [391]

Також аналізувалися НІМ з їх класифікацією згідно з критеріями, описаними в розділі МЗКТ.

2.2.8. Оцінка прихильності до терапії та кінцевих точок. Для оцінки прихильності до терапії 293 пацієнтів були опитані під час повторного візиту або телефонного інтерв'ю та відповідали на наступні питання.

Стосовно прихильності до терапії:

1. Протягом останнього місяця як часто Ви приймали медикаменти, призначені лікарем: 1) Весь час; 2) 90 % часу; 3) 75 % часу; 4) Приблизно половину часу; 5) Менше половини часу.
2. Протягом останнього року як часто Ви приймали медикаменти,

призначені лікарем: 1) Весь час; 2) 90 % часу; 3) 75 % часу; 4) Приблизно половину часу; 5) Менше половини часу.

Хворим, які приймали варфарин, ставилися наступні питання:

1. Коли Ви востаннє робили аналіз міжнародного нормалізаційного відношення (МНВ).
2. Будь ласка, скажіть 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.

Пацієнти детально розпитувалися щодо антикоагулянтної терапії (АКТ), антиаритмічних препаратів (ААП) та немедикаментозних методів контролю синусового ритму (контроль ритму), терапії для контролю ЧСС (контроль частоти) та будь-якого іншого лікування. До уваги приймалися лише ті засоби, які хворі застосовували тривало.

Усі пацієнти розпитувалися щодо виникнення ускладнень, а саме інсульту, ІМ, інших тромбоемболічних подій і госпіталізацій з приводу серцево-судинних захворювань за останній рік. У разі неможливості контакту з хворим через його смерть або важкий стан відповіді на дані запитання надавалися його близьким за їхньої згоди.

2.2.9. Оцінка якості життя, рівнів тривоги та депресії. Для оцінки якості життя, рівнів тривоги та депресії використовували як генеричні, так і специфічні опитувальники пов’язаної зі здоров’ям якості життя (ПЗЯЖ). З метою початкової валідації їх заповнили 288 пацієнтів з ФП-ТП, для визначення предикторів ПЗЯЖ – 328 осіб. Опитувальники заповнювали в перші три дні госпіталізації. Повторно це зробила невелика група пацієнтів (n=41) через ≥1 після відновлення СР (в середньому (8,1±6,3) міс.) та група з повторним епізодом ФП-ТП (n=37) в середньому через (8±4,8) міс.

2.2.9.1. Оцінка симптомів аритмії модифікованою функціональною шкалою симптомів фібриляції передсердь. Усіх пацієнтів просили самостійно оцінити ступінь впливу симптомів аритмії на їхню щоденну

активність згідно з функціональною класифікацією EHRA. Шкала EHRA була розроблена для оцінки симптомів, пов'язаних з ФП. Вона включає в себе 4 класи від 1 (відсутність симптомів) до 4 ("інвалідизуючі" симптоми, що виключають звичайну щоденну активність). Ця шкала враховує лише ті симптоми, що стосуються ФП та зникають або зменшуються після відновлення синусового ритму чи на тлі ефективного контролю ЧСС. [224]

2.2.9.2. Специфічний опитувальник якості життя Quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation. AF-QoL є специфічним для ФП валідованим іспано- та англомовним опитувальником для вимірювання ПЗЯЖ. [80] Він складається з 18 питань і включає в себе три домени: психологічний, фізичний, сексуальної активності. Психологічний домен складається з 7 пунктів, фізичний – 8, сексуальної активності – 3. Питання відносяться до попереднього місяця. Відповіді оцінюються за шкалою Лікерта від 1 до 5 ("повністю згодний", "здебільшого згодний", "важко відповісти", «здебільшого не згодний», "повністю не згодний"). Усі домени були стандартизовані для розрахунку від 0 (найгірша ПЗЯЖ) до 100 (найкраща ПЗЯЖ) для покращення інтерпретації та розуміння. Для розрахунку глобальної суми балів AF-QoL і його доменів використовувалася наступна формула:

$$\mathbf{P\,100} = \left[\frac{\mathbf{100}}{\mathbf{p}\ \text{максимальний} - \mathbf{p}\ \text{мінімальний}}\right] \times (\mathbf{p}\ \text{реальний} - \mathbf{p}\ \text{мінімальний}).$$

Опитувальник AF-QoL.

Психологічний домен:

1. В мене негативне відношення до мого майбутнього
2. Коли я втомлююсь, я відчуваю депресію
3. Я боюсь раптового серцебиття
4. В мене виникає депресія, коли я думаю, що моя хвороба на все життя
5. Я боюся болю або серцевого нападу

6. Більше за все на мене впливає почуття безпорадності під час тахікардії
7. Я боюся, що моя хвороба буде мати ускладнення

Фізичний домен:

1. Коли я виконую фізичні вправи (біг підтюпцем, теніс, плавання, фітнес або інше), я почуваю себе більш втомленим, ніж звичайно
2. Я припинив виконувати фізичні вправи
3. Коли я гуляю близько півгодини, то починаю відчувати втому та необхідність відпочити
4. Коли я гуляю у швидкому темпі, то відчуваю втому
5. Мені важко вийти на вулицю та виконувати будь-яку фізичну активність
6. На мене тисне нездатність виконувати звичні речі, я хочу, а моє тіло не може
7. Моя хвороба погіршила якість мого життя

Сексуальна активність:

1. Через лікування в мене виникли зміни у моїй сексуальній активності
2. Мої сексуальні відносини стали більш рідкісні
3. Я боюся, що під час сексу моє серце зупиниться

Фізичний домен:

1. До того, як хвороба була виявлена, у мене було більше життєвих сил

2.2.9.3. Специфічний опитувальник якості життя Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life. AFEQT є специфічним для ФП валідованим англомовним опитувальником для вимірювання ПЗЯЖ. Він розроблявся для використання в різних умовах, включаючи наукові дослідження або клінічну практику, для оцінки впливу ФП на ПЗЯЖ та можливої ефективності лікування. [341] AFEQT був створений для самостійного заповнення впродовж приблизно п’яти хвилин. Складається з 18 запитань, відповіді оцінюються за шкалою Лікерта від 1 до 7 (від 1=“Зовсім не…” до 7=“Надзвичайно…”). Питання 19-20 відносяться до задоволення лікуванням і не включалися до оцінювання ПЗЯЖ. Необроблені оцінки трансформувалися

в шкалу від 0 до 100, де бал 0 відповідає найбільш важким симптомам і обмеженням, а 100 – відсутності обмежень або захворювання. Отже, вищий бал в інструменті AFEQT має значення кращого стану здоров'я. Розрахунки для оцінки глобальної суми балів AFEQT і його шкал базувалися на фактичних відповідях і врегулюванні рахунку щодо відсутніх даних:

$$100 - \frac{\left(\begin{array}{c}\text{сума важкості для всіх питань на які дані відповіді} \\ -\text{кількість питань на які дані відповіді}\end{array}\right) \times 10_0}{\left(\text{загальна кількість питань, на які дані відповіді} \times 6\right)}.$$

Опитувальник AFEQT.

Домен симптоми:

За шкалою від 1 до 7 як Ви можете відповісти на наступні питання з урахуванням впливу миготливої аритмії на Ваше життя протягом останніх 4 тижнів?

Серцебиття: відчуття тріпотіння, пропусків або прискорень

Нерегулярний ритм серця

Паузи в серцевій активності

Запаморочення або переднепритомний стан

Домен повсякденна активність:

За шкалою від 1 до 7 протягом останніх 4 тижнів чи були у Вас обмеження, пов'язані з миготливою аритмією?

Під час активного відпочинку, спорту або хобі

Можливості підтримувати відносини і робити різні справи, речі разом з друзями і сім'єю

За шкалою від 1 до 7 протягом останніх 4 тижнів миготлива аритмія приводила до таких труднощів:

Виконання будь-якої активності через почуття втоми, стомленості або нестачі енергії

Виконання фізичної активності через задишку

Фізичні вправи

Ходьба в швидкому темпі

Швидка ходьба в гору або ходьба з покупками або іншими речами, до одного сходового прольоту без зупинки

Виконання енергійної активності, такої, як пересування важких меблів, біг, участь у напружених іграх, таких іграх, як теніс або бадмінтон

Домен занепокоєння лікуванням:

За шкалою від 1 до 7

Почуття неспокою або тривоги, що Ваша миготлива аритмія може початися в будь-який момент

Почуття неспокою, що миготлива аритмія може погіршити інші медичні показники в довгостроковій перспективі

Турбувалися про побічні ефекти лікування від препаратів

Переживали про ускладнення або побічні ефекти від таких процедур, як катетерна абляція, хірургія або установка кардіостимулятора

Переживали через такі побічні ефекти від препаратів для розрідження крові, як: носові кровотечі, кровотечі з ясен, сильні кровотечі з порізів або синців

Переживали або тривожилися, що Ваше лікування несумісне з Вашим повсякденним життям

Домен задоволеність лікуванням:

За шкалою від 1 до 7

Наскільки добре поточне лікування контролює Вашу миготливу аритмію?

Якою мірою лікування поліпшило Ваш стан та симптоми, пов’язані з миготливою аритмією?

2.2.9.4. Генеричний опитувальник якості життя Short Form-12. Short Form Health Survey, що складається з 12 питань, є добре валідованим і надійним інструментом для вимірювання статусу загального здоров’я. Він був розроблений для самостійного заповнювання й оцінює 8 доменів ЯЖ:

фізичне функціонування, рольове обмеження, пов'язане з фізичним здоров'ям, біль у тілі, відчуття загального здоров'я, життєва активність (енергія/втома), соціальне функціонування, рольове обмеження через емоційні проблеми та ментальне здоров'я (психологічний дистрес або благополуччя). Дванадцять пунктів SF-12 є підмножиною з SF-36 і включають один або два пункти кожної з восьми концепцій здоров'я. [172] Обробка результатів проводилася за допомогою алгоритму SAS. [342]

Опитувальник SF-12.

1. Загалом Ви б визначили стан свого здоров'я як:
    1. Відмінне
    2. Дуже гарне
    3. Гарне
    4. Задовільне
    5. Погане

Наступні питання стосуються Вашої активності протягом Вашого типового дня. Чи обмежують стан Вашого здоров'я зараз дані види активності? Якщо так, то наскільки сильно?

2. Помірна активність, така, як пересунути стіл, пропилососити, підмести підлогу, зіграти в теніс, кеглі?
    1. Так, значно обмежена
    2. Так, незначно обмежена
    3. Ні, зовсім не обмежена
3. Підйом на кілька прольотів по сходах?
    1. Так, значно обмежена
    2. Так, незначно обмежена
    3. Ні, зовсім не обмежена

За останні 4 тижні протягом якого часу Ви відчували будь-які з перерахованих проблем на роботі або при інших повсякденних видах діяльності в результаті стану Вашого здоров'я?

4. Змогли зробити менш, ніж бажали:

1. Весь час
2. Більшу частину часу
3. Деякий час
4. Незначну частину часу
5. Ніколи

5. Були обмежені у певній роботі або інших видах діяльності:
   1. Весь час
   2. Більшу частину часу
   3. Деякий час
   4. Незначну частину часу
   5. Ніколи

За останні 4 тижні протягом якого часу Ви відчували будь-яку з перерахованих проблем на роботі або при інших повсякденних видах діяльності в результаті будь-яких емоційних проблем?

6. Змогли зробити менше, ніж Ви б хотіли:
   1. Весь час
   2. Більшу частину часу
   3. Деякий час
   4. Незначну частину часу
   5. Ніколи
7. Працювали та виконували іншу діяльність менш ретельно, ніж зазвичай:
   1. Весь час
   2. Більшу частину часу
   3. Деякий час
   4. Незначну частину часу
   5. Ніколи
8. За останні 4 тижні наскільки Вашій роботі (діяльності) заважав біль (включаючи роботу поза домом і вдома):
   1. Ніколи

2. Трохи
3. Помірно
4. У значній мірі
5. Дуже сильно

Дані питання стосуються Вашого самопочуття та стану Ваших справ протягом останніх 4 тижнів. Для кожного питання, будь ласка, відзначте одну відповідь, яка найточніше відповідає Вашому самопочуттю. Як багато за останні 4 тижні Ви...?

9. Відчували себе спокійним і задоволеним?
   1. Весь час
   2. Більшу частину часу
   3. Деякий час
   4. Незначну частину часу
   5. Ніколи
10. Відчували великий запас енергії?
   1. Весь час
   2. Більшу частину часу
   3. Деякий час
   4. Незначну частину часу
   5. Ніколи
11. Відчували смуток і пригніченість?
   1. Весь час
   2. Більшу частину часу
   3. Деякий час
   4. Незначну частину часу
   5. Ніколи
12. За останні 4 тижні як багато часу Ваші фізичні або емоційні проблеми заважали Вашому життю в суспільстві (похід у гості до друзів, родичів тощо)?
   1. Весь час

2. Більшу частину часу
3. Деякий час
4. Незначну частину часу
5. Ніколи

2.2.9.5. Специфічний для серцево-судинних захворювань опитувальник якості життя Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease. HeartQoL є генеричним психометричним інструментом оцінки ЯЖ з валідизацією та доведеною надійністю на міжнародній когорті хворих зі стенокардією, ІМ, серцевою недостатністю ішемічного походження. Він складається з 14 пунктів, 10 з яких оцінюють фізичне функціонування, 4 – емоційне. Підрахунок здійснюється від 0 (погана ЯЖ) до 3 (найкращий стан ЯЖ) з можливою оцінкою глобального показника. [281]

Опитувальник HeartQoL.

По-перше, протягом останніх 4 тижнів чи відчували Ви труднощі з:

1. Ходьбою в приміщенні або по рівній місцевості?
2. Роботою на городі, з пилососом або перенесенням продуктів з магазину?
3. Підйомом на височину або один сходовий проліт без зупинки?
4. Проходженням понад 100 метрів у жвавому темпі?
5. Підняттям або переміщенням важких об’єктів?
6. Почуття нестачі повітря?
7. Почуття депресії (пригніченості духу)?
8. Обмеження фізичної активності?
9. Почуття втоми, слабкості, брак енергії?
10. Почуття тривоги?
11. Неможливість розслабитися або звільнитися від напруги?
12. Обмеження у виконанні фізичних вправ?
13. Почуття розчарування?
14. Обмеження в роботі по дому або в дворі?

2.2.9.6. Генеричний опитувальник якості життя EuroQoL (EQ-5D-3L). Опитувальник EuroQoL (EQ-5D-3L) є добре валідованим, генеричним інструментом для вимірювання ПЗЯЖ. Він розроблений для самостійного заповнювання та складається з п’яти вимірів, що оцінюють рухливість, самообслуговування, звичайну активність, біль/дискомфорт, тривогу/депресію. Також включає візуальну аналогову шкалу, що пропонує респондентам оцінити стан їхнього здоров’я на даний час від 0 до 100, де 0 – смерть, 100 – ідеальне здоров’я. Опитувальник з 5 пунктів також може бути трансформований в утилітну оцінку (EQ-5D™ index score), що ґрунтується на зважених, отриманих з популяційних досліджень. Дана оцінка має діапазон від 0 до 1,0, причому найбільший рахунок відображає кращий стан здоров’я. У цій роботі використовували алгоритм EQ-5D™ Scoring Algorithm for Excel. [147]

Опитувальник EuroQoL (EQ-5D-3L).

Поставивши галочку або хрестик в один з квадратів кожної з груп нижче, будь ласка, відмітьте, яке з тверджень найкраще описує ваш стан здоров’я сьогодні.

Рухливість:

1. У мене немає проблем з ходьбою
2. У мене є деякі проблеми з ходьбою
3. Я прикутий до ліжка

Догляд за собою:

1. У мене немає проблем з доглядом за собою
2. У мене є деякі проблеми з доглядом за собою
3. Я не здатний до самостійного туалету/одягання

Повсякденна активність:

1. У мене немає проблем з повсякденною активністю
2. У мене є деякі проблеми з повсякденною активністю
3. Я не здатний виконувати звичні повсякденні дії

Біль/дискомфорт:

1. Я не відчуваю болю/дискомфорту
2. Я відчуваю помірний біль/дискомфорт
3. У мене сильні болі/дискомфорт

Тривога/депресія:

1. Я не страждаю на тривожність або депресію
2. Я відчуваю помірну тривогу або депресію
3. Я дуже тривожний/у мене виражена депресія

2.2.9.7. Шкала тривоги та депресії Hospital Anxiety and Depression Scale. Шкала HADS показала добру внутрішню узгодженість і зовнішню валідність у різних дослідженнях з оцінки важкості симптомів і відповідності тривожним розладам і депресії в соматичних, психіатричних стаціонарах на рівні первинної медичної допомоги та загальній популяції. [92] Вона складається з 14 запитань, 7 з яких відносяться до тривоги, інші – депресії, підрахунок здійснюється від 0 (відсутність симптомів) до 3 (найбільш виражені симптоми).

Шкала HADS.

1. Я відчуваю напруженість або “напруженість”
2. Я досі отримую задоволення від того, від чого одержував раніше
3. Я відчуваю почуття переляку, як ніби зі мною повинно статися щось жахливе
4. Я сміюся та бачу смішні боки
5. Мені спадають на гадку тривожні думки
6. Я відчуваю бадьорість
7. Я можу спокійно сидіти та відчувати себе розслабленим
8. Я відчуваю загальмованість
9. Я відчуваю переляк
10. Я втратив інтерес до своєї зовнішності
11. Я відчуваю непосидючість, як ніби мені потрібно кудись рухатися
12. Я смакую задоволення від улюблених речей

13. Я почуваю раптове відчуття паніки
14. Я можу отримувати задоволення від книги, радіо- або телепередачі

2.3. Статистична обробка результатів

Для кількісних показників первинна статистична обробка включала в себе розрахунок середнього значення (середнє) ± стандартне відхилення (СВ).

Для всіх вибірок оцінювалася відповідність емпіричних розподілів нормальному закону (розподілення Гауса) за критеріями Колмогорова-Смірнова та χ^2 Пірсона.

Відмінності між вибірками, що розподілені за нормальним законом, оцінювалися за параметричним критерієм Стьюдента.

Також використовувався параметричний критерій Фішера.

Достовірність відмінностей оцінювалася за рівнем значущості p. Для всіх видів аналізу значення ймовірності ≤0,05 приймалося за статистично достовірне.

Взаємозв’язок між кількісними змінними визначався за допомогою парного коефіцієнта кореляції Пірсона.

Для рангових змінних взаємозв’язок характеризувався з використанням рангового коефіцієнта кореляції Спірмена.

Для номінальних змінних (шкали найменувань) взаємозв’язок розраховувався за таблицями спряженості за допомогою критерію χ^2 Пірсона.

Крім того, для оцінки дисперсії відношення ризику були визначені відносний ризик (ВР) і 95 % довірчий інтервал, що наводився поряд у дужках. [287]

Для встановлення зв’язку між набором незалежних предикторів і залежною (бінарною) змінною виконувалося нелінійне оцінювання за

допомогою покрокової логіт-регресії. [126] З розглянутих моделей, в яких аналізувалися різні фактори для кожної групи, були вибрані з найбільшим ступенем достовірності. Розраховані достовірні показники для кожної моделі неодноразово демонстрували достовірність у межах інших моделей з більш низьким рівнем достовірності.

Для виявлення незалежних предикторів ПЗЯЖ за даними специфічних опитувальників, яку ми представляли як кількісну змінну, ми використовували множинну покрокову зворотну регресію з розрахунком стандартизованих (B) і нестандартизованих (β) коефіцієнтів. [126]

Для цензурованих спостережень часів життя застосовували функції життя та виживання за допомогою методу множинних оцінок Каплана-Мейєра. Для порівняння вибірок використовували розрахунок F-критерію Кокса. Для побудови мультиваріантної моделі застосовували модель пропорційних інтенсивностей Кокса. [126]

На етапі початкової валідації російськомовних опитувальників були використані аналізи надійності, конвергентної, дивергентної та контрастної валідностей, сили відгуку. Надійність. Внутрішня узгодженість. Внутрішня узгодженість або надійність вивчає погодженість питань у межах шкали та розраховує ступінь, до якого кожним питанням вимірюються аспекти одного й того ж ґрунтовного домену. В цьому аналізі внутрішня надійність опитувальників і їхніх субшкал оцінювалася за допомогою коефіцієнта α Кронбаха, при якому значення 0,9 або вище означало відмінно, а 0,8 або вище – достатньо. [349]

Конвергентна та дивергентна валідність. Коли не існує “золотого” стандарту для обчислення властивості, як-от ПЗЯЖ, найбільш певним методом для встановлення надійності нового тесту є конвергентна валідність, при якій новий вимір найбільш сильно корелює з іншими, вже існуючими, вимірами для обчислення цього ж поняття. І навпаки, дивергентна валідність демонструється, коли домени, що вимірюють різні поняття, мають більш низькі кореляції. [114] Ми вивчали конвергентну та дивергентну валідність

субшкал AF-QoL та AFEQT і їхніх глобальних показників шляхом оцінки зв'язку з добре відомими опитувальниками, а саме SF-12, HeartQoL, EuroQoL-5D, HADS, шкалою симптомів EHRA. Це було зроблено шляхом розрахунку коефіцієнтів кореляції Пірсона між глобальним показником і субшкалами опитувальників із сумою балів кожного домену SF-12, AFEQT, загальним балом EuroQoL-5D, HADS і класом EHRA. Загалом, гіпотетично, домени AF-QoL і AFEQT, що оцінюють фізичне функціонування (повсякденну активність), мали б сильно корелювати з фізичним функціонуванням, ролевим фізичним функціонуванням SF-12, проте слабкіше з доменами ментального здоров'я SF-12 і доменом HADS, що окреслює тривогу.

Контрастна валідність. Контрастна валідність оцінювала, чи можуть специфічні опитувальники виявити відмінності між клінічно різними групами. Глобальні показники AF-QoL і AFEQT порівнювалися між пацієнтами, які групувалися згідно з клінічною оцінкою лікаря щодо важкості симптомів аритмії та серцевої недостатності за класом NYHA. Клінічна оцінка симптомів лікарем розділялася на наступні категорії: безсимптомні, легкі, помірні та виражені. Ми очікували, що пацієнти з більш вираженими симптомами ФП будуть мати гірший стан здоров'я та більш низьку суму балів за результатами AF-QoL і AFEQT.

Сила відгуку. Під силою відгуку інструмента розумілася здатність визначати клінічно значущі зміни в стані здоров'я хворих через певний час. Для цього використовувалися зміни в глобальних показниках AF-QoL і AFEQT, їхніх підшкалах та інших інструментах на початку дослідження та через ≥1 місяць після відновлення СР. В якості виміру змін суми балів у кожному інструменті аналізували величину ефекту. Для розрахунку величини ефекту зміни в середньому значенні балів ділилися на стандартне відхилення середніх значень на початку дослідження для кожного інструмента. В якості критерію для інтерпретації величини ефекту використовували метод Кохена у визначенні величини ефектів 0,2, 0,5 і 0,8,

що відповідали невеликим, помірним і великим клінічним змінам. [357]

Для первинної підготовки таблиць та проміжних розрахунків використовувався пакет *Excel*. Основна частина математичної обробки матеріалу виконувалась на персональному комп’ютері з використанням стандартних статистичних програм Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., Oklahoma, США) та IBM SPSS Statistics 20.

РОЗДІЛ 3
КАРДІОВЕРСІЯ В ПАЦІЄНТІВ ВИСОКОГО РИЗИКУ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ-ТРІПОТІННЯМ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ПОХОДЖЕННЯ

3.1. Ознаки тромбоутворення та їхні предиктори в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь

Важливою частиною ведення пацієнтів з ФП-ТП є відновлення СР. Для попередження тромбоемболічних ускладнень перед кардіоверсією 436 хворим на ФП-ТП були проведені трансторакальна та ЧСЕХО згідно з існуючими рекомендаціями. [30,224]

За результатами ЧСЕХО були виявлені наступні ознаки тромбоутворення. Тромб у ВЛП спостерігався в 34 (7,8 %) випадках, ФСК 3+ – 71 (16,32 %), ФСК 4+ – 48 (11,03 %), СШВЛП<30 см/с – 194 (44,5 %). До того ж у 107 (24,54 %) хворих виявлялися комплексні атероми в аорті ≥5 мм. За результатами трансторакальної ехокардіографії тромб у ЛШ відмічався у 18 (4,13 %) пацієнтів. [42,45,47,48,52,53]

У табл. 3.1 наведені основні демографічні, клінічні й ехокардіографічні показники хворих із СШВЛП<30 см/с.

Таблиця 3.1

Кількісні демографічні, клінічні й ехокардіографічні показники для пацієнтів із середньою швидкістю вигнання з вушка лівого передсердя <30 см/с

Показники	СШВЛП≥30 см/с (n=242)	СШВЛП<30 см/с (n=194)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
CHA_2DS_2VASc	1,80±1,3	2,54±1,4	<0,001
Вік, роки	59,60±10,0	61,16±9,4	0,1

Продовження табл. 3.1

Показники	СШВЛП≥30 см/с (n=242)	СШВЛП<30 см/с (n=194)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
Тривалість епізоду, міс.	2,93±5,1	5,73±14,2	0,05
Історія аритмії, роки	4,17±4,8	4,17±5,2	1
EHRAm	2,77±1,1	2,93±1,0	0,1
NYHA	1,86±0,7	2,17±0,7	<0,001
Глобальний HeartQol	1,82±0,7	1,58±0,7	0,02
Фізичний HeartQol	1,71±0,8	1,37±0,8	0,002
Психологічний HeartQol	2,08±0,7	2,06±0,8	0,8
ФВ ЛШ, %	55,69±9,1	48,07±11,6	<0,001
КДО інд, мл/м^2	52,39±14,4	60,76±22,2	<0,001
Sm, см/с	7,60±1,7	6,10±1,5	<0,001
ЛП інд, мл/м^2	38,28±9,1	45,17±11,5	<0,001
ПП інд, мл/м^2	32,98±9,2	38,27±12,2	<0,001
St, см/с	12,45±2,4	10,46±2,1	<0,001
Em лат, см/с	13,6±3,6	11,0±2,6	<0,001
ІММЛШ, г/м^2	99,79±22,3	112,21±30,6	<0,001
МШП, см	1,38±0,2	1,44±0,3	0,02
СШВЛП, см/с	46,68±14,0	22,06±5,4	<0,001
СТЛА, мм рт. ст.	33,75±11,0	43,07±13,1	<0,001
MP+	1,61±0,9	1,92±0,9	0,002

Як видно з отриманих даних, пацієнти з дисфункцією ВЛП мали достовірно вищу суму балів CHA_2DS_2VASc, важчий клас серцевої недостатності, достовірно нижчу суму балів у фізичному домені та глобальному HeartQol. Також хворі з СШВЛП<30 см/с відрізнялися достовірно зниженою систолічною функцією обох шлуночків, зменшенням

ранньої діастолічної швидкості на латеральному сегменті кільця мітрального клапана, дилатацією обох передсердь, більш вираженою гіпертрофією ЛШ та ступенем мітральної регургітації.

У табл. 3.2 наведені основні демографічні, клінічні й ехокардіографічні показники пацієнтів з ФСК 4+ у ВЛП. Як можна побачити, хворі з ФСК 4+ мали достовірно вищу суму балів CHA_2DS_2VASc, важчий клас серцевої недостатності, достовірно нижчу суму балів у фізичному домені та глобальному HeartQol.

Таблиця 3.2

Кількісні демографічні, клінічні й ехокардіографічні показники пацієнтів з феноменом спонтанного контрастування 4+ у вушку лівого передсердя

Показники	ФСК 4+ немає (n=386)	ФСК 4+ (n=48)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
CHA_2DS_2VASc	2,00±1,3	3,19±1,3	<0,001
Вік, роки	60,0±9,8	62,54±9,9	0,09
Тривалість епізоду, міс.	4,25±10,5	2,82±3,0	0,6
Історія аритмії, роки	4,13±5,0	4,59±4,8	0,7
EHRAm	2,83±1,1	2,98±1,0	0,3
NYHA	1,95±0,7	2,36±0,6	<0,001
Глобальний HeartQol	1,76±0,7	1,29±0,7	0,0038
Фізичний HeartQol	1,63±0,8	1,04±0,7	0,001
Психологічний HeartQol	2,09±0,7	1,92±0,8	0,3
ФВ ЛШ, %	53,29±10,4	44,31±12,0	<0,001
КДО інд, мл/м^2	55,28±17,6	62,54±25,3	0,01
Sm, см/с	7,06±1,8	5,87±1,5	<0,001
ЛП інд, мл/м^2	40,73±10,7	46,29±10,3	<0,001
ПП інд, мл/м^2	34,83±10,1	39,36±15,9	0,007

Продовження табл. 3.2

Показники	ФСК 4+ немає (n=386)	ФСК 4+ (n=48)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
Em лат, см/с	12,7±3,8	10,6±2,45	0,003
St, см/с	11,79±2,4	9,74±2,2	<0,001
ІММЛШ, г/м^2	104,17±25,8	115,65±34,7	0,02
МШП, см	1,40±0,2	1,46±0,3	0,2
СШВЛП, см/с	38,0±16,0	17,34±4,8	<0,001
СТЛА, мм рт. ст.	37,07±12,9	47,30±9,2	<0,001
МР+	1,74±0,9	1,84±0,8	0,5

Також хворі з ФСК 4+ відрізнялися достовірно зниженою систолічною функцією обох шлуночків, порушенням діастолічної функції ЛШ, дилатацією обох передсердь, більш вираженою гіпертрофією ЛШ, ступенем мітральної регургітації та достовірно вищим систолічним тиском у легеневій артерії.

У табл. 3.3 наведені основні демографічні, клінічні й ехокардіографічні показники пацієнтів з тромбом у ВЛП. Вони мали достовірно більші кінцево-діастолічний об’єм ЛШ та праве передсердя, ЛП відрізнялося в бік розширення на рівні тенденції.

Таблиця 3.3

Кількісні демографічні, клінічні й ехокардіографічні показники пацієнтів з тромбом у вушку лівого передсердя

Показники	Тромбу у ВЛП немає (n=402)	Тромб у ВЛП (n=34)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
Вік, роки	60,10±9,8	62,60±9,0	0,2
CHA_2DS_2VASc	2,06±1,4	2,91±1,3	<0,001
Тривалість епізоду, міс.	3,18±4,9	4,21±4,1	0,5

Продовження табл. 3.3

Показники	Тромбу у ВЛП немає (n=402)	Тромб у ВЛП (n=34)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
Історія аритмії, роки	4,15±5,0	4,42±4,6	0,8
EHRAm	2,82±1,0	3,18±1,1	0,05
NYHA	1,96±0,7	2,39±0,7	0,002
Глобальний HeartQol	1,74±0,7	1,37±0,8	0,06
Фізичний HeartQol	1,60±0,8	1,13±0,9	0,02
Психологічний HeartQol	2,09±0,7	1,87±0,8	0,3
ФВ ЛШ, %	52,90±10,5	44,96±13,0	<0,001
КДО інд, мл/м^2	55,39±17,3	64,72±29,8	0,005
Sm, см/с	7,04±1,7	5,53±2,2	<0,001
ЛП інд, мл/м^2	41,09±10,7	44,62±11,4	0,07
ПП інд, мл/м^2	34,88±9,8	40,94±19,8	0,002
Em лат, см/с	12,6±3,1	10,7±3,2	0,006
St, см/с	11,70±2,4	9,81±1,9	<0,001
ІММЛШ, г/м^2	104,97±26,9	110,81±29,1	0,3
МШП, см	1,41±0,3	1,35±0,2	0,2
СШВЛП, см/с	37,04±16,3	19,83±7,4	<0,001
СТЛА, мм рт. ст.	37,98±13,3	41,08±7,2	0,3
МР+	1,75±0,9	1,74±0,8	0,9

Хворі з тромбом у ВЛП загалом не мали більшої маси міокарда ЛШ та більш високого систолічного тиску в легеневій артерії. Натомість вони відрізнялися вищою сумою балів CHA_2DS_2VASc, важчим класом NYHA та достовірно нижчим рівнем у фізичному домені HeartQol.

Пацієнти з тромбом у ЛШ мали достовірно вищу суму балів CHA_2DS_2VASc, важчий клас серцевої недостатності (табл. 3.4). Також хворі з

тромбом у ЛШ відрізнялися достовірно зниженою систолічною функцією обох шлуночків, порушенням діастолічної функції ЛШ, дилатацією лівого шлуночка й обох передсердь, більш вираженою гіпертрофією ЛШ та на рівні тенденції вищим систолічним тиском у легеневій артерії.

Таблиця 3.4

Кількісні демографічні, клінічні й ехокардіографічні показники пацієнтів з тромбом у лівому шлуночку

Показники	Тромбу в ЛШ немає (n=418)	Тромб у ЛШ (n=18)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
CHA_2DS_2VASc	2,08±1,3	3,39±1,5	<0,001
Вік, роки	60,20±9,7	62,70±11,3	0,3
Тривалість епізоду, міс.	4,24±10,4	2,68±3,3	0,6
Історія аритмії, роки	4,14±4,9	4,49±6,0	0,8
EHRAm	2,84±1,1	2,94±1,1	0,7
NYHA	1,98±0,7	2,33±0,6	0,04
Глобальний HQ	1,72±0,7	1,66±0,8	0,8
Фізичний HQ	1,57±0,8	1,43±0,8	0,5
Психологічний HQ	2,07±0,7	2,02±0,7	0,8
ФВ ЛШ, %	52,97±10,4	35,42±9,2	<0,001
КДО інд, мл/м^2	55,11±17,7	81,70±27,0	<0,001
Sm, см/с	7,04±1,7	5,00±1,7	<0,001
ЛП інд, мл/м^2	41,10±10,5	48,14±14,6	0,006
ПП інд, мл/м^2	35,11±10,9	41,91±12,0	0,01
Em лат, см/с	12,6±3,9	10,1±3,2	0,015
St, см/с	11,68±2,4	9,20±1,4	<0,001
ІММЛШ, г/м^2	104,35±26,5	129,36±28,8	<0,001
МШП, см	1,41±0,3	1,33±0,2	0,2

Продовження табл. 3.4

Показники	Тромбу в ЛШ немає (n=418)	Тромб у ЛШ (n=18)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
СШВЛП, см/с	36,18±16,3	22,10±13,1	<0,001
СТЛА, мм рт. ст.	37,91±13,0	44,58±10,3	0,08
МР+	1,75±0,9	1,87±0,8	0,6

Отже, можна підсумувати, що хворі з показниками тромбоутворення загалом мали більшу суму балів CHA_2DS_2VASc, вищий функціональний клас серцевої недостатності, достовірно нижчу суму балів у фізичному домені HeartQol, нижчі показники систолічної функції лівого та правого шлуночків, достовірно меншу ранню діастолічну швидкість на латеральному сегменті кільця мітрального клапана за даними тканинного доплера, більші індекси об’ємів обох передсердь, вищий систолічний тиск у легеневій артерії та вищий індекс маси міокарда ЛШ.

Одним з актуальних і дискусійних питань є розповсюдженість ознак тромбоутворення в пацієнтів з ТП. Хворі на ФП і ТП були повністю співставні за основними клінічними й ехокардіографічними показниками, за винятком двох (табл. 3.5). Проте, незважаючи на відсутність достовірної різниці в рівні ФВ ЛШ, пацієнти з ТП достовірно частіше мали ФВ ЛШ <40 % (24 (32,88 %) проти 49 (14,54 %); p=0,018). З іншого боку, хворі на ТП мали менший індекс об’єму ЛП та достовірно вищу СШВЛП порівняно з групою ФП. Саме з цим пов’язана думка окремих науковців про меншу розповсюдженість ознак тромбоутворення в пацієнтів з ТП. [11] Насправді, СШВЛП<30 см/с мали 169 (50 %) хворих на ФП, 25 (25,8 %) – ТП (p<0,001).

Проте за результатами проведеного дослідження не було отримано достовірної різниці між частотою виявлення ознак тромбоутворення та ФП або ТП.

Таблиця 3.5

Основні клінічні й ехокардіографічні характеристики пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь

Характеристики	ФП (n=338)	ТП (n=98)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
NYHA	2,0±0,7	2,1±0,7	0,4
EHRAm	2,8±1,0	2,9±1,1	0,9
Вік, роки	60±10	61,2±8,9	0,3
CHA_2DS_2VASc	2,1±1,4	2,1±1,3	0,9
КДО інд, мл/м^2	56,7±18,5	54,6±19,9	0,3
ФВ ЛШ, %	52,5±10,5	51,4±12,3	0,38
ЛП інд, мл/м^2	42,3±11,3	38,3±8,0	0,001
ПП інд, мл/м^2	35,8±11	33,9±10,8	0,12
СТЛА, мм рт. ст.	38,2±12,7	38,3±13,8	0,95
ІММЛШ, г/м^2	105,6±27,6	105,1±25,3	0,9
СШВЛП, см/с	32,8±13,8	45,9±20,6	<0,001

Тромб у ВЛП був знайдений у 29 (8,6 %) хворих на ФП проти 5 (5,15 %) – ТП (p=0,3). Сладж у ВЛП також однаково часто виявлявся в пацієнтів з ФП (40; 11,9 %) проти ТП (8; 8,25 %). Різниця на рівні тенденції була отримана між спостереженням тромбів у порожнині ЛШ з перевагою в бік хворих на ТП: 7 (7,14 %) для ТП, 11 (3,3 %) для ФП (p=0,09). [12,14,42,52] Описані дані продемонстровані на рис. 3.1.

Загалом ті самі предиктори виявлення тромбоутворення були притаманні обом групам, отже, вони були об’єднані в одну.

Гендерні особливості встановлення тромбоутворення також є актуальним і дискутабельним питанням. Табл. 3.6 демонструє, що в даному дослідженні жінки достовірно відрізнялися від чоловіків за багатьма

клінічними й ехокардіографічними показниками.

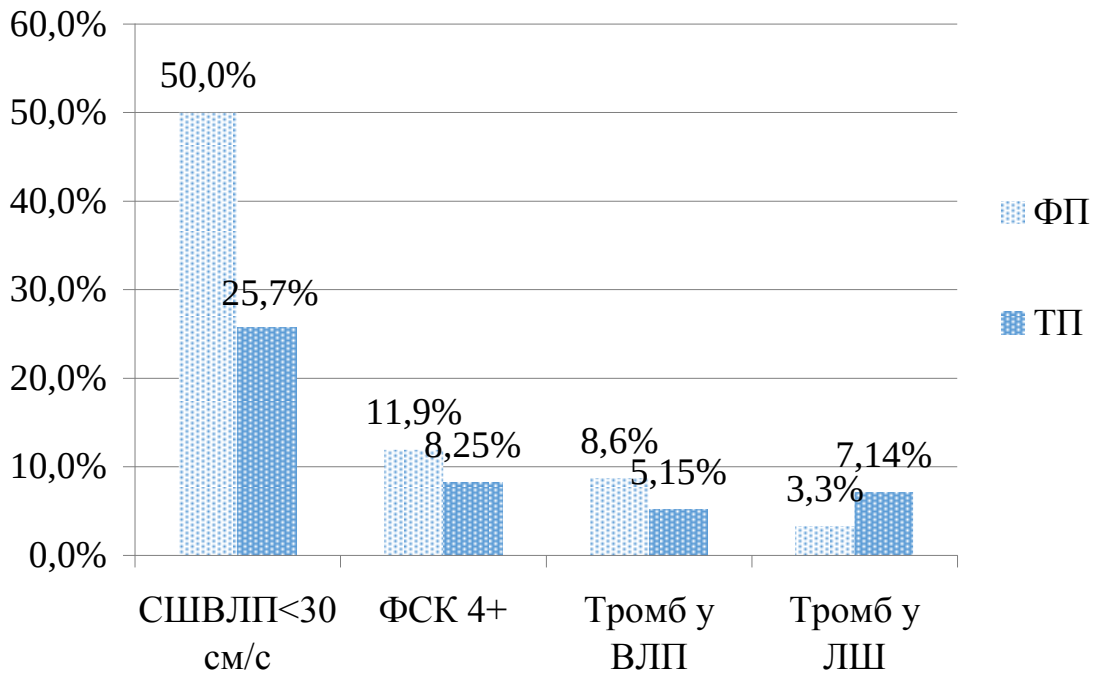

Рис. 3.1. Виявлення дисфункції вушка лівого передсердя й ознак тромбоутворення в пацієнтів з персистентною формою фібриляції передсердь проти тріпотіння передсердь.

Таблиця 3.6

Основні клініко-ехокардіографічні показники чоловіків і жінок з персистентною формою фібриляції та тріпотіння передсердь

Показники	Чоловіки (n=311)	Жінки (n=125)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
CHA_2DS_2VASc	1,80±1,3	2,87±1,3	<0,001
NYHA	11,87±0,7	2,32±0,7	<0,001
EHRAm	2,66±1	3,32±1	<0,001
Вік, роки	59,1±10	63,2±8,6	<0,001
КлКр	92,3±29	77±22,7	0,009
ФВ ЛШ, %	51,6±11,4	53,8±9,6	0,06
КДО інд, мл/м^2	61,08±19	44,3±12	<0,001

Продовження табл. 3.6

Показники	Чоловіки (n=311)	Жінки (n=125)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
Sm, см/с	7,1±1,9	6,7±1,4	0,08
St, см/с	11,7 ±2,6	11,2±2,0	0,049
ЛП інд, мл/м^2	41,4±10,8	41,4±10,7	1
ПП інд, мл/м^2	35,77±11,2	34,46±10,4	0,3
ІММЛШ, г/м^2	112,1±27,2	89,9±19,4	<0,001
МШП, см	1,43±0,3	1,35±0,2	0,004
СТЛА, мм рт. ст.	37±13,5	40,7±11,5	0,03
МР+	1,7±0,9	1,9±0,9	0,04
СШВЛП, см/с	36,7±17	33,2±14,8	0,048

Зокрема, жінки мали вищий клас серцевої недостатності та були більш симптомними за класом EHRAm, достовірно старше за чоловіків і мали більш знижений кліренс креатиніну. За результатами ехокардіографії жінкам були притаманні типові особливості, а саме менші кінцево-діастолічний індекс об’єму та маса міокарда ЛШ, проте вони не відрізнялися від чоловіків за об’ємними показниками передсердь і величиною ФВ ЛШ. З іншого боку, жінки мали більш знижену скоротливу функцію правого шлуночка, достовірно вищий систолічний тиск у легеневій артерії та більш виражений ступінь мітральної регургітації. Отже, можна впевнено сказати, що за всіма ключовими показниками жінки були більш важкими пацієнтами.

Проте, як видно з рис. 3.2, хоча частота дисфункції ВЛП з СШВЛП<30 см/с достовірно частіше зустрічалася в жінок ($p<0,05$), частота виявлення ФСК 4+ у ВЛП, тромбу у ВЛП чи в ЛШ в досліджуваних групах достовірно не відрізнялася ($p\geq0,05$).

Вік пацієнтів також є важливим фактором, що може впливати на виявлення ознак тромбоутворення при ФП-ТП.

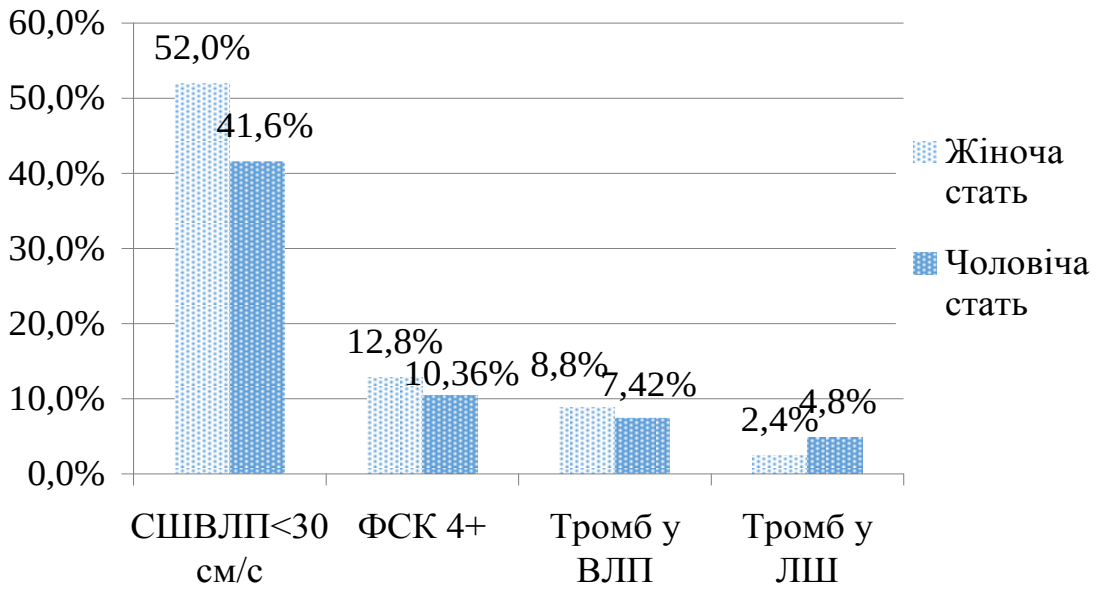

Рис. 3.2. Виявлення дисфункції вушка лівого передсердя й ознак тромбоутворення в чоловіків і жінок з персистентною формою фібриляції-тріпотіння передсердь.

Проте рис. 3.3 демонструє, що в пацієнтів різних вікових груп як частота дисфункції ВЛП, так і виявлення ознак тромбоутворення достовірно не відрізнялися між собою (p≥0,05 для всіх).

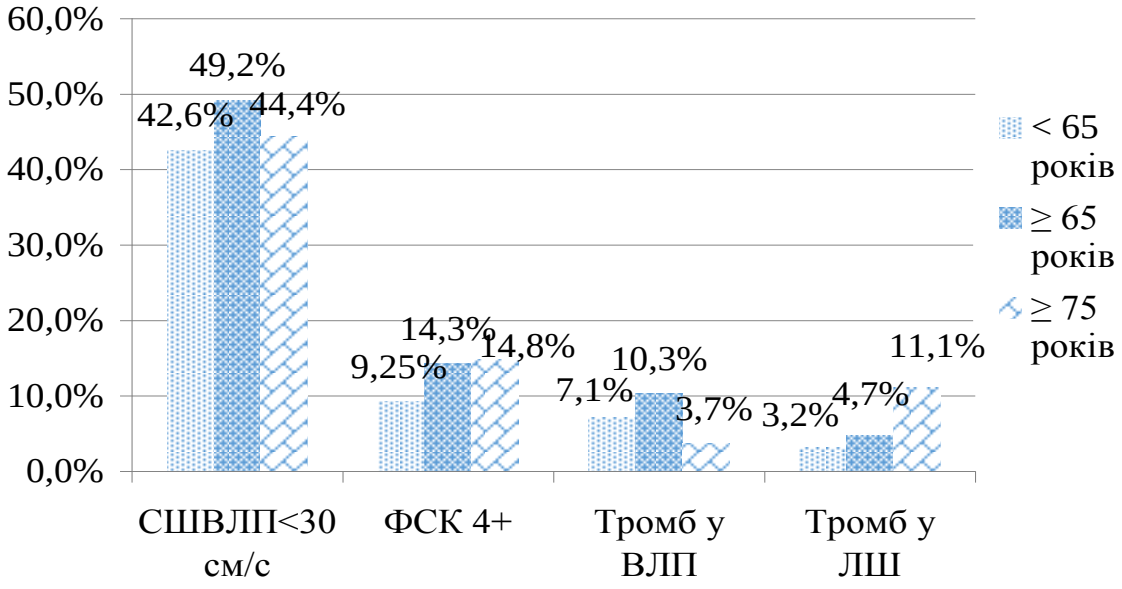

Рис. 3.3. Виявлення дисфункції вушка лівого передсердя й ознак тромбоутворення у хворих різних вікових груп з персистентною формою фібриляції-тріпотіння передсердь.

Одним із завдань роботи було оцінити взаємозв'язок між CHA_2DS_2VASc та ознаками тромбоутворення в пацієнтів з ФП-ТП. Рис. 3.4 демонструє лінійний взаємозв'язок між сумою балів CHA_2DS_2VASc і виявленням ФСК 4+ у ВЛП (χ^2 Пірсона=47,2; p<0,001).

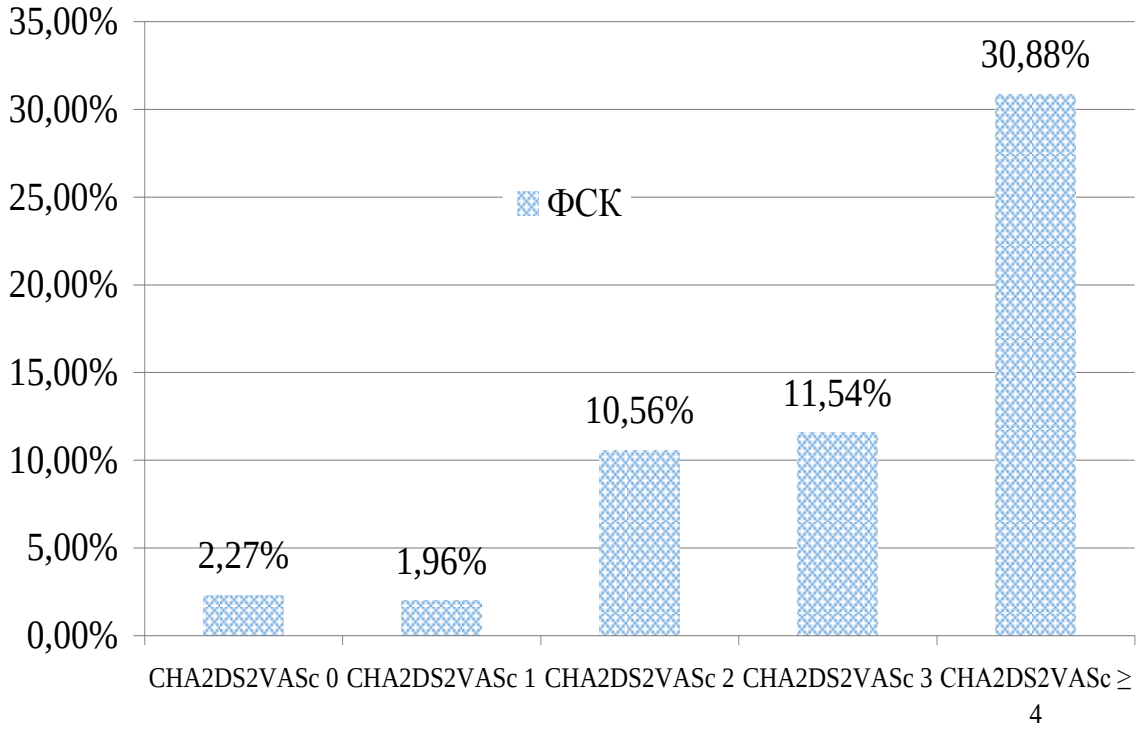

Рис. 3.4. Виявлення феномена спонтанного контрастування 4+ у хворих з різною сумою балів CHA_2DS_2VASc.

Рис. 3.5 демонструє лінійний взаємозв'язок між CHA_2DS_2VASc і тромбом у ВЛП (χ^2 Пірсона=16; p=0,009), найбільша частота тромбів у ВЛП виявлялася в пацієнтів з CHA_2DS_2VASc 3 та більше балів. Важливо, що сладж у ВЛП був знайдений у 4,23 % осіб із CHA_2DS_2VASc 0-1, отже, хоча в даній групі ознаки тромбоутворення спостерігалися достатньо рідко, ризик їх виникнення повністю не виключався. Особливо це стосувалося пацієнтів з систолічною дисфункцією ЛШ та серцевою недостатністю.

Одне з дискутабельних питань полягає в тому, чи є вперше діагностована аритмія більш доброякісною щодо виявлення ознак тромбоутворення у ВЛП та ЛШ.

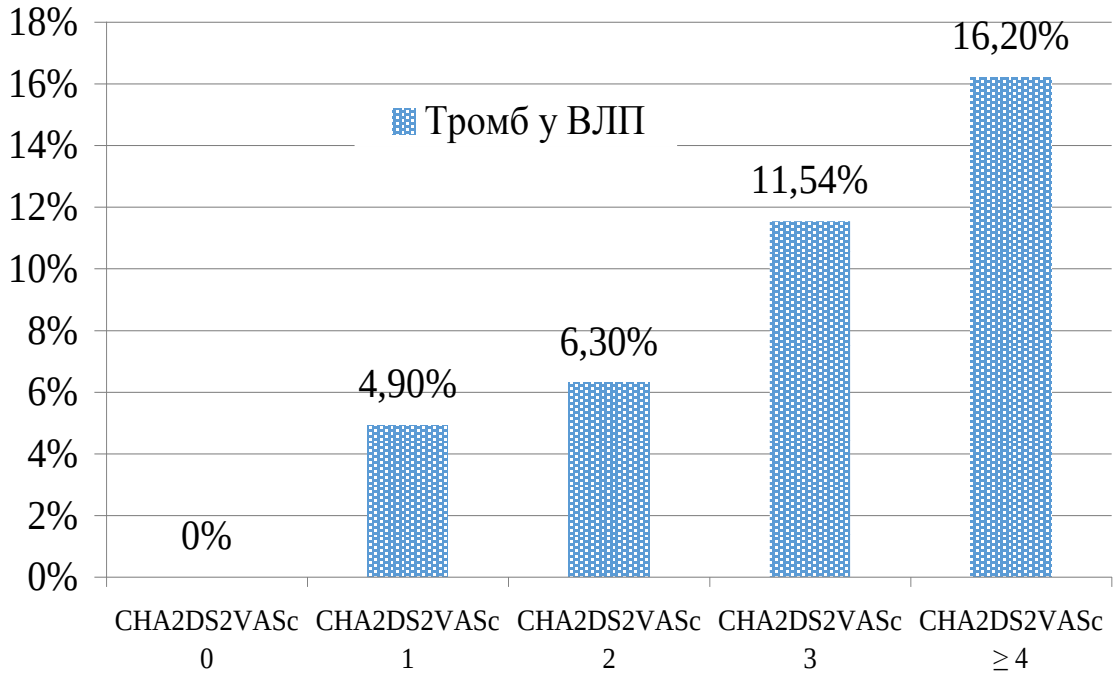

Рис. 3.5. Виявлення тромбу у вушку лівого передсердя в пацієнтів з різною сумою балів CHA_2DS_2VASc.

У табл. 3.7 наведені основні клінічні й ехокардіографічні показники хворих з вперше виявленою персистентною формою ФП порівняно з групою з повторним епізодом.

Таблиця 3.7

Основні клініко-ехокардіографічні показники пацієнтів з вперше виявленою фібриляцією-тріпотінням передсердь

Показники	Вперше діагностована ФП-ТП (n=143)	Повторний епізод ФП-ТП (n=293)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
CHA_2DS_2VASc	1,80±1,2	2,29±1,4	<0,001
NYHA	1,9±0,6	2,06±0,8	0,005
Вік, роки	58,09±9,5	61,38±9,8	0,001
КлКр	95,84±32,2	84,54±25,4	0,04
ФВ ЛШ, %	49,69±11,3	53,49±10,5	<0,001

Продовження табл. 3.7

Показники	Вперше діагностована ФП-ТП (n=143)	Повторний епізод ФП-ТП (n=293)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
КДО інд, мл/м^2	61,78±17,3	53,61±18,9	<0,001
Sm, см/с	6,87±1,8	6,97±1,8	0,7
St, см/с	11,2±2,7	11,70±2,3	0,1
ЛП інд, мл/м^2	41,75±9,0	41,25±11,5	0,7
ПП інд, мл/м^2	36,23±9,2	35,01±11,8	0,3
ІММЛШ, г/м^2	110,64±27,9	103,15±26,5	0,017
МШП, см	1,40±0,2	1,41±27	0,9
СТЛА, мм рт. ст.	39,63±12,4	37,70±13,18	0,3
МР+	1,78±0,9	1,74±0,9	0,7
СШВЛП, см/с	33,6±15	36,7±17	0,076

З отриманих даних видно, що хворі з вперше діагностованою ФП відрізнялися достовірно меншим віком і, відповідно, нижчою сумою балів CHA_2DS_2VASc. Пацієнти з повторним епізодом ФП-ТП мали вищий клас серцевої недостатності NYHA, проте особи з вперше виявленою ФП – нижчу ФВ ЛШ та більший індекс кінцево-діастолічного об’єму ЛШ. В обох групах спостерігалися однакові ступені дилатації передсердь і гіпертрофії міжшлуночкової перетинки. В обох групах рівною мірою відмічалося підвищення систолічного тиску в легеневій артерії.

Додатково хочеться зупинитися на зв’язку серцевої недостатності з вперше виявленою ФП-ТП. Вищенаведені дані доповнюються показниками, продемонстрованими на рис. 3.5. Зокрема, вперше діагностована аритмія характеризувалася достовірно частим виявленням систолічної дисфункції ЛШ з ФВ ЛШ<40 % (p=0,03), водночас, хоча пацієнти з повторною персистентною формою ФП-ТП мали вищу ФВ ЛШ, в них достовірно частіше спостерігалися класи NYHA III-IV (26,1 %), що було в 2 рази

частіше, ніж у групі з вперше діагностованою ФП-ТП.

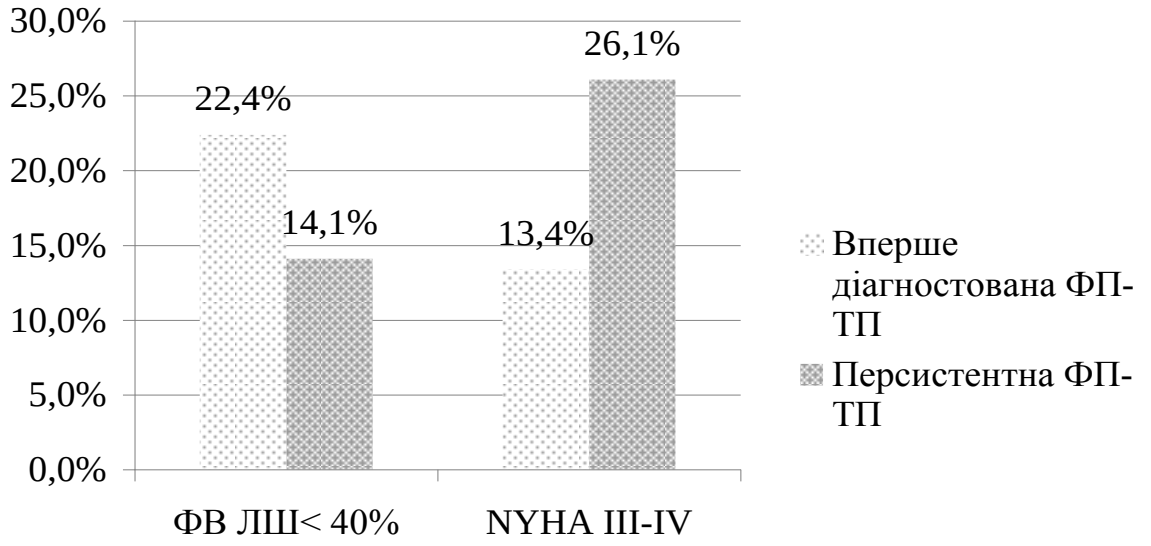

Рис. 3.5. Виявлення систолічної дисфункції лівого шлуночка та New York Heart Association Functional Classification III-IV в пацієнтів з вперше діагностованою фібриляцією-тріпотінням передсердь.

Рис. 3.6 демонструє частоту виявлення ознак тромбоутворення у хворих з вперше діагностованою персистентною ФП порівняно з повторним епізодом персистентної ФП.

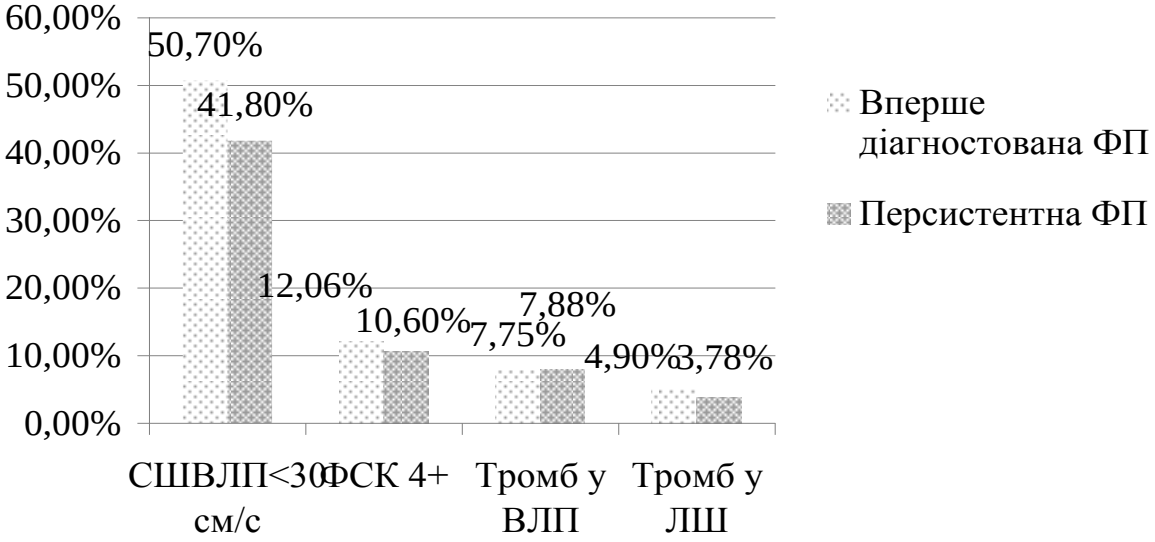

Рис. 3.6. Виявлення дисфункції вушка лівого передсердя й ознак тромбоутворення в пацієнтів з вперше діагностованою персистентною формою фібриляцією-тріпотінням передсердь.

Як видно з отриманих даних, СШВЛП<30 см/с частіше виявлялася на рівні тенденції (p=0,08) у хворих з вперше діагностованою ФП-ТП. Пацієнти з вперше діагностованою аритмією мали однакову частоту виявлення ФСК 4+ (p=0,65) і тромбу (p=0,96) у ВЛП, тромбу в ЛШ (p=0,6). Отже, виходячи з вказаного, на даний момент не існує доказів для того, щоб вважати вперше діагностовану ФП безпечною щодо виявлення ознак тромбоутворення.

Післяінфарктний кардіосклероз є відомим фактором ризику серцево-судинних подій. Закономірно, що пацієнти з післяінфарктним кардіосклерозом мали достовірно більшу суму балів CHA_2DS_2VASc, вищий функціональний клас серцевої недостатності, більші порожнини ЛШ, обох передсердь, достовірно нижчу систолічну функцію обох шлуночків, зменшену СШВЛП (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Основні клініко-ехокардіографічні показники у хворих з післяінфарктним кардіосклерозом і персистентною формою фібриляції-тріпотіння передсердь

Показники	Післяінфарктний кардіосклероз є (n=40)	Без післяінфарктного кардіосклерозу (n=396)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
CHA_2DS_2VASc	3,5±1,3	2,0±1,3	<0,001
Вік, роки	63,7±9,3	60,0±9,8	0,02
EHRAm	2,9±1,0	2,8±1,1	0,6
NYHA	2,3±0,6	2,0±0,7	0,004
ФВ ЛШ, %	45,7±13,1	52,9±10,5	<0,001
КДО інд, мл/м^2	66,7±26,2	55,2±17,6	<0,001
Sm, см/с	5,6±1,7	7,1±1,7	<0,001
ЛП інд, мл/м^2	46,0±15,8	40,9±10,0	0,004
ПП інд, мл/м^2	40,6±19,0	34,9±9,7	0,002

Продовження табл. 3.8

Показники	Післяінфарктний кардіосклероз є (n=40)	Без післяінфарктного кардіосклерозу (n=396)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
St, см/с	10,2±3,2	11,7±2,3	0,002
ІММЛШ, г/м^2	119,8± 28,1	104,2±26,7	0,003
МШП, см	1,4±0,2	1,4±0,3	0,9
СШВЛП, см/с	28,8±13,3	36,4±16,6	0,006
СТЛА, мм рт. ст.	39,7±16,3	38,1±12,6	0,6
МР+	1,9±0,9	1,7±0,9	0,5

Наявність післяінфарктного кардіосклерозу асоціювалася з ознаками тромбоутворення, що продемонстровано на рис. 3.7.

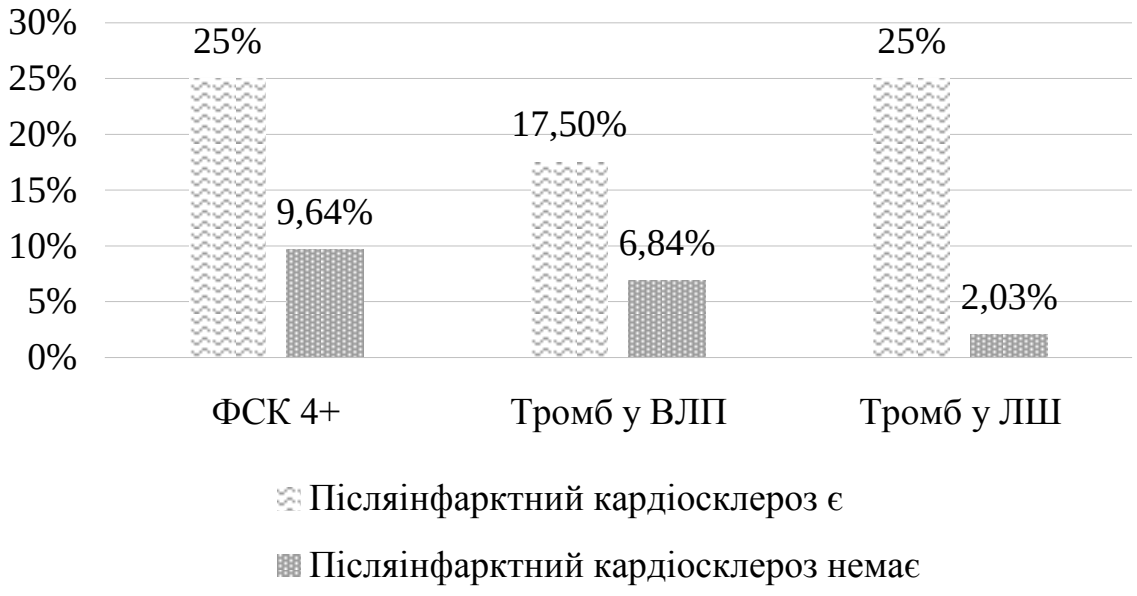

Рис. 3.7. Ознаки тромбоутворення в пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом.

ФСК 4+ у ВЛП достовірно частіше зустрічався у хворих з ПІК (10 (25 %) проти 38 (9,64 %); p=0,003); післяінфарктний кардіосклероз асоціювався з достовірно частішим виявленням тромбу у ВЛП (7 (17,5 %)

проти 27 (6,84 %); p=0,016) та тромбом у порожнині ЛШ (10 (25 %) проти 8 (2,03 %); p<0,001).

Симптомна серцева недостатність з функціональними класами NYHA III-IV супроводжувалася достовірними клініко-ехокардіографічними змінами. Як видно з табл. 3.9, пацієнти з NYHA III-IV були старшого віку, мали достовірно більшу суму балів CHA_2DS_2VASc, були достовірно більше навантажені симптомами. Порожнини обох передсердь у них були більш розширеними, а скоротлива функція обох шлуночків – достовірно нижчою порівняно з хворими з NYHA I-II. До того ж пацієнти з NYHA III-IV мали більшу масу міокарда ЛШ, вищий систолічний тиск у легеневій артерії та більш виражений ступінь мітральної недостатності. Середня швидкість вигнання з ВЛП у хворих даної групи була достовірно нижчою.

Таблиця 3.9

Основні клініко-ехокардіографічні показники в пацієнтів з New York Heart Association Functional Classification III-IV та персистентною формою фібриляції-тріпотіння передсердь

Показники	NYHA III-IV (n=88)	NYHA I-II (n=315)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
CHA_2DS_2VASc	2,83±1,2	2,0±1,3	<0,001
Вік, роки	62,7±9,0	59,8±10,0	0,014
EHRAm	3,28±1,0	2,8±1,1	<0,001
ФВ ЛШ, %	47,4±12,6	53,3±10,1	<0,001
КДО інд, мл/м^2	59,6±25,5	55,6±16,5	0,07
Sm, см/с	6,2±1,5	7,1±1,8	<0,001
ЛП інд, мл/м^2	46,1±11,9	40,3±10,3	<0,001
ПП інд, мл/м^2	39,2±15,6	34,8±9,3	0,001
St, см/с	10,6±2,0	11,8±2,5	0,001
ІММЛШ, г/м^2	110,8±28,8	103,6±25,9	0,046

Продовження табл. 3.9

Показники	NYHA III-IV (n=88)	NYHA I-II (n=315)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
МШП, см	1,44±0,3	1,39±0,3	0,13
СШВЛП, см/с	29,7±13,0	37,3±16,8	<0,001
СТЛА, мм рт. ст.	44,7±12	37,3±11,9	<0,001
МР+	2,0±0,9	1,7±0,9	0,005

Ознаки тромбоутворення часто зустрічалися у хворих з NYHA III-IV, що продемонстровано на рис. 3.8. ФСК 4+ виявлявся в 19 (22 %) проти 26 (8,25 %) осіб (p=0,0003); тромб у ВЛП також достовірно частіше спостерігався в пацієнтів з NYHA III-IV (13 (14,94 %) проти 18 (5,71 %); p=0,004); тромб у ЛШ частіше виявлявся лише на рівні тенденції (7 (7,95 %) проти 11 (3,5 %); p=0,07).

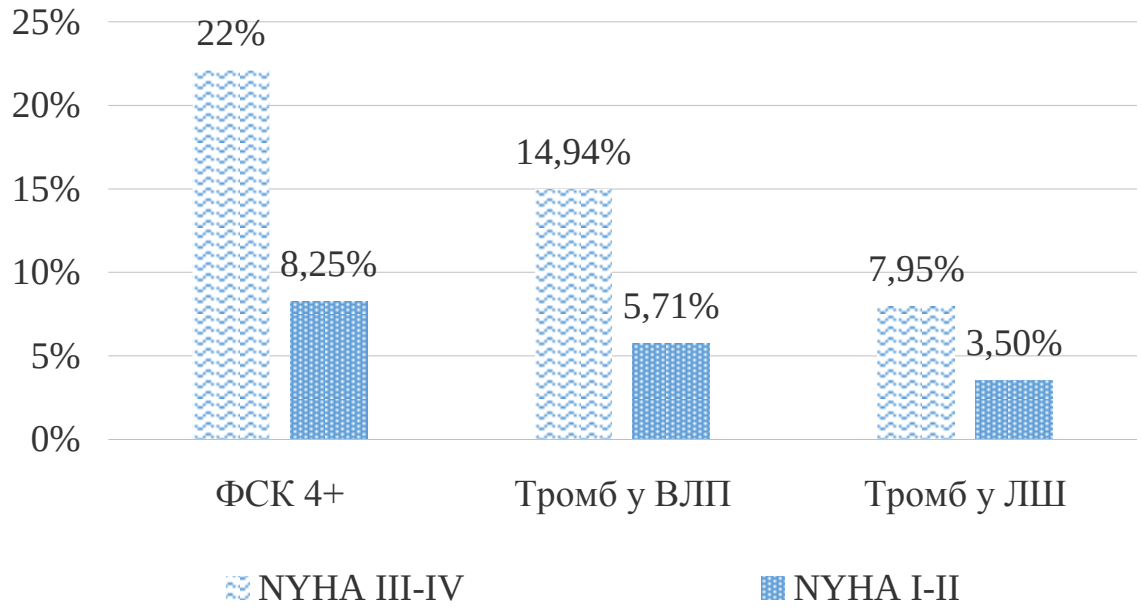

Рис. 3.8. Ознаки тромбоутворення у хворих з New York Heart Association Functional Classification III-IV та персистентною формою фібриляції-тріпотіння передсердь.

Пацієнти з фізичним компонентом HeartQol<1,4 відрізнялися

достовірними змінами в певних показниках (табл. 3.10). Зокрема, дана група хворих характеризувалася достовірно більшою сумою балів CHA_2DS_2VASc, достовірно вищим навантаженням, симптомами аритмії та класом NYHA. Хоча ФВ ЛШ достовірно не відрізнялася від групи з фізичним компонентом HeartQol≥1,4, проте інший показник скоротливої функції ЛШ Sm, а також показник систолічної функції правого шлуночка були достовірно зниженими в групі з фізичним компонентом HeartQol<1,4. Відповідно, пацієнти з цієї групи мали підвищений систолічний тиск у легеневій артерії, достовірно більш низьку СШВЛП. Такі зміни у хворих з групи з фізичним компонентом HeartQol<1,4 пояснюють її зв'язок з певними ознаками тромбоутворення.

Таблиця 3.10

Основні клініко-ехокардіографічні показники в пацієнтів з фізичним Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease <1,4 та персистентною формою фібриляції-тріпотіння передсердь

Показники	Фізичний HeartQol<1,4 (n=78)	Фізичний HeartQol≥1,4 (n=126)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
CHA_2DS_2VASc	2,5±1,3	2,0±1,3	0,004
Вік, роки	61,35±9,4	60,4±9,6	0,5
EHRAm	3,2±0,9	2,5±0,9	<0,001
NYHA	2,5±0,7	1,74 ± 0,6	<0,001
ФВ ЛШ, %	50,3±12,4	52,76±11,5	0,15
КДО інд, мл/м^2	53,3±20,1	58,2±18,6	0,07
Sm, см/с	6,3±1,5	6,9±1,8	0,008
ЛП інд, мл/м^2	42,3±9,9	42,3±12,6	0,9
ПП інд, мл/м^2	36,7±10,2	35,5±9,9	0,4
St, см/с	10,97±2,1	11,8±2,6	0,02
ІММЛШ, г/м^2	105,2±28,6	105,4±26,8	0,96

Продовження табл. 3.10

Показники	Фізичний HeartQol<1,4 (n=78)	Фізичний HeartQol≥1,4 (n=126)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
МШП, см	1,4±0,2	1,42±0,3	0,97
СШВЛП, см/с	31,4±13,7	39,0±17,4	0,001
СТЛА, мм рт. ст.	43,8±11,4	39,2±11,1	0,01
МР+	1,9±0,9	1,7±0,9	0,09

На рис. 3.9 показано, що у хворих з фізичним компонентом HeartQol<1,4 достовірно частіше виявлявся сладж у ВЛП (12 (15,4 %) проти 8 (6,35 %); p=0,034), проте тромб у ВЛП спостерігався частіше (9 (11,54 %) проти 6 (4,76 %) лише на рівні тенденції; p=0,07), а частота виявлення тромбів у ЛШ між групами не різнилася.

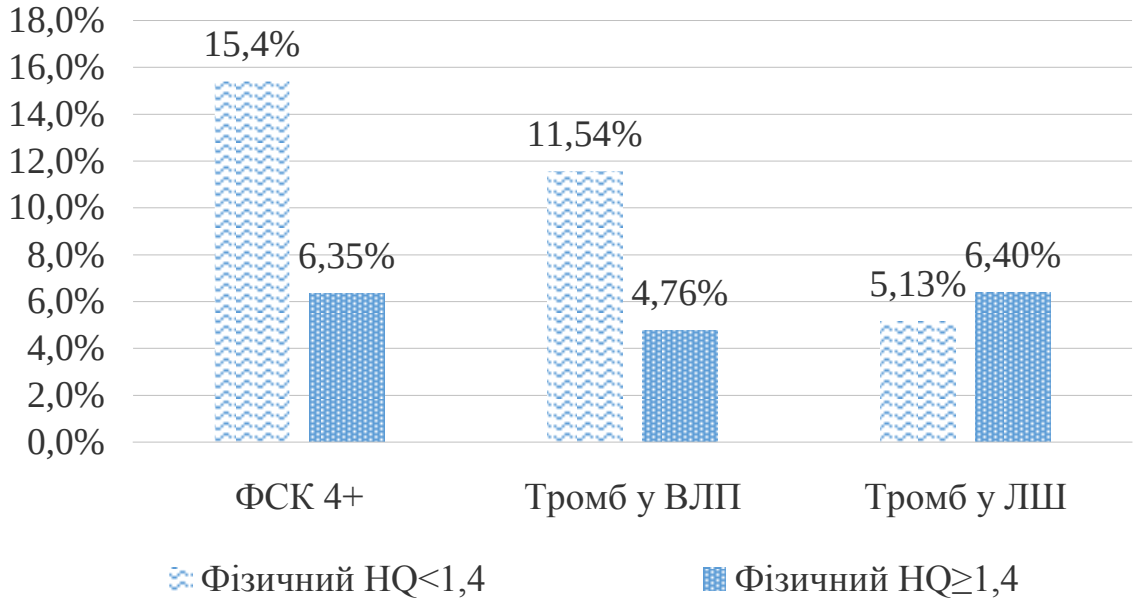

Рис. 3.9. Ознаки тромбоутворення в пацієнтів з фізичним компонентом Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease <1,4 та персистентною формою фібриляції-тріпотіння передсердь.

Хворі з ФВ ЛШ<40 % були важливою групою, адже відрізнялися від

групи з ФВ ЛШ≥40 % багатьма важливими характеристиками (табл. 3.11). Незважаючи на те, що пацієнти з ФВ ЛШ<40 % були молодшими за протилежну групу, вони мали вищу суму балів CHA_2DS_2VASc і закономірно, важчий клас серцевої недостатності. Хворі даної групи з великим ступенем достовірності відрізнялися розширенням порожнин серця, гіпертрофією ЛШ, високим систолічним тиском у легеневій артерії та зниженою СШВЛП.

Таблиця 3.11

Основні клініко-ехокардіографічні показники пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка <40 % та персистентною формою фібриляції-тріпотіння передсердь

Показники	ФВ ЛШ<40 % (n=73)	ФВ ЛШ≥40 % (n=363)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
CHA_2DS_2VASc	2,6±1,4	2,04±1,4	0,002
Вік, роки	58,0±10,6	60,8±9,6	0,03
EHRAm	2,9±1,0	2,8±1,1	0,4
NYHA III-IV	2,3±0,7	1,93 ± 0,7	<0,001
КДО інд, мл/м^2	79,1±22,9	51,6±14	<0,001
Sm, см/с	5,3±1,3	7,3±1,7	<0,001
ЛП інд, мл/м^2	48±12,2	40,0±10	<0,001
ПП інд, мл/м^2	42,2±15,5	34±9,2	<0,001
St, см/с	9,3±1,8	12,06±2,3	<0,001
ІММЛШ, г/м^2	126,6± 32	101,03±23,7	<0,001
МШП, см	1,4±0,3	1,42±0,2	0,96
СШВЛП, см/с	25,4±12,3	37,6±16,3	<0,001
СТЛА, мм рт. ст.	49±11,0	35,6±12	<0,001
МР+	2,05±0,7	1,7±0,9	0,006

Рис. 3.10 демонструє, що ФВ ЛШ<40 % достовірно асоціювалася з

ознаками тромбоутворення, що вивчалися в дослідженні. ФСК 4+ виявлявся в 17 (23,6 %) хворих проти 31 (8,6 %) (p=0,0002); тромб у ВЛП – 14 (19,4 %) проти 20 (5,54 %) (p<0,001); тромб у ЛШ – 15 (20,55 %) проти 3 (0,83 %) (p<0,001).

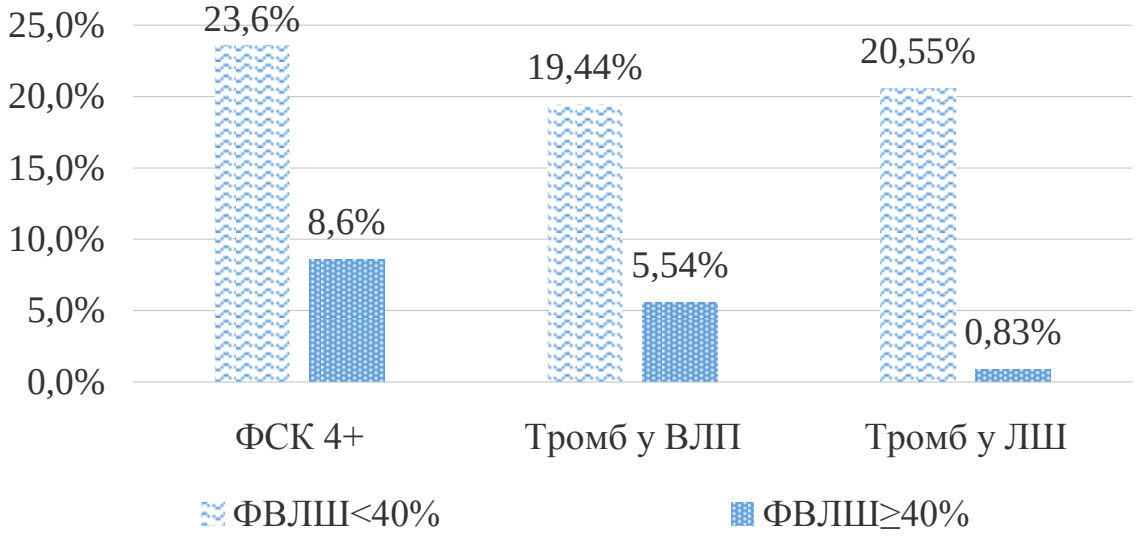

Рис. 3.10. Ознаки тромбоутворення в пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка <40 % і персистентною формою фібриляції-тріпотіння передсердь.

Хворі з Sm<6 см/с не різнилися за віком, мали більші суму балів CHA_2DS_2VASc і клас серцевої недостатності (табл. 3.12), пацієнти даної групи з високим ступенем достовірності відрізнялися зниженою систолічною функцією обох шлуночків, розширенням порожнин серця, ступенем мітральної регургітації, гіпертрофією ЛШ, високим систолічним тиском у легеневій артерії та зниженою СШВЛП.

Таблиця 3.12

Основні клініко-ехокардіографічні показники у хворих із Sm<6 та персистентною формою фібриляції-тріпотіння передсердь

Показники	Sm<6 см/с (n=97)	Sm≥6 см/с (n=223)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
CHA_2DS_2VASc	2,6±1,3	2,0±1,3	0,004

Продовження табл. 3.12

Показники	Sm<6 см/с (n=97)	Sm≥6 см/с (n=223)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
Вік, роки	61,3±9,7	60,8±9,9	0,7
EHRAm	2,85±1,0	2,8±1,1	0,9
NYHA III-IV	2,16±0,7	1,95 ± 0,7	<0,001
ФВ ЛШ, %	43,6±11,2	56,3±9,0	<0,001
КДО інд, мл/м^2	63,2±23,5	50,7±13,2	<0,001
ЛП інд, мл/м^2	46,2±13,4	39,1±8,6	<0,001
ПП інд, мл/м^2	38,7±11	33,3±9,2	<0,001
St, см/с	9,8±1,8	12,3±2,2	<0,001
ІММЛШ, г/м^2	117,2± 29,3	99,7±23,2	<0,001
МШП, см	1,45±0,3	1,4±0,3	0,08
СШВЛП, см/с	26,6±12,3	39,6±16,3	<0,001
СТЛА, мм рт. ст.	45,5±12,6	35,1±11,1	<0,001
МР+	2,04±0,8	1,63±0,9	0,0002

Відповідно, ознаки тромбоутворення достовірно частіше зустрічалися в групі з Sm<6 см/с, що показано на рис. 3.11. Зокрема, ФСК 4+ спостерігався в 17 (17,5 %) пацієнтів проти 16 (7,2 %) (p=0,005); тромб у ВЛП – 14 (14,4 %) проти 7 (3,14 %) (p=0,0002); тромб у порожнині ЛШ – 12 (12,4 %) проти 3 (1,35 %) (p<0,001).

Значне зниження ранньої діастолічної швидкості на латеральному сегменті мітрального клапана <8 см/с у хворих на ФП-ТП було пов’язане з низкою негативних змін (табл. 3.13). Пацієнти з Em<8 см/с були співставними за віком і класом NYHA, об’ємом ЛШ, ступенем мітральної регургітації, проте мали більшу суму балів CHA_2DS_2VASc, нижчу систолічну функцію лівого та правого шлуночків, більші об’єми обох передсердь, індекс маси міокарда ЛШ та систолічний тиск у легеневій артерії.

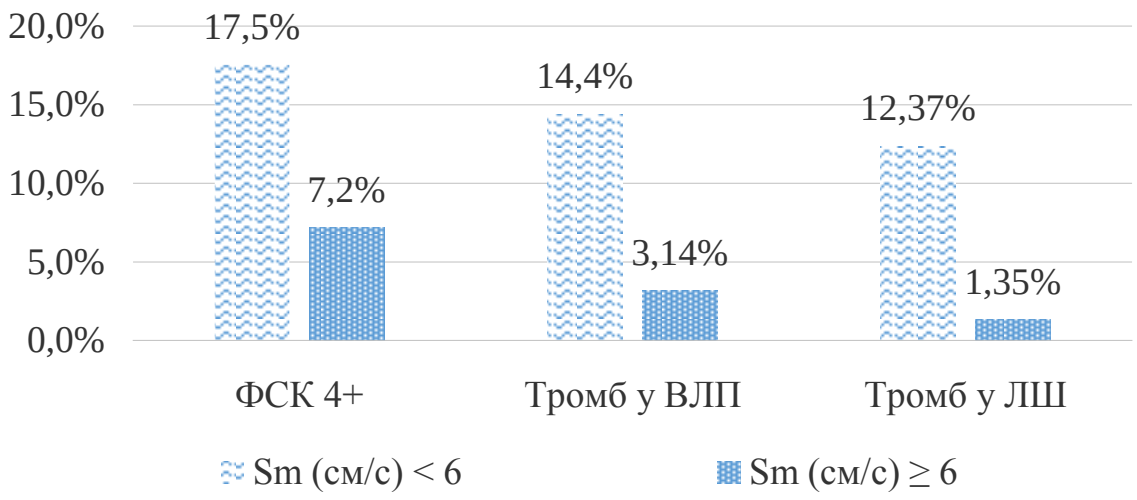

Рис. 3.11. Ознаки тромбоутворення у хворих із систолічною швидкістю тканинного доплера в імпульсно-хвильовому режимі на латеральному та медіальному сегментах кільця мітрального клапана <6 см/с та персистентною формою фібриляції-тріпотіння передсердь.

Таблиця 3.13

Основні клініко-ехокардіографічні показники в пацієнтів з персистентною формою фібриляції-тріпотіння передсердь і ранньою діастолічною швидкістю на латеральному сегменті мітрального клапана <8 см/с

Показники	Em<8 см/с (n=15)	Em≥8 см/с (n=213)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
CHA_2DS_2VASc	2,7±1,4	2,2±1,4	0,047
Вік, роки	62,7±9,9	61,0±9,8	0,35
NYHA	2,2±0,8	2,0±0,8	0,29
ФВ ЛШ, %	41,7±13,5	53,8±10,5	<0,001
КДО інд, мл/м^2	54,2±20,4	54,7±18,6	0,89
Sm, см/с	5,1±1,4	7,2±1,8	<0,001
ЛП інд, мл/м^2	48,6±14,5	41,2±11,5	0,002
ПП інд, мл/м^2	38,6±10,9	34,7±10,4	0,048

Продовження табл. 3.13

Показники	Em<8 см/с (n=15)	Em≥8 см/с (n=213)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
St, см/с	9,9±2,6	11,9±4,6	0,014
ІММЛШ, г/м^2	137,7± 36,1	104,1±26	<0,001
МШП, см	1,5±0,3	1,4±0,3	0,037
СШВЛП, см/с	23,9±13,0	37,2±16,5	<0,001
СТЛА, мм рт. ст.	47,2±12,5	38,5±11,4	<0,001
МР+	1,9±0,8	1,8±0,9	0,7

Як видно з рис. 3.12, у хворих з Em<8 см/с часто виявлялися ознаки тромбоутворення. Сладж у ВЛП зустрічався в 5 (20 %) осіб проти 26 (7,8 %) (p=0,037); тромб у ВЛП – 8 (30,8 %) проти 20 (6,01 %) (p<0,001); тромб у ЛШ – 4 (13,8 %) проти 11 (3,43 %) (p=0,008).

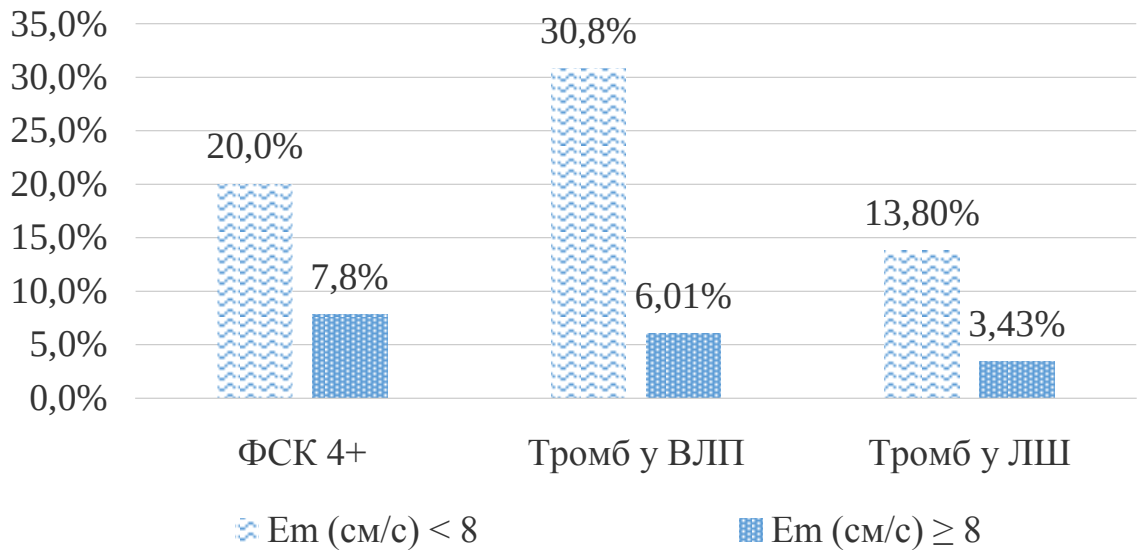

Рис. 3.12. Ознаки тромбоутворення в пацієнтів з ранньою діастолічною хвилею тканинного доплера в імпульсно-хвильовому режимі на латеральному та медіальному сегментах кільця мітрального клапана <8 см/с та персистентною формою фібриляції-тріпотіння передсердь.

Об’єм ЛП є одним з важливих показників внутрішньосерцевої

гемодинаміки. Індекс об'єму ЛП≥43 мл/м^2, що відповідає помірній дилатації, асоціювався зі значними структурно-функціональними змінами в досліджуваних хворих (табл. 3.14). Пацієнти з ЛП інд≥43 мл/м^2 мали більшу суму балів CHA_2DS_2VASc, були дещо старшого віку та мали вищий клас NYHA. Дана група хворих з високим ступенем достовірності відрізнялася за основними ехокардіографічними показниками, а саме більш вираженим розширенням ЛШ та правого передсердя, зниженням скоротливої функції обох шлуночків, більш вираженою гіпертрофією ЛШ, підвищеним систолічним тиском у легеневій артерії. Для пацієнтів групи ЛП інд≥43 мл/м^2 також було характерним зниження СШВЛП.

Таблиця 3.14

Основні клініко-ехокардіографічні показники у хворих з персистентною формою фібриляції-тріпотіння передсердь та індексом об'єму лівого передсердя ≥ 43 мл/м^2

Показники	ЛП інд≥43 мл/м^2 (n=162)	ЛП інд<43 мл/м^2 (n=272)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
CHA_2DS_2VASc	2,4±1,4	2,0±1,3	0,001
Вік, роки	62,1±9,0	59,2±10,1	0,003
EHRAm	2,9±1,0	2,8±1,1	0,6
NYHA	2,1±0,7	1,9±0,7	0,003
ФВ ЛШ, %	47,7±12	54,9±9,3	<0,001
КДО інд, мл/м^2	64,6±22,2	51,2±14,5	<0,001
Sm, см/с	6,1±1,5	7,4±1,7	<0,001
ПП інд, мл/м^2	42,7±11,8	31,0±7,7	<0,001
St, см/с	10,8±2,5	12,0±2,3	<0,001
ІММЛШ, г/м^2	116,4±30,2	99,3±23,1	<0,001

Продовження табл. 3.14

Показники	ЛП інд≥43 мл/м^2 (n=162)	ЛП інд<43 мл/м^2 (n=272)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
МШП, см	1,5±0,3	1,4±0,2	<0,001
СШВЛП, см/с	28,6±13,3	39,6±16,6	<0,001
СТЛА, мм рт. ст.	44,5±12,2	33,9±11,6	<0,001
МР+	2,0±0,8	1,6±0,9	<0,001

На рис. 3.13 показано, що ЛП інд≥43 мл/м^2 був достовірно пов'язаний з ознаками тромбоутворення в порожнинах серця. Сладж у ВЛП зустрічався в 28 (17,5 %) осіб проти 20 (7,35 %) (p=0,001); тромб у ВЛП – 21 (13,04 %) проти 13 (4,8 %) (p=0,002); тромб у ЛШ – 13 (8,02 %) проти 5 (1,84 %) (p=0,002).

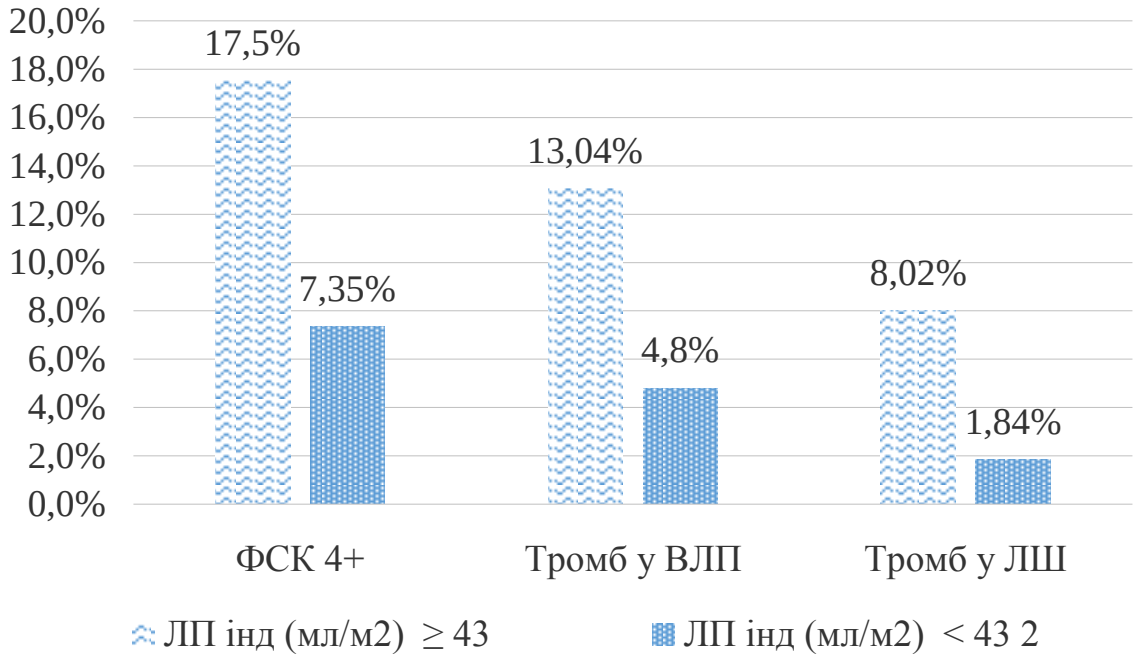

Рис. 3.13. Ознаки тромбоутворення в пацієнтів з персистентною формою фібриляції-тріпотіння передсердь та індексом об'єму лівого передсердя ≥43 мл/м^2.

Показник систолічної функції правого шлуночка St<9,5 см/с був достовірно пов'язаний з низкою морфо-функціональних змін міокарда

(табл. 3.15). Пацієнти групи з St<9,5 см/с були співставними з протилежною групою за віком, класом EHRAm і товщиною МШП. Проте група з St<9,5 см/с достовірно відрізнялася більшою сумою балів CHA_2DS_2VASc, класом NYHA, дилатацією ЛШ й обох передсердь, зниженням систолічної функції ЛШ та збільшенням його маси, наявністю систолічної легеневої гіпертензії, більш вираженою мітральною регургітацією та значним зниженням СШВЛП.

Таблиця 3.15

Основні клініко-ехокардіографічні показники в пацієнтів з персистентною формою фібриляції-тріпотіння передсердь і систолічною швидкістю тканинного доплера в імпульсно-хвильовому режимі на вільному сегменті кільця тристулкового клапана <9,5 см/с

Показник	St<9,5 см/с (n=62)	St≥9,5 см/с (n=266)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
CHA_2DS_2VASc	2,9±1,4	2,1±1,3	<0,001
Вік, роки	61,7±9,9	60,9±9,8	0,6
EHRAm	3,0±1,0	2,8±1,1	0,4
NYHA	2,3±0,7	2,0±0,7	0,002
ФВ ЛШ, %	39,5±9,7	55,3±9,3	<0,001
КДО інд, мл/м^2	68,4±27	51,7±13,9	<0,001
Sm, см/с	5,3±1,2	7,3±1,7	<0,001
ЛП інд, мл/м^2	48±14,3	40,0±9,4	<0,001
ПП інд, мл/м^2	40,6±10,8	33,9±9,6	<0,001
ІММЛШ, г/м^2	119,7±30,3	101,8±24,5	<0,001
МШП, см	1,4±0,2	1,4±0,3	0,5
СШВЛП, см/с	22,7±10,7	38,6±16,0	<0,001
СТЛА, мм рт. ст.	48±11,6	36,4±11,8	<0,001
МР+	2,1±0,7	1,7±0,9	<0,001

У хворих із St<9,5 см/с часто зустрічалися ознаки тромбоутворення в порожнинах серця. ФСК 4+ у ВЛП спостерігався в 15 (24,6 %) осіб проти 21 (7,9 %) (p=0,0002); тромб у ВЛП – 11 (18,03 %) проти 12 (4,5 %) (p=0,0002); тромб у ЛШ – 9 (14,5 %) проти 7 (2,6 %) (p<0,001). Проте слід додати, що показник St з високим ступенем достовірності корелював з такими показниками систолічної функції ЛШ, як ФВ ЛШ (r=0,53) та Sm (r=0,57) (p<0,001 для обох). Оскільки ми не вивчали окремо пацієнтів з ізольованою правошлуночковою недостатністю, то віднесли цей фактор до таких, що спотворюють результати.

У табл. 3.16 підсумований зв'язок проаналізованих вище факторів з розрахунком ВШ і 95 % ДІ за результатами уніваріантного аналізу. Як видно з отриманих даних, найбільш тісно пов'язаними з ознаками тромбоутворення були ФВ ЛШ<40 %, Sm<6 см/с, St<9,5 см/с, класи серцевої недостатності NYHA III-IV, CHA_2DS_2VASc та індекс ЛП >43 мл/м^2.

Таблиця 3.16

Фактори, пов'язані з ознаками тромбоутворення за результатами уніваріантного аналізу

Фактор	ФСК 4+		Тромб у ВЛП		Тромб у ЛШ	
	ВШ (95 % ДІ)	p	ВШ (95 % ДІ)	p	ВШ (95 % ДІ)	p
$CHA_2DS_2VASc \geq 2$	7,7 (5,5-10,6)	<0,001	3,0 (2,0-4,4)	0,01	8,6 (5,2-14,0)	0,01
ПІК	2,6 (1,3-5,1)	0,003	2,6 (1,2-5,5)	0,02	12,3 (6,3-24)	<0,001
NYHA III-IV	2,7 (1,6-4,4)	0,0003	2,6 (1,5-4,6)	0,005	2,3 (1,1-4,8)	0,07
Фізичний HQ<1,4	2,4 (1,3-4,4)	0,03	2,2 (1,2-4,8)	0,07	0,8 (0,3-2,2)	0,7

Продовження табл. 3.16

Фактори	ФСК 4+		Тромб у ВЛП		Тромб у ЛШ	
	ВШ (95 % ДІ)	p	ВШ (95 % ДІ)	p	ВШ (95 % ДІ)	p
ФВ ЛШ<40 %	2,7 (1,6-4,6)	0,0002	3,8 (2,2-6,7)	<0,001	24,7 (14-42)	<0,001
Sm<6 см/с	2,4 (1,5-4,1)	0,005	4,6 (2,6-8,0)	0,0002	9,2 (5,1-6,6)	<0,001
Em лат<8 см/с	2,6 (1,0-6,3)	0,04	5,1 (2,4-11)	<0,001	4 (1,5-10,9)	0,008
ЛП інд>43 мл/м^2	2,4 (1,6-3,6)	0,001	2,7 (1,7-4,3)	0,002	4,4 (2,5-7,6)	0,002
St<9,5 см/с	3,1 (1,8-5,4)	0,0002	4 (2,1-7,5)	0,0002	3,1 (1,8-5,44)	0,0002

У моделі багатофакторної регресії, що представлена в табл. 3.17, незалежними предикторами ознак тромбоутворення були сума балів за шкалою CHA_2DS_2VASc і знижена ФВ ЛШ. [42,45,47,48,52,53,101]

Таблиця 3.17

Модель логістичної мультиваріантної регресії для ознак тромбоутворення при фібриляції-тріпотінні передсердь

Фактор	ФСК 4+		Тромб у ВЛП		Тромб у ЛШ	
	ВШ (95 % ДІ)	p	ВШ (95 % ДІ)	p	ВШ (95 % ДІ)	p
CHA_2DS_2VASc	1,6 (1,3-2,1)	<0,001	1,4 (1,1-1,9)	0,019	1,7 (1,2-2,5)	0,006
NYHA	1,5 (0,9-2,45)	0,09	1,6 (0,7-3,7)	0,2	0,9 (0,4-2,1)	0,85

Продовження табл. 3.17

Фактор	ФСК 4+		Тромб у ВЛП		Тромб у ЛШ	
	ВШ (95 % ДІ)	p	ВШ (95 % ДІ)	p	ВШ (95 % ДІ)	p
ФВ ЛШ<40 %	2,2 (1,1-4,8)	0,03	2,6 (1,1-6,0)	0,025	22,9 (5,7-91)	<0,001
ЛП інд>43 мл/м^2	1,0 (0,99-1,04)	0,3	2,6 (1,0-5,7)	0,037	1,4 (0,4-4,7)	0,6

Як видно з отриманих даних, СШВЛП була достовірно зниженою в пацієнтів з ФСК 4+ і тромбом у ВЛП, отже, одним з актуальних завдань була можливість прогнозування дисфункції ВЛП (одного з найважливіших факторів стазу крові) під час проведення трансторакальної ехокардіографії тоді, коли здійснення ЧСЕХО неможливе.

За результатами кореляційного аналізу з СШВЛП найбільш достовірно корелювали показник ранньої діастолічної хвилі на латеральному сегменті кільця мітрального клапана Em, а також об’ємні показники передсердь і лівого шлуночка (табл. 3.18). Отже, ще раз був продемонстрований взаємозв’язок функціонального стану ВЛП з систоло-діастолічної функцією ЛШ. Найбільш тісні кореляції були отримані між СШВЛП й Em (см/с) (r=0,49) і ЛП інд (мл/м^2) (r=-0,39) (p<0,001).

Таблиця 3.18

Основні кореляції між середньою швидкістю вигнання з вушка лівого передсердя й ехокардіографічними показниками

Змінна		СШВЛП, см/с
ЛП інд, мл/м^2	r	-0,39
	p	<0,001
ПП інд, мл/м^2	r	-0,3
	p	0,001

Продовження табл. 3.18

Змінна		СШВЛП, см/с
КДО інд, мл/м^2	r	-0,3
	p	<0,001
КСО інд, мл/м^2	r	-0,38
	p	<0,001
ФВ ЛШ, %	r	0,37
	p	<0,001
Em лат, см/с	r	0,49
	p	<0,001
E/Em	r	-0,29
	p	0,001
Sm, см/с	r	0,31
	p	0,001

Далі для виявлення зв’язків між різними незалежними змінними та СШВЛП був проведений множинний регресійний аналіз. У результаті була відібрана модель з найбільшою вірогідністю, чутливістю та специфічністю. Як видно з рис. 3.14 та 3.15, розподіл змінних даної моделі відповідає нормальному закону, що є однією з умов коректного застосування регресійного аналізу. [58]

З отриманих результатів випливає, що залежність між відгуком і предикторами помірна, проте зв’язок високо достовірний. Виходячи з отриманих даних, найбільш значущими незалежними предикторами дисфункції ВЛП виявилися показник Em та індекс об’єму ЛП (табл. 3.19, в якій B або β-коефіцієнти представляють незалежні внески даних незалежних факторів у прогнозування СШВЛП). Крім того, додатково був проведений аналіз залишків за допомогою статистики Дарбіна-Уотсона, що мала невелике число (1,95) і мінімальний коефіцієнт серійної кореляції (0,002), що дозволяє говорити про

незалежність між залишками для сусідніх спостережень, стійкість значень коефіцієнтів регресії й адекватність моделі досліджуваному процесу.

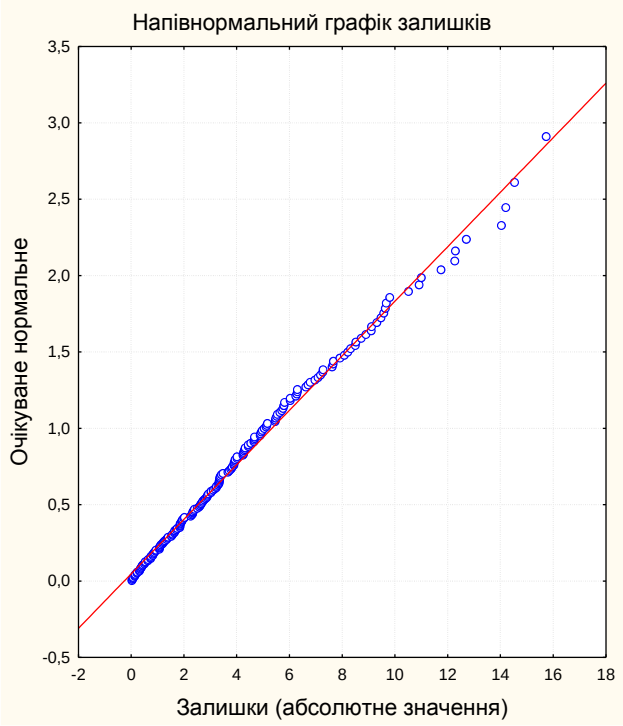

Рис. 3.14. Напівнормальний графік залишків заданої моделі.

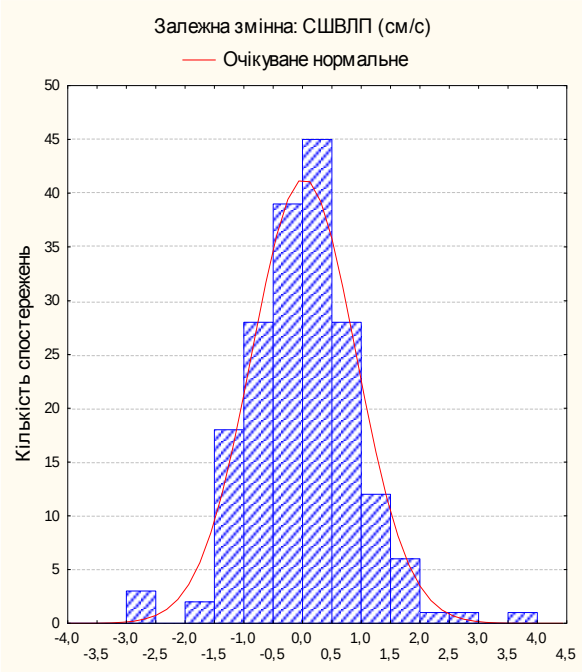

Рис. 3.15. Розподіл стандартних передбачених оцінок.

Таблиця 3.19

Результати множинної регресії для залежної змінної середньої швидкості вигнання з вушка лівого передсердя

Змінна	β	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	t (120)	p
Вільний член			23,8	3,0	8,0	<0,001
Em лат, см/с	0,41	0,08	0,8	0,15	5,2	<0,001
ЛП інд, мл/м^2	-0,28	0,079	-0,15	0,04	-3,5	0,0007

Отже, було отримане наступне рівняння для обчислення СШВЛП:

СШВЛП=23,8+0,77×Em (см/с)-0,15×ЛПінд (мл/м^2).

Далі, для визначення можливості даної моделі точно виявляти на практиці низьку середню швидкість з ВЛП, була застосована бінарна логістична регресія в групі, що складалася зі 184 хворих. З результатів видно, що значення χ^2 Вальда велике (33,0), а p мале та прагне до нуля (<0,001). Це ще раз говорить про достатню адекватність обраної моделі. У результаті були отримані високі специфічність і чутливість на рівні 87,4 % та 61,6 % відповідно (табл. 3.20), а також високі позитивна передбачувана (76,3 %) та негативна передбачувана (77,6 %) цінності. У статистичному аналізі прийнято вважати, що позитивний високоспецифічний тест підтверджує захворювання, а негативний високочутливий, навпаки, виключає його. [37]

Таблиця 3.20

Таблиця класифікації моделі

Спостережені		Прогнозовані		
		СШВЛП≤25 см/с		% коректних
		0,00	1,00	
СШВЛП≤25 см/с	0,00	97	14	87,4
	1,00	28	45	61,6
Загальний %				77,2

Якість моделі також підтверджує результат побудованої receiver operating characteristic (ROC) кривої, де площа під кривою, що дорівнює 0,79, ще раз свідчить про достовірність у прийнятій класифікації, “добру” надійність моделі (табл. 3.21). [160]

Таблиця 3.21

Площа під receiver operating characteristic кривою для завданої моделі

Площа	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % ДІ	
			нижня границя	верхня границя
0,79	0,035	0,0001	0,72	0,86

3.2. Ознаки тромбоутворення й антитромботична терапія в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь

Як продемонстровано на рис. 3.16, попередню терапію варфарином або НОАК в сумі отримували 53,1 % пацієнтів, тоді як 46,9 % осіб або не вживали жодних препаратів, або приймали АСК. Середня тривалість вживання варфарину склала (7,0±13,1) міс., НОАК – (2,2±4,9) міс. Незважаючи на тривалість терапії варфарином, середнє значення МНВ серед пацієнтів перед ЧСЕХО загалом було незадовільним і становило (1,86±0,6). Частка осіб, які перебували в терапевтичному діапазоні МНВ 2-3, на момент проведення ЧСЕХО склала лише 29,3 %, МНВ≥3 – 7,1 %, <2 – 63,6 %.

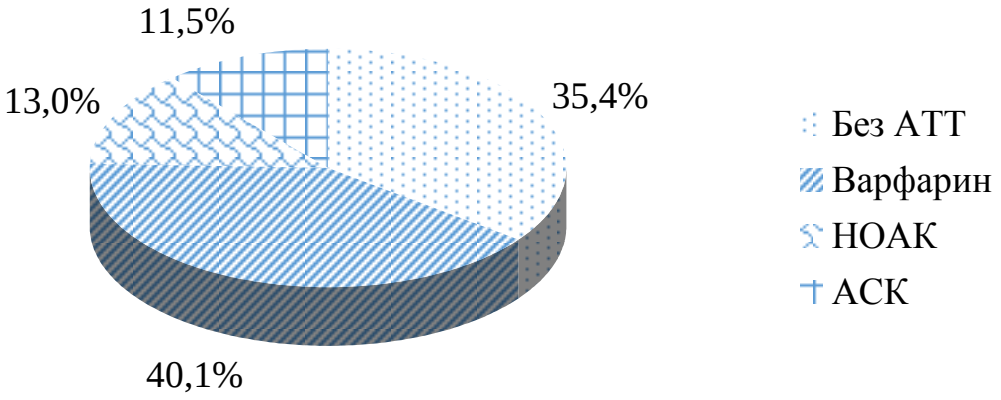

Рис. 3.16. Структура терапії антитромботичними препаратами в обстежених хворих.

На рис. 3.17 продемонстрована частота виявлення ФСК 4+ у ВЛП серед пацієнтів, які приймали різні антитромботичні препарати або взагалі не проводили будь-якої АТТ перед ЧСЕХО. Як видно з отриманих даних, частота виявлення сладжу у ВЛП була майже однаковою в кожній з представлених груп з найбільшою частотою при варфарині й АСК.

На рис. 3.18 продемонстрована частота виявлення тромбу у ВЛП серед хворих, які перед ЧСЕХО приймали різні антитромботичні препарати або взагалі не проводили будь-якої АТТ. Як видно з отриманих даних, частота виявлення тромбу у ВЛП найбільшою була в групі АСК, найменшою –

НОАК та без АТТ, достовірно меншою порівняно з АСК (p<0,05 для обох). Частота виявлення тромбу у ВЛП в пацієнтів, які приймали варфарин, була високою (5; 12,5 %) навіть у групі з МНВ≥2. Це пов'язано з тим, що навіть у випадках, коли ЧСЕХО виконувалася при досягненні цільових значень МНВ, вони отримувалися напередодні дослідження і в тих осіб, які вживали даний препарат роками.

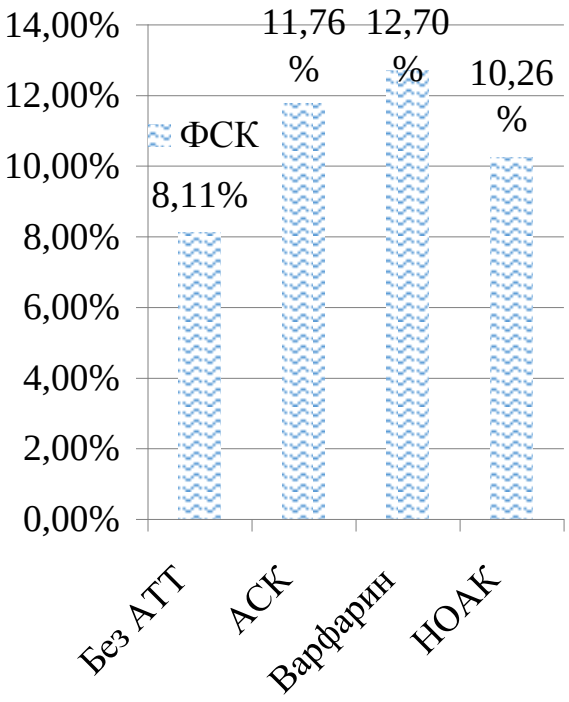

Рис. 3.17. Виявлення феномена спонтанного контрастування 4+ у вушку лівого передсердя в різних групах антитромботичної терапії або без неї

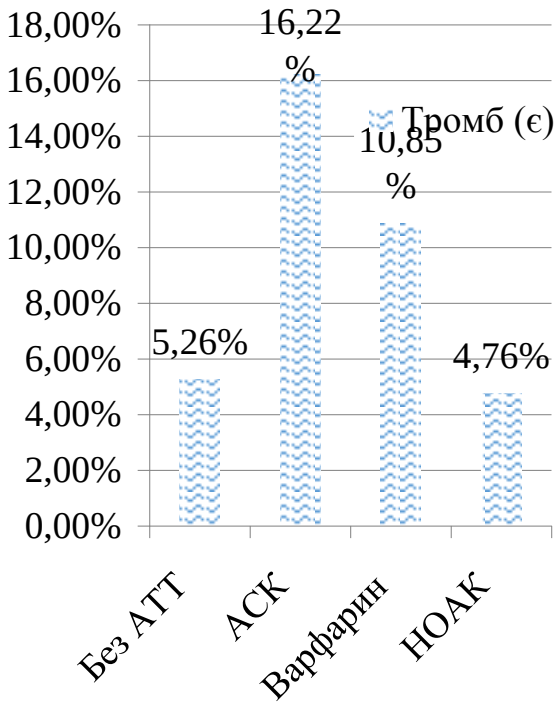

Рис. 3.18. Виявлення тромбу у вушку лівого передсердя в різних групах антитромботичної терапії або без неї

Одним з актуальних завдань було вивчення впливу тривалості попередньої АТТ на виявлення ознак тромбоутворення у ВЛП.

Аналіз Каплана-Мейєра продемонстрував відсутність залежності між встановленням ФСК 4+ у ВЛП та тривалістю АКТ: частота виявлення ФСК 4+ в об'єднаній групі АКТ склала 20 (12,27 %) проти 10 (10,9 %) без неї

(критерій Кокса 1,18; p=0,32) (рис. 3.19).

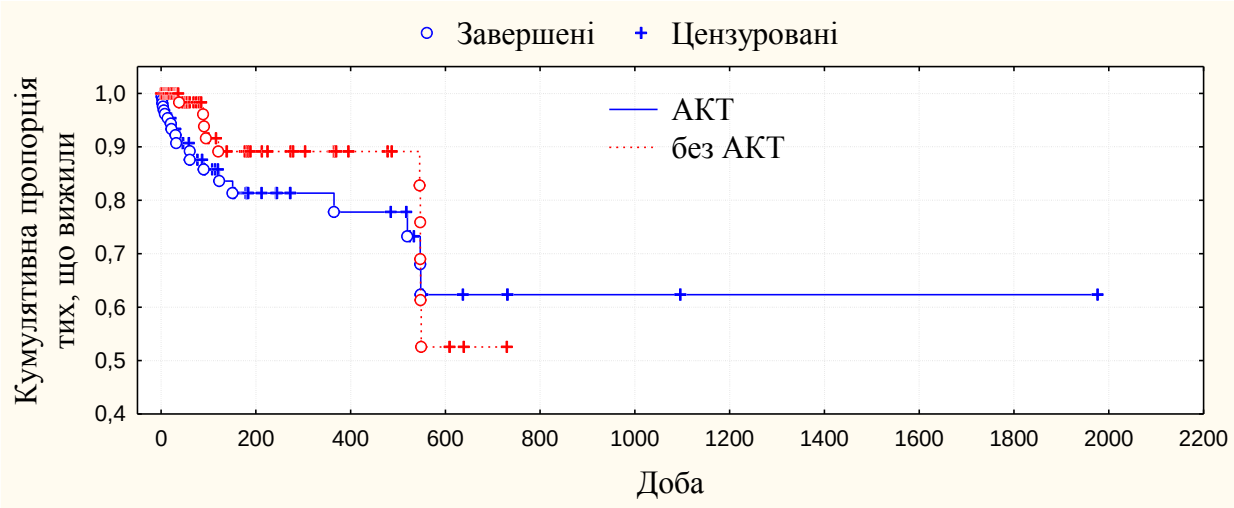

Рис. 3.19. Виявлення сладжу у вушку лівого передсердя серед пацієнтів, які приймали антикоагулянтну терапію, порівняно з тими, які не вживали антикоагулянтів.

Далі (рис. 3.20) не спостерігалося залежності між частотою тромбу у ВЛП та тривалістю АКТ: частота виявлення тромбу в об’єднаній групі АКТ склала 15 (8,88 %) проти 10 (10,42 %) без неї (критерій Кокса 1,16; p=0,36). Проте при аналізі окремих груп було встановлено достовірне зниження частоти спостереження тромбів у ВЛП: в групі НОАК (2; 4,76 %) порівняно з АСК (6; 16,2 %) (критерій Кокса 3,6; p=0,036). [30,48]

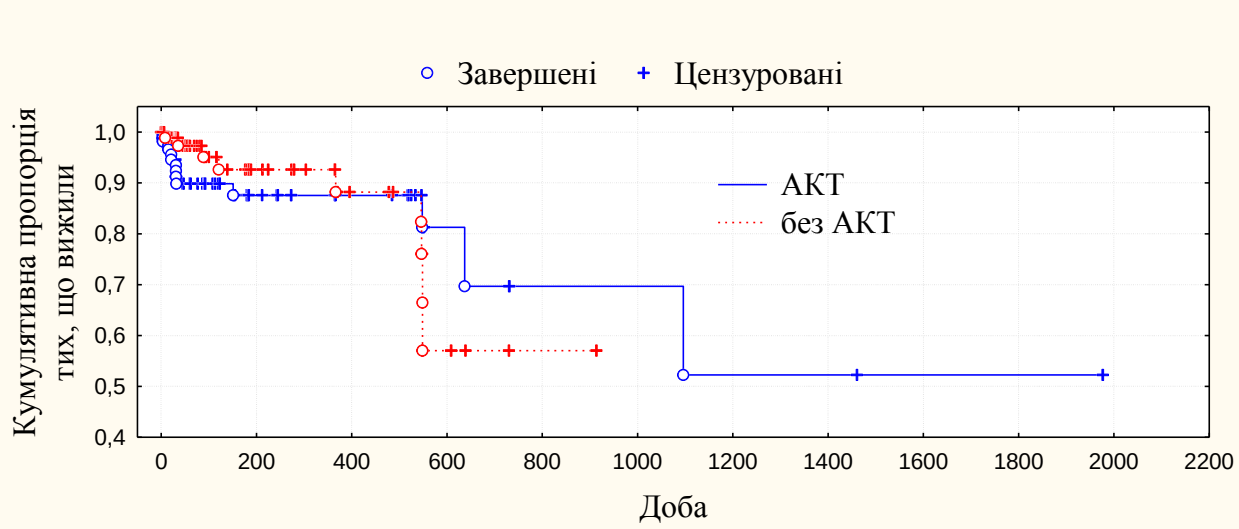

Рис. 3.20. Виявлення тромбу у вушку лівого передсердя серед пацієнтів, які приймали антикоагулянтну терапію, порівняно з тими, які не

вживали антикоагулянтів.

Достатньо висока частота спостереження тромбів у групі варфарину пов'язана зі значними проблемами з його контролем, про що сказано вище. Отже, кардіоверсія, керована ЧСЕХО, або традиційна схема підготовки до відновлення синусового ритму за допомогою НОАК є найбільш оптимальним методом з огляду на безпеку пацієнтів.

КВ у хворих високого ризику. Резолюція тромбу та/або сладжу у ВЛП та відновлення синусового ритму в пацієнтів з ФП-ТП неклапанного походження й ознаками тромбоутворення при повторному черезстравохідному дослідженні. Були проаналізовані 377 КВ, керованих ЧСЕХО, 288 (76,4 %) з яких були виконані хворим високого ризику з $CHA_2DS_2VASc \geq 2$. II, пов'язаний з відновленням СР, трапився в 2 (0,53 %) осіб на другий день після КВ. У жодного з пацієнтів не було виявлено тромбу або ФСК 4+ у ВЛП. Проте, як виявилося, обидва мали неадекватну прихильність до рекомендацій прийому АКТ в день відновлення синусового ритму та день виникнення порушення мозкового кровообігу. Це ще раз підкреслює роль "оглушення" ВЛП після КВ та важливість адекватного дозування антикоагулянтних препаратів. [94]

У рамках даного дослідження була проаналізована можливість відновлення синусового ритму в пацієнтів, в яких під час ЧСЕХО був виявлений тромб або сладж.

Були вивчені 39 хворих на ФП-ТП, в яких при першому ЧСЕХО у ВЛП спостерігався тромб або сладж. [7,30] Середній вік складав (61,7±9,5) років, середні бал CHA_2DS_2VASc – (2,85±1,3), ФВ ЛШ – (44,3±13,3) %, швидкість вигнання з ВЛП – (17,9±6,9) см/с. Жінок було 11 (28,2 %), артеріальна гіпертензія відмічалася в 35 (89,74 %), цукровий діабет – 5 (12,8 %), історія ІМ – 4 (10,3 %), інсульту – 2 (5,13 %). Функціональний клас NYHA I мав 1 (2,56 %) пацієнт, II – 21 (53,85 %), III – 16 (41,03 %), IV – 1 (2,56 %). Вперше діагностована ФП-ТП спостерігалася в 9 (23,1 %) осіб. Персистентна форма ФП-ТП відмічалася в 29 (74,36 %), тривало персистентна – 7 (17,95 %),

постійна – 3 (7,69 %). У 25 з 39 хворих були виявлені мобільні тромби у ВЛП, 2 – великі мобільні тромби в порожнині ЛШ, тромби у ВЛП (усього 27 пацієнтів з тромбами). Сладж у ВЛП спостерігався в 22 осіб, причому в 10 (45,45 %) випадках він виявлявся одночасно з тромбами у ВЛП.

Після виявлення ознак тромбоутворення пацієнтам призначалася АКТ, середня тривалість якої склала (51,8±10,7) діб. З метою резолюції тромбів 19 (48,72 %) хворим був призначений варфарин, 20 (51,28 %) – НОАК.

Результати застосування АКТ в пацієнтів зі сладжем і тромбом у ВЛП продемонстровані на рис. 3.21-3.24 та в табл. 3.22.

При спостереженні за тромбом було виявлено, що 12 хворих приймали варфарин, 15 – НОАК. У середньому в пацієнтів з виявленим тромбом повторне дослідження проводилося через (60,8±15,2) діб. У групі варфарину повторні тромби у ВЛП були знайдені в 4 (33,3 %) випадках. У групі НОАК частота виявлення повторних тромбів у ВЛП склала 5 (33,3 %). Отже, в обох групах лізис тромбів у ВЛП відбувся в 66,7 % випадків.

При спостереженні за сладжем варфарин був призначений 11 хворим, НОАК – 11. У середньому в пацієнтів з виявленим сладжем повторне дослідження проводилося через (37,8±7,4) діб. У групі варфарину повторний сладж спостерігався в 7 (63,64 %) випадках, тобто його резолюція становила 36,36 %. У групі НОАК повторний сладж виявлявся в 6 (54,55 %) випадках, тобто його резолюція мала значення 45,45 %. Слід зауважити, що зникнення сладжу залежало від відновлення скоротливої здатності ВЛП. У групі зникнення сладжу (n=9) СШВЛП достовірно відрізнялася порівняно з першим дослідженням: (16,2±3,7) см/с при першому проти (25,6±6,2) см/с при повторному (p=0,001). Навпаки, в пацієнтів, в яких не спостерігалося зростання СШВЛП (n=13; (17,8±4,4) см/с на початку дослідження проти (18,0±3,7) см/с при повторному), не відбулося і резолюції сладжу.

У хворих з тромбами такої закономірності не відмічалося, адже при первинному дослідженні в осіб, в яких відмічалася резолюція тромбу,

СШВЛП дорівнювала 18,4 см/с, при повторному – 24,3 см/с (p=0,07).

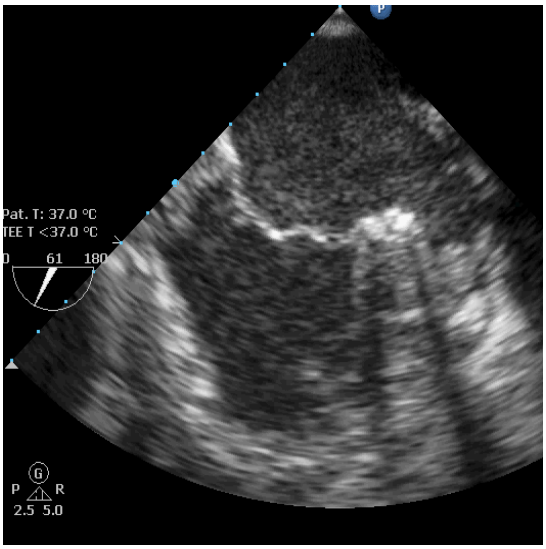

Рис. 3.21. Тромб у вушку лівого передсердя в пацієнта з епізодом фібриляції передсердь і транзиторною ішемічною атакою за два дні перед дослідженням.

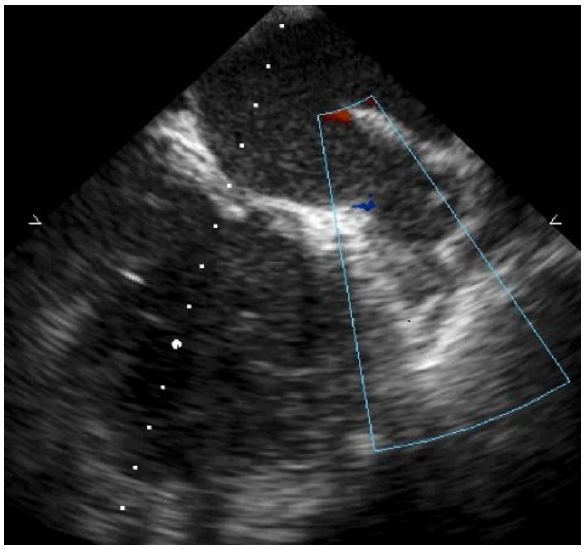

Рис. 3.22. Повторне дослідження після терапії новими оральними антикоагулянтами протягом 36 діб. Тромб лізований. У вушку лівого передсердя залишається сладж. Пацієнту був відновлений синусовий ритм.

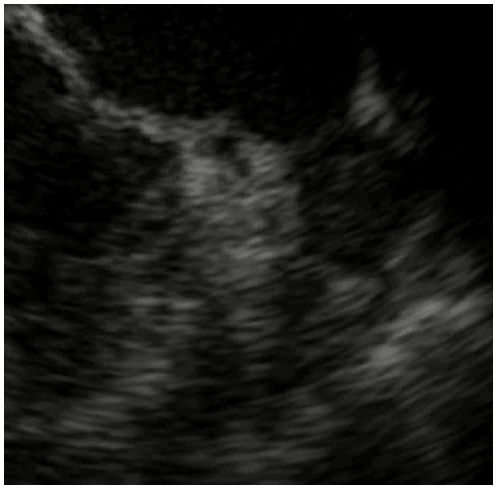

Рис. 3.23. Тромб у вушку лівого передсердя в пацієнта з епізодом фібриляції передсердь.

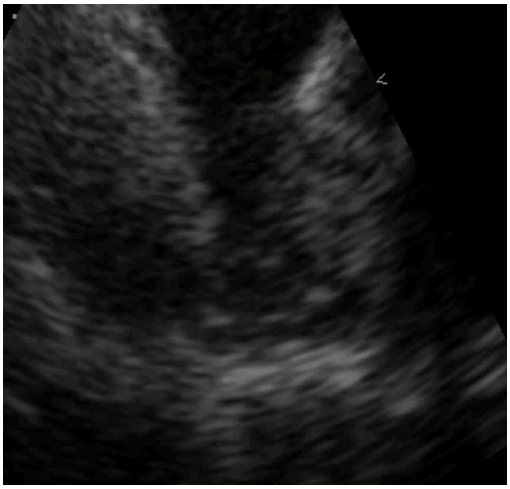

Рис. 3.24. Повторне дослідження після терапії новими оральними антикоагулянтами протягом 36 діб. Тромб частково лізований. У вушку лівого передсердя залишається сладж. Пацієнту був відновлений синусовий

ритм.

Отже, в 9 з 39 хворих при повторному дослідженні були виявлені тромби у ВЛП, 13 – сладж. Група пацієнтів із залишковими ознаками тромбоутворення була співставною з групою осіб, в якій відбувся їх лізис: за віком ((63,15±10,4) роки проти (60,1±8,4) років (p=0,3) відповідно при тромбоутворенні та без нього) та CHA_2DS_2VASc ((3,25±1,4) проти (2,42±1,12) (p=0,05) відповідно при тромбоутворенні та без нього).

У групі з повторно виявленими ознаками тромбоутворення відновлення СР було здійснено в 14 (56 %) випадках, з них у 7 з повторними тромбами у ВЛП. У 3 пацієнтів відновлення СР відбулося спонтанно протягом місяця на тлі терапії, спрямованої на сповільнення СР та лікування ХСН. Іншим 4 симптомним хворим була виконана електрична КВ. Жодний з випадків не ускладнився тромбоемболічними подіями протягом 30-добового спостереження.

Слід підкреслити, що в усіх випадках резидуальні тромби характеризувалися наступними властивостями: їхній розмір був значно зменшеним, всі – нерухомими.

Такий результат не є дивним, адже ще в 1960 р. M.J. Goldman [180] запропонував гіпотезу, що механізм дії варфарину в попередженні тромбоемболій полягає в покращенні організації тромбу й ендотелізації стінки передсердя. У своїй роботі він показав, що потрібно щонайменше 14 діб для фіброеластичної інфільтрації та стабілізації тромбу у ВЛП.

Таблиця 3.22

Прогресія ознак тромбоутворення в послідовних черезстравохідних дослідженнях на тлі антикоагулянтної терапії

Препарат	Тромб (вперше)	Тромб (повтор)	Різниця, %	ФСК 4+ (вперше)	ФСК 4+ (повтор)	Різниця, %
Варфарин	12	4	-66,7	11	7	-36,36

НОАК	15	5	-66,7	11	6	-45,45

Отже, виходячи з отриманих даних, можна зробити висновок, що резидуальні тромби та/або сладж є частою знахідкою при повторній ЧСЕХО. КВ в пацієнтів з резидуальними нерухомими тромбами, які прихильні до адекватно призначеної АКТ, здається безпечною.

Висновки до розділу 3

Частота виявлення ознак тромбоутворення при ТП за даними ЧСЕХО недостовірно відрізняється порівняно з пацієнтами з ФП, а тромби в ЛШ виявляються частіше на рівні тенденції, отже, хворих на ТП необхідно готувати до кардіоверсії за тими самими принципами, що й осіб з ФП.

Сума балів CHA_2DS_2VASc, ФВ ЛШ<40 % та індекс об'єму ЛП ≥43 мл/м^2 дозволяють прогнозувати наявність тромбу або сладжу у ВЛП. Модель СШВЛП=23,8+0,77×Em(см/с)-0,15×ЛПінд(мл/м^2) дозволяє з прийнятними специфічністю (87,4 %) та чутливістю (61,6 %) віднести хворого до групи зі зниженою швидкістю вигнання з ВЛП ≤25 см/с та має прийнятні позитивну (76,3 %) і негативну (77,6 %) передбачувані цінності.

Внаслідок неможливості адекватного контролю цільових значень МНВ при терапії варфарином застосування традиційного підходу до підготовки до КВ часто є небезпечним, а підготовку до КВ краще проводити з попереднім черезстравохідним дослідженням за умови дотримання рекомендованого режиму АКТ або за допомогою традиційної схеми підготовки до відновлення СР з застосуванням НОАК.

Резидуальні тромби та/або сладж є частою знахідкою при повторній ЧСЕХО. Відновлення СР в пацієнта з резидуальним, зменшеним у розмірі та нерухомим пристінковим тромбом у ВЛП можливе та безпечне за умови прихильності до сучасних рекомендацій щодо режиму АКТ.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Гетьман ТВ, Бородай АА, Сычев ОС. Опыт применения ривароксабана

для лизиса тромбов у пациентов с фибрилляцией предсердий. В: Сб. тез. XI междунар. конгр. Кардиостим; 2014 Фев 27 – Мар 1; Санкт-Петербург. СПб.; 2014. с. 17.

2. Зинченко ЮВ, Бородай АА, Икоркин МР. Частота выявления признаков тромбообразования у больных с трепетанием предсердий. Кровообіг та гемостаз. 2013;(2):45-51.

3. Зинченко ЮВ, Икоркин МР, Бородай АА. Предикторы эффективной кардиоверсии у больных с трепетанием предсердий. Укр. кардіол. журн. 2013;(5):55-61

4. Сичов ОС, Бородай АО, Зінченко ЮВ, Бородай ЕС, Деяк СІ. Динаміка тромбу та/або сладжу у вушку лівого передсердя і відновлення синусового ритму в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь неклапанного походження при повторній черезстравохідній ехокардіографії. Укр. кардіол. журн. 2018;(3):86-92.

5. Сичов ОС, Бородай АО, винахідники; ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України, патентовласник. Спосіб віднесення до групи ризику порушення функції ВЛП у хворих з епізодом фібриляції передсердь неклапанного походження. Патент України № 109306. 2015 Серп 10.

6. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Выявление признаков тромбообразования у больных с типичным трепетанием предсердий. Кардиология. 2015;55(3):56-60.

7. Сычев ОС, Бородай АА, Гетьман ТВ. Клинические предикторы дисфункции ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. Укр. кардіол. журн. 2014;(1):62-6.

8. Сычев ОС, Бородай АА, Гетьман ТВ. Определение дисфункции ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. Укр. кардіол. журн. 2014;(2):81-5.

9. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Предикторы возникновения тромба и сладжа у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, связь с

предварительной терапией антикоагулянтами. Укр. кардіол. журн. 2015;(3):60-7.

10. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Тромбоэмболический потенциал трепетания предсердий. Укр. кардіол. журн. 2015;(5):63-70.

11. Сычев ОС, Бородай АА. Эхокардиографические предикторы дисфункции ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. Укр. кардіол. журн. 2013;(6):53-9.

12. Borodai A, Sychov OS, Romanova EN, Sribnaya OV. Evaluation of CHA2DS2VASc score and it’s association with thromboembolic markers in patients with persistent atrial fibrillation. Eur Heart J. 2012 Aug 1;33 Suppl 1:58-9.

РОЗДІЛ 4
РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА ПІСЛЯ КАРДІОВЕРСІЇ, ПРЕДИКТОРИ УТРИМАННЯ СИНУСОВОГО РИТМУ ТА РОЗВИТКУ ПОСТІЙНОЇ ФОРМИ АРИТМІЇ В ПАЦІЄНТІВ З ПЕРСИСТЕНТНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ПОХОДЖЕННЯ

Зворотне ремоделювання у хворих на ФП-ТП неклапанного походження. Метою даної частини дослідження була оцінка ремоделювання міокарда після КВ з медіаною спостереження 11,8 (НК 6,2 – ВК 23,5) міс.

У проспективному поздовжному дослідженні взяли участь 96 хворих з персистуючою формою ФП. 28 (29,2 %) з них були жінками, 68 (70,8 %) – чоловіками. Під зривом ритму розумівся наступний епізод аритмії тривалістю більше 3 діб, що був причиною звернення за медичною допомогою, оскільки більшість пацієнтів, особливо з утриманням СР більше 3 місяців, повідомляли про короткі пароксизми ФП, що не потребували жодного втручання або вимагали застосування “таблетки в кишені” для відновлення СР. [35]

Основним критерієм виключення для даної частини дослідження були симптомна та часто пароксизмальна форма ФП, постійна форма ФП, неефективна КВ.

На першому етапі спостереження ми порівнювали основні клінічні й ехокардіографічні показники групи пацієнтів, у яких надалі утримувався СР (53; 55,2 %), з особами з повторним епізодом аритмії (43; 44,8 %). Як видно з табл. 4.1, на початку дослідження пацієнти обох груп були повністю співставними за основними клініко-ехокардіографічними характеристиками, а відрізнялися лише показником товщини МШП в діастолу, що був достовірно більшим у групі з повторним епізодом ФП (p=0,02). Також можна побачити, що персистентна ФП призводила до значущих структурно-функціональних змін міокарда, а саме: зниження скоротливої функції ЛШ,

помірної дилатації порожнин лівого та невеликої – правого передсердь, підвищення систолічного тиску в легеневій артерії та виявлення помірної-вираженої функціональної мітральної регургітації. Даний ступінь регургітації в середньому спостерігався в 25 % пацієнтів загальної вихідної групи. При повторному дослідженні даний ступінь регургітації виявлявся лише в 5,8 % хворих із СР проти 23,8 % осіб з повторним епізодом аритмії (p=0,01).

Таблиця 4.1

Основні демографічні, клінічні й ехокардіографічні показники перед кардіоверсією в групах пацієнтів з повторним епізодом фібриляції передсердь і збереженим синусовим ритмом

Показники	Група ФП 1.0 перед КВ (n=43)	Група СР 2.0 перед КВ (n=53)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
Вік, роки	57,6±8,8	61±9,5	0,1
EHRA	2,7±0,6	2,6±0,9	0,6
NYHA	2,0±0,8	2,0±0,6	0,5
CHA_2DS_2VASc	1,9±1,3	2,1±1,3	0,6
ЧШС за хв	108,6±20,6	105±23	0,5
САТ, мм рт. ст.	132±17,7	132±17,0	0,8
КДО інд, мл/м^2	56,1±15,7	58,5±20	0,4
ФВ ЛШ, %	51,6±10,7	50,7±13,1	0,6
Sm, см/с	7,2±2,2	6,9±2,0	0,4
Em лат, см/с	12,8±3,9	12,1±3,4	0,3
E/Em	9,2±3,2	9,0±3,6	0,9
ЛП інд, мл/м^2	41,8±12,4	40,2±8,4	0,4
ПП інд, мл/м^2	32,9±10,7	35,1±11,9	0,4
St, см/с	12±2,7	11,9±2,7	0,7
ІММЛШ, г/м^2	107,8±28	107,1±24	0,8

Продовження табл. 4.1

Показники	Група ФП 1.0 перед КВ (n=43)	Група СР 2.0 перед КВ (n=53)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
МШП, см	1,5±0,3	1,3±0,2	0,02
ЗС, см	1,2±0,1	1,2±0,1	0,5
СШВЛП, см/с	36,8±18,5	33,6±16,3	0,4
СТЛА, мм рт. ст.	34,7±11	35,4±11,2	0,8
МР+	1,8±1,0	1,7±1,0	0,5

Як продемонстровано в табл. 4.2, ми порівняли клініко-ехокардіографічні показники в пацієнтів з повторним епізодом ФП з їхніми базовими значеннями. Як видно з отриманих даних, хворі даної групи були повністю співставними за основними клінічними й ехокардіографічними показниками. Отже, не було виявлено позитивної динаміки в класі серцевої недостатності, ступені навантаження симптомами аритмії, систолічній функції ЛШ, об’ємах порожнин серця, систолічному тиску в легеневій артерії, середній швидкості вигнання з ВЛП.

Таблиця 4.2

Основні демографічні, клінічні й ехокардіографічні показники, а також їх порівняння в групі пацієнтів з повторним епізодом фібриляції передсердь з базовими значеннями

Показники	Група ФП 1.0 перед КВ (n=43)	Група ФП 1.1 завершення (n=43)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
Вік, роки	57,6±8,9	60,3±9,4	0,2
EHRA	2,7±0,6	2,6±0,7	0,8
NYHA	2,0±0,8	2,2±0,9	0,16

Продовження табл. 4.2

Показники	Група ФП 1.0 перед КВ (n=43)	Група ФП 1.1 завершення (n=43)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
CHA_2DS_2VASc	1,9±1,3	2,4±1,5	0,2
ЧШС за хв	108,6±20,6	107±25,3	0,9
САТ, мм рт. ст.	132±17,7	132,4±21,6	0,8
КДО інд, мл/м^2	56,1±15,7	53,1±16	0,2
ФВ ЛШ, %	51,6±10,7	50,7±11,9	0,7
Sm, см/с	7,2±2,2	6,8±2,1	0,4
Em лат, см/с	12,8±3,9	11,8±4,2	0,3
E/Em	9,2±3,2	10,6±5,5	0,2
ЛП інд, мл/м^2	41,8±12,4	42,6±10,1	0,7
ПП інд, мл/м^2	32,9±10,7	33,1±9,4	0,9
St, см/с	12±2,7	12,1±4,0	0,96
ІММЛШ, г/м^2	107,8±28	112,8±27,8	0,5
МШП, см	1,5±0,3	1,5±0,3	0,4
ЗС, см	1,2±0,1	1,2±0,1	0,2
СШВЛП, см/с	36,8±18,5	36,2±18,1	0,9
СТЛА, мм рт. ст.	34,7±11	36,7±12,7	0,5
МР+	1,8±1,0	1,8±0,9	0,9

З іншого боку, табл. 4.3 демонструє значні позитивні зміни, що відбулися в пацієнтів з утриманим СР. Група СР відрізнялася достовірно більш високою ($p<0,001$) і в межах значень нормативного діапазону скоротливою функцією ЛШ (ФВ ЛШ – (59,6±11,7) %) порівняно з вихідними даними та групою з епізодом аритмії. ФВ ЛШ<40 % виявлялася лише в 4 % осіб із СР проти 24 % у тих же хворих під час епізоду ФП ($p=0,01$).

Таблиця 4.3

Основні демографічні, клінічні й ехокардіографічні показники, а також їх порівняння в групі пацієнтів зі збереженим синусовим ритмом перед кардіоверсією та при повторному дослідженні

Показники	Група СР 2.0 перед КВ (n=53)	Група СР 2.1 завершення (n=53)	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
Вік, роки	61±9,5	62±9,4	0,6
EHRA	2,6±0,9	2,6±0,8	0,9
NYHA	2,0±0,6	1,6±0,5	<0,001
CHA_2DS_2VASc	2,1±1,3	2,4±1,2	0,4
ЧШС за хв	105±23	64,9±6,0	<0,001
САТ, мм рт. ст.	132±17,0	134±15,5	0,8
КДО інд, мл/м^2	58,5±20	58,0±17,3	0,9
ФВ ЛШ, %	50,7±13,1	59,6±11,7	<0,001
Sm, см/с	6,9±2,0	7,7±1,3	0,02
Em лат, см/с	12,1±3,4	10,2±2,6	0,002
E/Em	9,0±3,6	8,4±3,2	0,4
ЛП інд, мл/м^2	40,2±8,4	35,2±6,2	<0,001
ПП інд, мл/м^2	35,1±11,9	26,7±5,6	<0,001
St, см/с	11,9±2,7	13,3±3,0	0,01
ІММЛШ, г/м^2	107,1±24	108,7±21	0,7
МШП, см	1,3±0,2	1,4±0,2	0,4
ЗС, см	1,2±0,1	1,2±0,1	0,6
СШВЛП, см/с	33,6±16,3		
СТЛА, мм рт. ст.	35,4±11,2	31,7±0,4	0,1
МР+	1,7±1,0	1,1±0,5	0,002

Крім того, спостерігалося достовірне (p<0,001) зменшення порожнин обох передсердь, причому, якщо середній об'єм ЛП відповідав його невеликій дилатації ((35,2±6,2) мл/м^2), то об'єм правого при повторному дослідженні дорівнював (26,7±5,6) мл/м^2, тобто був у межах значень нормативного діапазону. Нарешті, група з СР мала достовірно кращий клас NYHA: (1,6±0,5) проти (2,0±0,6) на початку спостереження та (2,2±0,9) у групі з повторним епізодом ФП (p<0,001 для обох). Серед пацієнтів із СР тільки 1,9 % мали NYHA III-IV порівняно з 16,8 % на початку дослідження та 23,8 % осіб з повторним епізодом (p<0,001 для обох).

Отже, відновлення СР призводило до зменшення функціонального класу серцевої недостатності, достовірного збільшення скоротливої функції ЛШ, зменшення порожнин передсердь, ступеня мітральної регургітації.

Предиктори утримання СР протягом спостереження. Наступною частиною роботи було вивчення предикторів утримання СР в 117 пацієнтів з персистентною формою ФП-ТП неклапанного походження з медіаною 13,4 (НК 7,35 – ВК 26,3) міс. Протягом спостереження в 69 (58,97 %) осіб зберігся СР, у 48 (41,03 %) відбувся повторний епізод аритмії тривалістю більше 3 діб, що потребував медикаментозної або електричної КВ. [35]

Як можна побачити з табл. 4.4, пацієнти обох груп були співставними за основними клінічними й ехокардіографічними показниками.

Таблиця 4.4

Базові демографічні, клінічні й ехокардіографічні характеристики досліджуваних груп з повторним епізодом фібриляції-тріпотіння передсердь проти утримання синусового ритму

Показники	Епізод ФП-ТП (n=48)	Утримання СР (n=69)	t	p
	середнє±СВ	середнє±СВ		
CHA_2DS_2VASc	2,15±1,4	2,25±1,4	-0,38	0,70

Продовження табл. 4.4

Показники	Епізод ФП-ТП (n=48)	Утримання СР (n=69)	t	p
	середнє±СВ	середнє±СВ		
Вік, роки	58,31±9,9	60,35±9,4	-1,13	0,26
ФВ ЛШ, %	51,27±11,2	49,39±13,8	0,77	0,44
ЛП інд, мл/м^2	42,76±12,1	40,58±9,4	1,07	0,29
ПП інд, мл/м^2	33,00±10,2	34,71±12,0	-0,69	0,49
ІММЛШ, г/м^2	109,79±28,0	111,00±27,7	-0,21	0,83
МШП, см	1,48±0,3	1,40±0,3	1,46	0,15
ЗС, см	1,22±0,1	1,21±0,1	0,30	0,77
СШВЛП, см/с	35,79±17,0	33,08±16,0	0,83	0,41
EHRAm	2,63±0,7	2,68±0,8	-0,39	0,70
NYHA	2,04±0,8	2,04±0,6	-0,01	0,99

Табл. 4.5 демонструє частоту виявлення окремих предикторів у групі з повторним епізодом ФП-ТП або утриманням СР.

Таблиця 4.5

Частота виявлення окремих демографічних, клінічних і ехокардіографічних показників у пацієнтів з повторним епізодом фібриляції-тріпотіння передсердь проти утримання синусового ритму

Показники	Повторний епізод ФП-ТП		Утримання СР		p
	абс.	%	абс.	%	
Чоловіки	32	66,67	49	71,01	0,62
Жінки	16	33,33	20	28,99	
Вік<65 років	37	77,08	45	65,22	0,17
Вік≥65 років	11	22,92	24	34,78	

Продовження табл. 4.5

Показники	Повторний епізод ФП-ТП		Утримання СР		p
	абс.	%	абс.	%	
АГ, ні	10	20,83	9	13,04	0,26
АГ, так	38	79,17	60	18,96	
Діабет, ні	42	87,5	60	86,96	0,93
Діабет, так	6	12,5	9	13,04	
Історія ІМ, ні	42	87,5	62	89,86	0,69
Історія ІМ, так	6	12,5	7	10,14	
EHRAm I-IIb	44	91,67	61	88,41	0,56
EHRAm III-IV	4	8,33	8	11,59	
NYHA I-II	38	79,17	58	84,06	0,5
NYHA III-IV	10	20,83	11	15,94	
Вперше виявлена ФП, так	14	29,17	23	33,33	0,63
Вперше виявлена ФП, ні	34	70,83	46	66,67	
CHA_2DS_2VASc 0-1	16	33,33	21	30,43	0,74
$CHA_2DS_2VASc \geq 2$	32	66,67	48	69,57	
СШВЛП≥30 см/с	15	56,82	31	50,82	0,54
СШВЛП<30 см/с	19	43,18	30	49,18	
МШП<1,7 см	37	77,08	61	88,41	0,1
МШП≥1,7 см	11	22,92	8	11,59	
ФВ ЛШ≥40 %	38	79,17	50	72,46	0,4
ФВ ЛШ<40 %	10	20,83	19	27,54	
ЛП інд<49 мл/м^2	33	68,75	60	86,96	0,016
ЛП інд≥49 мл/м^2	15	31,25	9	13,04	
$\Delta ФВ_2$-$ФВ_1$<10 %	37	90,24	42	61,76	0,0013
$\Delta ФВ_2$-$ФВ_1$≥10 %	4	9,76	26	38,24	

Як бачимо з отриманих даних, $CHA_2DS_2VASc \geq 2$, жіноча стать, АГ, симптомна аритмія, серцева недостатність з класами NYHA III-IV, вік ≥65 років, цукровий діабет, історія ІМ, вперше діагностована ФП-ТП, СШВЛП<30 см/с, кінцево-діастолічна товщина МШП ≥1,7 см однаково часто зустрічалися в пацієнтів обох груп. Достовірно відрізняла хворих групи утримання СР більша зустрічальність показника різниці $\Delta ФВ_2$-$ФВ_1 \geq 10$ % і менша – ЛПінд≥49 мл/м^2.

Знижена ФВ ЛШ<40 % не була пов'язана з утриманням СР протягом спостереження. Цьому може існувати декілька пояснень. По-перше, пацієнти зі зниженою ФВ ЛШ можуть бути більш прихильними до фармакотерапії, по-друге, як ми бачили з першої частини дослідження, в більшості осіб з кардіоміопатією, обумовленою тривалою тахісистолією, відбувалися суттєві структурно-функціональні зміни, що впливало на подальше утримання СР.

Можливо, саме здатність до зворотного ремоделювання серця пояснює прогностичну достовірність показника $\Delta ФВ_2$-$ФВ_1 \geq 10$ %. Серед пацієнтів з $\Delta ФВ_2$-$ФВ_1 \geq 10$ % СР утримувався в 26 (86,67 %) випадках проти 42 (53,16 %) у групі з $\Delta ФВ_2$-$ФВ_1 < 10$ % (p=0,0013). Графік Каплана-Мейєра на рис. 4.1 демонструє вищеописане прогностичне значення показника $\Delta ФВ_2$-$ФВ_1 \geq 10$ %.

Дилатація ЛП тривалий час є тим прогностичним фактором, на який спираються при мотивації відмови у відновленні СР. Результати дослідження вказують на те, що при невеликому-помірному ступені дилатації ЛП з індексом <49 мл/м^2 СР утримувався в 60 (64,52 %) пацієнтів, тоді як у разі вираженого ступеня з індексом ≥49 мл/м^2 частота утримання СР складала лише 9 (37,5 %) (p=0,016).

Отже, під час однофакторного аналізу з утриманням СР асоціювалися лише два показники: індекс об'єму ЛП ≥49 мл/м^2 та $\Delta ФВ_2$-$ФВ_1 \geq 10$ %.

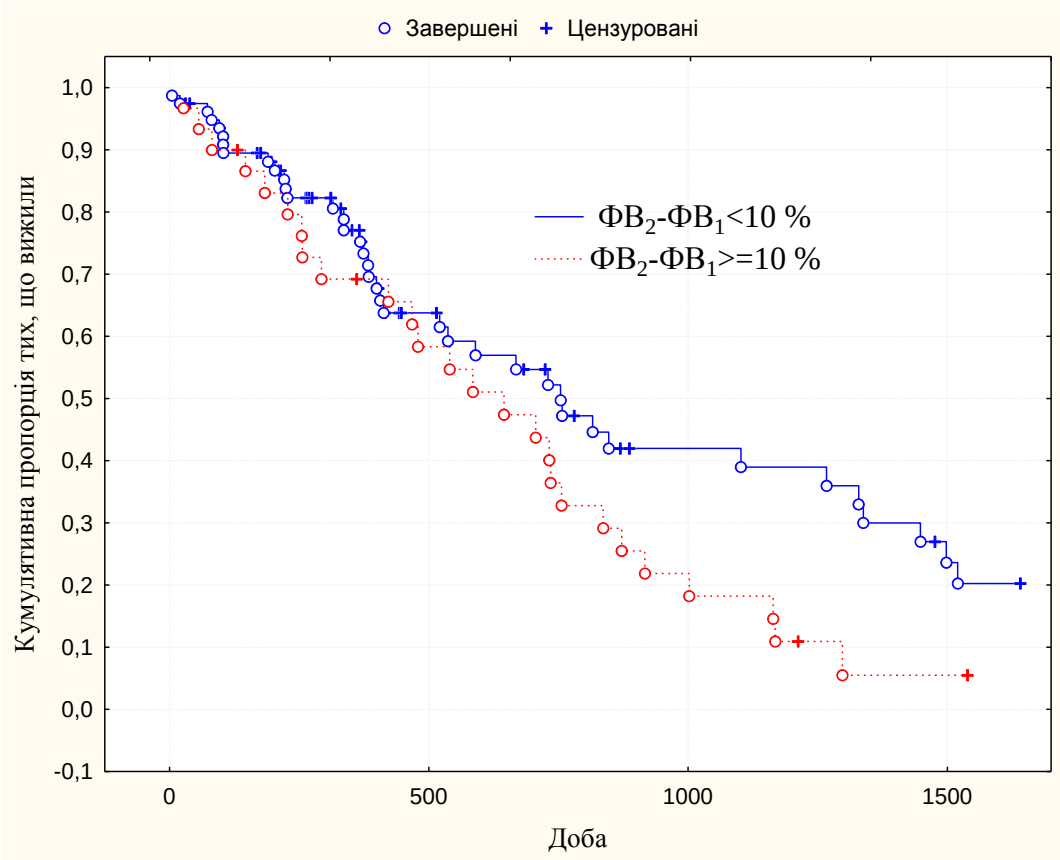

Рис. 4.1. Графік Каплана-Мейєра для утримання синусового ритму протягом спостереження у хворих з $\Delta ФВ_2\text{-}ФВ_1 \geq 10$ %.

У межах моделі багатофакторної регресії пропорційних інтенсивностей Кокса (табл. 4.6), коригованої за віком і статтю, об'єм ЛП ≥49 мл/м^2 (ВР 2,14 (95 % ДІ 1,08-4,23)%; p=0,03) та $\Delta ФВ_2\text{-}ФВ_1 \geq 10$ % (ВР 0,27 (95 % ДІ 0,09-0,77); p=0,015) були незалежними предикторами повторного епізоду аритмії протягом спостереження.

Таблиця 4.6

Модель багатофакторної регресії пропорційних інтенсивностей Кокса для предикторів повторного епізоду персистентної форми фібриляції-тріпотіння передсердь

Показники	β	Стандартна похибка	t	Експонентна β	Статистика Вальда	p
Вік, роки	-0,02	0,02	-1,13	0,98	1,29	0,26

Продовження табл. 4.6

Показники	β	Стандартна похибка	t	Експонентна β	Статистика Вальда	p
Стать	0,32	0,37	0,87	1,38	0,76	0,38
ЛП інд≥49 мл/м^2	0,76	0,35	2,17	2,14	4,71	0,03
$\Delta ФВ_2$-$ФВ_1$≥10 %	-1,30	0,54	2,17	0,27	5,87	0,015

Запобігання повторному епізоду персистентної ФП-ТП. Аналіз антиаритмічної й апстрим-терапії. При спостереженні було визначено, що антиаритмічні засоби регулярно приймали лише 41,88 % осіб, що продемонстровано на рис. 4.2: 33 (28,2 %) застосовували аміодарон, 13,67 % – інші ААП.

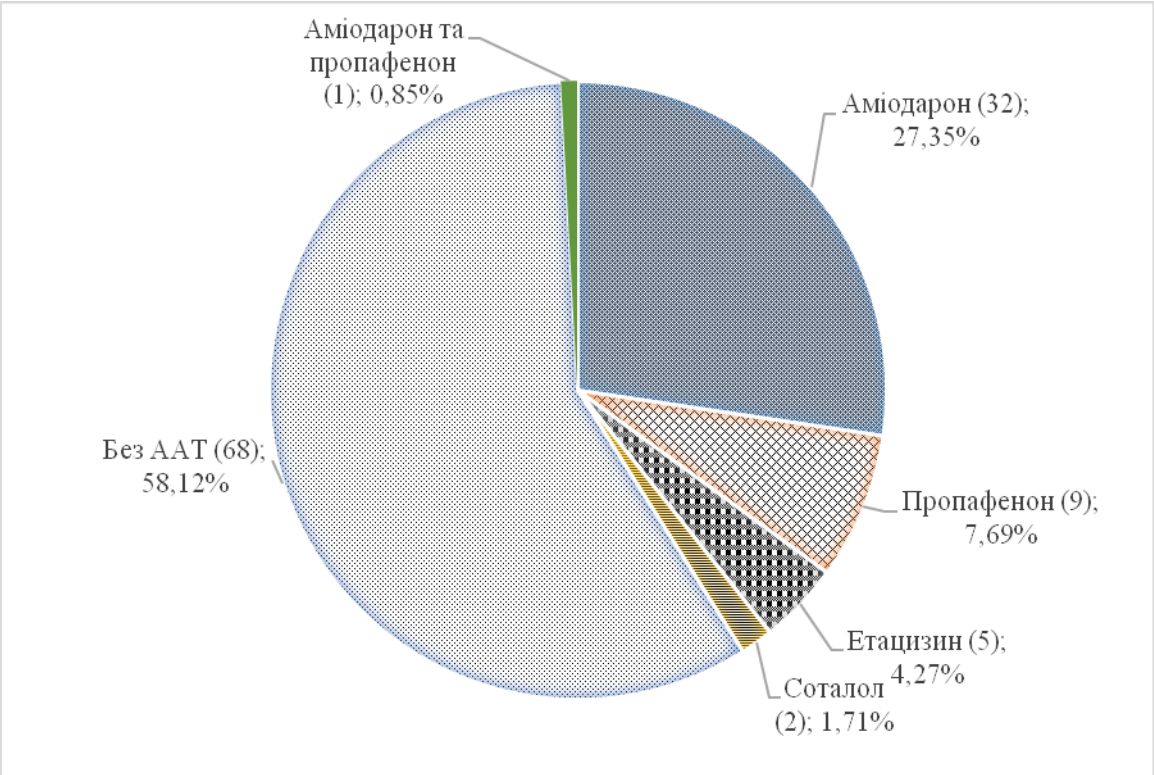

Рис. 4.2. Структура антиаритмічної терапії після відновлення синусового ритму в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь.

У групі хворих, які не приймали ААП, протягом спостереження повторний епізод аритмії виник у 36 (52,94 %) випадках, у 32 (47,06 %) зберігався СР.

Застосування ААП 1 класу асоціювалося з недостовірним зниженням ризику повторного епізоду персистентної ФП-ТП. У групі пропафенону СР протягом спостереження утримувався у 8 (60,67 %) пацієнтів проти 4 (33,33 %), у яких виник повторний епізод аритмії, а в групі етацизину в 3 (60 %) осіб зберігався СР проти 2 (40 %), у яких відмічався повторний епізод ФП-ТП. В об'єднаній групі пропафенону, етацизину, соталолу повторний епізод аритмії виник у 7 (43,75 %) пацієнтів (p=0,19).

Найкраще зниження ризику повторного епізоду спостерігалося в групі аміодарону, де СР протягом спостереження утримувався в 28 (84,85 %) осіб проти 5 (15,15 %), у яких відмічався повторний епізод аритмії.

Графік Каплана-Мейєра (рис. 4.3) демонструє залежність утримання СР від тривалого прийому аміодарону в часі в пацієнтів з ФП-ТП (критерій Кокса 4,4; p<0,005).

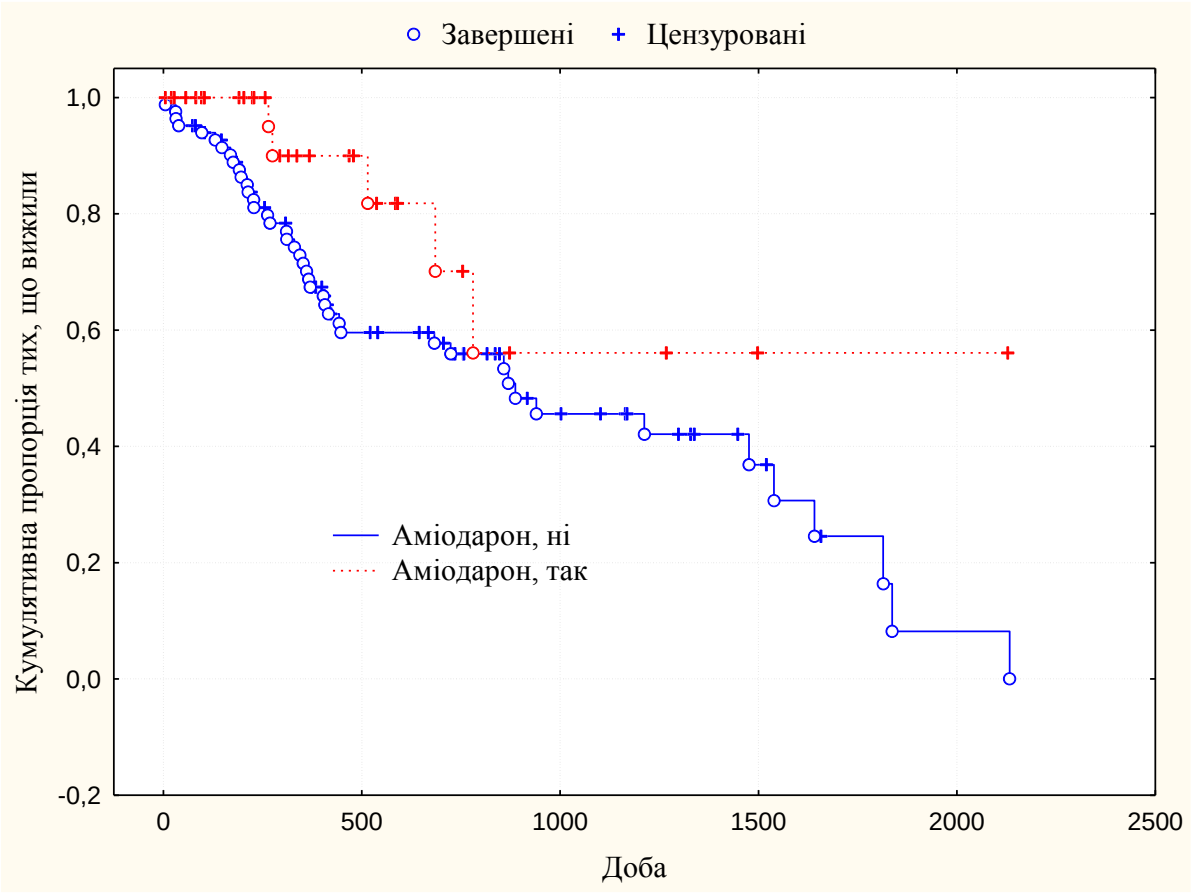

Рис. 4.3. Графік Каплана-Мейєра для повторного епізоду фібриляції-тріпотіння передсердь протягом спостереження у хворих, які вживали аміодарон.

Групу препаратів ІАПФ або БРА тривало приймали 78 (66,67 %) пацієнтів. За результатами дослідження був виявлений достовірний зв'язок між застосуванням групи препаратів ІАПФ/БРА й утриманням СР. Серед пацієнтів, які вживали ІАПФ/БРА, збереження СР складало 56 (71,79 %) проти 13 (33,33 %) у хворих, які не приймали даної групи препаратів. Серед осіб, які не вживали ІАПФ/БРА, повторний епізод персистентної ФП-ТП протягом спостереження виникав у 26 (66,67 %) випадках. Графік Каплана-Мейєра для повторного епізоду ФП-ТП протягом спостереження в пацієнтів, які приймали ІАПФ/БРА, представлений на рис. 4.4 (критерій Кокса 3,0; $p<0,005$). При порівнянні ІАПФ та БРА достовірної різниці між цими групами препаратів виявлено не було. У групі без ІАПФ/БРА повторний епізод ФП-ТП виник у 26 (66,67 %) пацієнтів, ІАПФ – 14 (27,45 %), БРА – 8 (29,63 %).

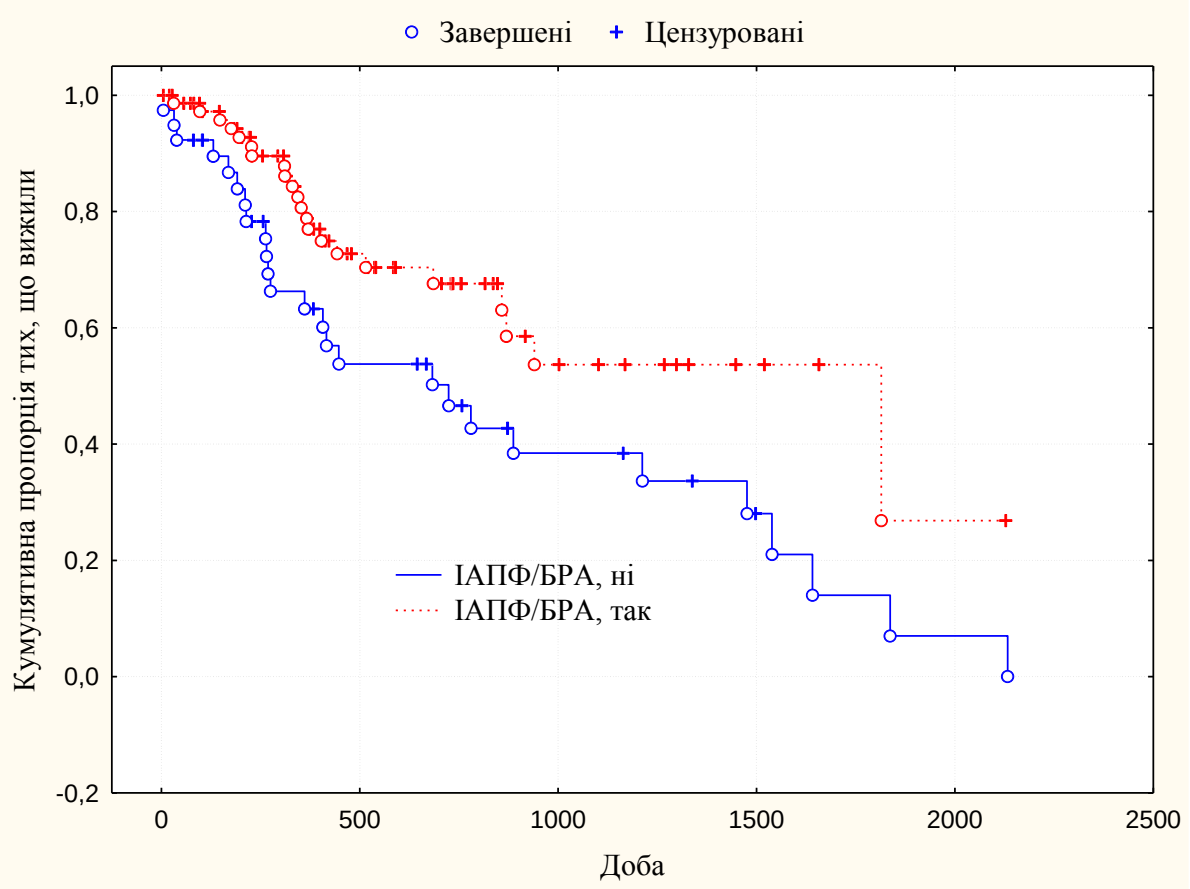

Рис. 4.4. Графік Каплана-Мейєра для повторного епізоду фібриляції-тріпотіння передсердь протягом спостереження у хворих, які приймали інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту/інгібітори рецепторів ангіотензину.

Препарати для контролю рівня холестерину (статини) застосовували 41 (35,04 %) особа. У групі статинів СР утримувався в 27 (65,85 %) пацієнтів проти 42 (55,26 %) без їх вживання. Повторний епізод аритмії виник у 14 (34,15 %) осіб, які застосовували статини, проти 34 (44,74 %), які їх не вживали (p=0,27).

Отже, з медикаментозних засобів найбільш тісно пов'язаними з утриманням СР виявилися аміодарон та ІАПФ/БРА, в моделі мультиваріантної логістичної регресії, коригованої за віком і статтю, аміодарон та ІАПФ/БРА незалежно асоціювалися зі зниженням ризику повторного епізоду персистентної форми ФП-ТП (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Мультиваріантна модель логістичної регресії оцінки незалежних предикторів повторного епізоду фібриляції-тріпотіння передсердь

Показники	χ^2 Вальда	p	ВШ (95 % ДІ)
Вік, роки	1,46	0,23	1,03 (0,98-1,08)
Стать	2,26	0,13	0,47 (0,17-1,26)
Аміодарон	9,77	0,0017	0,16 (0,05-0,52)
ІАПФ/БРА	11,2	0,001	0,2 (0,08-0,52)

Предиктори розвитку постійної форми ФП. Для визначення предикторів виникнення постійної форми ФП було проведено спостереження за 262 пацієнтами з медіаною 37,36, нижнім квартілем 25,1, верхнім – 65,5 міс. [51]

Середній вік групи становив (60,03±9,9) років, сума балів за шкалою CHA_2DS_2VASc дорівнювала (2,16±1,37), середня ФВ ЛШ – (52,7±11,1) %, тривалість епізоду – (3,17±4,1) міс., анамнезу аритмії – (3,7±4,76) років. У спостереженні було 72 (27,48 %) жінок, 34 (12,98 %) особи мали пароксизмальну, 213 (81,3 %) – персистентну, 15 (5,73 %) – тривало персистентну форми ФП. Протягом спостереження постійна форма ФП

розвинулася в 128 (48,85 %) пацієнтів.

Як можна побачити з табл. 4.8, хворі, в яких сформувалася постійна форма ФП, були співставними за основними демографічними показниками, історією аритмії, класом серцевої недостатності, рівнем ЯЖ й емоційним станом, скоротливою функцією ЛШ, натомість пацієнти групи постійної форми відрізнялися меншим навантаженням симптомами згідно з класом EHRAm, більшою дилатацією ЛП, вищим систолічним тиском у легеневій артерії.

Таблиця 4.8

Порівняльні характеристики хворих, в яких протягом спостереження розвинулася постійна форма фібриляції передсердь, порівняно з пацієнтами, в яких не трапилося фібриляції передсердь

Показники	Постійна ФП "+"	Постійна ФП "-"	t	p	n, постійна ФП "+"	n, постійна ФП "-"
	середнє±СВ	середнє±СВ				
Вік, роки	60,45±9,2	59,64±10,5	0,66	0,51	128	134
CHA_2DS_2VASc	2,19±1,5	2,14±1,3	0,27	0,79	128	134
САТ, мм рт. ст.	126,4±11,4	127,31±11,0	-0,64	0,52	126	134
Історія аритмії	3,49±4,4	3,90±5,1	-0,69	0,49	123	129
EHRAm	2,95±1,1	3,22±1,1	-1,99	0,048	128	134
NYHA	2,02±0,7	1,90±0,7	1,46	0,14	128	134
Глобальний HeartQol	1,73±0,7	1,79±0,7	-0,60	0,55	69	108
Фізичний HeartQol	1,59±0,7	1,66±0,8	-0,60	0,55	69	108
Психологічний HeartQol	2,06±0,8	2,11±0,7	-0,43	0,67	69	108
Загальний HADS	10,39±5,2	10,25±4,9	0,16	0,87	57	92
HADS тривога	5,96±3,2	6,13±2,6	-0,34	0,73	57	92

Продовження табл. 4.8

Показники	Постійна ФП "+"	Постійна ФП "-"	t	p	n, постійна ФП "+"	n, постійна ФП "-"
	середнє±СВ	середнє±СВ				
HADS депресія	4,44±3,2	4,12±3,1	0,60	0,55	57	92
КДО ЛШ інд, мл/м^2	58,82±19,1	55,98±18,6	1,22	0,22	128	133
ФВ ЛШ, %	52,03±10,5	53,23±11,7	-0,87	0,38	128	134
Em лат, см/с	11,66±3,1	12,75±3,8	-1,83	0,07	66	78
Sm ср, см/с	7,06±2,0	7,23±1,8	-0,60	0,55	70	99
E/Em	9,53±4,2	8,61±3,5	1,48	0,14	66	84
St, см/с	11,75±2,6	11,81±2,4	-0,16	0,87	75	107
ЛП інд, мл/м^2	41,90±10,5	38,44±9,2	2,84	0,005	128	134
ПП інд, мл/м^2	35,54±9,5	33,82±10,7	1,37	0,17	127	133
МШП, см	1,43±0,3	1,40±0,3	0,67	0,50	78	109
ЗС, см	1,22±0,2	1,20±0,1	0,78	0,43	76	109
ІММ, г/м^2	108,63±27,1	105,88±26,5	0,67	0,50	72	106
СШВЛП, см/с	33,75±17,6	37,40±14,4	-1,76	0,08	124	118
Глюкоза, ммоль/л	5,86±1,6	5,75±2,1	0,43	0,67	98	95
Загальний холестерол, ммоль/л	5,46±1,4	5,27±1,2	1,07	0,29	99	97
СТЛА, мм рт. ст.	38,41±13,8	34,15±12,6	2,09	0,038	70	101
ІМТ, кг/м^2	31,53±6,8	30,02±4,8	1,76	0,08	76	104
КлКр, мл/хв	88,07±28,0	90,26±30,1	-0,49	0,63	72	101

Як можна побачити з результатів таблиць спряження (табл. 4.9), постійна форма ФП однаково часто зустрічалася в осіб різних статі та вікових груп, а відсутність діабету, ІМ, історії інсульту не впливала на її розвиток. Постійна форма ФП однаково часто формувалася в пацієнтів з першим епізодом аритмії та її тривалою історією. Її розвиток не залежав від

ФВ ЛШ. Натомість постійна форма ФП сформувалася в більшості малосимптомних пацієнтів з EHRAm I-IIb, хворих, в яких під час ЧСЕХО були виявлені дисфункція ВЛП з СШВЛП<24 см/с та ФСК 3-4+.

Таблиця 4.9

Частота виникнення постійної форми фібриляції передсердь у хворих певних демографічних, клінічних та ехокардіографічних груп

Показники	Постійна форма ФП “+”		Постійна форма ФП “-”		p
	абс.	%	абс.	%	
Чоловіки	95	50,0	95	50,0	0,54
Жінки	33	45,83	39	54,17	
Вік <65 років	83	48,26	89	51,74	0,93
Вік 65-74 роки	38	50,67	37	49,33	
Вік ≥75 років	7	46,67	8	53,33	
Артеріальна гіпертензія, ні	26	61,9	16	38,1	0,06
Артеріальна гіпертензія, так	102	46,36	118	53,64	
Діабет, ні	109	48,23	117	51,77	0,6
Діабет, так	19	52,78	17	47,22	
Історія інсульту, ні	118	49,17	122	50,83	0,73
Історія інсульту, так	10	45,45	12	52,72	
Історія ІМ, ні	113	47,28	126	34,78	0,1
Історія ІМ, так	15	65,22	8	10,73	
EHRAm I-IIb	83	54,61	69	45,39	0,028
EHRAm III-IV	45	40,91	65	59,09	
Вперше виявлена ФП, так	47	52,81	42	47,19	0,36
Вперше виявлена ФП, ні	81	46,82	92	53,18	
ФСК 0-2+	81	41,54	114	58,46	<0,001
ФСК 3-4+	47	70,15	20	29,85	

Продовження табл. 4.9

Показники	Постійна форма ФП “+”		Постійна форма ФП “-”		p
	абс.	%	абс.	%	
СШВЛП≥24 см/с	85	42,6	99	53,8	0,005
СШВЛП<24 см/с	39	67,24	19	32,76	
ФВ ЛШ≥40 %	109	49,77	110	50,23	0,5
ФВ ЛШ<40 %	19	44,19	24	55,81	

При аналізі медикаментозної терапії (табл. 4.10) було визначено, що 181 (69,08 %) пацієнт не приймав ААП, 45 (17,17 %) вживали аміодарон, 36 (13,95 %) – інші ААП: 20 (7,63 %) – пропафенон, 10 (3,82 %) – етацизин, 6 (2,29 %) – соталол. Виявилося, що у хворих, які приймали ААП, ризик виникнення постійної форми ФП протягом спостереження був достовірно нижчим, а саме всього 2 (5,55 %). Пацієнти, які вживали БРА, мали менший ризик розвитку постійної форми порівняно з особами, які не приймали блокаторів ренін-ангіотензинової системи або ІАПФ, вживання діуретиків чи АКК не впливало на її розвиток.

Таблиця 4.10

Частота виникнення постійної форми фібриляції передсердь у пацієнтів, які приймали певні медикаментозні засоби

Медикаментозні засоби	Постійна форма ФП “+”		Постійна форма ФП “-”		p
	абс.	%	абс.	%	
ІАПФ/БРА, ні	64	52,03	59	47,97	0,03
ІАПФ	43	55,1	35	44,87	
БРА	21	34,43	40	65,57	
Діуретики, ні	87	48,6	92	51,4	0,9

Продовження табл. 4.10

Медикаментозні засоби	Постійна форма ФП “+”		Постійна форма ФП “-”		p
	абс.	%	абс.	%	
Діуретики, так	41	49,4	42	50,6	
АКК, ні	110	51,64	103	48,36	0,06
АКК, так	18	36,73	31	63,27	
Статини, ні	103	50,74	100	49,26	0,25
Статини, так	25	42,37	34	57,63	
ААП, ні	112	63,28	65	36,72	<0,001
Аміодарон	10	22,22	35	77,78	
Інші ААП	2	5,56	34	94,45	

У межах моделі мультиваріантної логістичної регресії незалежними від віку, статі, історії інсульту, ІМ, гіпертензії, об’єму ЛП, систолічної функції ЛШ предикторами були ФСК 3-4+ і малосимптомний перебіг ФП з класами EHRA I-IIb, а єдиним параметром, що впливав на зниження розвитку постійної форми ФП, було застосування ААП (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Модель логістичної регресії показників, що були пов’язані з виникненням постійної форми фібриляції передсердь

Показники	Статистика Вальда	p	ВР (95 % ДІ)
Вік, роки	1,06	0,3	0,98 (0,95-1,02)
ІАПФ/БРА	0,24	0,63	1,1 (0,75-1,62)
Стать	0,46	0,5	0,78 (0,38-1,6)
Історія інсульту	0,49	0,48	0,65 (0,20-2,15)
Історія ІМ	1,6	0,2	0,48 (0,16-1,5)

Продовження табл. 4.11

Показники	Статистика Вальда	p	ВР (95 % ДІ)
Гіпертензія	4,59	0,032	2,7 (1,08-6,78)
ФВ ЛШ, %	3,36	0,07	0,97 (0,94-1,00)
ЛП інд, мл/м^2	1,64	0,2	0,98 (0,95-1,01)
ФСК 3-4+	9,8	0,002	3,74 (1,58-7,61)
ААП	28,48	<0,001	0,21 (0,12-0,37)
EHRA III-IV	6,5	0,01	0,45 (0,24-0,83)

Висновки до розділу 4

Відновлення СР в пацієнтів з персистентною формою ФП призводило до зворотного ремоделювання міокарда ЛШ та передсердь, що проявлялося достовірним зменшенням функціонального класу NYHA, зменшенням порожнин передсердь, покращенням систолічної функції лівого шлуночка та зменшенням ступеня мітральної регургітації.

Сума балів $CHA_2DS_2VASc<2$, вперше діагностована ФП-ТП і ФВ ЛШ≥40 % не були пов’язані з утриманням СР протягом спостереження.

Застосування аміодарону, ІАПФ/БРА, індекс об’єму ЛП ≤48 мл/м^2, $\Delta ФВ_2$-$ФВ_1$≥10 % були незалежними предикторами контролю ритму протягом спостереження.

Застосування антиаритмічних засобів було незалежним предиктором зниження розвитку постійної форми ФП-ТП впродовж спостереження.

Наявність артеріальної гіпертензії, помірного-вираженого ФСК у ВЛП, малосимптомний перебіг аритмії з класами EHRA I-II асоціювалися з подальшим розвитком постійної форми ФП-ТП протягом спостереження. Класи EHRA III-IV, навпаки, пов’язувалися зі зниженням ризику постійної форми ФП.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Сичов ОС, Бородай АО, Вавілова ЛЛ. Ремоделювання міокарда після кардіоверсії та предиктори збереження синусового ритму у хворих із

персистентною формою фібриляції передсердь неклапанного походження. Укр. кардіол. журн. 2016;(2):31-7.

2. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Прогностические факторы сохранения синусового ритма и развития постоянной аритмии после кардиоверсии у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий неклапанной этиологии. Укр. кардіол. журн. 2014;(3):68-76.

РОЗДІЛ 5
ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ПАЦІЄНТІВ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ-ТРІПОТІННЯМ ПЕРЕДСЕРДЬ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ МЕТОДІВ НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЇ

Метою даної частини роботи було оцінити ураження речовини головного мозку у хворих з ФП або без неї за даними магнітно-резонансної томографії.

У проспективному зрізовому дослідженні взяли участь 88 пацієнтів, 39 (44,3 %) з яких мали ФП, а решта 49 (55,7 %) були без історії ФП із СР. Основні демографічні, клінічні та лабораторні показники загальної групи обстежених осіб представлені в табл. 5.1. [2]

Таблиця 5.1

Основні демографічні, клініко-лабораторні й ехокардіографічні показники обстежених пацієнтів

Показники	Середнє±СВ	Показники	Кількість, (%)	
			абс.	%
Вік	61,7±11,0	Вік≥65 років	38	43,2
CHA_2DS_2VASc	3,0±1,3	CHA_2DS_2VASc≥2	76	86,4
NYHA	1,6±0,6	Стать (жіноча)	51	57,9
САТ, мм рт. ст.	142,7±22,4	ФП	39	44,3
ДАТ, мм рт. ст.	86,5±11,2	Діабет	16	18,2
КлКр, мл/хв	82,6±27,5	ГХ	83	94,3
Глюкоза, ммоль/л	5,8±1,4	Історія інсульту	12	13,6
Загальний холестерин, ммоль/л	5,2±1,2	NYHA≥3	5	5,7
ФВ ЛШ, %	59,8±8,7	САТ≥160 мм рт. ст.	26	29,6
КДО, мл	106,8±31,4	ДАТ≥100 мм рт. ст.	23	26,1

Продовження табл. 5.1

Показники	Середнє±СВ	Показники	Кількість, (%)	
			абс.	%
ЛП, см	4,1±0,7	КлКр<90 мл/хв	50	56,8
ЛП інд, мл/м^2	34,6±9,6	ФВ ЛШ<40 %	3	3,4

Середній вік хворих становив (61,7±11,0) років, жінок було 51 (57,9 %). Скорочувальна функція ЛШ в більшості пацієнтів була в нормі. ГХ виявлялася в більшості хворих: 89,7 % з ФП, 98 % із СР. Офісний систолічний артеріальний тиск (САТ) ≥160 мм рт. ст. був зареєстрований практично в третини пацієнтів. Постінфарктний кардіосклероз був виявлений у 6 (6,8 %) осіб. Порушення мозкового кровообігу в анамнезі спостерігалося в 21 (23,8 %) пацієнта: інсульт – 12 (13,6 %), транзиторна ішемічна атака – 9 (10,2 %). На момент дослідження гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) було зареєстровано в 9 (10,2 %) осіб. Серед хворих на ФП 16 (41 %) мали пароксизмальну форму, 14 (35,9 %) – персистуючу, 9 (23,1 %) – постійну. Пацієнти з ФП і СР були співставними за віком ((63,02±10,5) проти (60,7±11,3) років; p=0,3), САТ ((138,7±22,4) проти (145,9±22,1); p=0,14), частотою виявлення цукрового діабету (30 (23,08 %) проти 7 (14,3 %); p=0,29) та зниженого кліренсу креатиніну <90 мл/хв (24 (61,54 %) проти 26 (53,06 %); p=0,4). Серед осіб із СР частіше зустрічалися жінки (33 (67,35 %) проти 18 (46,15 %); p=0,46).

Усім хворим проводили стандартне клінічне дослідження, біохімічне дослідження крові, електрокардіографію, трансторакальну ехокардіографію, магнітно-резонансну томографію головного мозку.

У табл. 5.2 продемонстровані виявлені вогнищеві ураження речовини головного мозку за даними МРТ в обстежених пацієнтів. Як бачимо з отриманих даних, незважаючи на досить молодий середній вік, в обстежених хворих часто виявлялися вогнищеві ураження речовини головного мозку, основними з яких були ураження, пов’язані з хворобою невеликих судин, а

саме ГРГМ, перивентрикулярний лейкоареоз. Досить часто (у 25 % випадків) зустрічалися великі інфаркти головного мозку ≥15 мм. Дещо рідше, проте також часто (21,6 %), спостерігалися лакунарні ураження головного мозку.

Таблиця 5.2

Виявлення вогнищевих уражень речовини головного мозку в обстежених пацієнтів

Вогнищеві зміни, пов'язані з ураженням невеликих судин	абс.	%
ГРГМ, включаючи перивентрикулярний лейкоареоз	54	61,4
Лейкоареоз перивентрикулярний	34	38,6
ГРГМ	50	56,8
Нещодавні невеликі субкортикальні інфаркти	6	6,8
Лакуни	13	14,8
Мікрогеморагії	1	1,1
Інфаркти головного мозку ≥15 мм	22	25
Історія інсульту	8	9,1
ГПМК	6	6,8
НІМ, усього	20	22,7
НІМ≥15 мм	12	13,6
Поверхневі НІМ	16	18,2
Базальні НІМ	4	4,6

Фактори, пов'язані з НІМ. Як можна побачити з табл. 5.3, група пацієнтів з НІМ відрізнялася від осіб без них достовірно більш низькою ФВ ЛШ та розширенням ЛШ, була повністю співставною за віком, сумою балів CHA_2DS_2VASc та офісним артеріальним тиском.

За давністю ураження НІМ розподілялися наступним чином: 6 (30 %) були лакунами, 10 (50 %) – давніми інфарктами з кістозними змінами, 2 (10 %) – нещодавніми невеликими субкортикальними інфарктами, 2 (10 %) –

недавніми великими ураженнями розміром ≥15 мм.

Таблиця 5.3

Основні клініко-лабораторні й ехокардіографічні показники в пацієнтів з німими інфарктами головного мозку

Показники	НІМ	Без НІМ	p
	середнє±СВ	середнє±СВ	
CHA_2DS_2VASc	3,2±1,5	2,9±1,3	0,46
Вік, роки	65,0±10,2	60,75±11,1	0,13
ФВ ЛШ, %	52,6±11,1	61,8±6,3	<0,001
КДО, мл	125,9±42,8	102,2±25,2	0,0036
САТ, мм рт. ст.	145±21,6	142±22,7	0,6
ДАТ, мм рт. ст.	87,25±9,9	86,2±11,6	0,7

Слід додати, що загалом нещодавні інфаркти головного мозку були виявлені в 12 (13,6 %) хворих: 50 % з них були лакунарними з середнім діаметром вогнища (9,0±3,5) мм, 50 % – великими кортикально-субкортикальними ушкодженнями з середнім діаметром (51,7±32,8) мм (p=0,01). Із цих 12 вогнищ 4 (33,3 %) були НІМ.

Виявлені НІМ у 8 (40 %) випадках мали діаметр ураження <15 мм, тобто були лакунарними, 12 (60 %) – ≥15 мм. Розподіл НІМ за давністю та розміром представлений на рис. 5.1.

МРТ головного мозку була виконана 9 (10,23 %) пацієнтам з ГПМК. 3 (33,3 %) мали нещодавні невеликі субкортикальні інфаркти, 6 (66,7 %) – великі інфаркти з кортикально-субкортикальною локалізацією. 3 випадки ГПМК (33 %) були лівобічними, 6 (66,7 %) – правобічними. ФП була достовірно пов’язана з виникненням ГПМК, адже більшість гострих симптомних інсультів спостерігалися саме в групі ФП: 7 (17,95 %) проти 2 (4,08 %) (p=0,03). Отже, на ФП припадали 77,78 % усіх симптомних інсультів з даної частини дослідження.

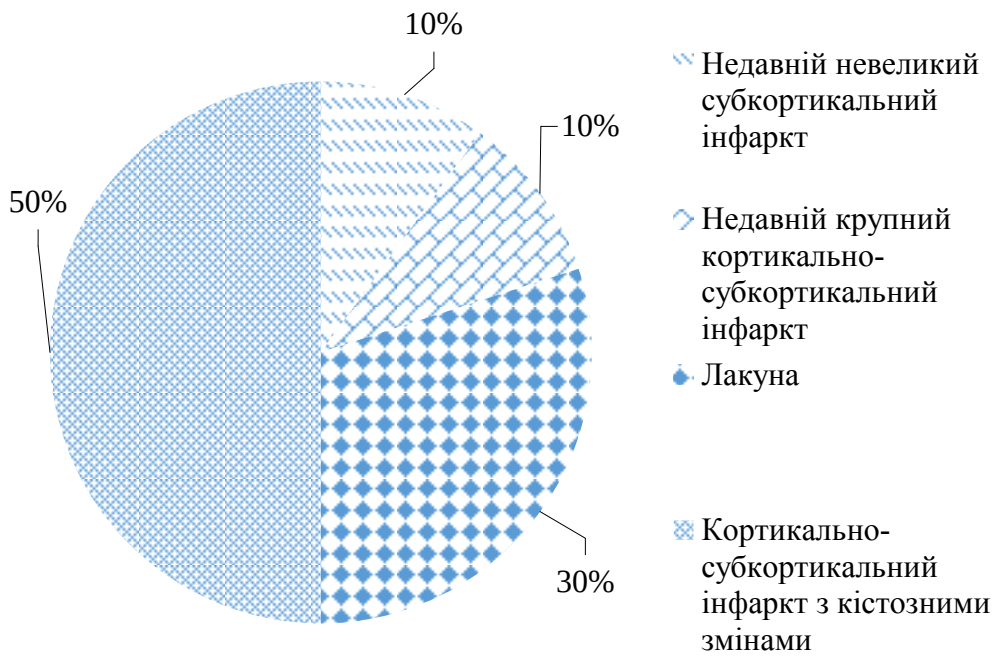

Рис. 5.1. Розподіл німих інфарктів головного мозку за давністю та розміром виявленого за допомогою магнітно-резонансної томографії вогнища.

У 5 (55,6 %) хворих з ГПМК були виявлені НІМ, що склало 25 % від групи з НІМ (ВШ 5,3 (95 % ДІ 4,3-6,4); p=0,01). Отже, НІМ були достовірно пов'язані з ГПМК. Зв'язок між НІМ та гострим порушенням мозкового кровообігу проілюстрований на рис. 5.2.

Подібний взаємозв'язок спостерігався серед пацієнтів з інсультом в анамнезі. Інсульти в анамнезі (12; 13,6 %) були або лакунами (4; 33,3 %) з середнім діаметром (9,0±3,5) мм, або великими кортикально-субкортикальними ушкодженнями з кістозними змінами (51,6±29,9) мм. Серед пацієнтів з інсультом в анамнезі НІМ, не пов'язані з інсультом, були виявлені в 2 (50 %) осіб з лакунарним інсультом, 4 (50 %) – інсультом ≥15 мм (ВШ 4,4 (95 % ДІ 3,2-5,6)) (χ^2=9,2; p=0,01).

Отже, можна зробити висновок, що НІМ є частою знахідкою у хворих із симптомними порушеннями мозкового кровообігу.

а) б)

Рис. 5.2. а) Пацієнт з фібриляцією передсердь і гострим інсультом з виявленим за допомогою магнітно-резонансної томографії гострим великим кортикально-субкортикальним інфарктом у задніх відділах задньої потиличної долі праворуч, розміром 45×35 мм. У потиличній долі ліворуч спостерігався німий інфаркт головного мозку розміром 15×22 мм з кістозними змінами та кортикально-субкортикальною локалізацією; б) наявність перивентрикулярного лейкоареозу та гіперінтенсивності речовини головного мозку в того самого хворого.

Одним з факторів, що найбільш тісно пов’язаний з НІМ, виявився перивентрикулярний лейкоареоз (рис. 5.3). НІМ спостерігалися в 17 (50 %) хворих з перивентрикулярним лейкоареозом, а серед пацієнтів з НІМ лише в 3 (15 %) він був відсутнім ($p<0,001$).

Субкортикальна гіперінтенсивність речовини головного мозку ймовірно судинного походження була виявлена у 18 (90 %) осіб з НІМ, а серед пацієнтів з гіперінтенсивністю в 35,3 % спостерігалися НІМ ($p=0,001$) (рис. 5.4).

Предиктори НІМ≥15 мм. Одним із завдань дослідження було вивчення зв’язку між НІМ та ФП. Загалом серед хворих на ФП НІМ були виявлені в 12 (30,7 %) випадках, а в осіб без ФП – 8 (16,3 %) ($p=0,1$).

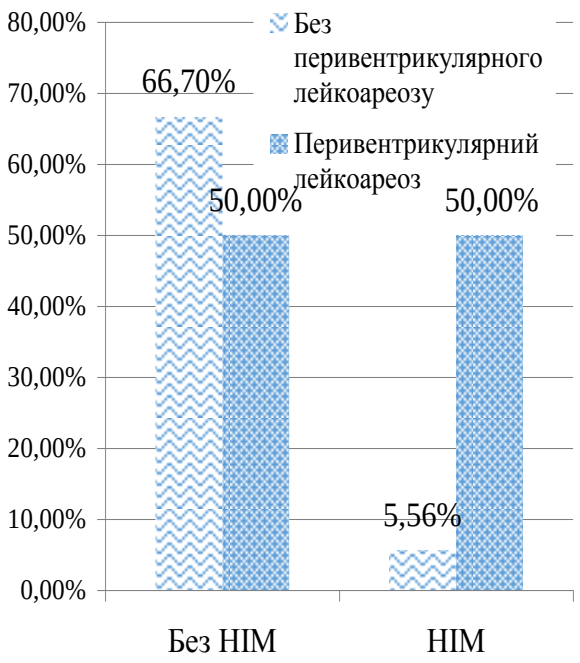

Рис. 5.3. Взаємозв'язок німих інфарктів головного мозку з перивентрикулярним лейкоареозом за результатами магнітно-резонансної томографії.

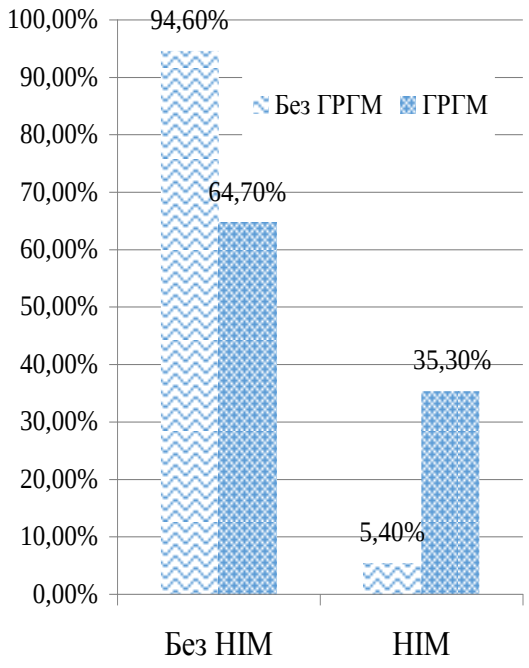

Рис. 5.4. Взаємозв'язок німих інфарктів головного мозку з гіперінтенсивністю речовини головного мозку за результатами магнітно-резонансної томографії.

Хоча зв'язок з усією групою НІМ виявився недостовірним, можемо побачити, що частота виявлення НІМ в пацієнтів з ФП була майже в два рази вищою порівняно з хворими без історії ФП. На рис. 5.5 представлений розподіл НІМ за давністю та розміром вогнища ураження.

Отже, можна побачити, що невеликі НІМ або лакуни зустрічалися лише в 3 (7,7 %) пацієнтів з ФП, тоді як переважали саме великі вогнища: 2 (5,1 %) відносилися до нещодавніх інфарктів, 7 (17,95 %) – давніх кістозно змінених інфарктів.

Тимчасом як виявлення лакунарних НІМ не різнилося в осіб з ФП і СР, пацієнти з ФП достовірно відрізнялися саме наявністю великих кортикально-субкортикальних НІМ≥15 мм (9 (23,08 %) проти 3 (6,12 %); ВШ 4,6 (95 % ДІ 3,75-5,44); p=0,02). Водночас середній

діаметр 5,1 % нещодавніх НІМ у хворих на ФП дорівнював 15 мм, із СР – 7,35 мм.

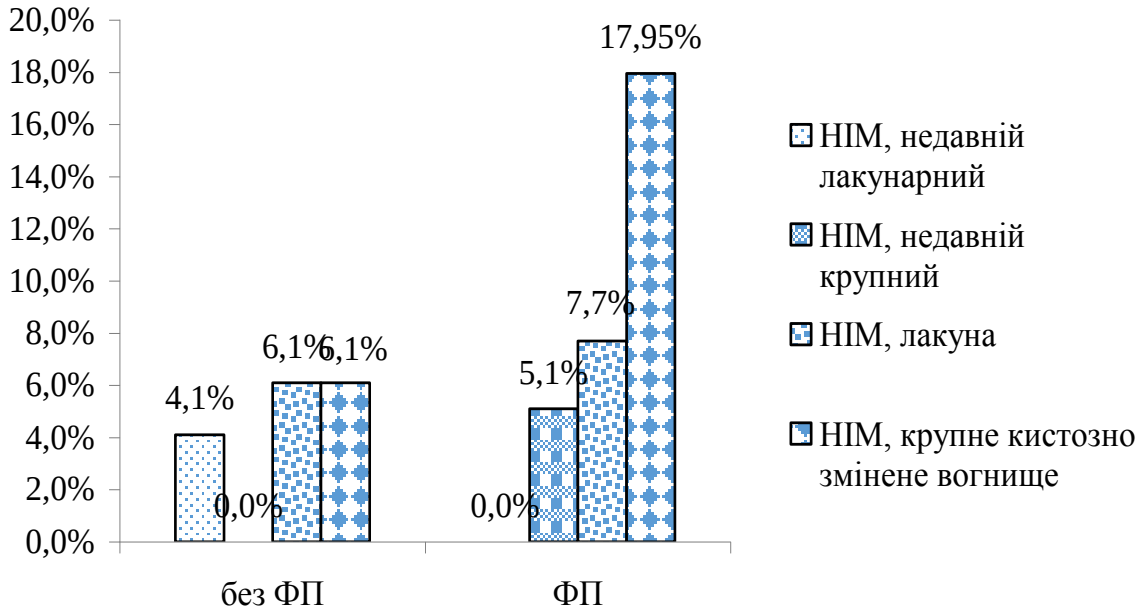

Рис. 5.5. Розподіл німих інфарктів головного мозку за давністю та розміром вогнища ураження в пацієнтів з фібриляцією передсердь і без історії аритмії за результатами магнітно-резонансної томографії.

Далі при виключенні з дослідження хворих з інсультами в анамнезі було виявлено, що в осіб з ФП спостерігалося 2 (5,7 %) лакунарних НІМ, 9 (25,7 %) НІМ≥15 мм з кортикально-субкортикальною локалізацією. Частота НІМ в пацієнтів без історії ФП та інсульту в анамнезі склала 2 (4,1 %) нещодавніх лакунарних НІМ, 3 (6,1 %) лакуни, 3 (6,1 %) великих кортикально-субкортикальних вогнища (рис. 5.6). Отже, хворі на ФП без історії інсульту достовірно відрізнялися від пацієнтів із СР без анамнезу ФП саме за наявністю НІМ≥15 мм (ВШ 4,2 (95 % ДІ 2,0-8,8); p=0,01).[2]

Одним з факторів, що був достовірно пов’язаний з НІМ≥15 мм, була історія інсульту, адже, як продемонстровано на рис. 5.7, в 7 (30,4 %) осіб з інсультом в анамнезі були виявлені НІМ≥15 мм проти лише 5 (7,7 %) без нього (p=0,006).

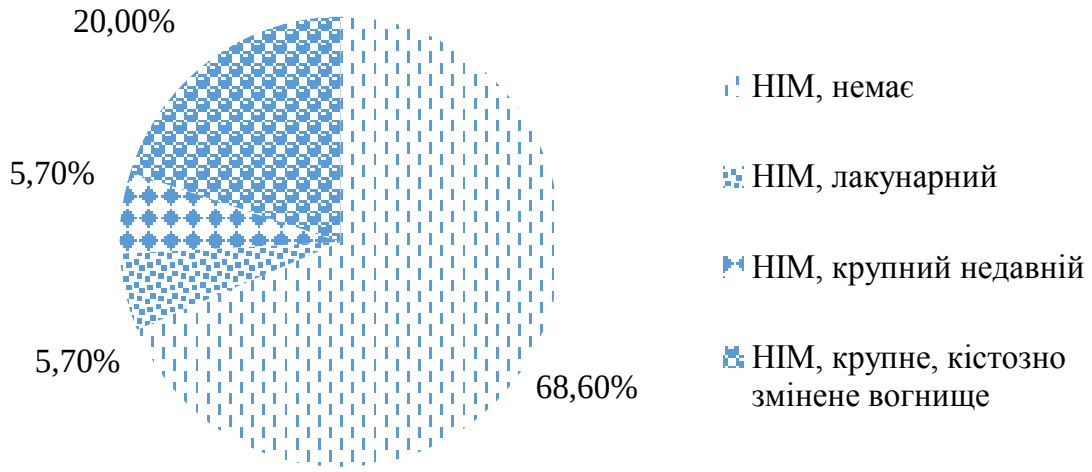

Рис. 5.6. Виявлення “німого” інфаркту головного мозку за результатами магнітно-резонансної томографії в пацієнтів з фібриляцією передсердь без історії інсульту.

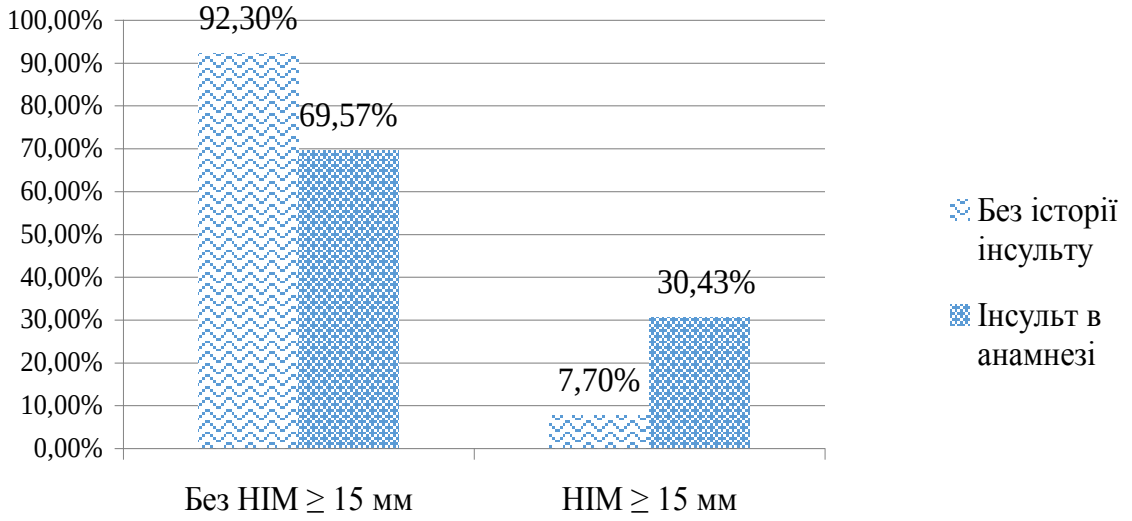

Рис. 5.7. Взаємозв’язок німих інфарктів головного мозку ≥15 мм з інсультом в анамнезі за результатами магнітно-резонансної томографії.

На рис. 5.8 можна побачити, що в 10 (29,4 %) пацієнтів з перивентрикулярним лейкоареозом були виявлені НІМ≥15 мм, що склало 83,3 % від загальної групи НІМ≥15 мм, проти лише 2 (3,7 %) осіб у групі без лейкоареозу (p=0,0006).

Крім перивентрикулярного лейкоареозу, НІМ≥15 мм були достовірно пов'язані з гіперінтенсивністю білої речовини головного мозку. Рис. 5.9 ілюструє, що НІМ≥15 мм спостерігалися в 11 (21,6 %) хворих з ГРГМ проти 1 (2,7 %) без неї.

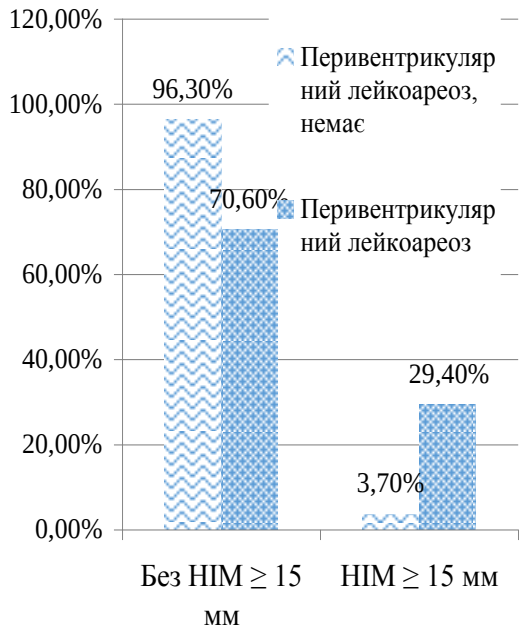

Рис. 5.8. Взаємозв'язок німих інфарктів головного мозку ≥15 мм з перивентрикулярним лейкоареозом за результатами магнітно-резонансної томографії.

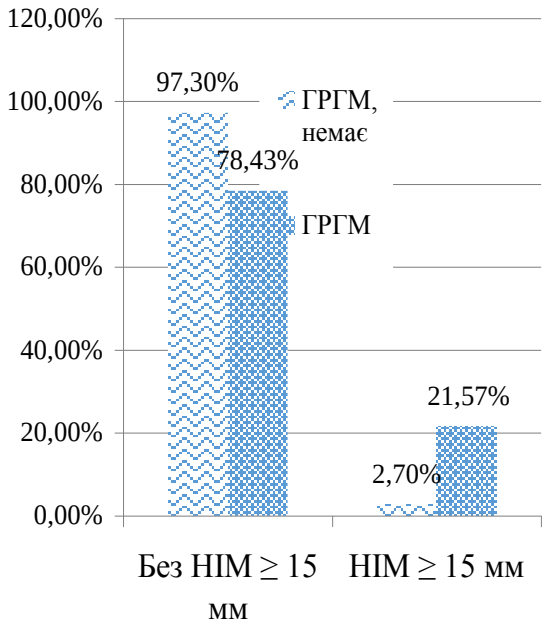

Рис. 5.9. Взаємозв'язок німих інфарктів головного мозку ≥15 мм з гіперінтенсивністю речовини головного мозку за результатами магнітно-резонансної томографії.

Отже, як перивентрикулярний лейкоареоз, так і ГРГМ були достовірно пов'язані як з німими інфарктами загалом, так і з групою НІМ≥15 мм зокрема.

Одним з факторів, що був достовірно зв'язаний з великими німими вогнищами, був функціональний клас серцевої недостатності.

У групі з NYHA II-IV НІМ≥15 мм були виявлені в 10 (30,3 %) випадках проти 2 (3,64 %) з NYHA I (p=0,0004). Цей взаємозв'язок між класом серцевої недостатності та НІМ≥15 мм показаний на рис. 5.10.

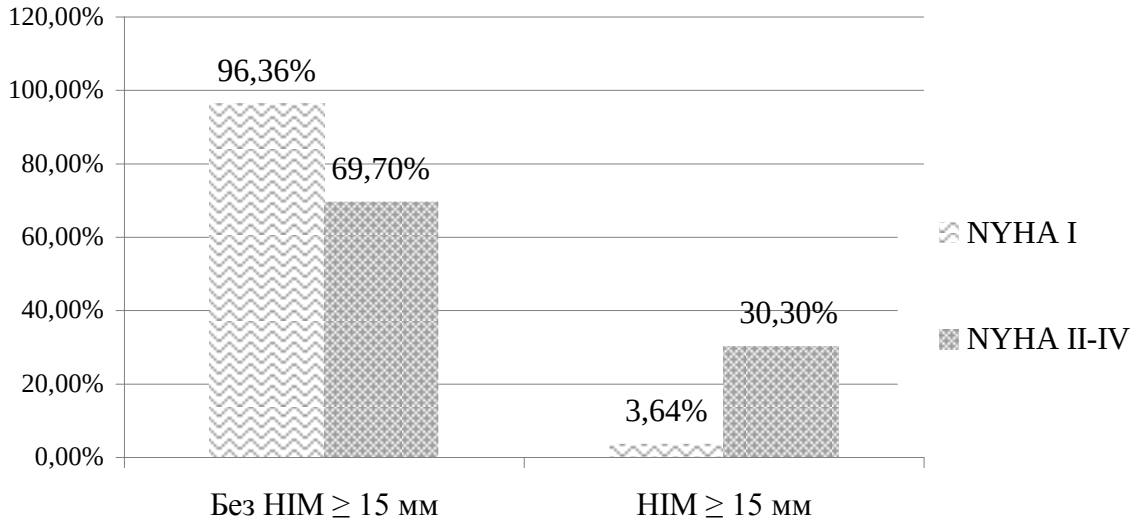

Рис. 5.10. Взаємозв'язок німих інфарктів головного мозку ≥15 мм з класом серцевої недостатності за результатами магнітно-резонансної томографії.

Підсумовуючи написане, взаємозв'язок деяких клінічних показників з НІМ ≥15 мм проілюстрований у табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Однофакторний аналіз предикторів, пов'язаних з німими інфарктами головного мозку ≥15 мм, виявлених за допомогою магнітно-резонансної томографії

Предиктори	ВШ (95 % ДІ)	p
Інсульт в анамнезі	5,2 (4,0-6,4)	0,006
Лейкоареоз перивентрикулярний	10,8 (9,3-12,4)	0,0006
ГРГМ	9,9 (7,8-12,0)	0,003
ФП	4,2 (2,0-8,8)	0,01
NYHA II-IV	11,5 (10,0-13,0)	0,0004

Інфаркти головного мозку <15 мм і ≥15 мм, їхні предиктори. Наступною частиною дослідження було вивчення питання предикторів об'єднаної групи невеликих (<15 мм) і великих (≥15 мм) інфарктів головного

мозку. Враховуючи те, що як симптомні, так і НІМ являють собою різні прояви одного й того самого захворювання, вони були об’єднані в одну групу.

По-перше, була проведена оцінка змін у головному мозку з лакунарними інфарктами <15 мм, а саме з перивентрикулярним лейкоареозом і ГРГМ.

Було виявлено, що лакунарні інфаркти виявлялися в 12 (35,3 %) пацієнтів з перивентрикулярним лейкоареозом проти лише 3 (5,56 %) осіб без нього (p=0,0003). Крім того, перивентрикулярний лейкоареоз з високим ступенем достовірності асоціювався з ГПМК, адже в групі з лейкоареозом ГПМК зустрічалися у 8 (23,58 %) випадках проти 1 (1,85 %) у групі без нього (ВШ 16,3 (95 % ДІ 14,2-18,4); p=0,003).

ГРГМ також була достовірно пов’язана з інфарктами головного мозку <15 мм, адже вона була знайдена в 12 (25,5 %) пацієнтів з лакунарними інфарктами проти 3 (8,1 %) без них (p=0,049). Проте, на відміну від лейкоареозу, ГРГМ не асоціювалася з гострим інсультом. У 7 (13,7 %) осіб з групи з ГРГМ спостерігалися інсульти проти 2 (5,4 %) у протилежній групі (p=0,2). Зв’язок перивентрикулярного лейкоареозу та ГРГМ з інфарктами головного мозку <15 мм представлений на рис. 5.11.

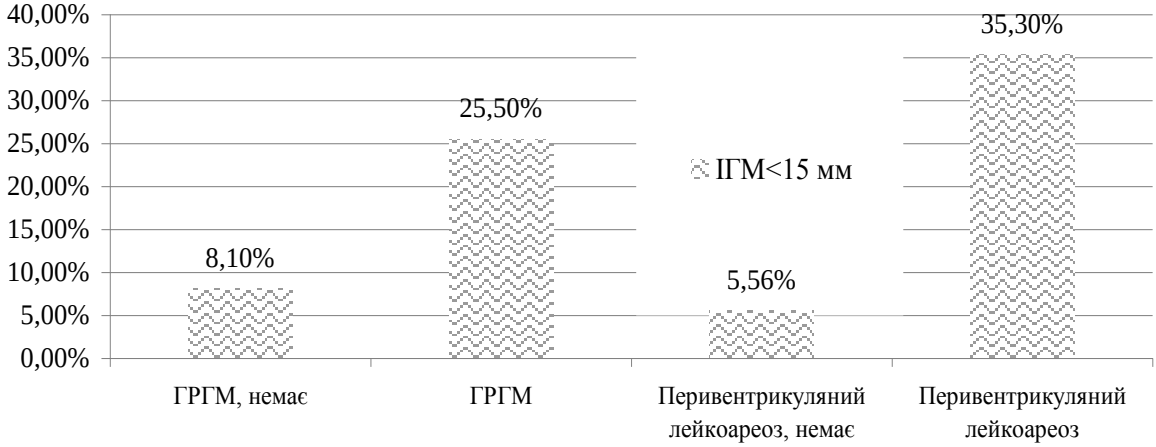

Рис. 5.11. Взаємозв’язок інфарктів головного мозку <15 мм зі змінами в білій речовині головного мозку.

Виявлення лакунарних інфарктів також може бути пов’язано з гендерними особливостями.

Було встановлено, що серед чоловіків спостерігалися 10 (27,03 %) інфарктів головного мозку <15 мм проти 5 (9,8 %) у жінок (p=0,03). Отже, 66,7 % усіх невеликих (<15 мм) інфарктів головного мозку сталися саме в чоловіків (рис. 5.12).

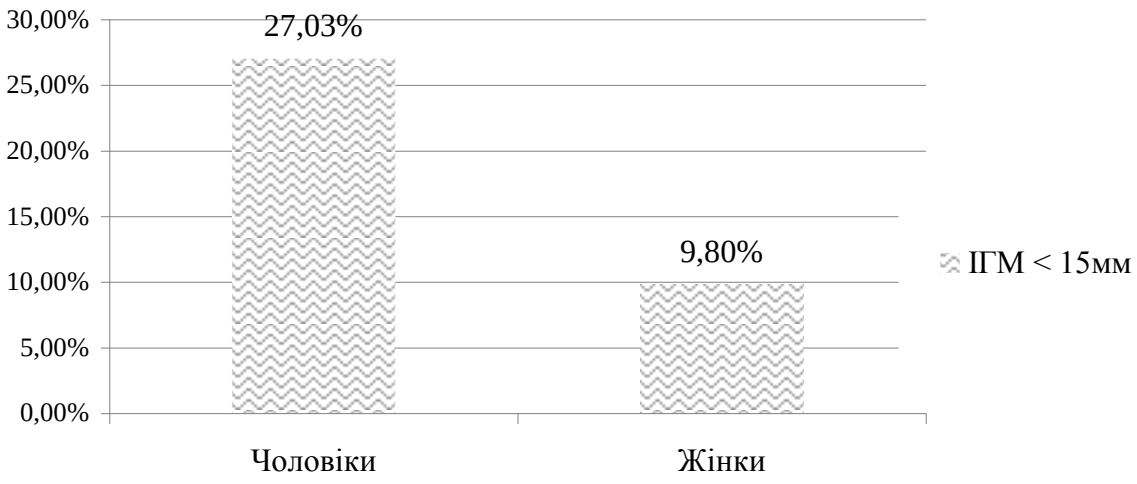

Рис. 5.12. Взаємозв’язок інфарктів головного мозку <15 мм з чоловічою статтю.

З іншого боку, в пацієнтів віком ≥65 років не було виявлено більшої кількості інфарктів головного мозку <15 мм. В осіб <65 років їхня частота складала 9 (18 %), ≥65 – 6 (15,8 %) (p=0,78).

Наявність ФП також не асоціювалася з лакунарними інфарктами головного мозку. Серед пацієнтів з ФП частота їх виявлення складала 9 (23,08 %) проти 6 (12,24 %) осіб без анамнезу аритмії. Отже, незважаючи на те, що у хворих на ФП було виявлено майже в два рази більше лакунарних інфарктів, зв’язок виявився недостовірним (p=0,2).

Офісний САТ≥160 мм рт. ст. також не був пов’язаний з лакунарними інфарктами головного мозку. У пацієнтів з таким САТ їх відмічали в 7 (26,9 %) випадках проти 8 (12,9 %). Хоча в осіб із САТ≥160 мм рт. ст. було виявлено майже в два рази більше лакунарних інфарктів, зв’язок виявився

недостовірним (p=0,1).

Наступні клінічні фактори, навпаки, були достовірно зв'язані з інфарктами головного мозку <15 мм.

Достовірно пов'язаним з інфарктами головного мозку <15 мм також виявився функціональний клас серцевої недостатності NYHA. На рис. 5.13 відображено, що інфаркти головного мозку <15 мм спостерігалися в 6 (10,9 %) пацієнтів з NYHA I, 6 (21,4 %) – NYHA II, 3 (60 %) – NYHA III (p=0,02).

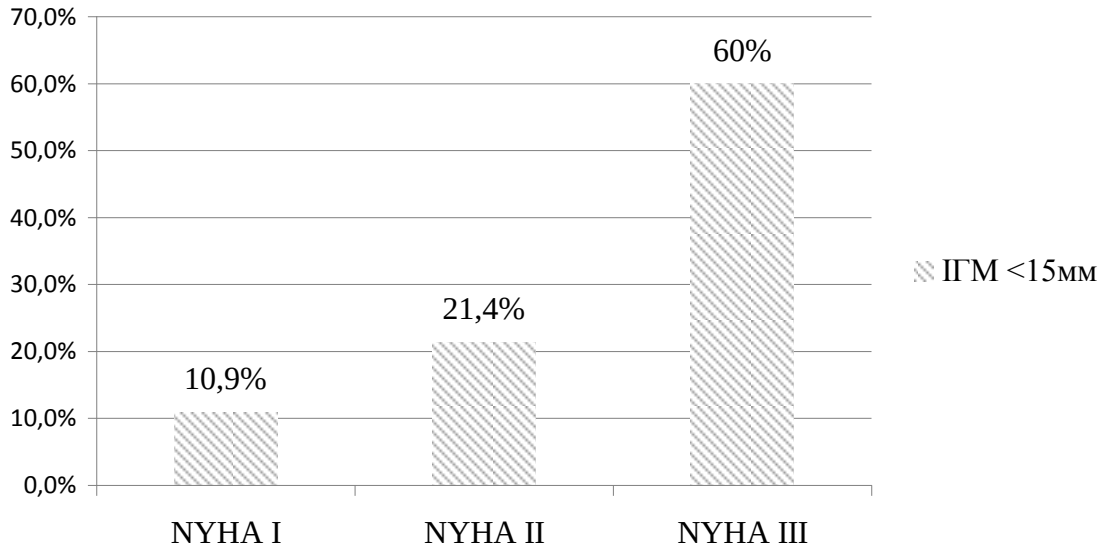

Рис. 5.13. Взаємозв'язок інфарктів головного мозку <15 мм і класів серцевої недостатності New York Heart Association Functional Classification.

Наявність післяінфарктного кардіосклерозу також асоціювалася з інфарктами головного мозку <15 мм. Адже в групі з історією ІМ частота лакунарних інфарктів виявлялася в 4 (66,7 %) проти 11 (13,4 %) у протилежній групі (p=0,004).

Загалом вищеописані предиктори та їхній взаємозв'язок з інфарктами головного мозку <15 мм із зазначенням ВШ і 95 % ДІ наведені в табл. 5.5. Як видно з отриманих даних, найбільш тісно та достовірно пов'язаними з цією групою інфарктів виявилися перивентрикулярний лейкоареоз, чоловіча стать і функціональний клас серцевої недостатності NYHA.

Таблиця 5.5

Фактори, що асоціювалися з невеликими інфарктами головного мозку за результатами уніваріантного аналізу

Фактори	Інфаркти головного мозку <15 мм (n=15)	
	ВШ (95 % ДІ)	p
Перивентрикулярний лейкоареоз	9,3 (7,9-10,6)	0,0003
ГБРГМ	3,5(2,2-4,8)	0,049
Стать (чоловіча)	3,4 (2,2-4,5)	0,03
Вік ≥65 років	1,17 (0,06-2,2)	0,78
ФП	1,88 (0,05-3,9)	0,2
NYHA II-III	3,06 (2,0-4,15)	0,02
САТ ≥160 мм рт. ст.	2,08 (0,9-4,75)	0,1
Післяінфарктний кардіосклероз	4,9 (1,23-20)	0,004

При аналізі факторів, що були пов’язані з великими інфарктами головного мозку ≥15 мм, були отримані наступні результати.

Було встановлено, що інфаркти головного мозку ≥15 мм виявлялися в 17 (50,0 %) пацієнтів з перивентрикулярним лейкоареозом проти 5 (9,26 %) без нього (p<0,001).

ГРГМ також була достовірно пов’язана з інфарктами головного мозку ≥15 мм, адже вона була знайдена у 18 (35,3 %) осіб з лакунарними інфарктами проти 4 (10,8 %) без них (p=0,009).

Зв’язок перивентрикулярного лейкоареозу та ГРГМ з інфарктами головного мозку ≥15 мм представлений на рис. 5.14.

Гендерні особливості не були пов’язані з інфарктами головного мозку ≥15 мм, оскільки вони були виявлені в 11 (29,7 %) чоловіків і 11 (21,6 %) жінок, що склало по 50 % від загальної групи інфарктів головного мозку ≥15 мм (p=0,4).

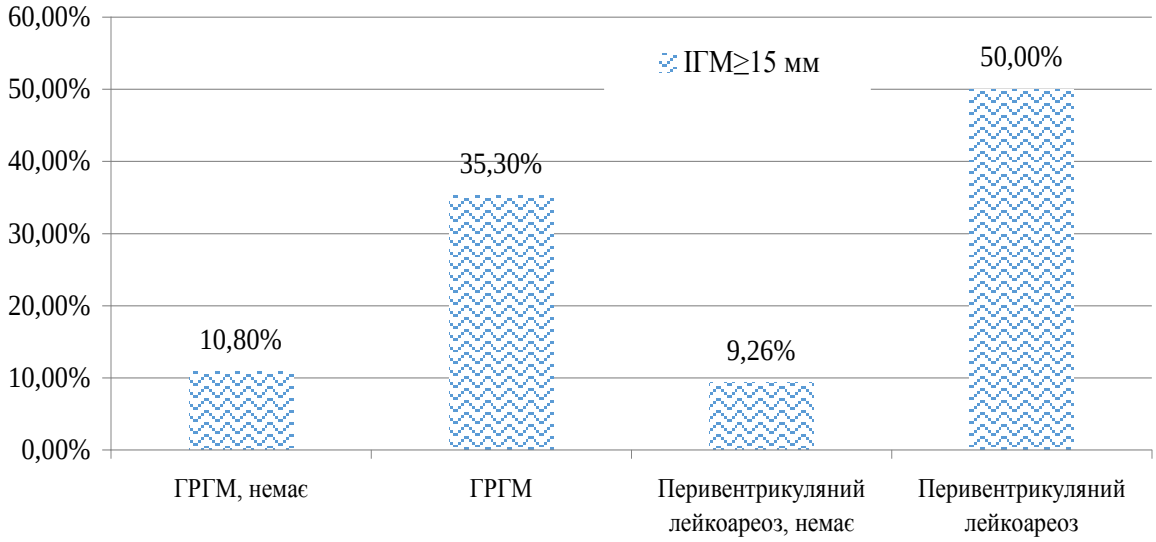

Рис. 5.14. Взаємозв’язок інфарктів головного мозку ≥15 мм зі змінами в білій речовині головного мозку.

Як і у випадку з лакунарними інфарктами головного мозку, частота інфарктів головного мозку ≥15 мм не відрізнялася в пацієнтів різних вікових груп. У хворих ≥65 років інфаркти головного мозку ≥15 мм спостерігалися в 10 (26,3 %) випадках проти 12 (24 %) у пацієнтів протилежної вікової групи (p=0,8).

Офісний САТ≥160 мм рт. ст. також не був достовірно пов’язаний з інфарктами головного мозку ≥15 мм. Вони спостерігалися в 5 (19,2 %) пацієнтів із САТ≥160 мм рт. ст. проти 17 (27,4 %) осіб протилежної групи (p=0,4).

Якщо при аналізі предикторів до лакунарних інфарктів головного мозку не було відмічено їх зв’язку з ФП, то інфаркти головного мозку ≥15 мм виявилися достовірно пов’язаними з ФП. Вони були знайдені в 16 (41,03 %) осіб з ФП проти 6 (12,24 %) без неї (p=0,002) (рис. 5.15).

На рис. 5.16 зображено, що частота інфарктів головного мозку ≥15 мм була однаковою в пацієнтів з різними формами ФП.

Достовірно пов’язаним з інфарктами головного мозку ≥15 мм виявився функціональний клас серцевої недостатності NYHA.

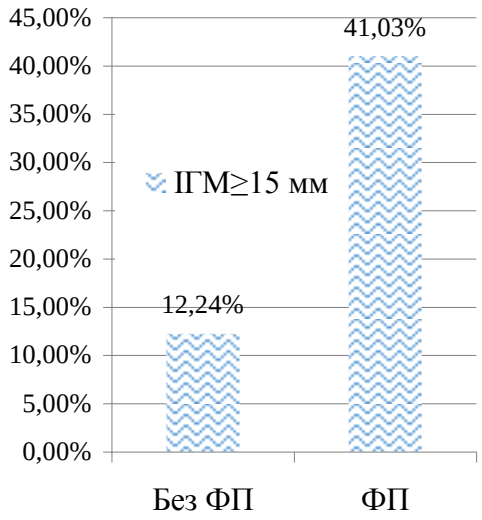

Рис. 5.15. Взаємозв'язок інфарктів головного мозку ≥15 мм з фібриляцією передсердь за результатами магнітно-резонансної томографії

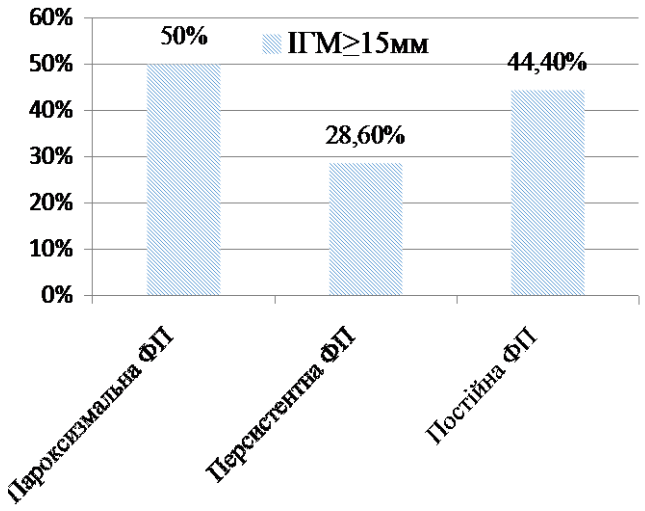

Рис. 5.16. Частота виявлення інфарктів головного мозку ≥15 мм у пацієнтів з різними формами фібриляції передсердь

На рис. 5.17 відображено, що інфаркти головного мозку ≥15 мм виявлялися в 6 (10,9 %) хворих з NYHA I, 14 (50 %) – NYHA II, 2 (40 %) – NYHA III (p=0,0004).

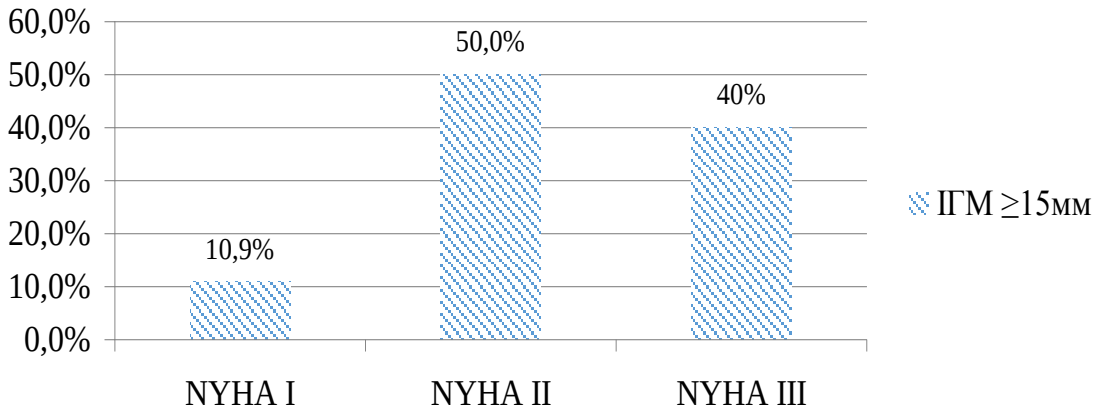

Рис. 5.17. Взаємозв'язок інфарктів головного мозку ≥15 мм і класів серцевої недостатності New York Heart Association Functional Classification.

Як і у випадку з інфарктами головного мозку <15 мм, післяінфарктний

кардіосклероз був достовірно пов'язаний з інфарктами головного мозку ≥15 мм. У групі з історією ІМ частота лакунарних інфарктів становила 4 (66,7 %) проти 18 (21,95 %) у групі без післяінфарктного кардіосклерозу (p=0,03).

Сума балів за шкалою CHA_2DS_2VASc була пов'язана з лакунарними інфарктами головного мозку лише на рівні тенденції (p=0,06). Водночас відмінною рисою інфарктів головного мозку ≥15 мм була їх асоціація з сумою балів за шкалою CHA_2DS_2VASc (рис. 5.18). Інфаркти головного мозку ≥15 мм спостерігалися в 1 (8,3 %) пацієнта з CHA_2DS_2VASc 0-1, 9 (18,7 %) – CHA_2DS_2VASc 2-3, 12 (42,9 %) – CHA_2DS_2VASc≥4 (p=0,02).

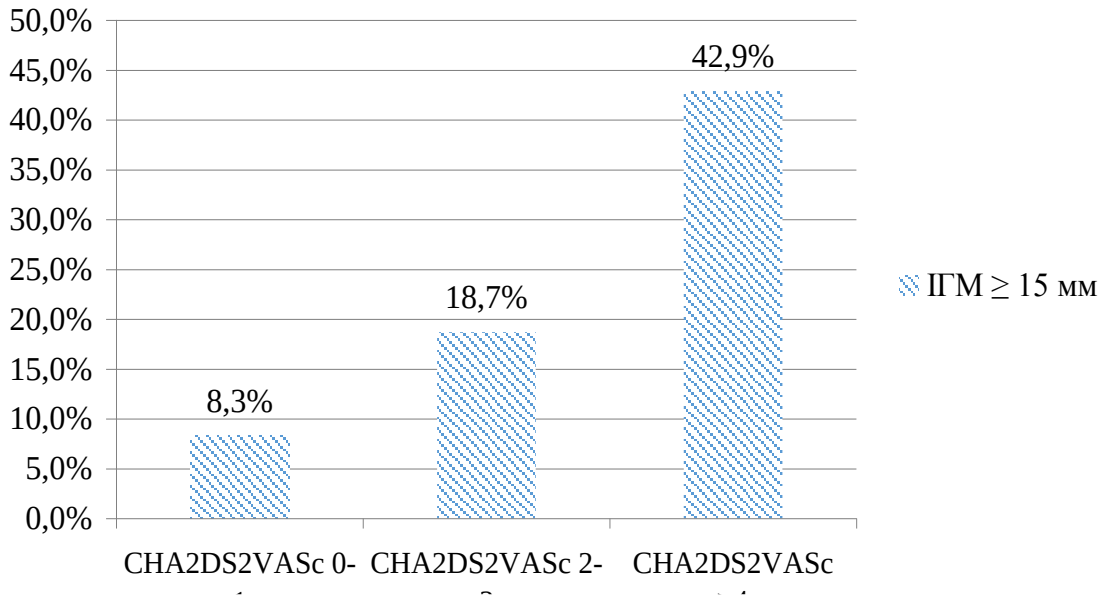

Рис. 5.18. Взаємозв'язок між сумою балів CHA_2DS_2VASc та інфарктами головного мозку ≥15 мм.

Загалом вищеописані предиктори та їхній взаємозв'язок з інфарктами головного мозку ≥15 мм з розрахунком ВШ і 95 % ДІ наведені в табл. 5.6. Як видно з отриманих даних, найбільш тісно та достовірно пов'язаними з цією групою інфарктів головного мозку виявилися перивентрикулярний лейкоареоз, ФП, сума балів CHA_2DS_2VASc і функціональний клас серцевої недостатності NYHA.

Таблиця 5.6

Фактори, що асоціювалися з інфарктами головного мозку ≥15 мм за результатами уніваріантного аналізу

Фактори	Інфаркти головного мозку ≥15 мм (n=22)	
	ВШ (95 % ДІ)	p
Перивентрикулярний лейкоареоз	9,8 (8,7-10,9)	<0,001
ГБРГМ	4,5(3,3-5,7)	0,009
CHA_2DS_2VASc≥2	3,3 (1,2-5,43)	0,02
Стать	1,4 (0,7-2,7)	0,4
Вік ≥65 років	1,1 (0,2-2,0)	0,8
ФП	5,0 (3,97-6,0)	0,002
NYHA II-III	4,4 (2,3-8,6)	0,0004
САТ≥160 мм рт. ст.	0,6 (-0,4-1,6)	0,4
Післяінфарктний кардіосклероз	3,0 (0,85-12,25)	0,03

Застосування МЗКТ для виявлення НІМ. Оцінка зв'язку між НІМ і ФП. У наступній проспективній зрізовій частині дослідження взяли участь 157 хворих без інсульту в анамнезі: 124 з неклапанною ФП, 33 з СР без історії ФП. Середній вік усіх пацієнтів склав (61,0±9,9) років, середня сума балів за шкалою CHA_2DS_2VASc – (2,2±1,4). У загальній групі було 36,9 % жінок (n=58), 83,4 % хворих на АГ (n=131), 15,9 % – з офісним САТ≥160 мм рт. ст. (n=25). 115 пацієнтам з ФП була виконана ЧСЕХО з метою виключення ознак тромбоутворення в порожнинах серця перед КВ. У цій групі середня швидкість вигнання з вушка лівого передсердя склала (35,9±16,9) см/с, ФСК 4+ у ВЛП був виявлений у 10,4 % (n=12) випадків, тромб у ВЛП – 7,8 % (n=9). Пароксизмальна форма ФП спостерігалася в 14 % (n=19) хворих, персистентна – 86 % (n=105). НІМ були виявлені в 30,6 % (n=48) пацієнтів: 33,1 % (n=41) з

ФП, 21,2 % (n=7) без неї (p=0,2). Основні характеристики хворих на ФП і з СР без історії ФП представлені в табл. 5.7. Як видно з отриманих даних, група пацієнтів із СР була співставною з групою ФП за основними базовими показниками: віком, сумою балів за шкалою CHA_2DS_2VASc, частотою виявлення систолічної дисфункції ЛШ, діабету, зниженого КлКр<90 мл/хв. АГ однаково часто виявлялася в групах ФП і СР: 81,5 % та 90,9 % відповідно (p=0,2). Натомість пацієнти на рівні тенденції відрізнялися частотою виявлення офісного САТ≥160 мм рт. ст. та достовірно вищим артеріальним тиском у групі СР. У групі без історії ФП більшість хворих були жінками.

Таблиця 5.7

Порівняння* демографічних і лабораторно-інструментальних показників у пацієнтів з фібриляцією передсердь і синусовим ритмом

Показники	ФП (n=124) середнє±СВ абс. (%)	СР (n=33) середнє±СВ абс. (%)	p
CHA_2DS_2VASc	2,1±1,2	2,5±1,3	0,2
CHA_2DS_2VASc≥2	79 (63,7)	26 (78,9)	0,1
САТ, мм рт. ст.	133,4±17,8	142,2±19,3	0,01
САТ≥160 мм рт. ст.	16 (12,9)	9 (27,3)	0,05
ФВ ЛШ, %	55,5±9,9	61,4±7,6	0,002
ФВ ЛШ<40 %	10 (8,1)	1 (3,1)	0,3
Глюкоза, ммоль/л	6,0±1,5	5,5±0,7	0,1
Холестерол, ммоль/л	5,3±1,2	5,0±1,0	0,2
Стать (жіноча)	37 (29,8)	21 (63,6)	0,0004
Діабет	30 (24,2)	5 (15,2)	0,3
КлКр<90 мл/хв	65 (57)	20 (60,6)	0,7

Примітка. * – тест Манна-Уітні.

Усім хворим було виконано клінічне, неврологічне дослідження, офісне вимірювання артеріального тиску, біохімічне дослідження крові, ЕКГ, добовий моніторинг ЕКГ, ТТЕ, дуплексне сканування сонних артерій, МЗКТ головного мозку.

За результатами МЗКТ НІМ були виявлені в 30,6 % (n=48) випадків: у 21,2 % (n=7) хворих без ФП, 33,1 % (n=41) – з ФП (p=0,2). НІМ≥15 мм (n=10; 8,1 %) (середній діаметр – 25,4 мм) спостерігалися тільки в пацієнтів з ФП. Поверхневі НІМ були відмічені в 10,5 % осіб з ФП (n=13), 9,1 % (n=3) – без історії аритмії з СР (p=0,8), водночас група поверхневих НІМ при ФП достовірно (p=0,01) відрізнялася більшою зоною ураження (табл. 5.8). Базальні НІМ однаково часто зустрічалися в групах з і без ФП (22,6 % (n=28) і 21,2 % (n=7) відповідно; p=0,9). [1,3,49,50,56,103,352]

Таблиця 5.8

Порівняння результатів мультизрізової комп'ютерної томографії в пацієнтів з фібриляцією передсердь і синусовим ритмом

Результати МЗКТ	ФП (n=124) середнє±СВ абс. (%)	СР (n=33) середнє±СВ абс. (%)	p
Поверхневі НІМ, мм	20±13,6	4,8±0,3	0,01*
Базальні НІМ, мм	6,9±3,6	5,8±2,0	0,4*
Поверхневі НІМ	13 (10,5)	3 (9,1)	0,8
Базальні НІМ	28 (22,6)	7 (21,2)	0,9
Права гемісфера	19 (46,3)	3 (42,9)	0,9
Ліва гемісфера	10 (24,4)	2 (28,6)	0,9
Обидві гемісфери	12 (29,3)	2 (28,6)	0,9
1 вогнище НІМ	19 (15,3)	3 (9,1)	0,16
≥2 вогнищ	24 (17,7)	4 (12,1)	0,16

Примітка. * – тест Манна-Уітні.

У загальній групі хворих на НІМ 70,8 % вогнищ виявлялися в одній гемісфері. Однобічні НІМ частіше спостерігалися праворуч (n=22; 45,8 %), рідше – ліворуч (n=12; 25 %), 29,2 % осіб мали ураження в обох гемісферах. Причому цей розподіл не відрізнявся в групах з ФП і СР. Також у загальній групі пацієнтів 14,0 % (n=22) НІМ були виявлені у вигляді 1 вогнища, тоді як 16,6 % (n=26) – ≥2 вогнищ.

Слід зазначити, що, незважаючи на відсутність гострої симптоматики, при більш детальному неврологічному обстеженні хворі з поверхневими НІМ ≥15 мм часто мали неврологічний дефіцит, що відносився до вогнища ураження.

Одним з основних завдань даного розділу було виявлення предикторів НІМ в пацієнтів з ФП.

При порівнянні НІМ в групах з ФП і ТП (рис. 5.19) було визначено, що виявлення всіх груп НІМ між хворими на ФП і ТП не відрізнялося. Отже, пацієнти з ФП і ТП були об’єднані в одну групу.

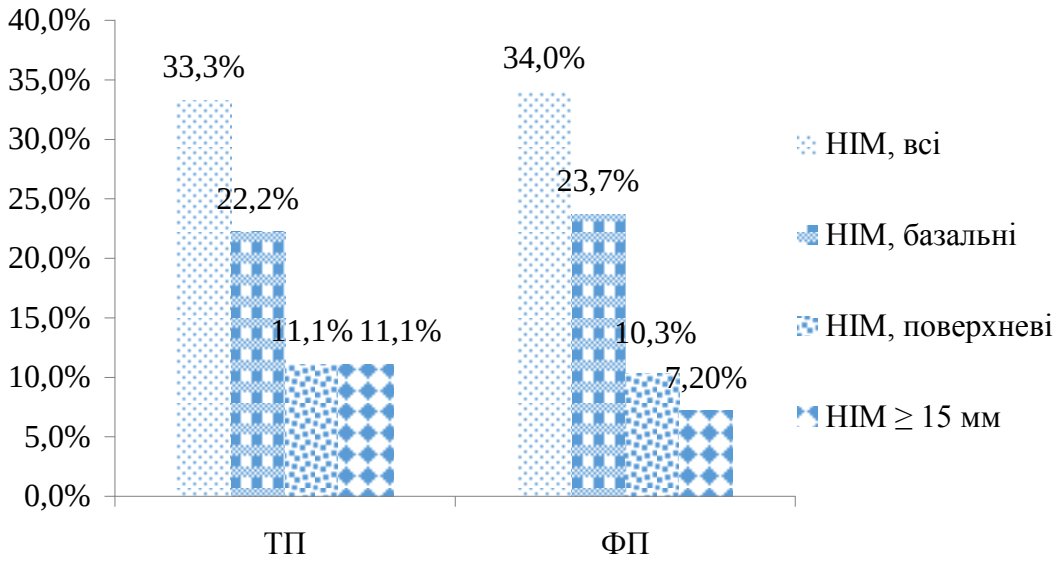

Рис. 5.19. Виявлення німих інфарктів головного мозку у хворих на тріпотіння передсердь порівняно з фібриляцією передсердь без історії інсульту за результатами мультизрізової комп’ютерної томографії.

З рис. 5.20 можна побачити, що в пацієнтів з пароксизмальною

формою ФП НІМ виявлялися достовірно частіше (10 (52,6 %) проти 31 (75,6 %) у хворих з персистентною формою; p=0,049). З іншого боку, при порівнянні частоти окремих груп НІМ в пацієнтів з пароксизмальною та персистентною формами не було виявлено достовірної різниці, а основними НІМ в осіб з пароксизмальною ФП були базальні (7; 70 %).

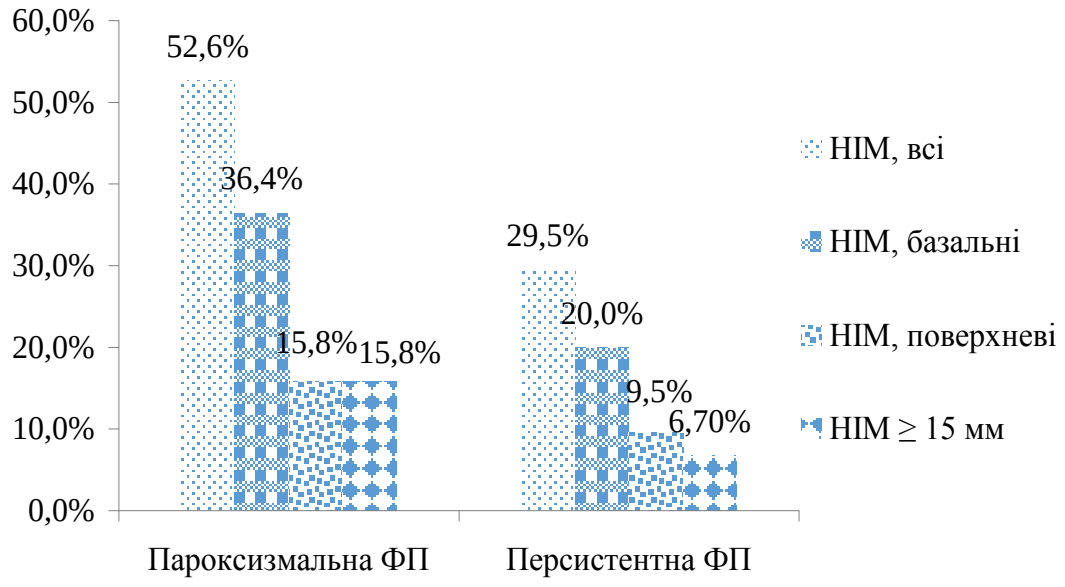

Рис. 5.20. Порівняння виявлення німих інфарктів головного мозку у хворих з пароксизмальною та персистентною формами фібриляції передсердь без історії інсульту за результатами мультизрізової комп'ютерної томографії.

Далі була порівняна частота виявлення НІМ в пацієнтів з вперше діагностованою ФП та іншими формами аритмії. Було виявлено, що частота всіх НІМ, базальних і НІМ≥15 мм була меншою в осіб з вперше діагностованою формою аритмії, проте різниця була недостовірною (p≥0,19 для всіх) (рис. 5.21).

Хоча, як видно з базових характеристик пацієнтів, у більшої частини спостерігалася АГ, проте в осіб з ФП і САТ≥160 мм рт. ст. частота НІМ дорівнювала 7 (58,3 %) проти 34 (30,09 %) при меншому рівні САТ (p=0,047).

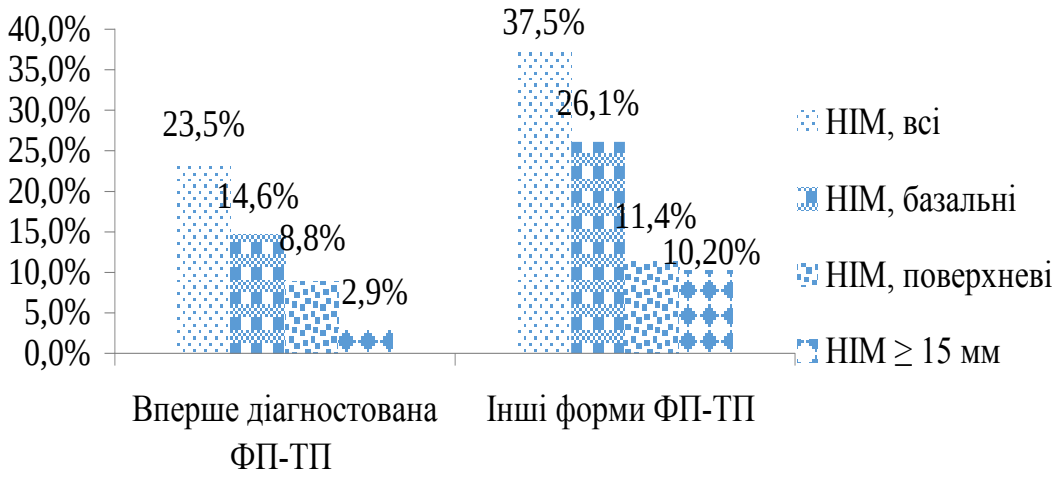

Рис. 5.21. Порівняння виявлення німих інфарктів головного мозку в пацієнтів з вперше діагностованою фібриляцією-тріпотінням передсердь з іншими формами аритмії за результатами мультизрізової комп'ютерної томографії.

На рис. 5.22 відображений взаємозв'язок НІМ з віком. Як видно з отриманих даних, у хворих віком ≥65 років НІМ зустрічалися достовірно частіше (p=0,01) за рахунок базальних (12 (14,8 %) проти 17 (39,5 %); p=0,002). Проте частота виявлення поверхневих НІМ та НІМ≥15 мм у даних вікових групах була однаковою.

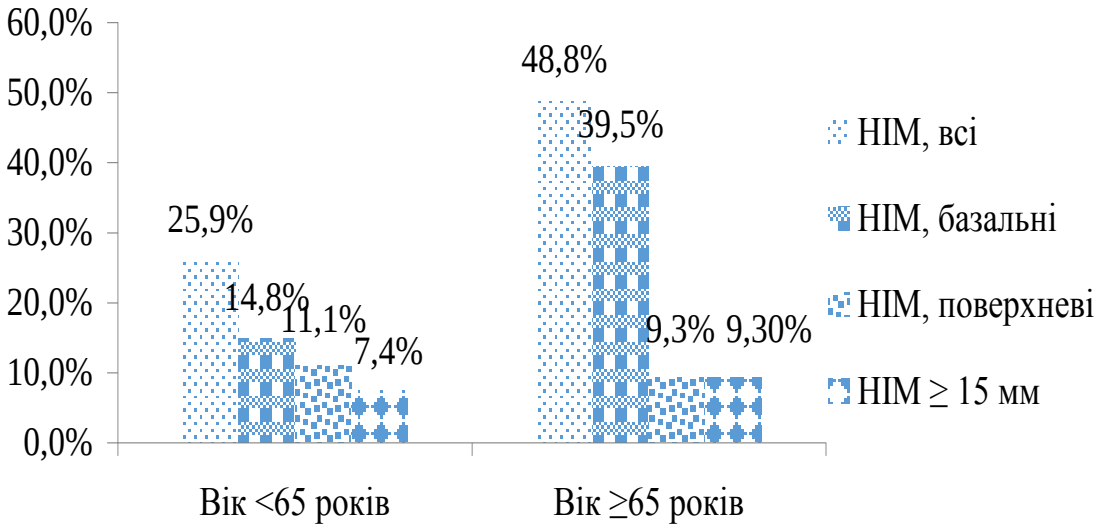

Рис. 5.22. Виявлення німих інфарктів головного мозку в пацієнтів віком ≥65 років за результатами мультизрізової комп'ютерної томографії.

Частота встановлення НІМ була пов'язана з сумою балів за шкалою CHA_2DS_2VASc. Як видно з рис. 5.23, загалом у міру збільшення суми балів зростала і частота виявлення НІМ. Для групи НІМ рівень достовірності склав p=0,0008, базальних НІМ – p=0,02. Для груп поверхневих НІМ та НІМ≥15 мм він становив p=0,1. Проте в пацієнтів з CHA_2DS_2VASc≥2 НІМ загалом спостерігалися в 9 (11,7 %) проти 1 (2,13 %) (p=0,038).

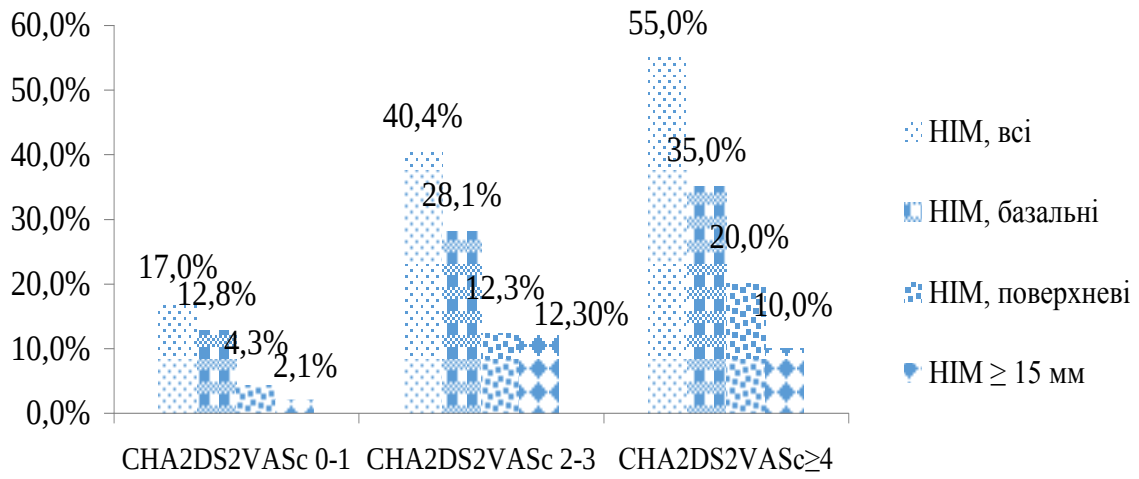

Рис. 5.23. Виявлення німих інфарктів головного мозку у хворих з різною сумою балів за шкалою CHA_2DS_2VASc за результатами мультизрізової комп'ютерної томографії.

За результатами ЧСЕХО знижена середня швидкість вигнання з ВЛП <30 см/с була достовірно пов'язана саме з групами поверхневих і великих НІМ. Якщо подивитися на рис. 5.24, то можна побачити, що поверхневі НІМ виявлялися в 9 (17,3 %) пацієнтів із СШВЛП<30 см/с проти 2 (3,2 %) (p=0,01); НІМ≥15 мм – 8 (15,4 %) проти 1 (1,6 %) (p=0,006); частота спостереження базальних НІМ була однаковою в обох групах (p=0,7).

Слід додати, що такий рівень СШВЛП був тісно пов'язаний з виявленням сладжу (13 (25,5 %) проти 0 (0,0 %); p<0,001) і тромбу (8 (15,7 %) проти 1 (1,6 %); p=0,005) у ВЛП.

Отже, такий рівень СШВЛП був зв'язаний з високим рівнем тромбоемболічного потенціалу в досліджуваних хворих на ФП-ТП.

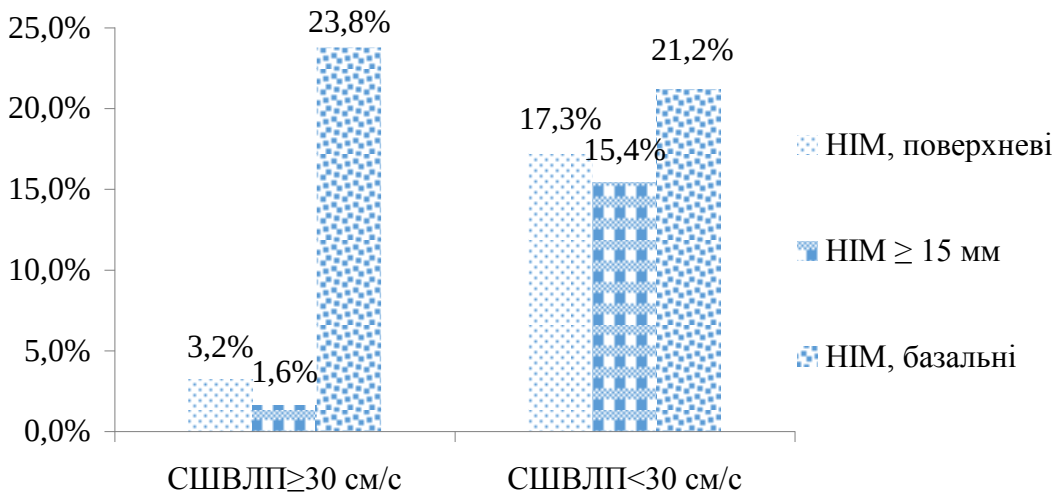

Рис. 5.24. Виявлення німих інфарктів головного мозку в пацієнтів зі зниженою швидкістю вигнання з вушка лівого передсердя <30 см/с за результатами мультизрізової комп'ютерної томографії.

Не було визначено достовірної різниці у встановленні НІМ за наявності тромбу у ВЛП. Загалом НІМ спостерігалися в 1 (11,1 %) випадку при тромбі у ВЛП проти 35 (33,02 %) без нього.

Також не було отримано асоціації між ФСК 3-4+ у ВЛП та поверхневими НІМ (4 (11,76 %) у групі ФСК 3-4+ проти 6 (7,4 %) у протилежній; p=0,4), виявленням ФСК3-4+ у ВЛП та великими інфарктами головного мозку ≥15 мм (3 (8,8 %) у групі ФСК 3-4+ проти 5 (6,17 %); p=0,6).

З показників ЧСЕХО також був проаналізований зв'язок між НІМ та наявністю комплексних атером в аорті ≥5 мм. Було виявлено, що загальна група НІМ була достовірно пов'язана з даним показником, адже в пацієнтів з атеромами в аорті ≥5 мм НІМ зустрічалися в 16 (50 %) випадках проти 21 (24,7 %) без таких атером (p=0,01). При аналізі за групами було відмічено, що у хворих з комплексними атеромами в аорті базальні НІМ спостерігалися майже в два рази частіше (11 (34,4 %) проти 15 (17,9 %) з достовірністю на рівні тенденції; p=0,05); частота виявлення поверхневих НІМ становила 5 (15,6 %) проти 6 (7,14 %), проте зв'язок був недостовірним (p=0,18), а НІМ≥15 мм – 5 (15,6 %) проти 4 (4,8 %) зі зв'язком на рівні тенденції

(p=0,05).

Одним з факторів, що заслуговує на увагу, є порушення сегментарної скоротливості ЛШ. За даними ехокардіографії вони зустрічалися у вигляді ділянок гіпо- або акінезу в 39 (31,7 %) пацієнтів з ФП. Серед осіб з порушеннями сегментарної скоротливості ЛШ загальна кількість НІМ не відрізнялася від групи без них: 15 (39,47 %) проти 26 (30,23 %) відповідно (p=0,31). Також майже однаковою була частота виявлення базальних НІМ в пацієнтів з ділянками гіпо-акінезу (8 (21,05 %) проти 20 (23,26 %); p=0,78). Проте частота встановлення поверхневих НІМ була вищою саме в групі з порушеннями сегментарної скоротливості ЛШ (7 (18,42 %) проти 6 (6,98 %) на рівні тенденції; p=0,055); а НІМ≥15 мм достовірно частіше зустрічалися в даній групі (4 (4,65 %) проти 6 (15,8 %); p=0,035).

Частота виявлення НІМ не залежала від зниженої фракції викиду ЛШ <40 %, адже в пацієнтів з ФВ ЛШ<40 % вона складала 2 (16,7 %) проти 40 (35,7 %) у групі з вищою систолічною функцією ЛШ. Подібні результати також були отримані в різних групах НІМ. У групі ФВ ЛШ<40 % базальні НІМ виявлялися в 1 (8,3 %) проти 28 (25 %) у протилежній (p=0,18); поверхневі НІМ – 1 (8,33 %) проти 12 (10,7 %) (p=0,8), НІМ≥15 мм – 1 (8,33 %) проти 9 (8,04 %) (p=0,97).

Виражена дилатація ЛП за даними ехокардіографії з індексом ≥48 мл/м^2 також не була пов’язана з виявленням НІМ. Частота такого ступеня дилатації складала 10,5 %. У групі з індексом ЛП ≥48 мл/м^2 частота всіх НІМ дорівнювала 4 (30,8 %) проти 38 (34,2 %) (p=0,8). Схожі результати також були отримані в різних групах НІМ. У групі з індексом ЛП ≥48 мл/м^2 базальні НІМ виявлялися в 2 (15,4 %) проти 27 (24,3 %) в протилежній групі (p=0,47); поверхневі НІМ – 2 (15,4 %) проти 11 (9,9 %) (p=0,54); НІМ≥15 мм – 1 (7,7 %) проти 9 (8,1 %) (p=0,95).

Знижений КлКр<90 мл/хв був достовірно пов’язаний як із загальною групою НІМ, так і з окремими підгрупами. Таке зниження КлКр в досліджуваних пацієнтів зустрічалося часто (65; 57,02 %). Як можна

побачити з рис. 5.25, у групі зі зниженим КлКр<90 мл/хв частота всіх НІМ була майже в три рази вищою порівняно з протилежною групою (p=0,0005). Частота базальних НІМ саме в цій групі була майже в 4 рази більшою (p=0,0004). НІМ≥15 мм були достовірно пов'язані зі зниженим КлКр (8 (12,3 %) проти 0 (0 %) у протилежній групі; p=0,01), проте частота поверхневих НІМ між двома групами не відрізнялася (7 (10,8 %) проти 4 (8,16 %); p=0,6).

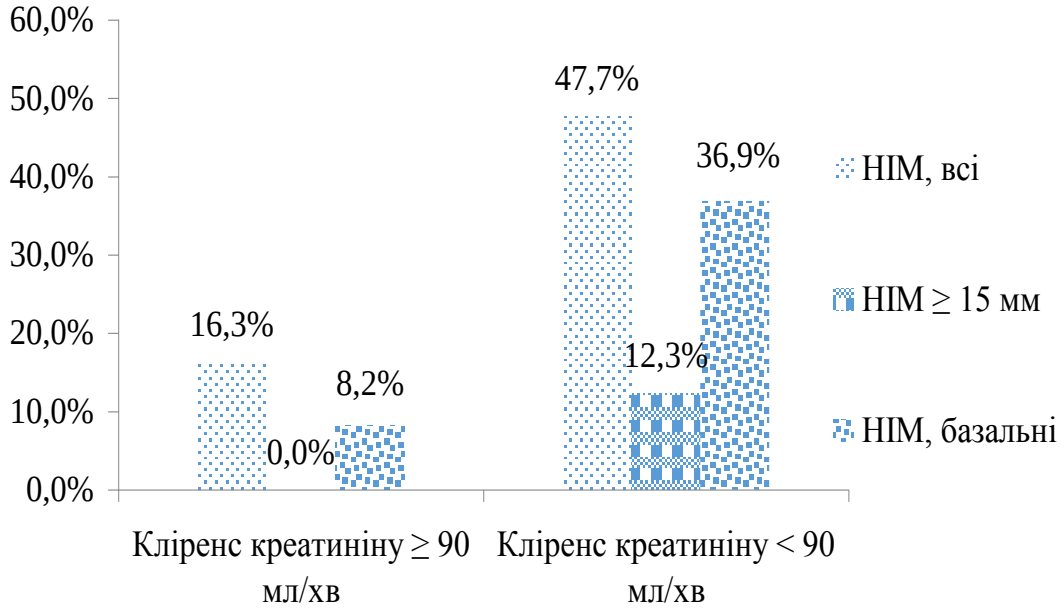

Рис. 5.25. Виявлення німих інфарктів головного мозку в пацієнтів з кліренсом креатиніну <90 мл/хв.

Отже, можна зробити висновок, що за даними уніваріантного аналізу з базальними НІМ найбільш тісно пов'язаними були наступні показники: вік ≥65 років (ВШ 3,76 (95 % ДІ 2,96-4,56); p=0,002); сума балів за шкалою CHA_2DS_2VASc ≥2 (ВШ 2,9 (95 % ДІ 1,94-3,88); p=0,029); КлКр<90 мл/хв (ВШ 6,6 (95 % ДІ 5,5-7,7); p=0,0004). З групою поверхневих НІМ найбільш тісно зв'язаною була СШВЛП<30 см/с (ВШ 5,5 (95 % ДІ 2,7-11,3); p=0,01). З групою НІМ≥15 мм найбільш тісно пов'язаними були СШВЛП<30 см/с (ВШ 11,3 (95 % ДІ 9,2-13,4); p=0,004), CHA_2DS_2VASc≥2 (ВШ 5,5 (95 % ДІ 2,7-11,2); p=0,038), порушення сегментарної скоротливості ЛШ (ВШ 3,6 (95 % ДІ

2,3-4,9); p=0,044).

Предиктори, що були пов’язані з загальною групою НІМ за даними уніваріантного аналізу, в пацієнтів з ФП представлені в табл. 5.9.

Таблиця 5.9

Предиктори, пов’язані з загальною групою німих інфарктів головного мозку за даними уніваріантного аналізу, у хворих на фібриляцію передсердь

Предиктори	ВШ (95 % ДІ)	p
$CHA_2DS_2VASc \geq 2$	3,85 (2,9-4,7)	0,0014
Вік ≥65 років	2,7 (2,04-3,4)	0,01
САТ≥160 мм рт. ст.	3,25 (2,38-4,1)	0,047
КлКр<90 мл/хв	4,67 (3,8-5,5)	0,0005
Атероми аорти, мм	3 (2,3-3,7)	0,01

У пацієнтів із СР та без історії ФП основним фактором, що був зв’язаний з базальними інфарктами, виявився САТ≥160 мм рт. ст. У групі САТ ≥160 мм рт. ст. вони виявлялися в 5 (50 %) випадках, тоді як у протилежній лише в 3 (12,5 %) (ВШ 7,0 (95 % ДІ 5,46-8,54); p=0,018).

На основі отриманих результатів основних характеристик було проведено покрокове мультиваріантне нелінійне оцінювання за допомогою логістичної регресії для побудови математичної моделі, що б включала клінічні й ехокардіографічні параметри для оцінки незалежних предикторів, різних груп НІМ у хворих на ФП. У рамках обраної моделі було продемонстровано, що незалежним предиктором НІМ≥15 мм і поверхневих НІМ була СШВЛП<30 см/с, базальних НІМ – знижений КлКр<90 мл/хв (табл. 5.10).

Надалі для відповіді на питання, чи може ФП бути незалежним предиктором НІМ, був проведений такий самий аналіз для загальної групи пацієнтів з ФП і СР з групою всіх НІМ.

Таблиця 5.10

Модель логістичної мультиваріантної регресії для різних груп німих інфарктів головного мозку у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь

Предиктори	НІМ≥15 мм		Поверхневі НІМ		Базальні НІМ	
	ВШ (95 % ДІ)	p	ВШ (95 % ДІ)	p	ВШ (95 % ДІ)	p
Стать (жіноча)	3,6 (0,7-7)	0,09	0,9 (0,2-3,9)	0,9	1,2 (0,4-3,3)	0,7
Діабет	0,1 (0,01-1,5)	0,1	1,3 (0,3-5,8)	0,7	0,6 (0,2-2,1)	0,5
Вік ≥65 років	0,5 (0,1-2,8)	0,5	0,8 (0,2-3,5)	0,7	1,5 (0,5-4,6)	0,5
ФВ ЛШ<40 %	0,9 (0,7-9,7)	0,9	0,9 (0,09-8,8)	0,9	0,3 (0,03-3,1)	0,3
САТ≥160 мм рт. ст.	2,1 (0,3-16)	0,5	2,5 (0,5-13)	0,3	1,6 (0,4-6,3)	0,5
СШВЛП<30 см/с	7,7 (1,3-44,6)	0,02	5,2 (1,25-22)	0,02	0,8 (0,3-2,2)	0,7
КлКр<90 мл/хв	2,7 (0,4-17,8)	0,3	1,4 (0,3-5,7)	0,9	6,5 (1,7-24,7)	0,005

Як видно з табл. 5.11, у рамках отриманої моделі основними предикторами НІМ були сума балів за шкалою CHA_2DS_2VASc (p=0,009), офісний САТ≥160 мм рт. ст. (p=0,02) та ФП (p=0,03).

Таблиця 5.11

Модель логістичної мультиваріантної регресії для оцінки німих інфарктів головного мозку в загальній групі обстежених хворих

Предиктори	ВШ (95 % ДІ)	p
CHA_2DS_2VASc	1,4 (1,1-1,86)	0,009
ФП	3,1 (1,1-8,8)	0,03
САТ≥160 мм рт. ст.	3,3 (1,18-9,3)	0,02

Наступною частиною роботи було вивчення зв’язку між виявленими

ЛІМ й якістю життя обстежених пацієнтів. [43]

Для досягнення цієї мети в проспективному зрізовому дослідженні взяли участь хворі (101) на ФП неклапанною походження без анамнезу гострого порушення мозкового кровообігу, яким була виконана МЗКТ головного мозку. Середній вік пацієнтів склав (60,5±9,6) років, 27,2 % (n=28) хворих були жінками.

Для оцінки ЯЖ всі пацієнти заповнювали опитувальник HeartQoL, а оцінювання емоційного стану проводилося за допомогою опитувальника госпітальної шкали тривоги та депресії HADS. Результати представлені в табл. 5.12.

Таблиця 5.12

Результати опитування обстежених хворих за шкалами Hospital Anxiety and Depression Scale і Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease

Шкали	Середнє±СВ
HADS загальний	9,8±5,2
HADS тривога	5,8±3,0
HADS депресія	4,1±3,1
HeartQol глобальний	1,7±0,7
HeartQol фізичний	1,6±0,8
HeartQol емоційний	2,0±0,9

На рис. 5.26 продемонстровані результати HADS у пацієнтів з різними групами ЛІМ, можна побачити, що тільки хворі з ЛІМ≥15 мм відрізнялися достовірно більшою сумою загального HADS ((13,5±7,7) проти (9,5±4,84); p=0,037) і вищим рівнем тривоги ((8,0±5,15) проти (5,6±2,7); p=0,03). Інші групи ЛІМ були повністю співставними з протилежними.

На рис. 5.27 продемонстровані результати HeartQol. Як видно з отриманих даних, усі групи ЛІМ були співставними з групами порівняння за

рівнем ЯЖ.

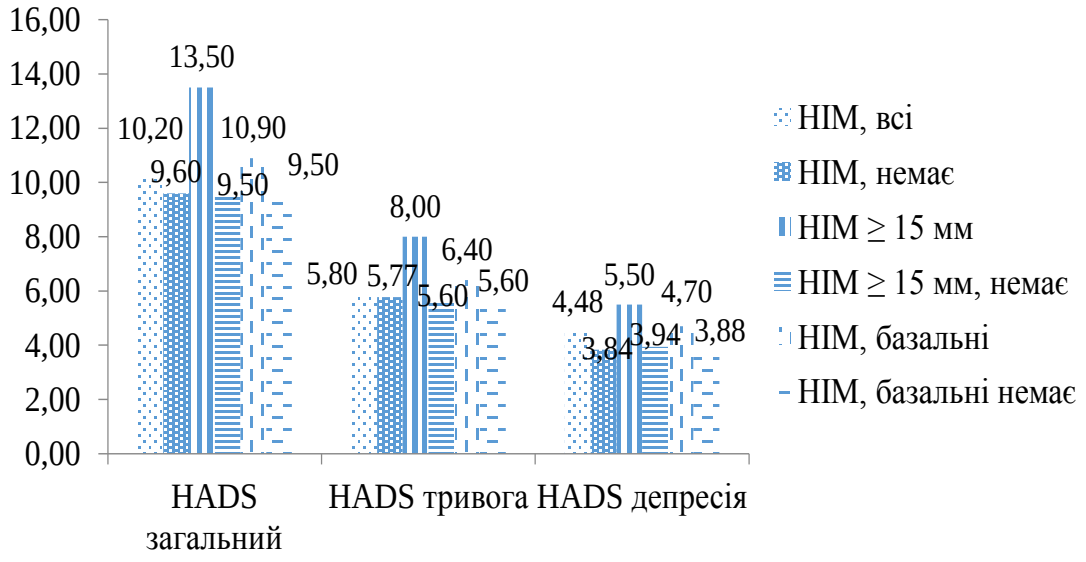

Рис. 5.26. Результати Hospital Anxiety and Depression Scale у пацієнтів з різними групами німих інфарктів головного мозку.

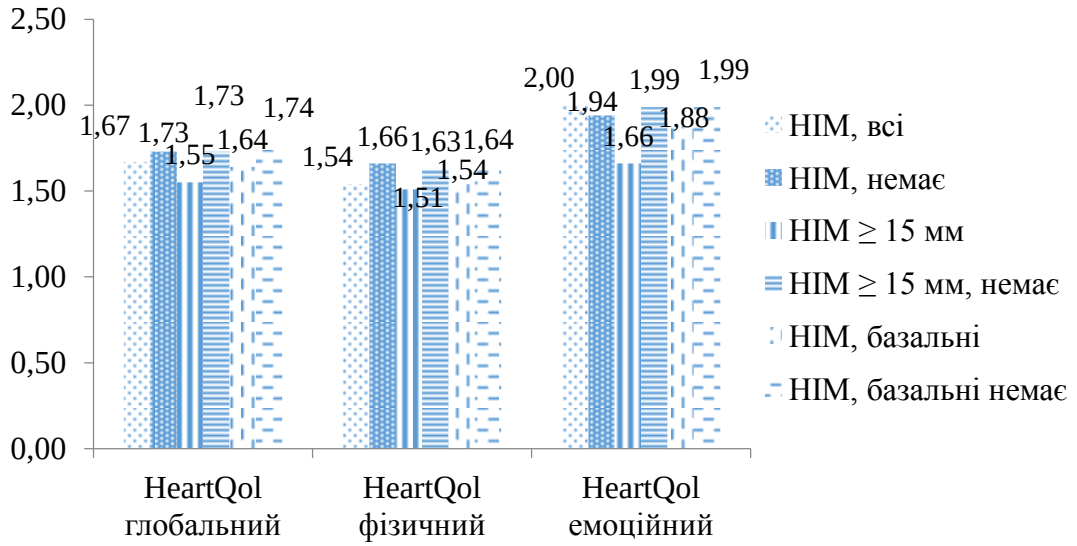

Рис. 5.27. Результати Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease у хворих з різними групами німих інфарктів головного мозку.

Також не було виявлено достовірного взаємозв’язку між НІМ та зниженим рівнем ЯЖ за результатами HeartQol (рівень достовірності ≥0,2 для

всіх), що видно з рис. 5.28.

Рівень HADS тривоги ≥11, що відповідає тривожному розладу, зустрічався в 7 (6,93 %) випадках. Рівень HADS депресії ≥11, що є відповідним депресивному розладу, спостерігався в 3 (2,97 %) досліджуваних хворих.

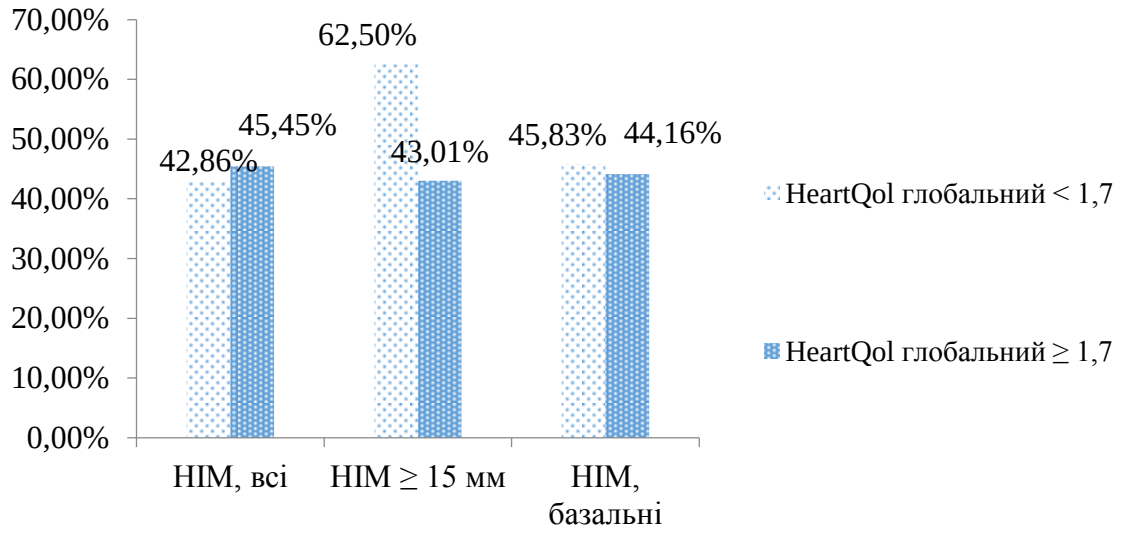

Рис. 5.28. Виявлення зниженого Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease у пацієнтів з різними групами німих інфарктів головного мозку.

При аналізі високого рівня тривоги або депресії було виявлено, що загалом вони однаково часто виявлялися в усіх групах НІМ, за одним винятком.

Рівень HADS тривоги ≥11 в групі НІМ≥15 мм зустрічався в 28,6 % випадків (рис. 5.29), рівень тривоги <11 – 6,38 %. До того ж, у групі НІМ≥15 мм частота високого рівня тривоги була більшою (2 (25 %) проти 5 (5,38 %) у протилежній групі (ВШ 4,65 (95 % ДІ 1,17-18,4)); p=0,036).

Отже, можна зробити висновок, що наявність НІМ не асоціювалася з ПЗЯЖ. НІМ≥15 мм були пов’язані з високим рівнем тривоги HADS ≥11.

НІМ в пацієнтів з ФП-ТП неклапанного походження та серцево-судинні ускладнення. Наступною частиною роботи було вивчення

прогностичної значущості НІМ, для чого було проведене обсерваційне спостереження за досліджуваними пацієнтами (n=103) без історії інсульту з медіаною 25,9 (НК 24,0 – ВК 51,4) міс.

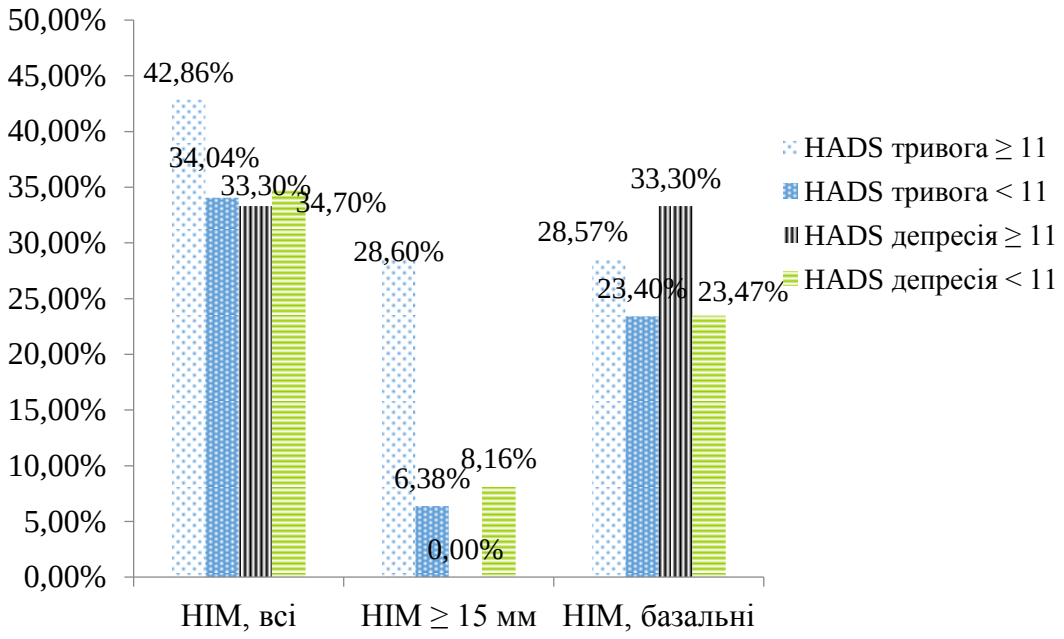

Рис. 5.29. Виявлення високого рівня тривоги та депресії за результатами Hospital Anxiety and Depression Scale у хворих з різними групами німих інфарктів головного мозку.

Середній вік пацієнтів дорівнював (60,9±9,2) років, серед досліджуваних 32,0 % були жінками. Пароксизмальна форма ФП була зафіксована в 15,5 % осіб, персистентна – 76,7 %, постійна – 7,8 %.

Усі пацієнти протягом консультації або під час телефонного інтерв’ю були опитані щодо медикаментозної терапії, яку вони приймають. До уваги бралися лише ті препарати, які, зі слів хворих, вони вживали регулярно протягом періоду спостереження. Отже, для попередження тромбоемболічних ускладнень 23,3 % пацієнтів не приймали жодного препарату, АСК вживали 31,1 %, комбінацію аспірину з клопідогрелем – 2,9 %. Лише 30,1 % хворих приймали варфарин, 12,6 % осіб застосовували НОАК. ІАПФ та/або БРА вживали 57,1 % пацієнтів. Аміодарон регулярно приймали лише 10,3 % осіб, пропафенон – 17,1 %, соталол – 3,7 %, а

етацизин і дронедарон – по 1,2 %. Інші 66,5 % пацієнтів не вживали регулярно жодного антиаритмічного засобу та здебільшого користувалися методом “таблетка в кишені”.

Протягом 25 місяців спостереження ККТ була досягнута в 14 (13,6 %) випадках: інсульт – 8 (7,77 %), смерть – 6 (5,83 %), зокрема 3 (2,9 %) за рахунок фатального інсульту, 1 (0,97 %) – серцевої недостатності, 2 (1,94 %) – раптової смерті, в усіх випадках у чоловіків менше 60 років, тромбоз периферійних артерій – 1 (0,97 %) (1 випадок тромбозу артерій сітківки ока), тромбоемболія легеневої артерії – 1 (0,97 %) (рис. 5.30). [36,102]

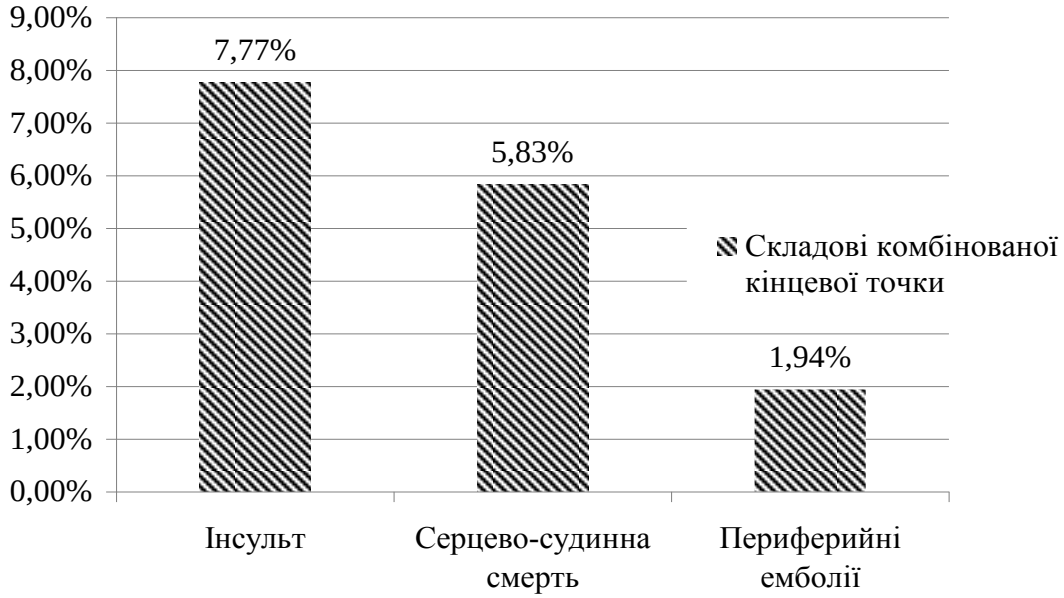

Рис. 5.30. Виникнення серцево-судинних ускладнень в обстежених пацієнтів.

Частота НІМ в межах даної частини була наступною: НІМ загалом – 33 (32,04 %), НІМ≥15 мм – 10 (9,71 %), базальні НІМ – 25 (24,3 %).

При подальшому спостереженні було виявлено, що в групі НІМ загалом інсульт розвинувся в 5 (15,15 %) випадках проти 3 (4,29 %) у групі без НІМ. На рис. 5.31 представлене графічне зображення аналізу Каплана-Мейєра досліджуваних груп, з якого видно, що хоча частота інсульту в групі НІМ була майже в два рази вищою, ніж у групі без них (ВШ 3,53 (95 % ДІ

1,4-8,87)), проте зв'язок виявився недостовірним (критерій Кокса 1,36; p=0,14).

При подальшому аналізі зв'язку всієї групи НІМ з виникненням ККТ були отримані наступні результати. ККТ спостерігалася в 6 (18,18 %) пацієнтів з НІМ проти 8 (11,4 %) без них.

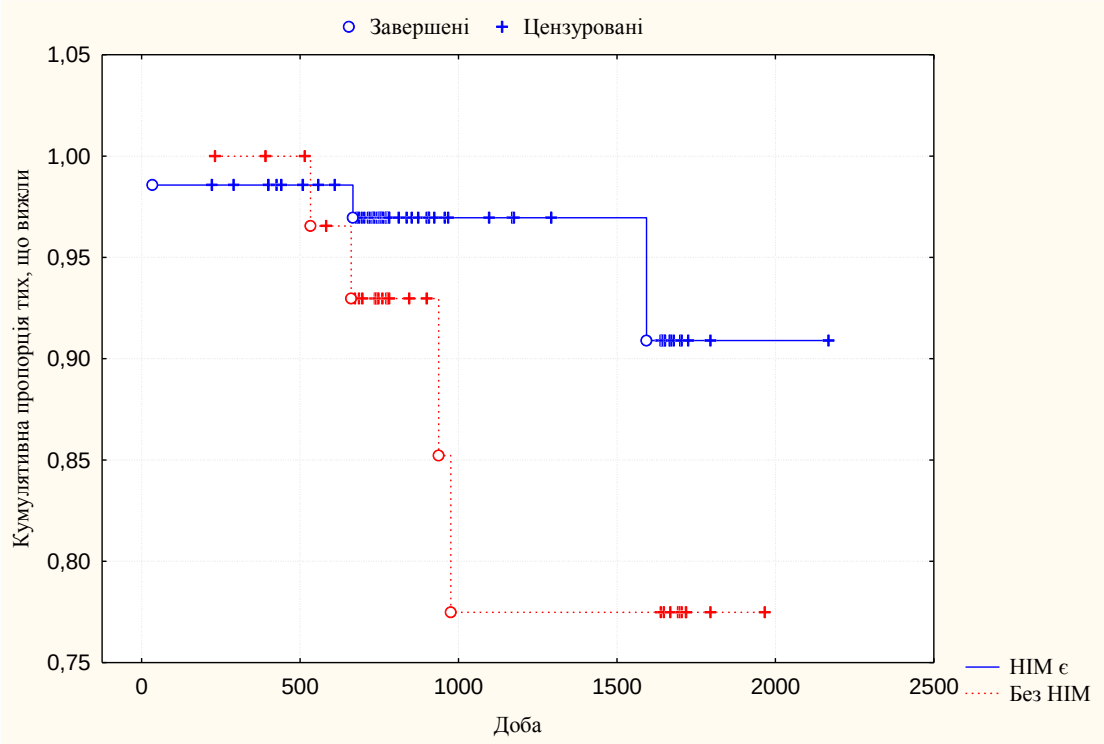

Рис. 5.31. Виникнення інсульту у хворих з німими інфарктами головного мозку протягом періоду спостереження.

Графічне зображення зв'язку між НІМ та ККТ представлене на рис. 5.32. З наведеного графіка видно, що хоча частота ККТ в групі НІМ була вищою, ніж у групі без них (ВШ 1,6 (95 % ДІ 0,68-3,7)), проте зв'язок виявився недостовірним (критерій Кокса 1,4; p=0,3).

Також не було виявлено взаємозв'язку при аналізі окремих груп НІМ.

Частота виникнення інсульту в групі НІМ≥15 мм дорівнювала 1 (10 %) проти 7 (7,53 %) у протилежній (p=0,78). Частота встановлення ККТ в цій групі НІМ також мала значення 1 (10 %) проти 13 (13,98 %) (p=0,7).

Далі при аналізі групи базальних НІМ було виявлено, що інсульти траплялися в 4 (16,0 %) проти 4 (5,13 %) осіб (ВШ 3,1 (95 % ДІ 1,09-8,44);

достовірність на рівні тенденції (p=0,08)). ККТ в групі базальних НІМ спостерігалася в 5 (20,0 %) проти 9 (11,54 %) пацієнтів (ВШ 1,9 (95 % ДІ 0,74-4,8); p=0,28).

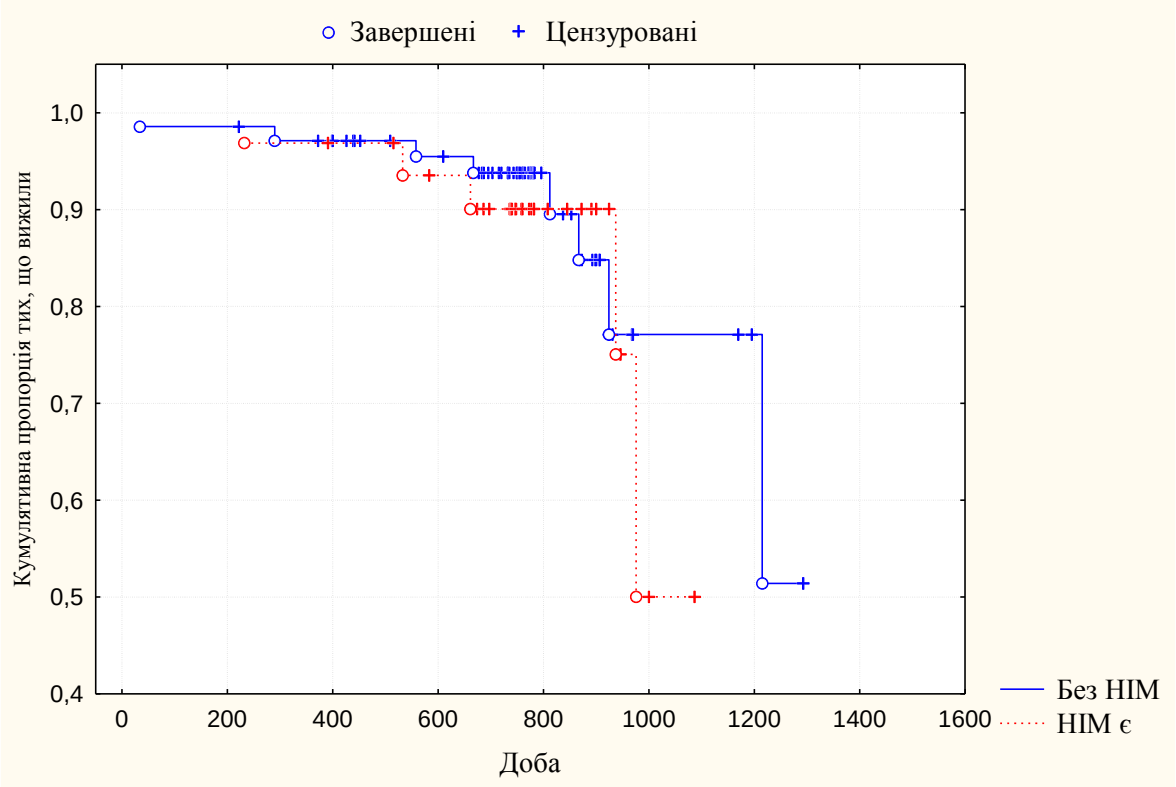

Рис. 5.32. Виникнення комбінованої кінцевої точки у хворих з німими інфарктами головного мозку протягом періоду спостереження.

Висновки до розділу 5

Основними ураженнями головного мозку, що виявлялися при МРТ, були ГРГМ та перивентрикулярний лейкоареоз.

НІМ пов’язані з гострими порушеннями мозкового кровообігу.

З ФП були зв’язані НІМ, що характеризувалися розміром ≥15 мм і кортикально-субкортикальною локалізацією. З ФП були пов’язані інсульти, що мали таку саму МРТ-картину. Отже, особливістю уражень головного мозку при ФП були достовірно більший розмір інфарктів ≥15 мм і кортикально-субкортикальна локалізація.

Перивентрикулярний лейкоареоз з високим ступенем достовірності був пов’язаний як з симптомними інсультами, так і НІМ, за сучасними

уявленнями є фактором ризику розвитку симптомного інсульту.

Шкала CHA_2DS_2VASc може використовуватися для прогнозування НІМ в пацієнтів з ФП-ТП неклапанного походження.

За результатами МРТ НІМ при ФП характеризуються розміром ≥15 мм і поверхневою (кортикально-субкортикальною) локалізацією. У пацієнтів, яким була виконана ЧСЕХО, з великими та поверхневими НІМ асоціювалася знижена середня швидкість вигнання з ВЛП <30 см/с.

ФП та офісний САТ ≥160 мм рт. ст. були достовірно пов'язані з НІМ.

Сума балів за шкалою CHA_2DS_2VASc асоціювалася з НІМ незалежно від ФП та офісного САТ ≥160 мм рт. ст.

Наявність НІМ не асоціювалася з ПЗЯЖ. НІМ≥15 мм були пов'язані з високим рівнем тривоги HADS ≥11.

НІМ, виявлені за допомогою МЗКТ, в пацієнтів без історії інсульту не асоціювалися з подальшими кардіоемболічними ускладненнями та/або смертністю при неклапанній ФП.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Бородай АА, Федькив СВ, Бородай ЭС, Шаповалов ТН, Бачинский АВ, Сычев ОС. Магнитно-резонансная диагностика поражений головного мозга у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. Укр. кардіол. журн. 2015;(4):87-95.
2. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС, Гетьман ТВ, Федькив СВ, Рыбак АЮ. Приверженность к длительной антикоагулянтной терапии и ее контроль у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, оценка взаимосвязи данных показателей с немыми инфарктами головного мозга. Укр. кардіол. журн. 2014;(6):17-25.
3. Бородай АА, Федькив СВ, Бородай ЭС, Гетьман ТВ, Рыбак АВ. Связь между фибрилляцией предсердий, артериальной гипертензией и немыми инфарктами головного мозга. Укр. кардіол. журн. 2015;(2):71-8.
4. Сичов ОС, Бородай АО, Федьків СВ, Бородай ЕС, Рибак АЮ, Вавілова ЛЛ. Серцево-судинні події в пацієнтів з фібриляцією передсердь

неклапанного походження та німими інфарктами головного мозку при спостереженні протягом двох років. Укр. кардіол. журн. 2016;(3):37-43.

5. Сычев ОС, Бородай АА, Федькив СВ, Бородай ЭС. Качество жизни, тревога, депрессия и когнитивная дисфункция у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения и немыми инфарктами головного мозга. Укр. кардіол. журн. 2015;(1):54-64.

6. Сычев ОС, Бородай АА, Федькив СВ, Бородай ЭС, Гетьман ТВ, Рыбак АЮ. Предикторы немых кардиоэмболических инфарктов головного мозга у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий неклапанной этиологии. Укр. кардіол. журн. 2014;(5):65-73.

7. Федькив СВ, Сычов ОС, Рыбак АЮ, Бачинский АВ, Ящук ЮИ, Гетьман ТВ, Лизогуб СВ, Бородай АА. МСКТ-диагностика перенесенных нарушений мозгового кровообращения у больных с фибрилляцией предсердий. Укр. кардіол. журн. 2013;(Дод 4, Матеріали XIV Нац. конгр. кардіологів України; 2013 Верес 18-20; Київ):231-232.

8. Borodai A, Sychov O, Borodai E, Fedkiv S, Rybak A. Silent cerebral infarctions and risk of outcomes in patients with non valvular atrial fibrillation. EurHeart J. 2016 Aug 1;37 Suppl 1:1307.

9. Borodai A, Sychov O, Fedkiv S, Rybak A, Getman T, Borodai E. Silent cerebral infarcts and its association with clinical and echocardiographic factors in patients with non valvular atrial fibrillation. Eur Heart J. 2014 Sep 1;35 Suppl 1:1112.

10. Sychov O, Borodai A, Fedkiv S, Borodai E, Getman T, Rybak A. Clinical and echocardiographic predictors of silent cerebral infarctions in patients with persistent atrial fibrillation. Semin Cardiovasc Med. 2014;20(2):10-7.

РОЗДІЛ 6
СЕРЦЕВО-СУДИННІ ПОДІЇ ТА ЇХНІ ПРЕДИКТОРИ В ПАЦІЄТІВ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ТА ТРІПОТІННЯМ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ПОХОДЖЕННЯ

Метою даної частини дослідження була оцінка предикторів ІІ, серцево-судинної смерті, а також інших емболічних подій і загальної смертності в складі ККТ в пацієнтів з ФП-ТП неклапанного походження, а також впливу медикаментозної терапії на їх зниження в проспективному обсерваційному дослідженні з медіаною спостереження 36,8 (НК 24,9 – ВК 64,6) міс. [32,33,38] Для вирішення цього завдання було простежено 293 особи з ФП-ТП неклапанного походження, середнім віком (60,5±10,4) років, серед яких 81 (27,65 %) були жінками. АГ відмічалася в 246 (83,96 %) пацієнтів, на цукровий діабет 2 типу страждали 39 (13,3 %), історія інсульту була в 28 (9,56 %), ІМ – 30 (10,24 %). Вперше виявлений епізод аритмії спостерігався в 91 (31,06 %) хворого. На етапі включення в дослідження 213 (72,7 %) пацієнтів мали персистентну форму, 15 (5,12 %) – тривало персистентну, 31 (10,58 %) – постійну, 34 (11,6 %) – пароксизмальну. На стадії включення середні сума балів за шкалою CHA_2DS_2VASc дорівнювала (2,25±1,46), ФВ ЛШ – (52,5±11,2) %, осіб з ФВ ЛШ<40 % було 49 (16,72 %), (4,0±4,2) роки. ЧСЕХО перед відновленням СР була виконана 263 (89,76 %) пацієнтам, СШВЛП дорівнювала (34,8±16) см/с.

На першому візиті оцінювалися навантаження симптомами згідно з EHRAm, клас серцевої недостатності NYHA, хворі заповнювали опитувальники HeartQol і HADS.

Під час повторного візиту або телефонного інтерв’ю, що проводилися один раз у діапазоні від 3 до 12 місяців, усі пацієнти відповідали на наступні питання стосовно прихильності до терапії:

3. Протягом останнього місяця як часто Ви приймали медикаменти,

призначені лікарем:

1) весь час;
2) 90 % часу;
3) 75 % часу;
4) приблизно половину часу;
5) менше половини часу.

4. Протягом останнього року як часто Ви приймали медикаменти, призначені лікарем:

1) весь час;
2) 90 % часу;
3) 75 % часу;
4) приблизно половину часу;
5) менше половини часу.

Хворим, які приймали варфарин, ставилися наступні питання:

4. Коли Ви востаннє робили аналіз міжнародного нормалізаційного відношення (МНВ)?
5. Будь ласка, скажіть результати двох останніх досліджень МНВ.
6. 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 дня від початку прийому варфарину до моменту останнього опитування. Час у терапевтичному діапазоні розраховувався як відсоток часу, коли МНВ було в межах від 2 до 3, поділений на всю кількість візитів.

Пацієнти детально розпитувалися щодо АКТ, ААП і немедикаментозних методів контролю СР (контроль ритму), терапії для контролю ЧСС (контроль частоти) та будь-якої іншої терапії. До уваги

бралися лише ті засоби, які хворі застосовували тривало.

Згідно з обраною лікуючим лікарем (часто рішення приймалося спільно з пацієнтом) стратегією ведення аритмії хворі класифікувалися в групи контролю СР (далі контроль ритму) або контролю частоти серцевих скорочень (далі контроль частоти). Метою контролю ритму була спроба втримати СР будь-яким з існуючих способів, включаючи КВ, ААП та/або абляцію. З даної групи були виключені пацієнти з постійною формою ФП, за винятком 3, яким на етапі включення в дослідження було встановлено діагноз постійної форми ФП, надалі виконана радіочастотна абляція та відновлений СР. Під час перших двох повторних опитувань/візитів виявилося, що 140 (52,83 %) хворих мали СР і намагалися його відновити при повторних епізодах аритмії. Ці пацієнти були віднесені до групи контролю ритму. Натомість вже під час перших двох опитувань було встановлено, що 125 (47,17 %) осіб мали ФП і не намагалися надалі відновлювати СР, отже, ці пацієнти були віднесені до групи контролю частоти для спостереження. Наприкінці вивчення в 4 (3,2 %) осіб з групи контролю частоти виявлявся СР, а в 24 (17,14 %) пацієнтів з групи контролю ритму – ФП.

Усі хворі розпитувалися щодо виникнення ускладнень, а саме інсульту, ІМ, інших тромбоемболічних подій і госпіталізацій з приводу серцево-судинних захворювань за останній рік. У разі неможливості контакту з пацієнтом через смерть або важкий стан відповіді на дані питання надавалися його близькими за їхньої згоди.

На рис. 6.1 продемонстрована структура АТТ та показано, що лише 120 (40,96 %) хворих приймали антикоагулянтні препарати протягом спостереження, отже більше 50 % осіб, а саме 173 (59,04 %), не вживали АКТ.

Серед пацієнтів, які приймали варфарин, регулярність контролю МНВ була досить низькою, що можна побачити з рис. 6.2. Більше, 18,29 % хворих, приймаючи варфарин, роками взагалі не контролювали МНВ.

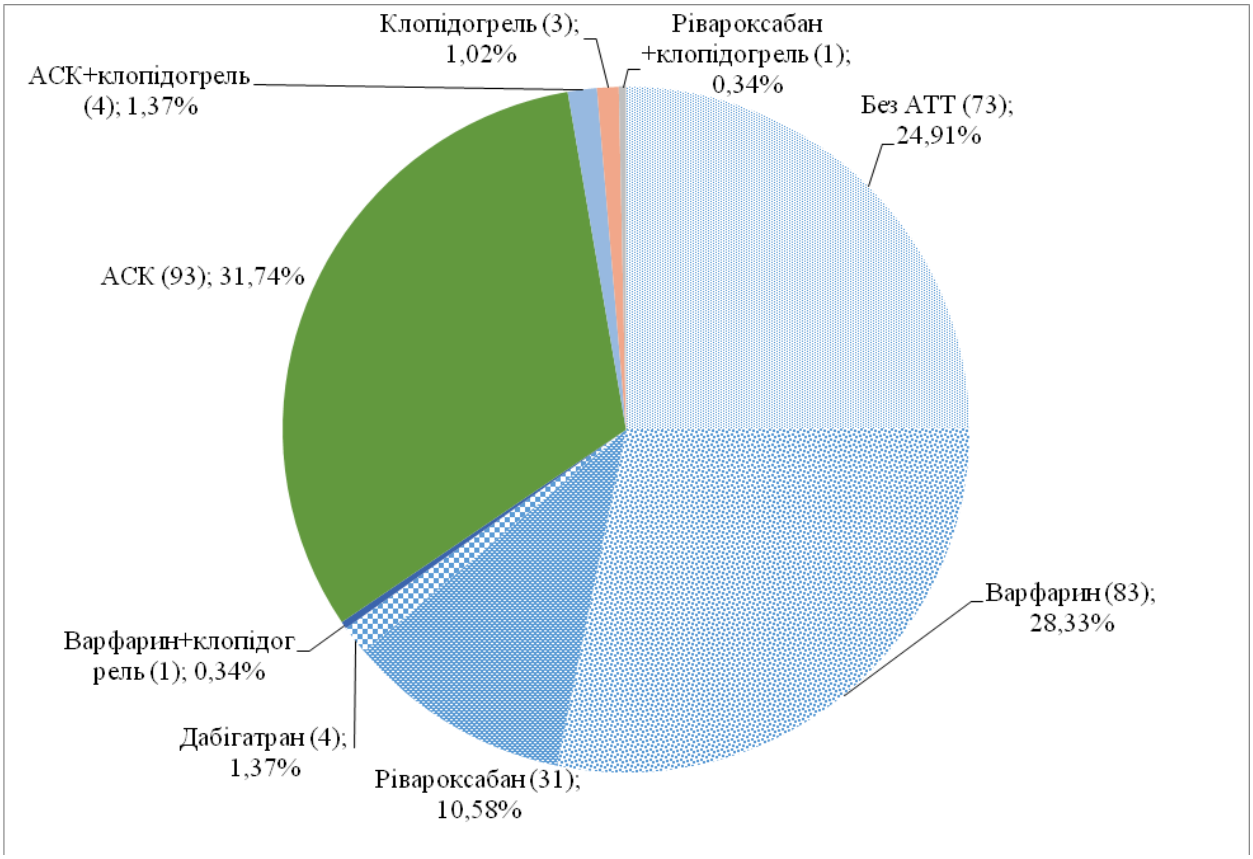

Рис. 6.1. Структура антитромботичної терапії в обстежуваних пацієнтів.

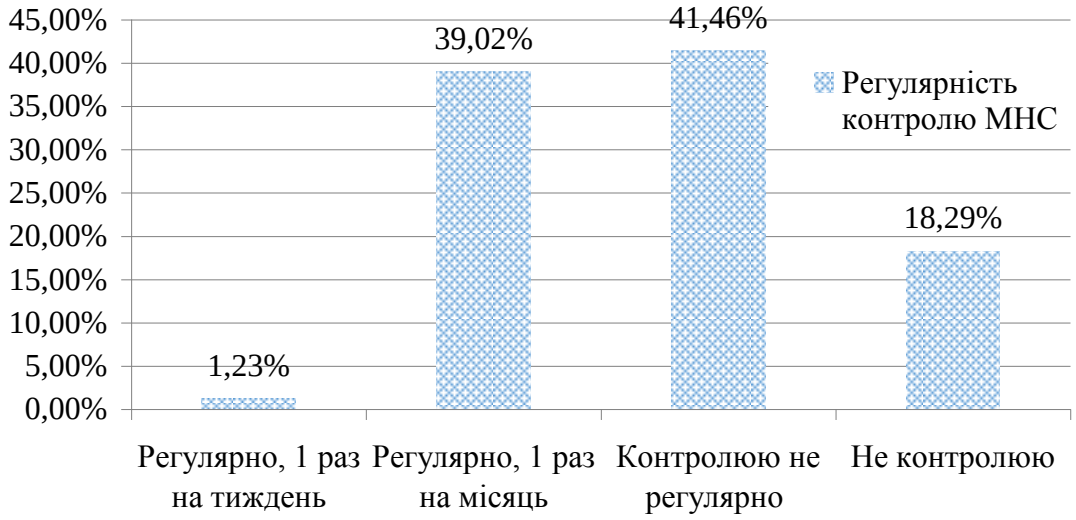

Рис. 6.2. Регулярність контролю міжнародного нормалізаційного відношення у хворих, які приймали варфарин.

Отже, не дивно, що за результатами опитування та розрахунку

терапевтичного діапазону було визначено, що лише 41 (48,8 %) пацієнт мав цей показник ≥65 %, 43 (51,19 %) – <65 %.

За результатами детального опитування тільки 64 (32,0 %) особи з $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ були прихильними до рекомендацій з АКТ, інші 136 (68,0 %) – ні. Під прихильністю до рекомендацій з АКТ розумівся прийом антикоагулянтних препаратів у пацієнтів з $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ ≥80 % часу з утриманням терапевтичного діапазону значень ≥65 % часу в разі застосування варфарину, за винятком випадків, обумовлених іншими медичними показаннями.

Протягом спостереження лише 69 (23,55 %) пацієнтів застосовували статини: 48 (16,38 %) – аторвастатин, 16 (5,46 %) – розувастатин, 5 (1,71 %) – симвастатин.

У межах спостереження 155 (52,9 %) хворих рутинно приймали ІАПФ або БРА, структура терапії представлена на рис. 6.3.

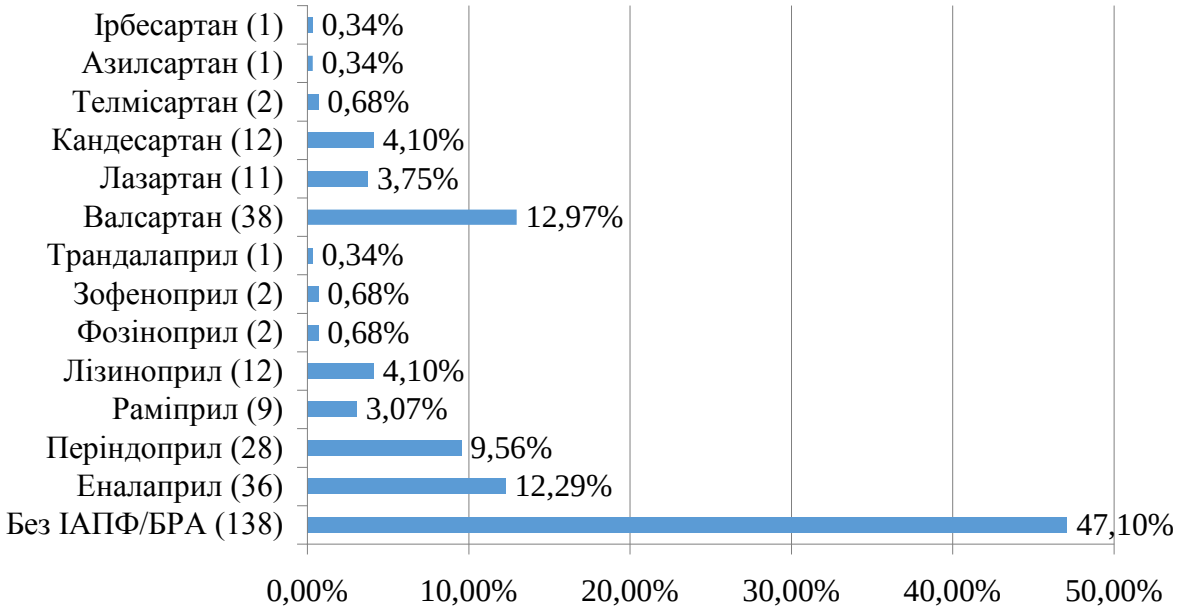

Рис. 6.3. Структура прийому інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту/інгібіторів рецепторів ангіотензину в пацієнтів протягом спостереження.

101 (34,47 %) хворий регулярно вживав діуретики. Структура терапії

ними представлена на рис. 6.4. Антагоністи рецепторів альдостерону (спіронолактон або еплеренон) приймали 36 (12,29 %) пацієнтів.

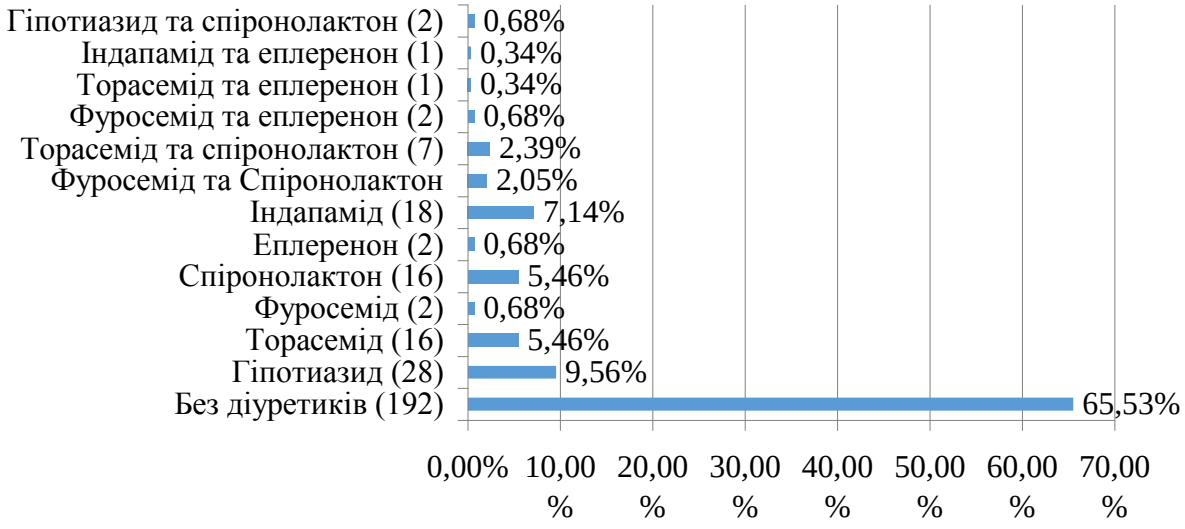

Рис. 6.4. Структура діуретичної терапії у хворих протягом дослідження.

55 (18,77 %) пацієнтів приймали антагоністи кальцієвих каналів (АКК). Структура терапії АКК представлена на рис. 6.5.

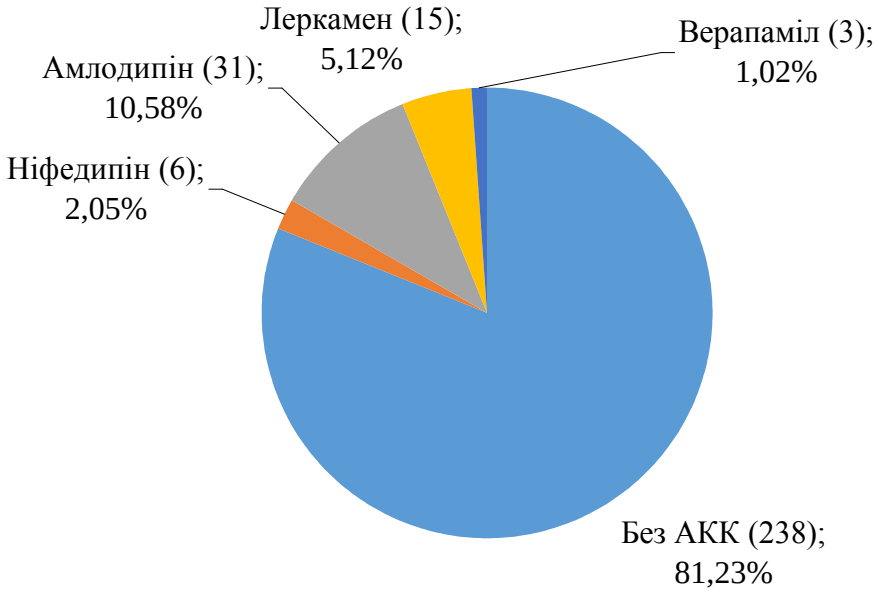

Рис. 6.5. Терапія антагоністами кальцієвих каналів у хворих протягом спостереження.

Впродовж спостереження реєструвалося 56 (19,11 %) випадків ККТ. На

рис. 6.6 продемонстрована частота виникнення окремих ускладнень у пацієнтів протягом спостереження.

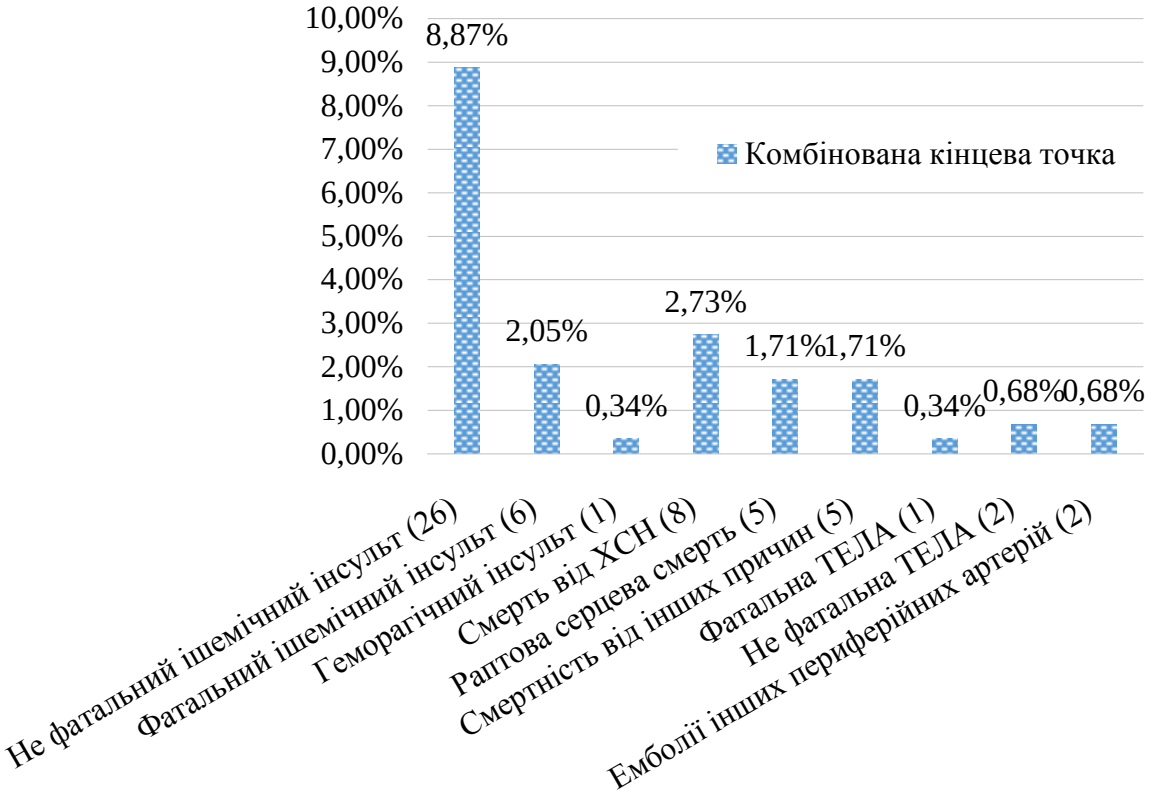

Рис. 6.6. Частота виникнення ускладнень у досліджуваній групі хворих протягом періоду спостереження.

На рис. 6.7 представлена структура ККТ в пацієнтів упродовж спостереження. Обидва рисунки демонструють, що основним ускладненням був ІІ, частота якого складала 32 (10,92 %), друге місце посідала смерть від серцевої недостатності або раптова смерть (14; 4,78 %), далі йшли тромбоз периферійних артерій (5; 1,7 %), смертність від інших причин (5; 1,7 %) і геморагічний не фатальний інсульт (1; 0,34 %).

Застосування препаратів окремих груп у хворих із серцево-судинною смертю (ССС) й ІІ представлено в табл. 6.1. Дивлячись на ці дані, можна побачити, що пацієнти з ускладненнями частіше відносилися до групи контролю частоти, рідше застосовували АКТ та групи препаратів ІАПФ/БРА.

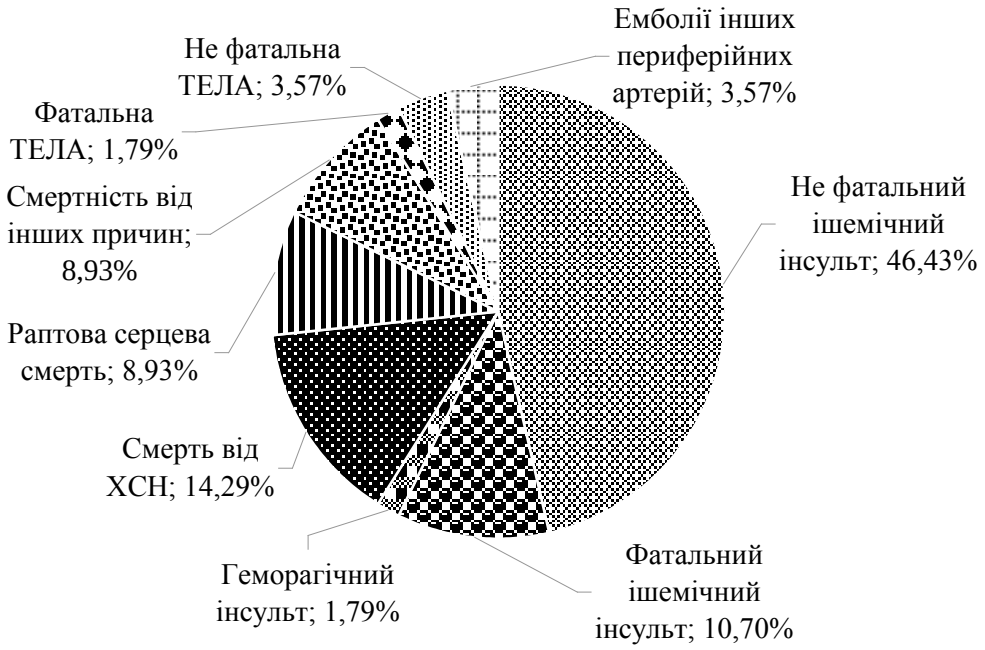

Рис. 6.7. Структура комбінованої кінцевої точки в досліджуваній групі хворих протягом періоду спостереження.

Таблиця 6.1

Структура терапії в пацієнтів із серцево-судинною смертю й ішемічним інсультом

Терапія	ССС “-”		ССС “+”		Інсульт “-”		Інсульт “+”	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Контроль ритму	139	50,92	1	5	130	49,81	10	31,25
Контроль частоти	134	49,08	19	95	131	50,19	22	68,75
Без ААП	169	61,9	19	95	164	62,84	24	75
Аміодарон	44	16,12	1	5	43	16,48	2	6,25
Пропафенон	20	7,33	0	0	17	6,51	3	9,38
Етацизин	10	3,66	0	0	10	3,83	0	0
Соталол	6	2,2	0	0	5	1,92	1	3,13
Аміодарон і пропафенон	2	0,73	0	0	2	0,77	0	0
Карведилол	5	1,83	0	0	4	1,53	1	3,13

Продовження табл. 6.1

Терапія	ССС “-”		ССС “+”		Інсульт “-”		Інсульт “+”	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Бісопролол	10	3,66	0	0	10	3,83	0	0
Метопролол	3	1,1	0	0	3	1,15	0	0
Небіволол	3	1,1	0	0	2	0,77	1	3,13
Верапаміл	1	0,37	0	0	1	0,38	0	0
Без АТТ	68	24,91	5	25	64	24,25	9	28,13
Варфарин	79	28,94	4	20	77	29,5	6	18,75
Рівароксабан 20 мг	28	10,26	1	5	28	30,27	1	3,13
Рівароксабан 15 мг	2	0,73	0	0	1	0,38	1	3,13
Рівароксабан 20 мг і клопідогрель	1	0,37	0	0	1	0,38	0	0
Дабігатран 300 мг	4	1,47	0	0	4	1,53	0	0
АСК	84	30,77	9	9,68	79	30,27	14	43,75
АСК та клопідогрель	4	1,47	0	0	3	1,15	1	3,13
Клопідогрель	2	0,73	1	5	3	1,15	0	0
Варфарин і клопідогрель	1	0,37	0	0	1	0,38	0	0
Без ІАПФ/БРА	125	45,79	13	65	122	46,74	16	50
ІАПФ	83	30,4	6	30	78	29,89	11	34,38
БРА	65	23,81	1	5	61	23,37	5	15,63
Без діуретиків	178	65,2	14	70	168	64,37	24	75
Діуретики	95	34,8	6	30	93	35,63	8	25
Без АКК	219	80,22	19	95	210	80,46	51	19,54
АКК	54	19,78	1	5,0	28	87,5	4	12,5
Без статинів	207	75,82	17	85	195	74,71	29	90,63
Аторвастатин	45	16,48	3	15	46	17,62	2	6,25

Продовження табл. 6.1

Терапія	ССС “-”		ССС “+”		Інсульт “-”		Інсульт “+”	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Розувастатин	16	5,86	0	0	15	5,75	1	3,13
Симвастатин	5	1,83	0	0	5	1,92	0	0

У даній частині роботи будуть розглянуті питання предикторів ІІ, ССС та ККТ, а також фактори, що впливали на зниження виникнення цих ускладнень у хворих протягом спостереження.

6.1. Предиктори ішемічного інсульту в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь

У табл. 6.2 представлене порівняння основних демографічних і клінічних характеристик осіб, в яких розвинувся інсульт, з пацієнтами, в яких його не було. З отриманих даних можна побачити, що хворі групи інсульту відрізнялися вищою сумою балів за шкалою CHA_2DS_2VASc, достовірно більшим рівнем САТ протягом спостереження, більш симптомним перебігом ФП-ТП, що проявлялося достовірно вищим балом EHRAm, більшим тиском наповнення ЛШ, що виявлялося достовірно вищими значеннями E/Em і систолічного тиску в легеневій артерії, достовірно більш вираженою гіпертрофією та масою міокарда ЛШ, а також достовірно зниженою СШВЛП. З іншого боку, пацієнти не відрізнялися за віком, історією аритмії, класом серцевої недостатності NYHA, ІМТ, рівнем ЯЖ й емоційним станом. Не різнилися вони й за об’ємами ЛШ та обох передсердь, скоротливою здатністю ЛШ. Рівень глюкози в середньому був вищим в обох групах і не відрізнявся достовірно, загального холестеролу – в групі інсульту на рівні тенденції, кліренсу креатиніну був зниженим в обох групах і достовірно не різнився між ними.

Таблиця 6.2

Порівняльні характеристики пацієнтів, у яких протягом спостереження виник інсульт “+”, з хворими, в яких інсульту не було “-”

Характеристики	Інсульт “-” (n=261) середнє±СВ	Інсульт “+” (n=32) середнє±СВ	t	p
Вік, роки	60,19±10,5	63,13±9,5	-1,51	0,13
CHA_2DS_2VASc	2,17±1,4	2,91±1,5	-2,73	0,007
САТ, мм рт. ст.	126,18±11,1	130,16±13,9	-1,83	0,07
Історія аритмії	3,93±4,9	4,69±4,6	-0,81	0,42
EHRAm	2,95±1,1	3,50±1,0	-2,65	0,009
NYHA	1,98±0,7	2,09±0,7	-0,94	0,35
Глобальний HeartQol	1,79±0,7	1,67±0,6	0,67	0,51
Фізичний HeartQol	1,67±0,8	1,46±0,6	1,09	0,28
Психологічний HeartQol	2,10±0,8	2,22±0,6	-0,61	0,54
Загальний HADS	10,38±5,1	10,00±5,4	0,25	0,81
HADS тривога	6,09±3,0	5,50±3,1	0,66	0,51
HADS депресія	4,35±3,2	4,50±3,2	-0,16	0,87
КДО ЛШ інд, мл/м^2	57,82±20,3	57,86±20,3	-0,01	0,99
ФВ ЛШ, %	52,6±11,3	50,72±10,6	0,90	0,37
Em лат, см/с	12,35±3,7	11,16±2,6	1,15	0,25
Sm ср, см/с	7,15±1,8	7,13±1,9	0,02	0,98
E/Em	8,86±3,9	11,78±4,2	-2,61	0,01
St, см/с	11,74±2,4	10,63±2,3	1,81	0,07
ЛП інд, мл/м^2	41,07±11,9	44,69±11,5	-1,63	0,10
ПП інд, мл/м^2	35,13±12,2	38,35±9,2	-1,44	0,15
МШП, см	1,36±0,3	1,47±0,3	-2,26	0,026
ЗС, см	1,20±0,1	1,28±0,2	-2,26	0,025

Продовження табл. 6.2

Характеристики	Інсульт “-” (n=261) середнє±СВ	Інсульт “+” (n=32) середнє±СВ	t	p
ІММ, г/м^2	106,92±27,5	122,43±36,9	-2,10	0,037
СШВЛП, см/с	35,69±16,2	27,7312,7	2,50	0,013
Глюкоза, ммоль/л	5,70±1,7	6,18±2,3	-1,18	0,2
Загальний холестерол, ммоль/л	5,31±1,2	5,88±1,7	-1,95	0,052
СТЛА, мм рт. ст.	35,65±2,7	45,23±11,4	-2,83	0,005
ІМТ, кг/м^2	30,44±5,7	28,99±4,6	1,05	0,30
КлКр, мл/хв	87,74±29,0	85,69±34,1	0,28	0,78

При порівнянні окремих демографічних, клінічних та ехокардіографічних показників, представлених у табл. 6.3, було виявлено, що хворі з групи, в якій розвинувся інсульт, відрізнялися достовірно більшою частотою розповсюдження артеріальної гіпертензії, в ній достовірно частіше зустрічалася симптомна аритмія з класами EHRAm III-IV, також ці пацієнти на етапі включення мали достовірно вищу суму балів за шкалою CHA_2DS_2VASc. Жіноча стать однаково часто спостерігалася в групах з інсультом і без. Пацієнти групи, в якій надалі розвинувся інсульт, достовірно не відрізнялися за розповсюдженістю віку ≥65 та ≥75 років, наявністю історії ІМ, цукрового діабету або вищого функціонального класу серцевої недостатності NYHA. Вперше виявлена ФП однаково часто зустрічалася як у групі з подальшим розвитком інсульту, так і в тих, в кого він не розвинувся (в третини осіб обох груп). Частота розповсюдження постійної форми ФП-ТП в окремих групах не відрізнялася. Історія ІІ була достовірно пов’язана з виникненням подальшого інсульту. З ехокардіографічних показників слід відзначити кінцево-діастолічну товщину МШП ≥1,7 см, що зустрічалася майже втричі частіше та в третині випадків у пацієнтів з інсультом проти тих, в яких він не розвинувся,

виражену дилатацію ЛП ≥49 мл/м^2, яка в групі осіб з інсультом спостерігалася вдвічі частіше порівняно з хворими без нього, наявність систолічного тиску в легеневій артерії ≥50 мм рт. ст., що також вдвічі частіше зустрічався в осіб групи інсульту. У пацієнтів з інсультом помірний-виражений ФСК 3-4+ відмічався достовірно частіше порівняно з особами без нього. Також майже в половини хворих, в яких розвинувся інсульт, на етапі включення в дослідження виявлялася дисфункція ВЛП із СШВЛП<24 см/с, що мало рівень достовірності. Натомість як у групі з інсультом, так і без нього однаково часто зустрічалися ФВ ЛШ<40 % і атероми в аорті ≥5 мм. Тромб у ВЛП спостерігався більш ніж у 20 % пацієнтів з інсультом і асоціювався з подальшим його виникненням на рівні тенденції. Слід підкреслити, що 12,5 % хворих, в яких розвинувся інсульт, мали мобільні тромби в порожнині ЛШ.

Таблиця 6.3

Частота виявлення окремих демографічних, клінічних та ехокардіографічних показників в пацієнтів з та без інсульту

Показники	Інсульт “+”		Інсульт “-”		p
	абс.	%	абс.	%	
Чоловіки	22	68,75	190	72,8	0,62
Жінки	10	31,25	71	27,2	
Вік <65 років	16	50	172	65,9	0,2
Вік 65-74 роки	13	40,63	71	27,2	
Вік ≥75 років	3	9,38	18	6,9	
АГ, ні	1	3,13	47	18,01	0,03
АГ, так	31	96,88	214	81,99	
Діабет, ні	28	87,5	226	86,6	0,88
Діабет, так	4	12,5	35	13,4	
Історія інсульту, ні	25	78,13	240	91,57	0,012

Продовження табл. 6.3

Показники	Інсульт “+”		Інсульт “-”		p
	абс.	%	абс.	%	
Історія інсульту, так	7	21,88	21	8,05	0,012
Історія ІМ, ні	30	93,75	233	89,27	0,4
Історія ІМ, так	2	6,25	28	10,73	
EHRAm I-IIb	10	31,25	166	63,6	<0,001
EHRAm III-IV	22	68,75	95	36,4	
NYHA I-II	23	71,88	211	80,84	0,24
NYHA III-IV	9	28,13	50	19,16	
Вперше виявлена ФП, так	9	28,13	82	31,42	0,7
Вперше виявлена ФП, ні	23	71,88	179	68,58	
Постійна форма ФП	6	18,75	25	9,58	0,11
Інша форма ФП	26	81,25	237	90,42	
CHA_2DS_2VASc 0-1	5	15,63	88	33,72	0,037
$CHA_2DS_2VASc \geq 2$	27	84,38	173	66,28	
ФСК 0-2+	9	32,14	175	74,79	<0,001
ФСК 3-4+	19	67,86	59	25,21	
СШВЛП≥24 см/с	15	53,57	181	77,02	0,007
СШВЛП<24 см/с	13	46,43	54	22,98	
Тромб у ВЛП, ні	22	78,57	212	90,6	0,052
Тромб у ВЛП, так	6	21,43	22	9,4	
Тромб у ЛШ, ні	28	87,5	253	96,93	0,01
Тромб у ЛШ, так	4	12,5	8	3,07	
Атероми аорти 0-4 мм	17	60,71	175	74,47	0,12
Атероми аорти ≥5 мм	11	39,29	60	25,53	
МШП<1,7 см	25	78,13	238	91,19	0,02
МШП≥1,7 см	7	21,88	23	8,81	
ФВ ЛШ≥40 %	27	84,38	217	83,14	0,86

Продовження табл. 6.3

Показники	Інсульт “+”		Інсульт “-”		p
	абс.	%	абс.	%	
ФВ ЛШ<40 %	5	15,63	44	16,86	0,86
ЛП інд<49 мл/м^2	21	65,63	218	83,52	0,01
ЛП інд≥49 мл/м^2	11	34,38	43	16,48	
СТЛА<50 мм рт. ст.	10	66,67	152	85,88	0,049
СТЛА≥50 мм рт. ст.	5	33,33	25	14,12	

У табл. 6.4 продемонстрована частота виникнення інсульту у хворих окремих демографічних, клінічних, ехокардіографічних груп. Можна побачити, що протягом спостереження інсульт однаково часто спостерігався в чоловіків і жінок, його частота була однаковою в пацієнтів з та без цукрового діабету, ІМ, осіб різного віку. У хворих з функціональними класами серцевої недостатності NYHA III-IV інсульти відмічалися недостовірно частіше, лише на рівні тенденції, порівняно з групою з NYHA I-II. Інсульт розвинувся в 9,89 % пацієнтів з вперше виявленою ФП-ТП, отже його частота не відрізнялася від протилежної групи. Отже, вперше виявлена ФП потребує такого самого підходу до попередження інсульту, як і аритмія з тривалим анамнезом. Частота інсульту у хворих з постійною формою ФП-ТП була на рівні тенденції вищою порівняно з іншими формами ФП-ТП, отже, кожна форма ФП-ТП однаково та без виключення вимагає застосування антикоагулянтних препаратів. Слід сказати, що хоча в пацієнтів із CHA_2DS_2VASc≥2 частота інсульту була достовірно вищою порівняно з CHA_2DS_2VASc 0-1, проте в осіб з другим варіантом вона дорівнювала 5,38 %. Отже, це ще раз підкреслює, що CHA_2DS_2VASc 1 знаходиться в сірій зоні та недостатньо добре відокремлює хворих з високим ризиком тромбоемболій. Як видно з отриманих даних, з клініко-анамнестичних факторів з подальшим розвитком інсульту асоціювалися симптомна аритмія з класами EHRAm III-IV, наявність АГ й історія інсульту.

Таблиця 6.4

Частота виявлення інсульту в окремих демографічних, клінічних та ехокардіографічних групах

Показники	Частота виявлення інсульту		p
	абс.	%	
Чоловіки	22	10,38	0,62
Жінки	10	12,35	
Вік <65 років	16	8,51	0,2
Вік 65-74 роки	13	15,48	
Вік ≥75 років	3	14,29	
АГ, ні	1	2,08	0,03
АГ, так	31	12,65	
Діабет, ні	28	11,02	0,88
Діабет, так	4	10,26	
Історія інсульту, ні	25	9,43	0,012
Історія інсульту, так	7	25	
Історія ІМ, ні	30	11,41	0,4
Історія ІМ, так	2	6,67	
EHRAm I-IIb	10	5,68	<0,001
EHRAm III-IV	22	18,8	
NYHA I-II	23	9,83	0,23
NYHA III-IV	9	15,25	
Вперше виявлена ФП, так	9	9,89	0,70
Вперше виявлена ФП, ні	23	11,39	
Постійна форма ФП	6	19,35	0,11
Інша форма ФП	26	9,92	
CHA_2DS_2VASc 0-1	5	5,38	0,037
CHA_2DS_2VASc≥2	27	13,5	

Продовження табл. 6.4

Показники	Частота виявлення інсульту		p
	абс.	%	
ФСК 0-2+	9	4,89	<0,001
ФСК 3-4+	19	24,36	
СШВЛП≥24 см/с	15	7,65	0,007
СШВЛП<24 см/с	13	19,4	
Тромб у ВЛП, немає	22	9,4	0,051
Тромб у ВЛП, є	6	21,43	
Тромб у ЛШ, немає	28	9,96	0,01
Тромб у ЛШ, є	4	33,33	
Атероми аорти 0-4 мм	17	8,85	0,09
Атероми аорти ≥5 мм	11	15,49	
МШП<1,7 см	25	9,51	0,02
МШП≥1,7 см	7	23,3	
ФВ ЛШ≥40 %	27	11,07	0,85
ФВ ЛШ<40 %	5	10,2	
ЛП інд<49 мл/м^2	21	8,79	0,01
ЛП інд≥49 мл/м^2	11	20,37	
СТЛА<50 мм рт. ст.	10	6,17	0,049
СТЛА≥50 мм рт. ст.	5	16,67	

При аналізі ехокардіографічних показників було виявлено, що знижена ФВ ЛШ <40 % не асоціювалася з більш високою частотою інсульту. Натомість товщина МШП ≥1,7 см, виражена дилатація ЛП з його індексом ≥49 мл/м^2 і високий систолічний тиск у легеневій артерії ≥50 мм рт. ст. були достовірно пов’язані з ним. З показників ЧСЕХО з розвитком подальшого інсульту найбільш тісно асоціювалися наявність помірного або вираженого ФСК 3-4+, а також порушеної скоротливої

функції ВЛП з СШВЛП<24 см/с. З іншого боку, атероми аорти ≥5 мм не були достовірно пов'язані з ним. Тромб у ВЛП асоціювався з розвитком подальшого інсульту на рівні тенденції, натомість мобільні свіжі тромби в ЛШ були достовірно зв'язані з розвитком порушення мозкового кровообігу.

Отже, можна зробити висновок, що пацієнти, в яких протягом спостереження виник інсульт, мали важко симптомну аритмію, суму балів за шкалою CHA_2DS_2VASc ≥1, виражену гіпертрофію ЛШ, виражену дилатацію ЛП, значну діастолічну дисфункцію та значно пригнічену скоротливу функцію ВЛП, що проявлялося значним зниженням СШВЛП й ознаками тромбоутворення в ньому. З іншого боку, ані тривалість історії аритмії, ані вік, ані вихідний функціональний клас серцевої недостатності, ані рівні ПЗЯЖ, тривоги або депресії пацієнтів суттєво не впливали на розвиток подальшого інсульту.

Завданням наступної частини роботи було визначення того, наскільки кожний окремий фактор підвищує ризик виникнення подальшого інсульту, а також незалежних предикторів інсульту в межах моделі багатофакторної регресії.

Виникнення інсульту асоціювалося з сумою балів CHA_2DS_2VASc. Як видно з рис. 6.8, їх найбільша кількість спостерігалася в пацієнтів із сумою балів CHA_2DS_2VASc 2-3 та ≥4. Проте хворі з сумою балів CHA_2DS_2VASc 1 протягом спостереження мали частоту інсульту 6,15 %, що значно вище теоретичного порогу ризику призначення варфарину (1,7 %) і нагадує про необхідність виділення додаткових факторів ризику та, можливо, переоцінки існуючих у пацієнтів ФП-ТП. [212]

Графік виживання (рис. 6.9) демонструє цей взаємозв'язок протягом часу (χ^2=13,2; p=0,001). Отже, хоча CHA_2DS_2VASc є важливим інструментом стратифікації ризику тромбоемболічних ускладнень, проте не є ідеальним інструментом.

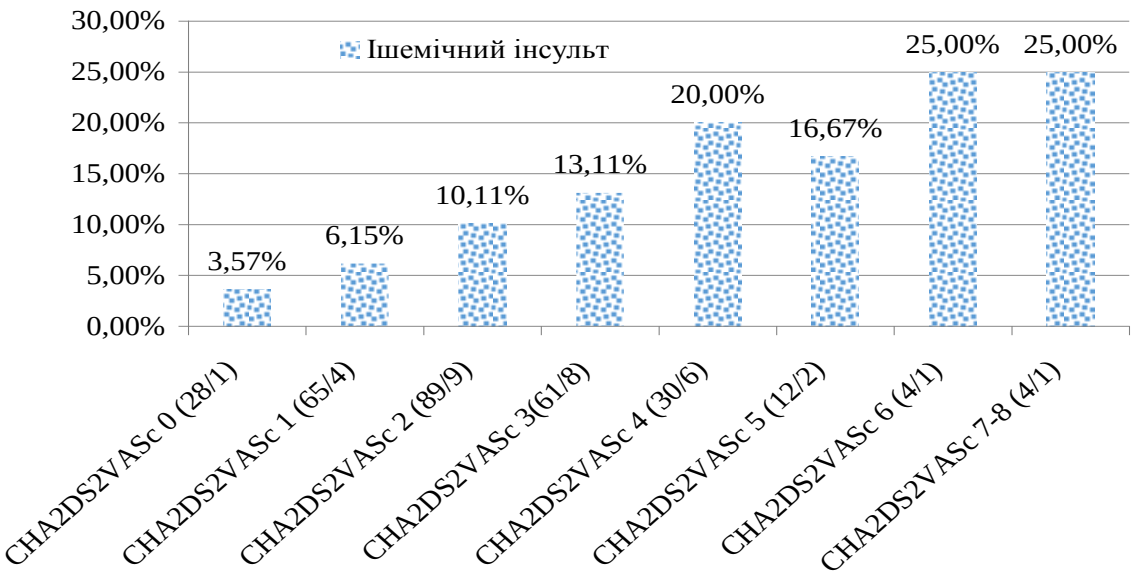

Рис. 6.8. Частота виникнення ішемічного інсульту в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь і різною сумою балів за шкалою CHA_2DS_2VASc. У дужках наведена загальна кількість хворих/кількість тих, в яких відбувся інсульт.

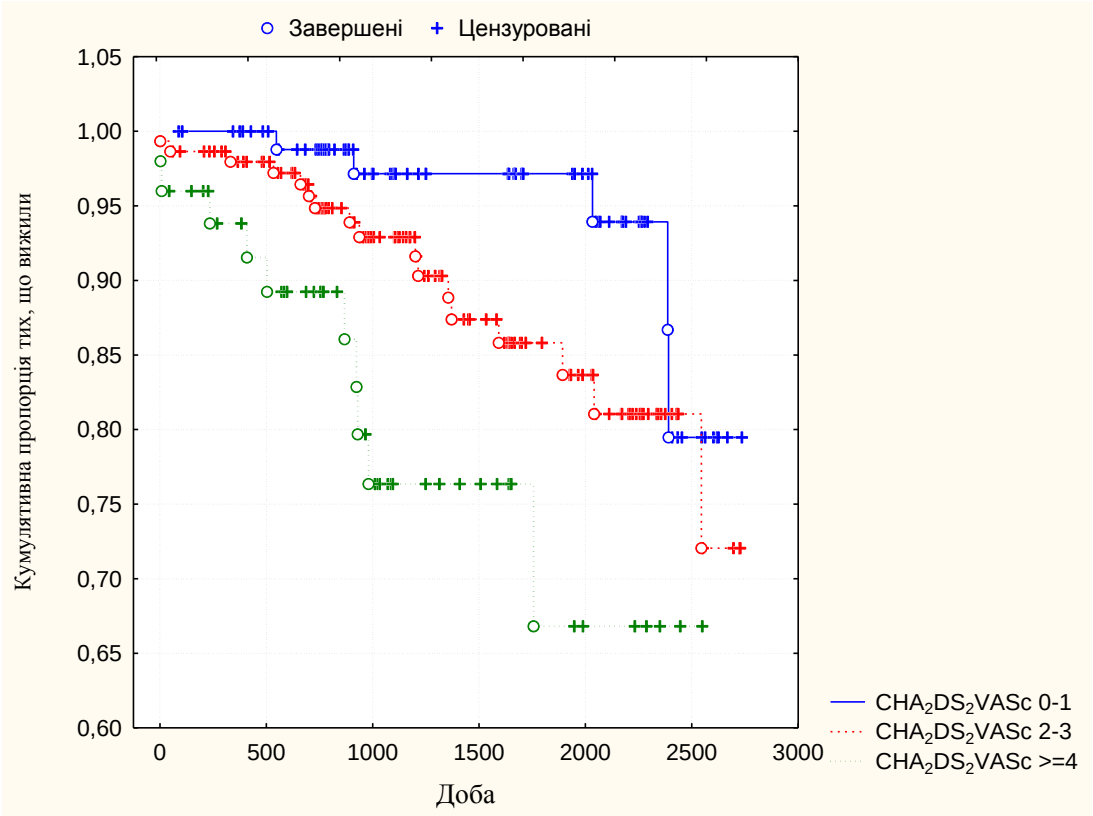

Рис. 6.9. Графік Каплана-Мейєра виникнення ішемічного інсульту в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь і різною сумою балів за шкалою CHA_2DS_2VASc.

Навантаження симптомами аритмії згідно зі шкалою EHRAm достовірно асоціювалося з виникненням інсульту. Аритмія з симптомами, що порушували повсякденну активність, або при якій вона була просто неможливою, спостерігалася в 117 (39,93 %) пацієнтів. Частота інсульту в групі EHRAm III-IV була значно більшою (22 (18,8 %) проти 10 (5,68 %) з меншими класами EHRAm I-Iib) (рис. 6.10), до того ж 21 (67,74 %) зі всіх інсультів траплялися саме у хворих з EHRAm III-IV (критерій Кокса 3,5; ВШ 3,25 (95 % ДІ 2,06-5,14); p<0,001).

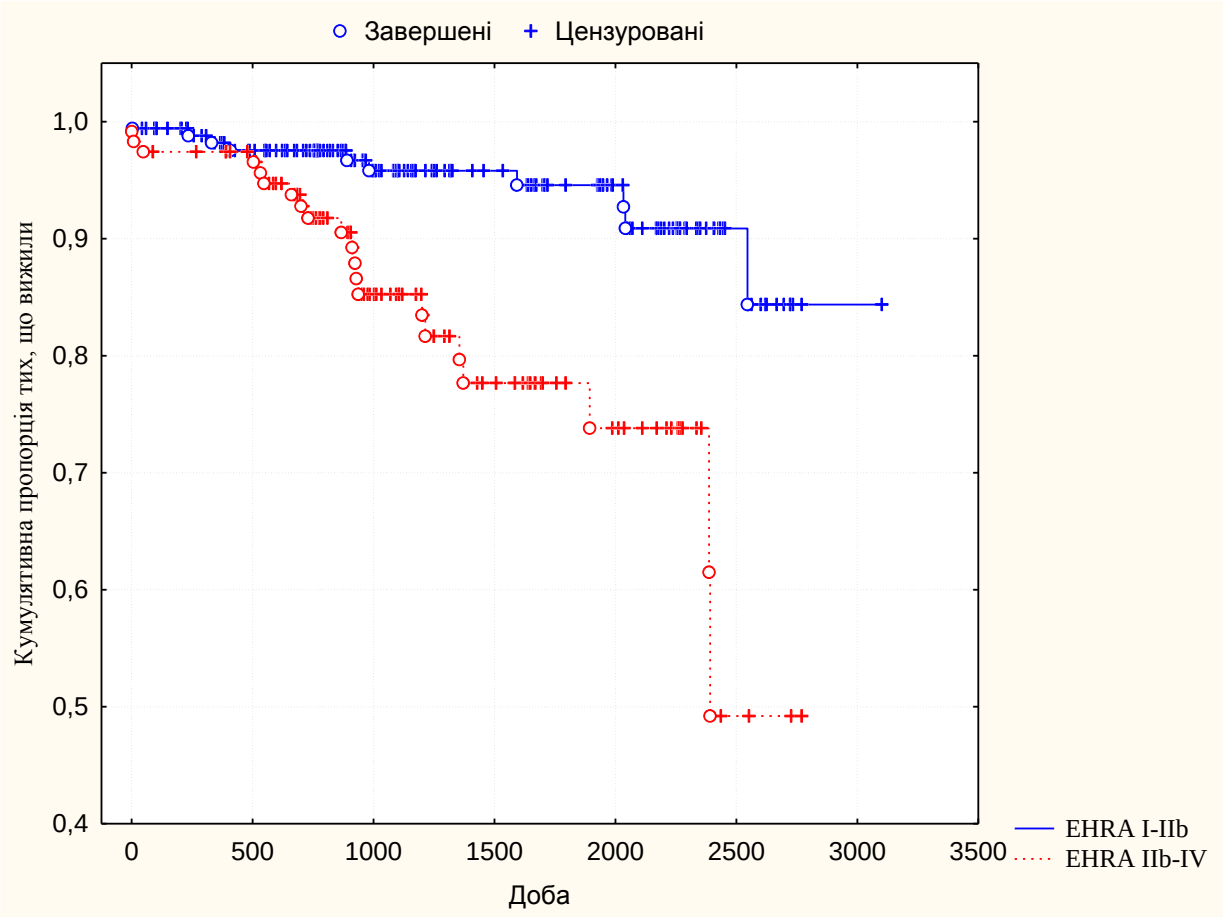

Рис. 6.10. Графік Каплана-Мейєра виникнення ішемічного інсульту в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь і класами EHRAm III-IV.

Кінцево-діастолічна товщина МШП ≥1,7 см зустрічалася в 30 (10,24 %) хворих на ФП-ТП. Інсульти виникли в 7 (23,33 %) пацієнтів з групи з товщиною МШП ≥1,7 см проти 25 (9,51 %) у групі з меншою товщиною МШП (критерій Кокса 2,7; ВШ 2,42 (95 % ДІ 1,1-5,33); p=0,02).

Виражена дилатація ЛП з індексом об'єму ≥49 мл/м^2 була достовірно пов'язана з більшою частотою інсультів, а саме 11 (20,37 %) проти 21 (8,79 %) протягом спостереження (рис. 6.11). Отже, індекс об'єму ЛП ≥49 мл/м^2 асоціювався з подальшими інсультами (критерій Кокса 2,5; ВШ 2,29 (95 % ДІ 1,21-4,31); p=0,011).

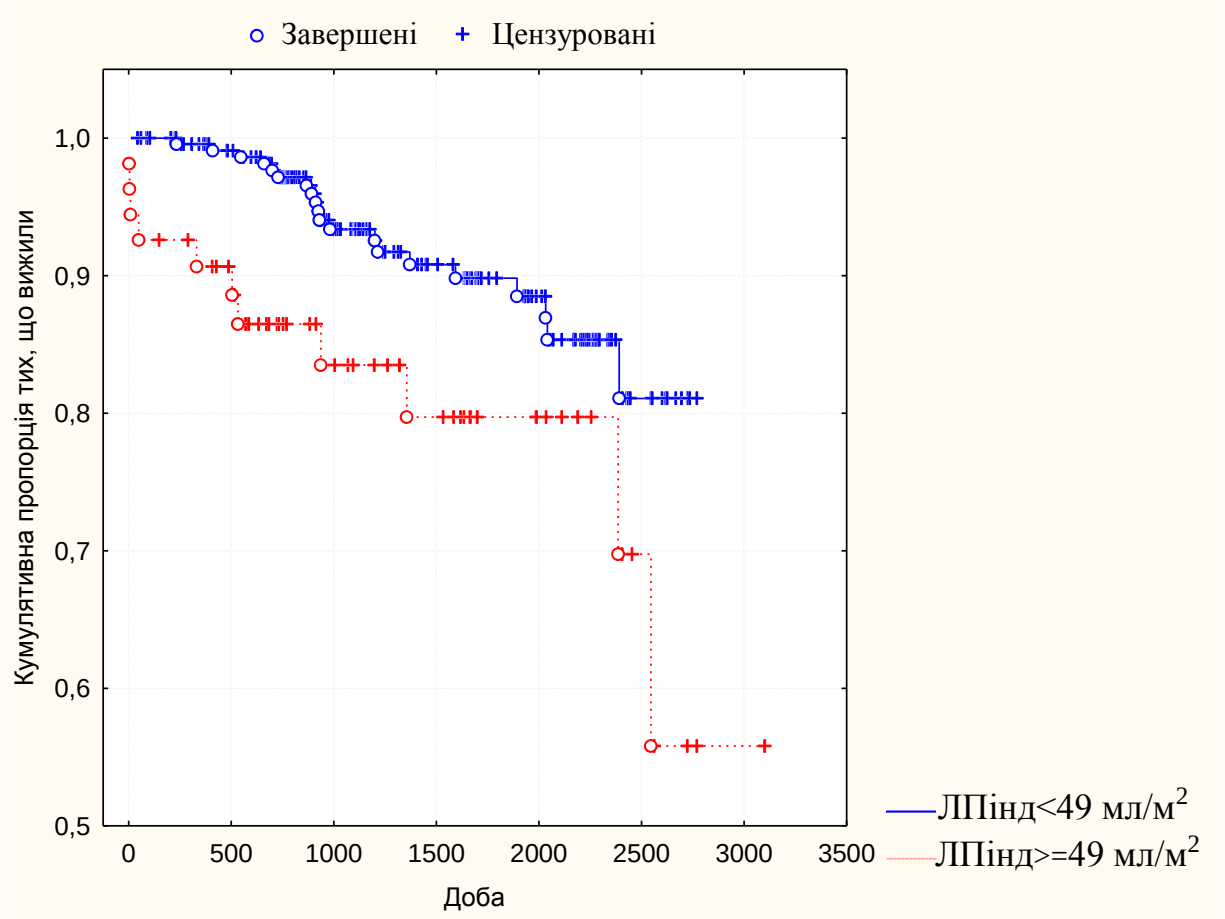

Рис. 6.11. Графік Каплана-Мейєра виникнення ішемічного інсульту в пацієнтів з фібриляцією-тріпотіння передсердь та індексом об'єму лівого передсердя ≥49 мл/м^2 протягом періоду спостереження.

Дисфункція ВЛП проявлялася зниженням СШВЛП та ФСК 3-4+. Кожен із цих показників мав прогностичне значення та може застосовуватися як предиктор розвитку інсульту.

Середня швидкість вигнання з ВЛП ≤24 см/с виявлялася в 67 (25,48 %) пацієнтів. У хворих із СШВЛП≤24 см/с частота інсульту складала 13 (19,4 %) проти 15 (7,77 %) в осіб з вищою СШВЛП, а отже, достовірно асоціювалася з

виникненням інсульту протягом спостереження, що продемонстровано на рис. 6.12 (критерій Кокса 2,64; ВШ 2,5 (95 % ДІ 1,39-4,49); p=0,007).

Лише в невеликій групі пацієнтів із СШВЛП≥58 см/с (20; 7,6 %) не спостерігалося інсультів впродовж спостереження (0 % проти 11,1 % у хворих з нижчою швидкістю; p=0,033).

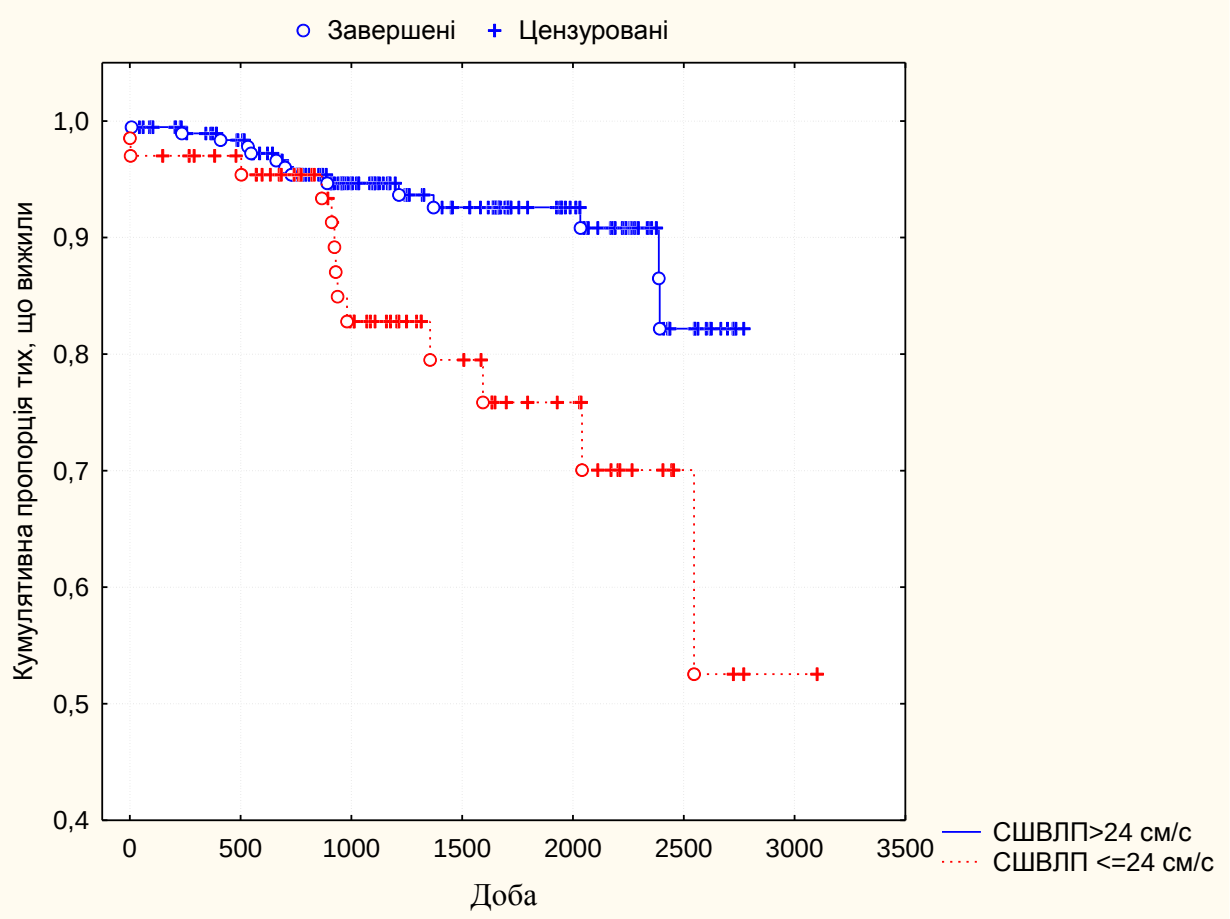

Рис. 6.12. Графік Каплана-Мейєра виникнення ішемічного інсульту в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь і середньою швидкістю вигнання з вушка лівого передсердя ≤24 см/с протягом періоду спостереження.

Помірний-виражений ФСК 3-4+ з високим ступенем достовірності асоціювався з наступним інсультом. Група ФСК 3-4+ складалася з 78 (29,77 %) осіб. Як можна побачити з рис. 6.13, у 19 (24,36 %) пацієнтів з ФСК 3-4+ надалі виник інсульт проти 9 (4,89 %) з ФСК 1-2+, а отже, більшість інсультів припадали саме на цю групу хворих (критерій Кокса 5,74; ВШ 4,9 (95 % ДІ 2,96-8,09); p<0,001).

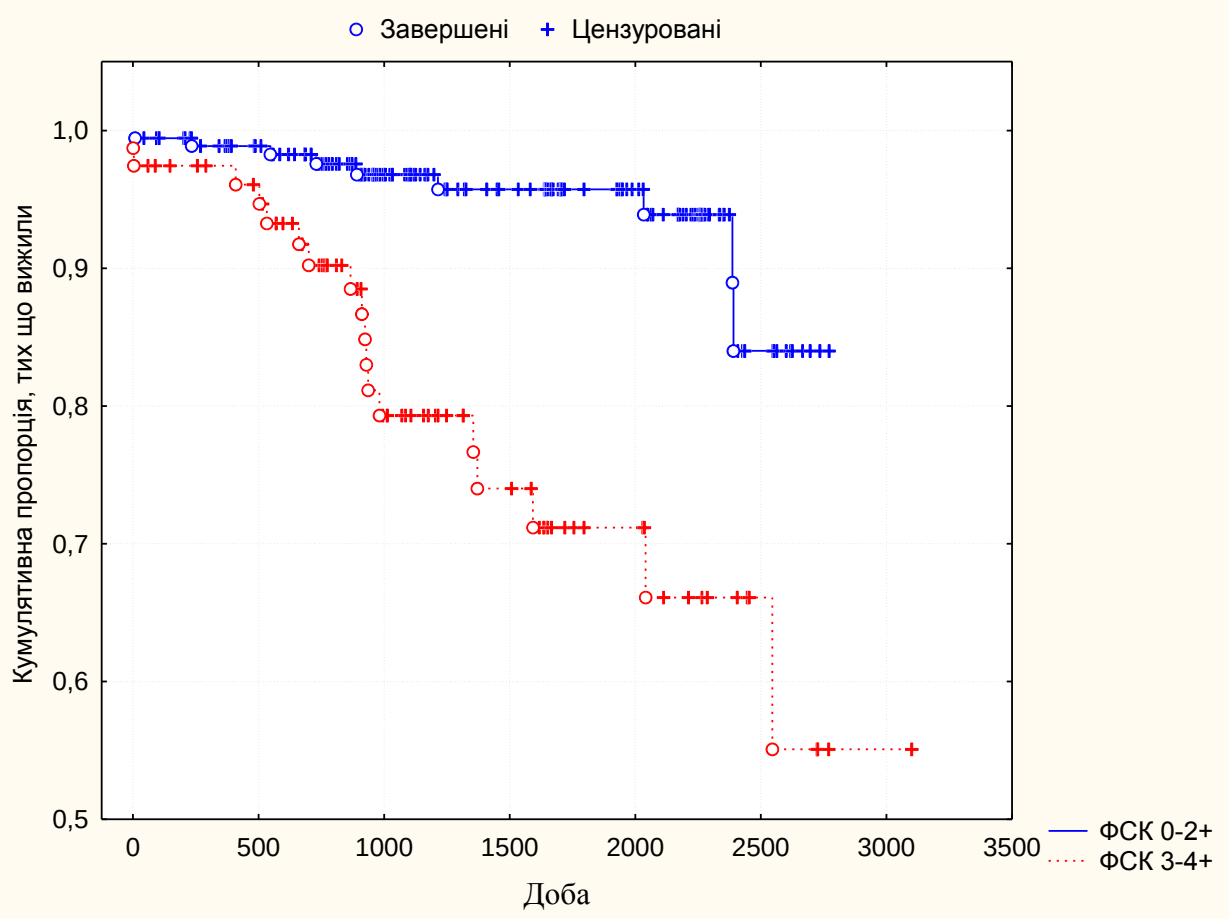

Рис. 6.13. Графік Каплана-Мейєра виникнення ішемічного інсульту в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь і феноменом спонтанного контрастування 3-4+.

Тромб у ЛШ асоціювався з достовірним підвищенням ризику розвитку подальшого інсульту. Хоча мобільні тромби в ЛШ виявлялися в 12 (4,1 %) випадках, проте в 4 (33,33 %) пацієнтів з тромбами в ЛШ надалі розвинувся інсульт (критерій Кокса 4,03; ВШ 3,3 (95 % ДІ 1,16-9,4); p=0,02).

Отже, при однофакторному аналізі найбільш вагомими предикторами подальшого розвитку інсульту були сума балів CHA_2DS_2VASc, EHRAm, кінцево-діастолічна товщина МШП ≥1,7 см, індекс об’єму ЛП ≥49 мл/м^2, ФСК 3-4+.

У межах багатофакторної моделі пропорційних інтенсивностей Кокса, зображеної в табл. 6.5, можна побачити, що симптомна аритмія EHRAm III-IV, ФСК 3-4+, МШП≥1,7 см, ЛП інд≥49 мл/м^2 були незалежно від інших

сильних предикторів пов’язані з подальшим виникненням інсульту.

Таблиця 6.5

Моделі багатофакторної регресії пропорційних інтенсивностей Кокса для предикторів виникнення ішемічного інсульту протягом спостереження

Модель 1	β	Стандартна похибка	t	Експонента β	Статистика Вальда	p
CHA_2DS_2VASc	0,37	0,12	3,08	1,45	9,50	0,002
EHRAm III-IV	1,27	0,39	3,22	3,54	10,34	0,001
МШП≥1,7 см	1,11	0,45	2,49	3,05	6,19	0,013
ФВ ЛШ<40 %	-0,24	0,50	-0,47	0,79	0,22	0,64
Модель 2	β	Стандартна похибка	t	Експонента β	Статистика Вальда	p
CHA_2DS_2VASc	0,30	0,12	2,45	1,34	5,99	0,014
ФСК 3-4+	-1,21	0,38	-3,19	0,30	10,20	0,0014
ФВ ЛШ<40 %	-0,29	0,50	-0,59	0,75	0,34	0,56
Модель 3	β	Стандартна похибка	t	Експонента β	Статистика Вальда	p
CHA_2DS_2VASc	0,95	0,39	2,44	2,59	0,95	0,39
ЛП інд≥49 мл/м^2	0,40	0,11	3,61	1,49	0,40	0,11
ФВ ЛШ<40 %	-0,32	0,51	-0,64	0,72	-0,32	0,51

Враховуючи високу прогностичну здатність предикторів ФСК 3-4+, EHRAm III-IV, товщина МШП ≥1,7 см та ЛП інд≥49 мл/м^2, кожному з цих факторів була надана сума балів 1 і визначено, що дана шкала (скорочено ФЕМП) має прийнятну дискримінативну здатність щодо ризику порушення мозкового кровообігу протягом спостереження, що відображено на рис. 6.14.

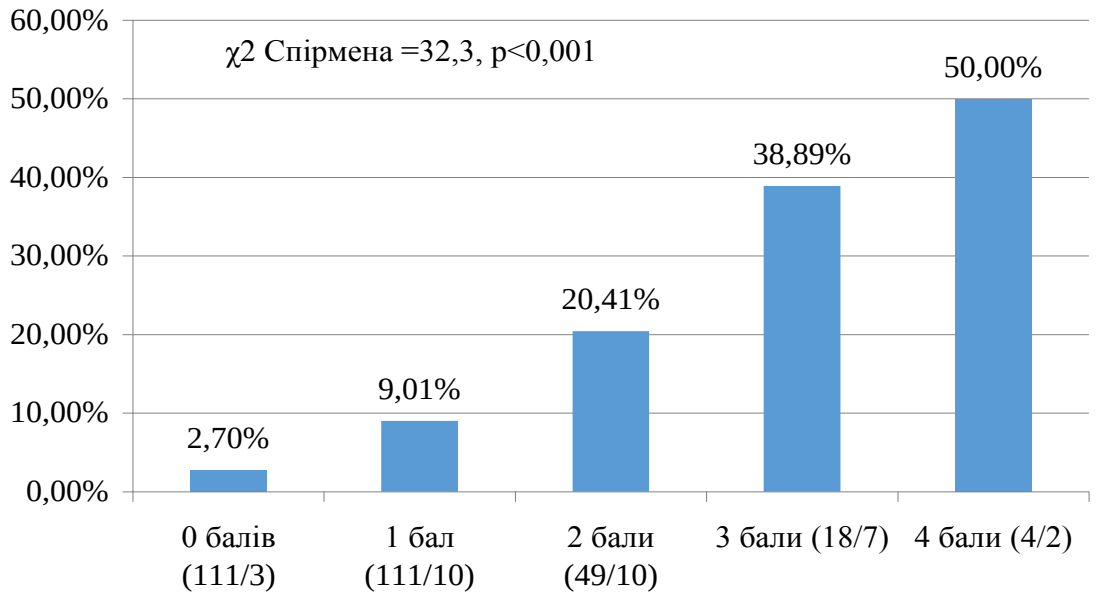

Рис. 6.14. Частота випадків інсульту в пацієнтів з різною сумою балів за шкалою феномен спонтанного контрастування 3-4+, EHRAm III-IV, товщина міжшлуночкової перетинки ≥1,7 см, індекс об'єму лівого передсердя ≥49 мл/м^2. У дужках наведено загальну кількість пацієнтів/кількість тих, в яких відбувся інсульт.

У межах моделей багатофакторної регресії сума балів ФЕМП (ФСК 3-4+ – 1 бал, EHRAm III-IV – 1 бал, товщина МШП ≥1,7 см – 1 бал, ЛП інд≥49 мл/м^2 – 1 бал) була незалежним предиктором подальшого розвитку інсульту від CHA_2DS_2VASc, віку, статі, діабету, історії інсульту, ІМ, NYHA, що продемонстровано в табл. 6.6.[38]

Таблиця 6.6

Моделі багатофакторної регресії пропорційних інтенсивностей Кокса для предикторів виникнення ішемічного інсульту протягом спостереження

Модель 1	β	Стандартна похибка	t	Експонента β	Статистика Вальда	p
CHA_2DS_2VASc	0,249	0,124	2,009	1,28	4,03	0,045
ФЕМП	0,869	0,172	5,054	2,38	25,5	<0,001

Продовження табл. 6.6

Модель 2	β	Стандартна похибка	t	Експонента β	Статистика Вальда	p
ФЕМП	0,98	0,19	5,15	2,66	26,54	<0,001
Вік, роки	0,04	0,02	1,86	1,04	3,48	0,06
Стать	-0,39	0,42	-0,95	0,67	0,90	0,34
Діабет	0,10	0,55	0,18	1,11	0,03	0,85
Історія інсульту	0,78	0,47	1,67	2,19	2,80	0,09
Історія ІМ	-1,06	0,76	-1,39	0,35	1,94	0,16
NYHA	-0,19	0,31	-0,59	0,83	0,35	0,55

Отже, в межах багатофакторного аналізу шкала ФЕМП мала найкращу прогностичну здатність, що не залежало від CHA_2DS_2VASc та інших факторів ризику.

При побудові ROC-кривої було визначено, що ФЕМП має прийнятну площину під кривою ((0,76±0,045); p<0,001) та асимптотичний 95 % ДІ з нижньою границею 0,67 та верхньою – 0,85 (рис. 6.15).

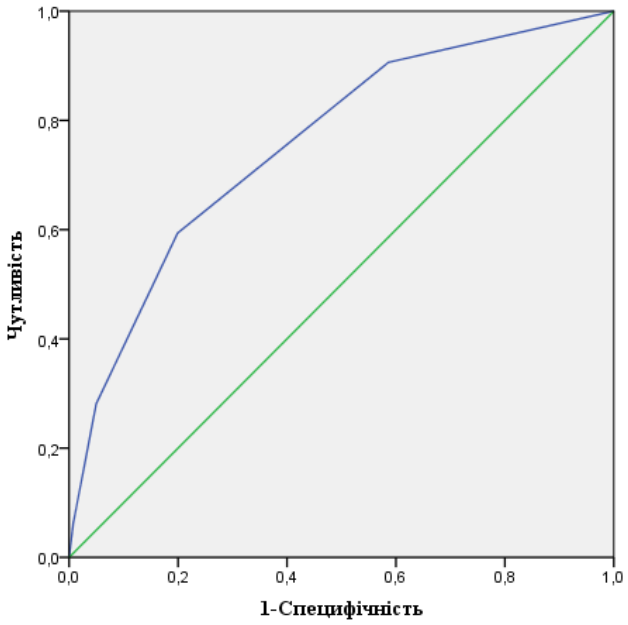

Рис. 6.15. ROC-крива для предиктора виникнення ішемічного інсульту протягом спостереження ФЕМП.

Враховуючи те, що 41 (44,09 %) пацієнт із CHA_2DS_2VASc 0-1 і 105 (70 %) – CHA_2DS_2VASc 2-4 мали ФЕМП≥1. Можливо, її використання допоможе виділити групу високого ризику у хворих із середнім та, особливо, низьким ризиком виникнення інсульту.

Зниження ризику ІІ в пацієнтів протягом спостереження. На рис. 6.16 зображена частота виникнення ІІ впродовж спостереження у хворих із сумою CHA_2DS_2VASc≥2 залежно від того, які антитромботичні препарати вони приймали. Частота випадків ІІ не відрізнялася в пацієнтів, які взагалі не вживали антитромботичну терапію, та тих, які приймали антитромбоцитарні засоби (8 (22,22 %) та 13 (19,12 %) відповідно; p>0,05). Оскільки частота ІІ в групі антитромбоцитарних препаратів і без АТТ була однаковою, ці хворі були об’єднані в одну групу – без АКТ. Також вона не відрізнялася в пацієнтів, які приймали варфарин (4; 5,79 %) або НОАК (2; 6,9 %) (p>0,05). Враховуючи однакову частоту ІІ в групі варфарину та НОАК, ці хворі були об’єднані в одну групу – АКТ.

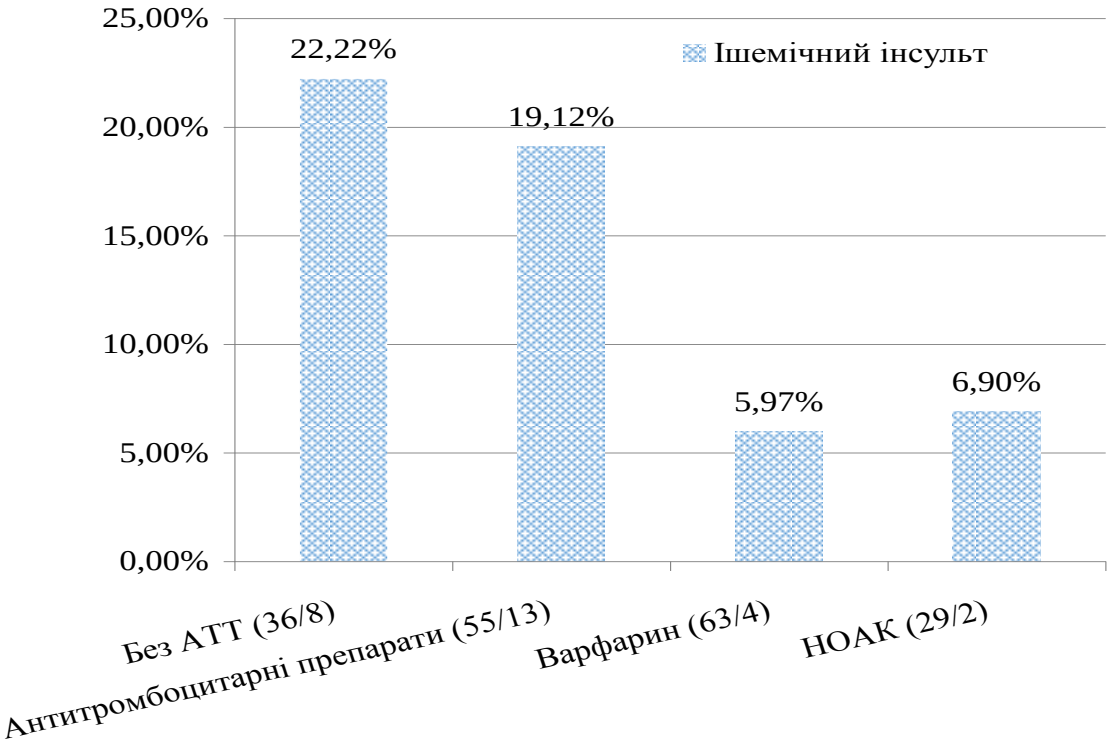

Рис. 6.16. Частота випадків ішемічного інсульту в пацієнтів із сумою балів CHA_2DS_2VASc ≥2, які приймали різні антитромботичні препарати.

Як демонструє графік Каплана-Мейєра на рис. 6.17, частота розвитку ІІ у хворих із сумою балів $CHA_2DS_2VASc \geq 2$, які приймали АКТ, достовірно знижувалася (χ^2=6,9; p=0,03). Для груп АКТ проти антитромбоцитарних препаратів критерій Кокса дорівнював 3,3; ВР 0,33 (95 % ДІ 0,14-0,75) (p=0,005). ВР АКТ проти групи без будь-якої АКТ становив 0,27 (95 % ДІ 0,12-0,64) (p=0,006); критерій Кокса 3,96.

Загалом при $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ з 94 пацієнтів групи АКТ інсульт трапився в 6 (6,38 %) проти групи без АКТ (106), де ІІ спостерігався в 21 (19,81 %) (критерій Кокса 3,4; ВР 0,32 (95 % ДІ 0,14-0,73); p=0,002).

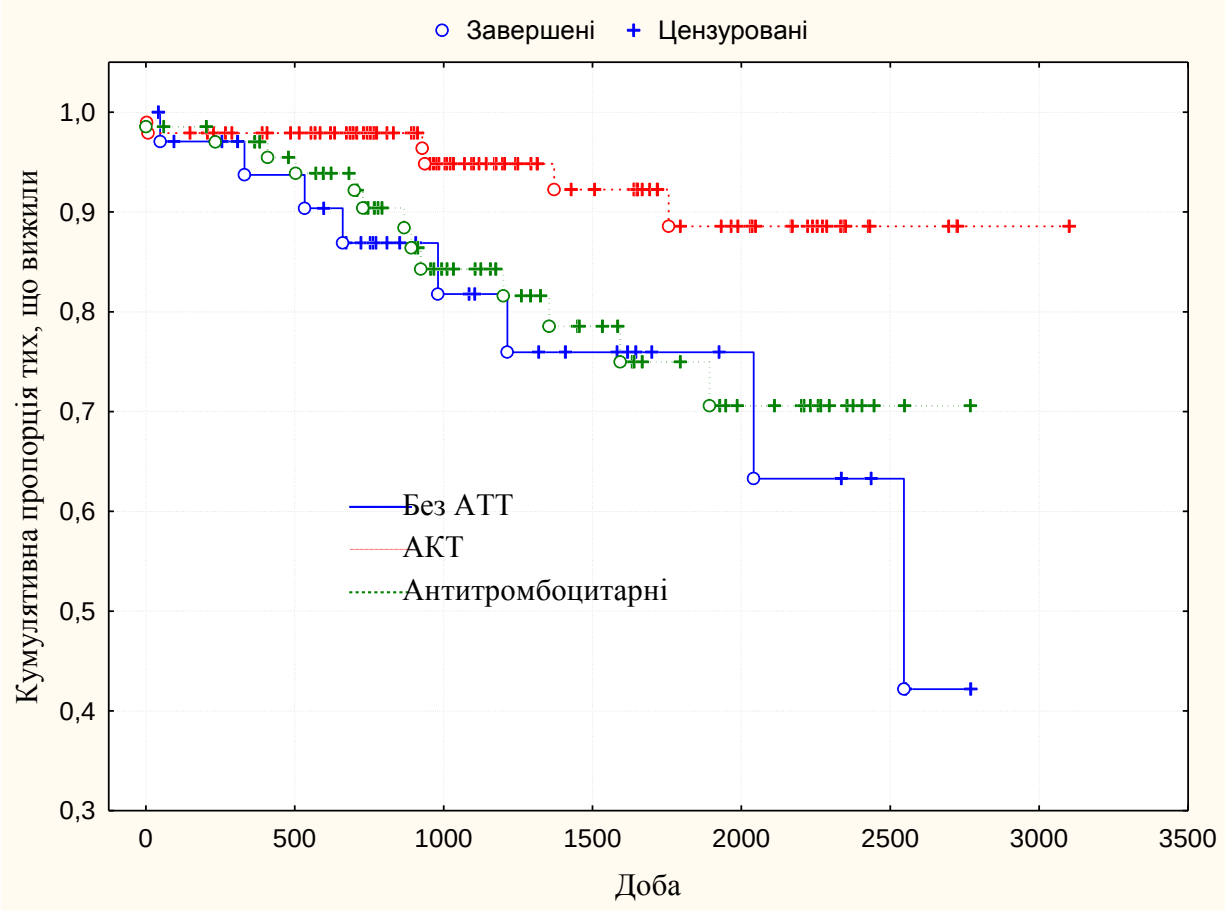

Рис. 6.17. Розвиток ішемічного інсульту у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь із $CHA_2DS_2VASc \geq 2$, які приймали антикоагулянтні засоби, порівняно з тими, які вживали антиагрегантні препарати або не приймали жодних засобів.

У даному дослідженні найбільшу ефективність у зниженні ризику ІІ

мала прихильність до рекомендацій з АКТ.

Як можна побачити з табл. 6.7, пацієнти груп прихильності та неприхильності до рекомендацій з АКТ не відрізнялися за сумою балів CHA_2DS_2VASc, важкістю симптомів за класом EHRAm, класом серцевої недостатності NYHA, скоротливою функцією ЛШ, наявністю історії інсульту чи ІМ, формами ФП-ТП. До того ж вища прихильність до рекомендацій з АКТ не диктувалася більшим рівнем тривоги в даної групи хворих. Проте прихильні до рекомендацій з АКТ пацієнти були достовірно молодшого віку, достовірно рідше мали цукровий діабет, артеріальну гіпертензію та частіше були чоловіками.

Таблиця 6.7

Базові показники у хворих, прихильних або неприхильних до існуючих рекомендацій з антикоагулянтної терапії

Показники	Прихильні до АКТ (n=138) середнє±СВ абс. (%)	Неприхильні до АКТ (n=155) середнє±СВ абс. (%)	t	p
Вік, роки	58,3±10,9	62,5±9,5	-3,55	<0,001
CHA_2DS_2VASc	3,17±1,3	2,88±1,1	1,67	0,096
EHRAm	3,17±1,2	3,15±1,1	0,15	0,88
NYHA	2,19±0,6	2,14±0,6	0,51	0,61
Глобальний HQ	1,60±0,6	1,66±0,7	-0,49	0,63
Фізичний HQ	1,45±0,7	1,50±0,7	-0,39	0,70
Психологічний HQ	1,99±0,7	2,07±0,8	-0,59	0,56
Глобальний HADS	10,04±5,1	11,25±5,2	-1,25	0,21
HADS тривога	5,94±3,1	6,26±2,8	-0,58	0,56
HADS депресія	4,13±3,2	4,99±3,4	-1,39	0,17
ФВ ЛШ, %	53,3±11,0	51,6±11,4	1,33	0,18

Продовження табл. 6.7

Показники	Прихильні до АКТ (n=138) середнє±СВ абс. (%)	Неприхильні до АКТ (n=155) середнє±СВ абс. (%)	t	p
Жіноча стать	27 (19,57)	54 (34,84)		0,003
Діабет	12 (8,7)	27 (17,42)		0,028
Історія інсульту	12 (8,7)	16 (10,32)		0,64
Історія ІМ	11 (7,97)	19 (12,26)		0,22
Гіпертензія	105 (76,09)	140 (90,3)		0,001
Вперше виявлена ФП	97 (70,29)	105 (67,74)		0,64
Пароксизмальна ФП	14 (10,14)	20 (12,9)		0,3
Персистентна ФП	107 (77,54)	106 (68,39)		
Тривало персистентна ФП	5 (3,62)	10 (6,45)		
Постійна ФП	12 (8,7)	19 (12,26)		

Графік Каплана-Мейєра, зображений на рис. 6.18, демонструє, що в групі, прихильній до АКТ, інсульт трапився в 1 (1,56 %) випадку проти 27 (19,12 %) протягом спостереження (критерій Кокса 13,7; ВР 0,082 (95 % ДІ 0,012-0,58); p<0,001).

Слід додати, що неприхильність до рекомендацій з АКТ відповідно достовірно асоціювалася з ризиком подальшого інсульту (ВШ 12,32 (95 % ДІ 7,9-19,2); p<0,001) і даний фактор був його незалежним предиктором.

Стратегія контролю ритму, апстрим-терапія та зниження ризику II. На рис. 6.19 можна побачити структуру антиаритмічної терапії пацієнтів групи контролю ритму. Крім того, 18 (6,14 %) хворим була виконана радіочастотна абляція – ізоляція легеневих вен або абляція кавотрикуспідального істмусу. Як видно з отриманих даних, 43 (30,71 %) пацієнти досягали контролю ритму без будь-яких препаратів, а ще 21 (15 %) – лише прийомом β-блокаторів. Серед осіб, в яких надалі розвинувся інсульт, 10 (31,25 %) знаходилися в групі контролю

ритму, 22 (68,75 %) – контролю частоти.

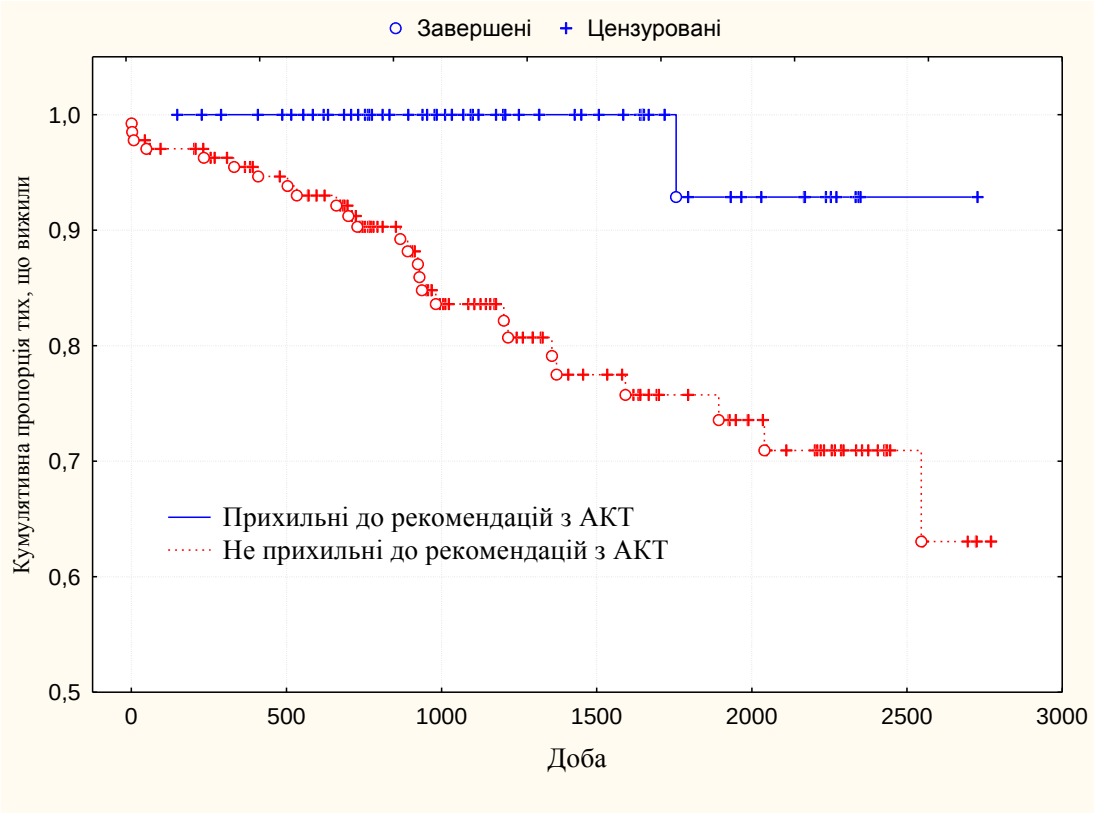

Рис. 6.18. Розвиток ішемічного інсульту в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь і $CHA_2DS_2VASc \geq 2$, прихильних до існуючих рекомендацій з антикоагулянтної терапії протягом спостереження.

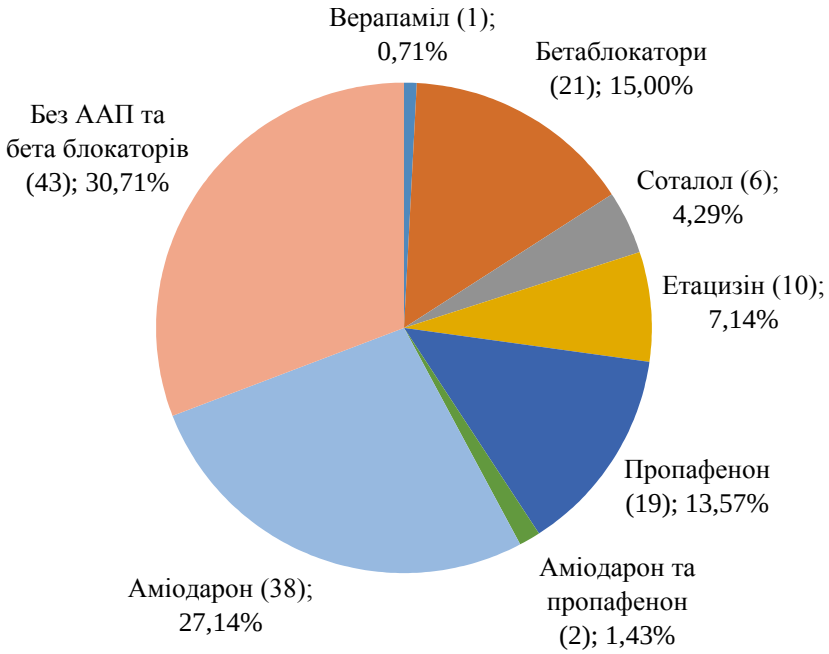

Рис. 6.19. Структура медикаментозної терапії, яку приймали хворі з групи контролю ритму впродовж спостереження.

Пацієнти з групи контролю ритму мали нижчу на рівні тенденції частоту розвитку ІІ, а саме 10 (7,3 %) проти 16 (12,8 %) у групі контролю частоти (критерій Кокса 1,78; ВР 0,57 (95 % ДІ 0,3-1,09); p=0,06) (рис. 6.20). Натомість ІІ реєструвався в 5 (4,13 %) хворих, в яких наприкінці спостереження виявився СР (n=121), проти 27 (15,7 %) осіб, в яких наприкінці вивчення була зареєстрована ФП-ТП (n=172) (ВР 0,26 (95 % ДІ 0,1-0,64); p=0,002).

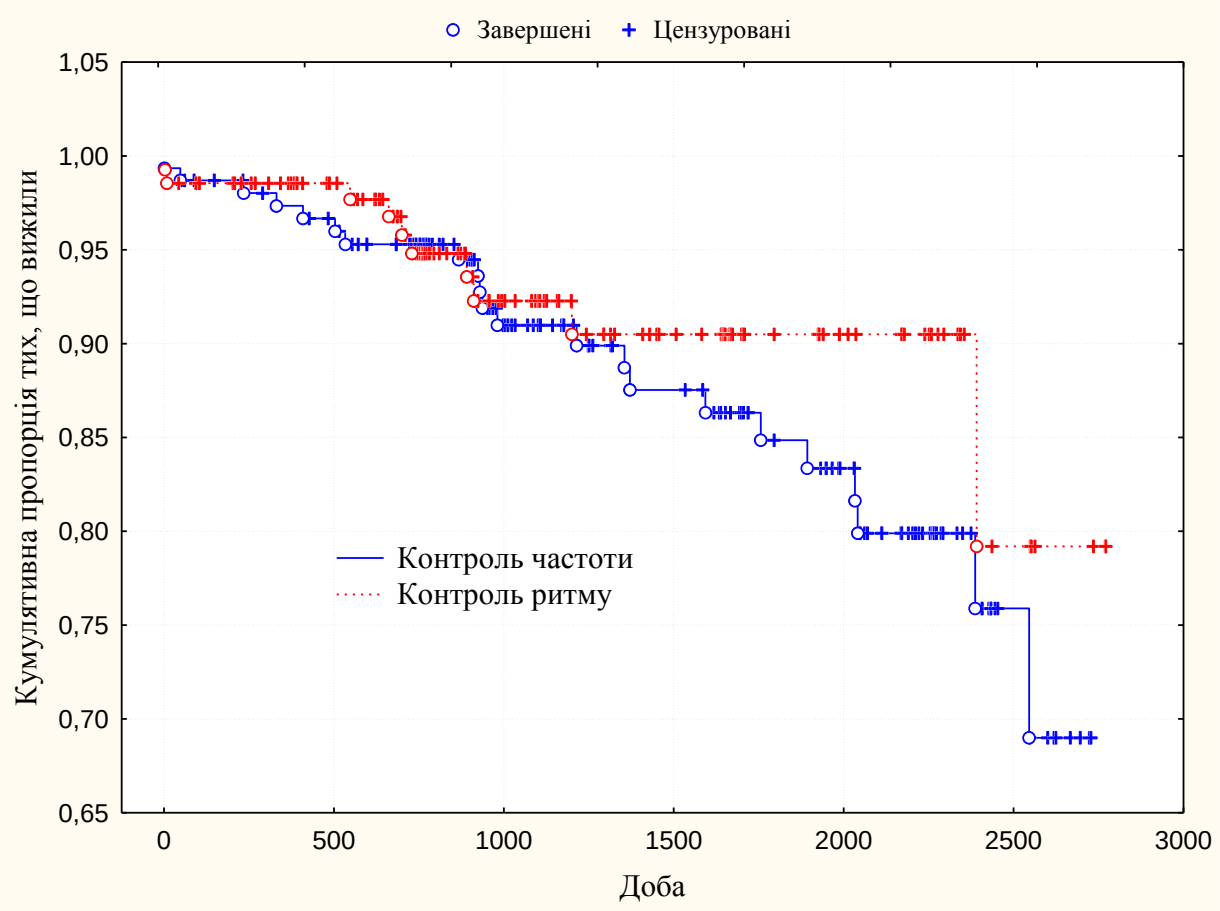

Рис. 6.20. Виникнення ішемічного інсульту протягом спостереження в пацієнтів з групи контролю ритму проти групи контролю частоти.

Серед хворих з інсультом лише 3 (9,38 %) застосовували статини. У групі пацієнтів, які вживали статини, протягом спостереження трапилися лише 3 (4,35 %) ІІ проти 29 (12,95 %) в осіб, які не застосовували даної групи препаратів (критерій Кокса 3,1; p=0,01). Проте, незважаючи на ВР 0,34, діапазон довірчого інтервалу був надзвичайно широким (0,1-1,04). Отже,

було отримано недостатньо свідчень для доказу того, що групи були статистично різними за результатами.

У групі інсульту 16 (50 %) пацієнтів приймали ІАПФ/БРА. Серед осіб, які вживали ІАПФ/БРА, інсульт виник у 16 (10,32 %) проти 16 (11,59 %) випадків (p=0,72).

Було розраховано, що 99 (40,24 %) хворих на АГ не приймали ІАПФ/БРА, 83 (33,74 %) – вживали ІАПФ, 64 (26,02 %) – БРА. У групі з інсультом 15 (48,39 %) пацієнтів не приймали ІАПФ/БРА, 11 (13,25 %) – вживали ІАПФ, лише 5 (16,13 %) – БРА, відповідно, інсульт виник у 15 (15,15 %) осіб з групи без ІАПФ/БРА, 11 (13,25 %) – з ІАПФ, 5 (7,81 %) – БРА (p=0,38). Отже, навіть на рівні уніваріантного аналізу застосування ІАПФ/БРА в пацієнтів з ФП-ТП та артеріальною гіпертензією не знижувало ризику подальшого розвитку інсульту.

У групі хворих, в яких розвинувся інсульт, діуретики приймали 8 (25 %) осіб, з іншого боку, інсульт розвинувся у 8 (7,92 %) пацієнтів, які їх вживали, проти 24 (12,5 %) з групи без прийому діуретиків (p=0,23). У групі інсульту жоден з хворих не вживав калійзберігаючих діуретиків, відповідно, жодний з пацієнтів у групі еплеренон/спіронолактон не отримав порушень мозкового кровообігу, проте за результатами аналізу Кокса зниження ризику було недостовірним (p=0,066).

Лише 4 (12,5 %) осіб з групи, в якій надалі виник інсульт, приймали АКК, 28 (87,5 %) – ні. Інсульт розвинувся в 4 (7,27 %) пацієнтів групи АКК проти 28 (11,76 %) без них, зниження ризику було недостовірним (p=0,3).

Далі був застосований багатофакторний регресійний аналіз пропорційних інтенсивностей Кокса з корекцією за віком, статтю, діабетом, інсультом та ІМ в анамнезі, класом серцевої недостатності NYHA. У межах даної моделі незалежними предикторами виявилися історія інсульту (ВР 3,93 (95 % ДІ 1,6-9,6)) і прихильність до АКТ (ВР 0,072 (95 % ДІ 0,016-0,3)) (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Модель багатофакторної регресії пропорційних інтенсивностей Кокса для виникнення ішемічного інсульту протягом спостереження. Змінні стратегія контролю ритму та прихильність до рекомендацій з антикоагулянтної терапії, кориговані за віком, статтю, діабетом, інсультом та інфарктом міокарда в анамнезі, класом серцевої недостатності New York Heart Association Functional Classification

Предиктори	β	Стандартна похибка	t	Експонентна β	Статистика Вальда	p
Вік, роки	0,01	0,023	0,56	1,01	0,32	0,57
Гіпертензія	1,38	1,047	1,32	3,99	1,75	0,19
Стать	-0,32	0,404	-0,80	0,72	0,65	0,42
Діабет	-0,33	0,571	-0,59	0,72	0,34	0,56
Історія інсульту	1,37	0,457	2,99	3,93	8,96	0,003
Історія ІМ	-1,21	0,788	-1,54	0,30	2,36	0,12
NYHA	0,01	0,327	0,02	1,01	0,00	0,98
Прихильність до АКТ	-2,63	0,74	-3,53	0,072	12,48	<0,001
Стратегія контролю ритму	-0,29	0,396	-0,74	0,75	0,54	0,46

У моделі багатофакторної логістичної регресії при корекції за віком, статтю, діабетом, ІМ в анамнезі незалежним предиктором інсульту була його історія (ВР 4,27 (95 % ДІ 1,35-13,5); p=0,01), а факторами, що знижували ризик інсульту, – прихильність до рекомендацій з АКТ (ВР 0,06 (95 % ДІ 0,013-0,27); p<0,001) і наявність СР наприкінці дослідження (ВР 0,22 (95 % ДІ 0,08-0,64); p=0,005) (табл. 6.9).

Предиктори розвитку ССС в пацієнтів з ФП-ТП. ССС протягом спостереження трапилася в 20 (6,83 %) осіб.

Таблиця 6.9

Модель логістичної мультиваріантної регресії оцінки ризику інсульту

Предиктори	ВШ (9 5% ДІ)	p
Вік, роки	0,99 (0,94-1,03)	0,97
Гіпертензія	5,12 (0,63-43,0)	0,13
Стать	0,88 (0,35-2,17)	0,78
Діабет	0,64 (0,19-2,15)	0,47
Історія інсульту	4,27 (1,35-13,5)	0,013
Історія ІМ	0,33 (0,07-1,64)	0,17
Прихильність до АКТ	0,06 (0,013-0,27)	<0,001
СР	0,22 (0,08-0,64)	0,005

Далі будуть проаналізовані клінічні, демографічні й ехокардіографічні показники, що були найбільш тісно пов’язані з цією жорсткою кінцевою точкою. У табл. 6.10 представлене порівняння основних демографічних і клінічних характеристик пацієнтів, у яких розвинулася ССС, з особами, які вижили. З отриманих даних можна побачити, що хворі групи ССС відрізнялися достовірно вищою сумою балів за шкалою CHA_2DS_2VASc, достовірно більшим рівнем глюкози, достовірно вищою масою міокарда ЛШ, кінцево-діастолічним об’ємом ЛШ, достовірно зниженою середньою систолічною швидкістю на медіальному та латеральному сегментах мітрального клапана за даними тканинного доплера (Sm). Також пацієнти групи ССС мали більш виражену дилатацію ЛП, достовірно нижчу СШВЛП та достовірно вищий рівень тиску наповнення ЛП, що проявлялося достовірно більшим показником E/Em. В іншому хворі були спів ставними за віком, анамнезом аритмії, рівнем САТ, класом серцевої недостатності NYHA, ступенем навантаження симптомами аритмії EHRAm, а

також за рівнями загального холестерину, КлКр та площею поверхні тіла. Пацієнти не відрізнялися за рівнем ЯЖ за результатами HeartQol і його доменів та за рівнем тривоги та депресії згідно зі шкалою HADS.

Таблиця 6.10

Порівняльні характеристики хворих, в яких протягом спостереження виникла серцево-судинна смерть, та пацієнтів, які вижили

Показники	ССС “-” (n=273) середнє±СВ	ССС “+” (n=20) середнє±СВ	t	p
Вік, роки	60,32±10,2	63,09±12,4	-1,15	0,25
CHA_2DS_2VASc	2,16±1,4	3,50±1,7	-4,07	<0,001
САТ, мм рт. ст.	126,35±11,0	130,26±16,7	-1,44	0,15
Історія аритмії	4,08±5,0	3,00±3,2	0,91	0,37
EHRAm	3,04±1,1	2,60±1,1	1,68	0,09
NYHA	1,97±0,7	2,25±0,6	-1,82	0,07
Глобальний HeartQol	1,79±0,7	1,69±0,7	0,46	0,64
Фізичний HeartQol	1,66±0,7	1,47±0,7	0,79	0,43
Психологічний HeartQol	2,10±0,7	2,23±0,7	-0,50	0,62
Загальний HADS	10,32±5,1	10,89±5,7	-0,32	0,75
HADS тривога	6,07±3,0	5,67±3,0	0,40	0,69
HADS депресія	4,31±3,2	5,22±3,5	-0,83	0,4
КДО ЛШ інд, мл/м^2	57,01±19,7	68,82±24,7	-2,54	0,012
ФВ ЛШ, %	52,76±11,2	47,65±10,1	1,98	0,049
Em лат, см/с	12,42±3,6	10,40±2,9	1,95	0,05
Sm ср, см/с	7,22±1,9	6,01±1,1	2,22	0,028
E/Em	8,84±3,8	12,00±4,74	-2,84	0,005
St, см/с	11,68±2,4	11,25±2,5	0,63	0,53

Продовження табл. 6.10

Показники	ССС “-” (n=273) середнє±СВ	ССС “+” (n=20) середнє±СВ	t	p
ЛП інд, мл/м^2	41,01±11,5	47,78±15,6	-2,48	0,014
ПП інд, мл/м^2	35,22±12,1	39,06±9,5	-1,39	0,16
МШП, см	1,41±0,3	1,41±0,2	-1,19	0,24
ЗС, см	1,21±0,1	1,28±0,2	-1,71	0,09
ІММ, г/м^2	106,76±27,9	128,3±30,9	-2,67	0,008
СШВЛП, см/с	35,48±16,2	26,62±12,4	2,34	0,02
Глюкоза, ммоль/л	5,64±1,7	7,33±2,5	-3,52	0,001
Загальний холестерол, ммоль/л	5,41±1,3	4,76±0,9	1,90	0,06
СТЛА, мм рт. ст.	35,84±12,6	44,06±14,5	-2,25	0,025
ІМТ, кг/м^2	30,26±5,3	31,04±9,9	-0,462	0,64
КлКр, мл/хв	88,61±29,0	71,52±32,7	1,96	0,05

Як можна побачити з табл. 6.11, пацієнти, в яких надалі трапилася ССС, не відрізнялися за статтю, історією інсульту, навантаженням симптомами аритмії або класом серцевої недостатності. Хворі групи ССС не різнилися від групи без неї за частотою вперше діагностованої ФП-ТП і розповсюдженістю постійної форми ФП-ТП. Натомість у групі ССС достовірно частіше були пацієнти похилого віку, мали розповсюдженість цукрового діабету, всі особи з ССС мали гіпертонічну хворобу, 95 % – $CHA_2DS_2VASc \geq 2$. У пацієнтів групи ССС достовірно частіше зустрічалися ФСК 3-4+, кінцево-діастолічна товщина МШП ≥1,7 см, рівень СТЛА ≥50 мм рт. ст. й атероми в аорті ≥5 мм. Тромби в ЛП та ЛШ також достовірно частіше спостерігалися саме у хворих групи ССС. Натомість ФВ ЛШ<40 % однаково часто зустрічалася в групах з і без ССС.

Таблиця 6.11

Частота виявлення окремих демографічних, клінічних та ехокардіографічних показників у пацієнтів з і без серцево-судинної смерті

Показники	ССС “+”		ССС “-”		p
	абс.	%	абс.	%	
Чоловіки	18	90	194	71,06	0,07
Жінки	2	10	79	28,94	
Вік <65 років	10	50	178	65,2	0,006
Вік 65-74 роки	5	25	79	28,94	
Вік ≥75 років	5	25	16	5,86	
Артеріальна гіпертензія, ні	0	0,0	47	17,22	0,042
Артеріальна гіпертензія, так	20	100	226	82,78	
Діабет, ні	14	70	240	87,91	0,02
Діабет, так	6	30	33	12,09	
Історія інсульту, ні	16	80	249	91,21	0,1
Історія інсульту, так	4	20,0	24	8,79	
Історія ІМ, ні	11	55,0	252	92,31	<0,001
Історія ІМ, так	9	45,0	21	7,69	
EHRAm I-IIb	14	70,0	162	59,34	0,34
EHRAm III-IV	6	30,0	111	40,66	
NYHA I-II	14	70,0	220	80,59	0,25
NYHA III-IV	6	30,0	53	19,41	
Вперше виявлена ФП, так	6	30,0	85	31,14	0,7
Вперше виявлена ФП, ні	14	70,0	188	68,86	
Постійна форма ФП	4	12,9	27	9,89	0,16
Інша форма ФП	16	80,0	246	90,11	
CHA_2DS_2VASc 0-1	1	5,0	92	33,7	0,008
CHA_2DS_2VASc≥2	19	95,0	181	66,3	

Продовження табл. 6.11

Показники	ССС “+”		ССС “-”		p
	абс.	%	абс.	%	
ФСК 0-2+	8	42,11	176	72,4	0,005
ФСК 3-4+	11	57,89	67	27,57	
СШВЛП≥24 см/с	11	57,89	185	75,82	0,08
СШВЛП<24 см/с	8	42,11	59	24,18	
Тромб у ВЛП, ні	14	73,68	220	90,53	0,02
Тромб у ВЛП, так	5	26,32	23	9,47	
Тромб у ЛШ, ні	17	85,0	264	96,7	0,01
Тромб у ЛШ, так	3	15,0	9	3,3	
Атероми аорти 0-4 мм	9	45,0	183	75,31	0,0033
Атероми аорти ≥5 мм	11	55,0	60	24,69	
МШП<1,7 см	16	80,0	247	88,38	0,13
МШП≥1,7 см	4	20,0	26	9,52	
ФВ ЛШ≥40 %	16	80,0	228	83,52	0,68
ФВ ЛШ<40 %	4	20,0	45	16,48	
ЛП інд<49 мл/м^2	14	70,0	225	82,42	0,17
ЛП інд≥49 мл/м^2	6	30,0	48	17,58	
СТЛА<50 мм рт. ст.	8	61,54	154	86,03	0,018
СТЛА≥50 мм рт. ст.	5	38,46	25	13,97	

Табл. 6.12 демонструє частоту виникнення ССС в окремих демографічних, клінічних та ехокардіографічних групах. Частота випадків ССС не відрізнялася в різних статевих групах, у пацієнтів з історією інсульту, вперше виявленою ФП-ТП порівняно з аритмією з тривалим анамнезом, а також у хворих з постійною формою ФП-ТП проти осіб з іншими формами аритмії. У пацієнтів з класами EHRAm III-IV ССС траплялася однаково часто порівняно з особами з EHRAm I-IIb, а у хворих з

класами серцевої недостатності NYHA III-IV однаково часто порівняно з пацієнтами з NYHA I-II. Проте випадки ССС достовірно частіше зустрічалися в групі ≥75 років, в осіб з АГ, CHA_2DS_2VASc≥2 і тих, які мали історію ІМ. Хворі з ФВ ЛШ<40 %, вираженою дилатацією ЛП, ЛПінд≥49 мл/м^2 мали однакову частоту випадків ССС порівняно з відповідними групами. У пацієнтів із СШВЛП<24 см/с частота випадків ССС не була вищою за осіб із СШВЛП≥24 см/с, натомість хворі з ФСК 3-4+ мали достовірно вищий показник порівняно з пацієнтами з ФСК 1-2+. Хворі з тромбом як у ВЛП, так і ЛШ мали достовірно вищу частоту випадків ССС, так само, як і пацієнти з атеромами в аорті ≥5 мм. Група осіб із СТЛА≥50 мм рт. ст. та товщиною МШП≥1,7 см також мали достовірно вищу частоту випадків ССС.

Таблиця 6.12

Частота серцево-судинної смерті в пацієнтів з окремих демографічних, клінічних та ехокардіографічних груп

Показники	ССС “+”		ССС “-”		p
	абс.	%	абс.	%	
Чоловіки	18	8,49	194	91,51	0,07
Жінки	2	2,47	79	97,53	
Вік<65 років	10	5,32	178	94,68	0,006
Вік 65-74 роки	5	5,95	79	94,05	
Вік≥75 років	5	23,81	16	76,19	
Артеріальна гіпертензія, ні	0	0,0	47	100	0,042
Артеріальна гіпертензія, так	20	8,13	226	91,87	
Діабет, ні	14	5,51	240	94,49	0,02
Діабет, так	6	15,38	33	84,62	
Історія інсульту, ні	16	6,04	249	93,96	0,1
Історія інсульту, так	4	14,29	24	85,71	

Продовження табл. 6.12

Показники	ССС “+”		ССС “-”		p
	абс.	%	абс.	%	
Історія ІМ, ні	11	4,18	252	95,82	<0,001
Історія ІМ, так	9	30,0	21	70,0	
EHRAm I-IIb	14	7,95	162	92,05	0,34
EHRAm III-IV	6	5,13	111	94,87	
NYHA I-II	14	5,98	220	94,02	0,25
NYHA III-IV	6	10,17	53	89,83	
Вперше виявлена ФП, так	6	6,59	85	93,41	0,7
Вперше виявлена ФП, ні	14	6,93	188	93,07	
Постійна форма ФП	4	12,9	27	87,1	0,16
Інша форма ФП	16	6,11	246	93,89	
CHA_2DS_2VASc 0-1	1	1,08	92	98,92	0,008
$CHA_2DS_2VASc \geq 2$	19	9,5	181	90,5	
ФСК 0-2+	8	4,35	176	96,65	0,005
ФСК 3-4+	11	14,1	67	85,9	
СШВЛП≥24 см/с	11	5,61	185	94,39	0,08
СШВЛП<24 см/с	8	11,94	59	88,06	
Тромб у ВЛП, ні	14	5,98	220	94,02	0,02
Тромб у ВЛП, так	5	17,86	23	82,14	
Тромб у ЛШ, ні	17	6,05	264	93,95	0,01
Тромб у ЛШ, так	3	25,0	9	75,0	
Атероми аорти 0-4 мм	9	4,69	183	95,31	0,0033
Атероми аорти ≥5 мм	11	15,49	60	84,51	
МШП<1,7 см	16	6,08	247	93,92	0,13
МШП≥1,7 см	4	13,33	26	86,67	
ФВ ЛШ≥40 %	16	6,56	228	93,44	0,68
ФВ ЛШ<40 %	4	8,16	45	91,84	

Продовження табл. 6.12

Показники	ССС “+”		ССС “-”		p
	абс.	%	абс.	%	
ЛП інд<49 мл/м^2	14	5,86	225	94,14	0,17
ЛП інд≥49 мл/м^2	6	11,11	48	88,89	
СТЛА<50 мм рт. ст.	8	4,94	154	95,06	0,018
СТЛА≥50 мм рт. ст	5	16,67	25	83,33	

У межах моделі багатофакторного регресійного аналізу пропорційних інтенсивностей Кокса (табл. 6.13) єдиним фактором, що незалежно від віку, статі, історії інсульту й ІМ, ФСК 3-4+, атером в аорті впливав на виникнення ССС у хворих на ФП-ТП, була сума балів за шкалою CHA_2DS_2VASc (ВР 2,12 (95 % ДІ 1,27-3,54); p=0,004).

Таблиця 6.13

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

Предиктори	β	Стандартна похибка	t	Експонентна β	Статистика Вальда	p
Вік, роки	-0,03	0,03	-1,02	0,97	1,04	0,31
Стать	-1,46	0,84	-1,74	0,23	3,03	0,08
Діабет	-0,18	0,60	-0,29	0,84	0,09	0,77
Історія інсульту	-0,87	0,77	-1,13	0,42	1,28	0,26
Історія ІМ	0,52	0,58	0,89	1,68	0,79	0,37
ФСК 3-4+	0,73	0,50	1,46	2,07	2,14	0,14
Атероми аорти ≥5 мм	0,68	0,61	1,11	1,98	1,24	0,27
CHA_2DS_2VASc	0,75	0,26	2,86	2,12	8,20	0,004

Зниження ризику ССС в пацієнтів протягом спостереження. 138 (47,1 %) хворих були прихильними до рекомендацій з АКТ, 155 (52,9 %) – ні. У групі пацієнтів, у якій виникла ССС, 16 (80 %) були неприхильними до них, 4 (20 %) – прихильними. Слід уточнити, що частині хворих рекомендувався прийом АКТ незалежно навіть при $CHA_2DS_2VASc<2$, що було пов'язано з ознаками тромбоутворення в порожнинах серця, ішемічною хворобою серця. У групі пацієнтів, які були прихильними до АКТ, ССС виникла в 4 (2,9 %) випадках проти 16 (10,32 %) (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, 125 (47,17 %) – контролю частоти. Базові характеристики обох груп представлені в табл. 6.14. З отриманих даних видно, що пацієнти цих груп були співставними за базовими клініко-інструментальними характеристиками.

Таблиця 6.14

Базові характеристики хворих груп контролю частоти та контролю ритму

Характеристики	Контроль частоти (n=125) середнє±СВ абс. (%)	Контроль ритму (n=140) середнє±СВ абс. (%)	p
Вік, роки	60,3±8,9	59,71±10,7	0,6
NYHA	2,05±0,7	1,87±0,6	0,029
EHRAm	2,97±1,1	3,18±1,1	0,12
CHA_2DS_2VASc	2,16±1,4	2,12±1,3	0,85
Жіноча стать, так	31 (24,8)	42 (30)	0,34
Діабет, так	18 (14,4)	18 (12,86)	0,7
Післяінфарктний кардіосклероз, так	14 (11,2)	9 (6,43)	0,17

Продовження табл. 6.14

Характеристики	Контроль частоти (n=125) середнє±СВ абс. (%)	Контроль ритму (n=140) середнє±СВ абс. (%)	p
Гіпертензія, так	98 (78,4)	122 (87,14)	0,06
Історія інсульту, так	10 (8,0)	12 (8,57)	0,86
Вперше діагностована ФП-ТП	46 (36,8)	44 (31,43)	0,36
Пароксизмальна форма	12 (9,6)	22 (15,71)	0,28
Персистентна форма	103 (82,4)	110 (78,57)	
Тривало персистентна форма	10 (8,0)	8 (5,71)	
ФВ ЛШ<40 %	21 (16,8)	22 (15,71)	0,81

У групі ССС 15 (93,75 %) пацієнтів знаходилися в групі контролю частоти, 1 (6,25 %) – контролю ритму. При спостереженні лише в 1 (0,71 %) хворого з групи контролю ритму виникла ССС, натомість вона спостерігалася в 15 (12,00 %) осіб з групи контролю частоти. Отже, стратегія контролю ритму мала значні переваги над контролем частоти щодо зниження ССС протягом спостереження (критерій Кокса 17,4; ВР 0,06 (95 % ДІ 0,01-0,36); p<0,001) (рис. 6.21). Також серед пацієнтів, у яких наприкінці вивчення був зафіксований СР, ССС трапилася в 1 (0,83 %) випадку проти 19 (11,05 %) осіб з ФП-ТП (ВР 0,07 (95 % ДІ 0,01-0,53); p<0,001).

Як було показано вище, 155 (52,9 %) хворих рутинно приймали ІАПФ/БРА. У групі пацієнтів, в яких розвинулася ССС, 13 (65 %) вживали ІАПФ/БРА, 7 (35 %) – ні. У групі хворих, які приймали ІАПФ/БРА, спостерігалося 7 (4,52 %) випадків ССС проти 13 (9,42 %) без ІАПФ/БРА (p=0,096). Проте при більш детальному аналізі виявилося, що серед пацієнтів, які вживали БРА (66), ССС виникла в 1 (1,52 %), ІАПФ (89) – 6 (6,74 %), а в тих, які не приймали цих препаратів (138) – 13 (9,42 %). Отже, загалом не було достовірної різниці в зниженні ризику ССС при вживанні

ІАПФ, проте була отримана достовірна різниця між БРА й ІАПФ (p=0,036), БРА та відсутністю блокаторів ренінангіотензинової системи (p=0,005). ВР для БРА проти ІАПФ/нічого дорівнював 0,19, проте верхній ДІ був вище 1 (95 % ДІ 0,026-1,31).

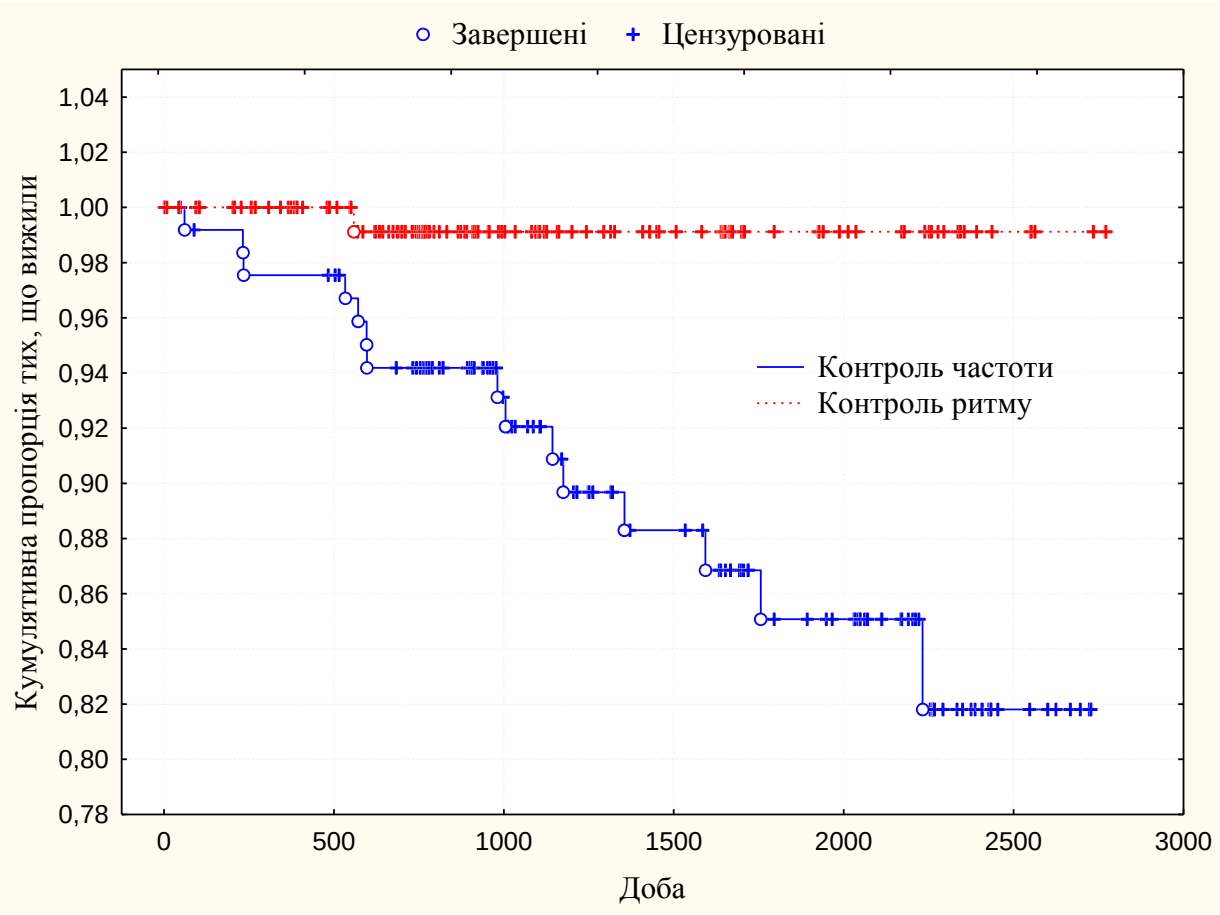

Рис. 6.21. Графік Каплана-Мейєра виникнення серцево-судинної смерті в пацієнтів груп контролю ритму проти контролю частоти протягом спостереження.

Застосування антагоністів кальцію не асоціювалося зі зниженням ССС. Адже ССС виникла в 1 (1,82 %) з 55 пацієнтів, які приймали АКК, проти 19 (7,98 %) осіб, які їх не вживали (ВР 0,22 (95 % ДІ 0,032-1,58); p=0,1).

Застосування статинів протягом спостереження також не асоціювалося зі зниженням ССС. У групі пацієнтів, які приймали статини (69), ССС трапилася в 3 (4,35 %) випадках проти 17 (7,59 %) у групі (224), яка не вживала статини (p=0,3).

Загалом при опитуванні 279 хворих виявилося, що 216 (77,42 %) з них протягом року приймали препарати, призначені лікарем, ≥75 % часу, 63 (22,58 %) – ≤50 % або не вживали взагалі (рис. 6.22). У групі пацієнтів, які впродовж року приймали препарати, призначені лікарем, ≥75 % часу II виник у 23 (10,65 %) випадках проти 5 (7,94 %) (p=0,5), а ССС – у 8 (3,7 %) проти 4 (6,35 %) (p=0,36). Цьому є кілька пояснень, основним з яких є реальна клінічна практика. По-перше, пацієнти групи прихильності до терапії, призначеної лікарем, рідше приймали антикоагулянтні препарати, лише 100 (46,3 %) були прихильними до АКТ, по-друге, в більшості хворих не було досягнуто цільових рівнів артеріального тиску, частоти серцевих скорочень і багатьох інших факторів, що впливають на прогноз.

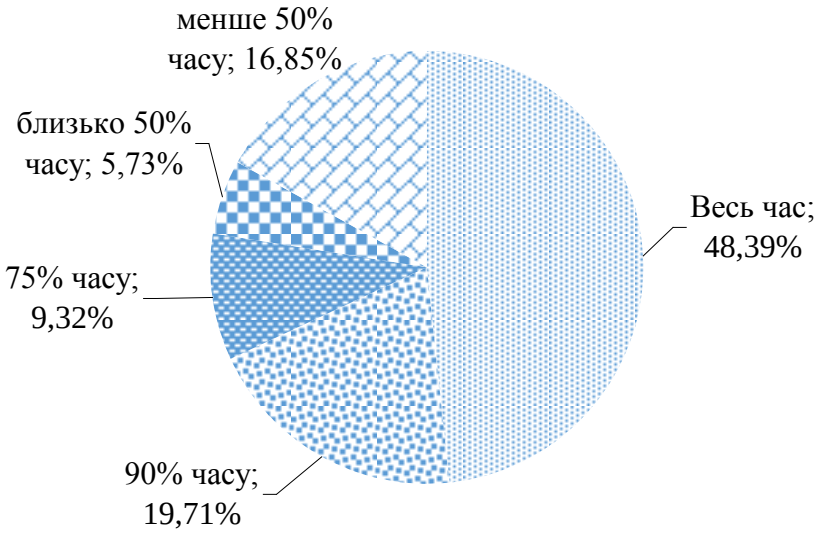

Рис. 6.22. Структура відповідей на запитання щодо прихильності до фармакологічної терапії, призначеної лікарем: протягом останнього року як часто Ви приймали медикаменти, призначені лікарем?

Далі для визначення ролі прихильності до АКТ та стратегії контролю ритму в зниженні ССС була побудована модель багатофакторної регресії пропорційних інтенсивностей Кокса (табл. 6.15) з корекцією за віком, статтю, діабетом, інсультом та ІМ в анамнезі, ФВ ЛШ, класом серцевої недостатності NYHA. У межах даної моделі незалежними предикторами виявилися історія

ІМ (ВР 6,6 (95 % ДІ 1,7-25,4)), інсульту (ВР 11,45 (95 % ДІ 2,44-53,7)), прихильність до АКТ (ВР 0,07 (95 % ДІ 0,014-0,34)) та стратегія контролю ритму (ВР 0,06 (95 % ДІ 0,01-0,48)).

Таблиця 6.15

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

Предиктори	β	Стандартна похибка	t	Експонентна β	Статистика Вальда	p
Вік, роки	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
Діабет	0,40	0,61	0,66	1,49	0,43	0,51
Історія інсульту	2,44	0,77	3,15	11,45	9,90	0,002
Історія ІМ	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
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

З вищесказаного зрозуміло, що основними компонентами ККТ, що виникла в 56 (19,11 %) випадках, були ІІ та ССС.

Найбільш вагомим предиктором ІІ була ФЕМП, а CHA_2DS_2VASc була достовірно пов’язана як з ІІ, так і ССС протягом спостереження. Для визначення того, чи насправді ФЕМП і CHA_2DS_2VASc здатні збільшувати ризик ККТ, був застосований багатофакторний регресійний аналіз пропорційних інтенсивностей Кокса (табл. 6.16) з корекцією за віком, статтю, діабетом, інсультом та ІМ в анамнезі, ФВ ЛШ, класом серцевої недостатності NYHA. У межах даної моделі незалежними предикторами ККТ виявилися жіноча стать (ВР 0,43 (95 % ДІ 0,21-0,88)), ФЕМП (ВР 1,75 (95 % ДІ 1,32-2,31)) і CHA_2DS_2VASc (ВР 1,66 (95 % ДІ 1,23-2,24)).

Таблиця 6.16

Модель багатофакторної регресії пропорційних інтенсивностей Кокса для виникнення комбінованої кінцевої точки протягом спостереження

Предиктори	β	Стандартна похибка	t	Експонентна β	Статистика Вальда	p
Вік, роки	-0,01	0,02	-0,46	0,99	0,2	0,65
Стать	-0,84	0,37	-2,26	0,43	5,1	0,02
Діабет	-0,39	0,43	-0,91	0,68	0,8	0,36
Історія інсульту	0,00	0,45	0,01	1,00	0,0	0,99
Історія ІМ	-0,14	0,40	-0,36	0,87	0,1	0,72
ФВ ЛШ, %	0,01	0,01	0,55	1,01	0,3	0,58
NYHA	0,11	0,24	0,44	1,11	0,2	0,66
ФЕМП	0,56	0,15	3,76	1,75	14,1	<0,001
CHA_2DS_2VASc	0,51	0,16	3,27	1,66	10,7	0,001

Найбільш вагомими показниками, що впливали на зниження ризику як ІІ, так і ССС в пацієнтів з ФП-ТП, були прихильність до рекомендацій з АКТ та стратегія контролю ритму. Для визначення того, чи насправді прихильність до АКТ та стратегія контролю ритму здатні знижувати ризик ККТ, був застосований багатофакторний регресійний аналіз пропорційних інтенсивностей Кокса (табл. 6.17) з корекцією за віком, статтю, діабетом, інсультом та ІМ в анамнезі, класом серцевої недостатності NYHA. У межах даної моделі незалежними предикторами виявилися історія інсульту (ВР 2,66 (95 % ДІ 1,26-5,6)), прихильність до рекомендацій з АКТ (ВР 0,17 (95 % ДІ 0,075-0,38)) і стратегія контролю ритму (ВР 0,42 (95 % ДІ 0,22-0,82)).

Слід зазначити, що серед пацієнтів, у яких наприкінці спостереження був зафіксований СР, ККТ трапилася в 7 (5,79 %) випадках проти 48 (27,91 %) в осіб з ФП-ТП (ВР 0,2 (95 % ДІ 0,1-0,44); p<0,001).

Таблиця 6.17

Модель багатофакторної регресії пропорційних інтенсивностей Кокса для виникнення комбінованої кінцевої точки протягом спостереження. Змінні стратегія контролю ритму та прихильність до рекомендацій з антикоагулянтної терапії, кориговані за віком, статтю, діабетом, інсультом та інфарктом міокарда в анамнезі, класом серцевої недостатності New York Heart Association Functional Classification

Предиктори	β	Стандартна похибка	t	Експонентна β	Статистика Вальда	p
Вік, роки	0,02	0,02	1,04	1,02	1,08	0,30
Гіпертензія	0,37	0,55	0,67	1,45	0,45	0,50
Стать	-0,51	0,34	-1,50	0,60	2,24	0,13
Діабет	-0,38	0,43	-0,89	0,68	0,79	0,38
Історія інсульту	0,98	0,38	2,57	2,66	6,58	0,01
Історія ІМ	0,18	0,40	0,46	1,20	0,21	0,65
NYHA	0,02	0,25	0,08	1,02	0,01	0,93
Прихильність до АКТ	-1,80	0,42	-4,27	0,17	18,23	<0,001
Контроль ритму	-0,88	0,35	-2,53	0,42	6,42	0,011

Висновки до розділу 6

Високосимптомна аритмія з EHRAm III-IV, товщина МШП ≥1,7 см, помірний-виражений ступінь ФСК 3-4+, індекс об’єму ЛП ≥49 мл/м^2 були незалежними від CHA_2DS_2VASc предикторами ІІ в пацієнтів з ФП-ТП.

Шкала ФЕМП (ФСК 3-4+ – 1 бал, EHRAm III-IV – 1 бал, товщина МШП ≥1,7 см – 1 бал, ЛП інд≥49 мл/м^2 – 1 бал) була незалежним від CHA_2DS_2VASc, віку, статі, діабету, історії інсульту, ІМ, NYHA предиктором подальшого ІІ протягом спостереження.

У пацієнтів з ФП-ТП неклапанного походження CHA_2DS_2VASc (ВР

2,12 (95 % ДІ 1,27-3,54)) була незалежним від віку, статі, історії інсульту й ІМ, ФСК 3-4+, атером в аорті предиктором ССС.

Сума балів за шкалою CHA_2DS_2VASc (ВР 1,66 (95 % ДІ 1,23-2,24)) та ФЕМП (ВР 1,75 (95 % ДІ 1,32-2,31)) були незалежними від віку, статі, діабету, історії інсульту й ІМ, ФВ ЛШ та класу серцевої недостатності NYHA предикторами ККТ.

Прихильність до сучасних рекомендацій з АКТ, а не стратегія контролю ритму, призводила до достовірного зниження частоти випадків ІІ (ВР 0,072 (95 % ДІ 0,016-0,3)) незалежно від віку, статі, діабету, історії інсульту й ІМ, класу серцевої недостатності NYHA. Отже, контроль СР не має застосовуватися в якості заміни АКТ для зниження ризику ІІ в пацієнтів з ФП-ТП.

Прихильність до сучасних рекомендацій з АКТ (ВР 0,27 (95 % ДІ 0,08-0,88)) і стратегія контролю ритму (ВР 0,09 (95 % ДІ 0,01-0,69)) незалежно від віку, статі, діабету, історії інсульту й ІМ, ФВ ЛШ та класу серцевої недостатності NYHA призводили до достовірного зниження ССС у хворих на ФП-ТП неклапанного походження.

Прихильність до сучасних рекомендацій з АКТ (ВР 0,07 (95 % ДІ 0,014-0,34); p=0,001) і стратегія контролю ритму (ВР 0,06 (95 % ДІ 0,01-0,48); p=0,008) незалежно від віку, статі, діабету, історії інсульту (ВР 11,45 (95 % ДІ 2,44-53,7); p=0,002), ІМ (ВР 6,6 (95 % ДІ 1,7-25,4); p=0,006) і класу серцевої недостатності NYHA призводили до достовірного зменшення ССС у пацієнтів з ФП-ТП.

СР є важливим фактором, що впливає на виживання, або маркером інших факторів, що асоціюються з виживанням, проте не були враховані. Більш ефективні методи контролю СР можуть мати значні переваги в пацієнтів з ФП-ТП.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступній публікації:

1. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС. Контроль синусового ритму, прихильність до рекомендацій з антикоагулянтної терапії та ризик серцево-судинної смерті в пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження. Укр. кардіол. журн. 2018;(2):32-40.

2. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС. Предиктори виникнення серцево-судинних подій у пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження. Укр. кардіол. журн. 2016;(6):64-75.

3. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС. Фактори, що впливають на ризик розвитку ішемічного інсульту в пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження. Укр. кардіол. журн. 2018;(1):45-53.

РОЗДІЛ 7
ПОВ'ЯЗАНА ЗІ ЗДОРОВ'ЯМ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ В ПАЦІЄНТІВ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ-ТРІПОТІННЯМ ПЕРЕДСЕРДЬ

Метою даної частини була валідація опитувальників Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life, Atrial Fibrillation QualiTy-of-Life і HeartQol у межах проспективного зрізового обсерваційного дослідження за участю 328 пацієнтів з ФП-ТП неклапанного походження. Середній вік групи складав (61,7±9,96) років, хворих віком ≥75 років було 29 (8,84 %), жінок – 126 (38,4 %). ФП спостерігалася в 260 (79,27 %), ФП-ТП – 38 (11,59 %), ізольоване ТП – 30 (9,15 %). У 41 (12,5 %) випадку була пароксизмальна форма, 196 (59,8 %) – персистентна, 25 (7,6 %) – тривало персистентна, 66 (20,1 %) – постійна. Вперше діагностована аритмія реєструвалася в 64 (19,5 %) осіб. Клас NYHA I спостерігався в 77 (23,5 %) пацієнтів, II – 178 (54,3 %), III – 65 (19,8 %), IV – 8 (2,4 %). Клас EHRA I мали 31 (9,5 %), IIa – 110 (33,5 %), IIb – 99 (30,2 %), III – 72 (21,9 %), IV – 16 (4,9 %) хворих. Середній CHA_2DS_2VASc дорівнював (2,3±1,3), пацієнтів із CHA_2DS_2VASc≥ 2 було 104 (37,9 %), глобальний HADS становив (11,3±5,4), середній бал за HADS тривога – (6,2±3,0), хворих з HADS тривога ≥7 було 147 (44,82 %), середній бал за HADS депресія мав значення (5,2±3,5), осіб з HADS депресія ≥7 було 109 (33,23 %), середня ФВ ЛШ дорівнювала (53,3±11,6) %, ФВ ЛШ<40 % спостерігалася в 57 (17,54 %) пацієнтів. [26-28,29,34,43,44]

7.1. Валідація опитувальника Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life у пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження

Метою даної частини дослідження було продемонструвати надійність, валідність і силу відгуку російськомовної версії опитувальника Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-life (AFEQT) для можливості використання в популяції пацієнтів з ФП-ТП.

Коефіцієнт надійності α Кронбаха складав >0,85 для загального AFEQT та 4 доменів: симптоми (0,86), повсякденна активність (0,94), занепокоєння лікуванням (0,86), задоволення лікуванням (0,89), що підтверджує внутрішню надійність AFEQT.

Структура валідності.

Конструктна валідність.

Загалом, як можна побачити з табл. 7.1, AFEQT і його домени мали добру конструктну валідність.

Таблиця 7.1

Конструктна валідність Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-life і його доменів

Конкурентні показники	Кореляційний коефіцієнт AFEQT			
	загальний AFEQT	домен симптоми	домен повсякденна активність	домен занепокоєння лікуванням
SF-12				
Фізичний компонент	0,63	0,46	0,69	0,38
Ментальний компонент	0,55	0,39	0,50	0,48
Біль у тілі	0,59	0,52	0,56	0,42
Загальний стан здоров’я	0,44	0,32	0,45	0,32
Ментальне здоров’я	0,51	0,36	0,43	0,49
Фізичне функціонування	0,57	0,36	0,66	0,34
Рольове емоційне функціонування	0,50	0,39	0,52	0,33
Рольове фізичне функціонування	0,57	0,40	0,60	0,38
Соціальне функціонування	0,57	0,38	0,55	0,46

Продовження табл. 7.1

Конкурентні показники	Кореляційний коефіцієнт AFEQT			
	загальний AFEQT	домен симптоми	домен повсякденна активність	домен занепокоєння лікуванням
Життєва активність	0,52	0,34	0,55	0,36
EuroQoL (EQ-5D-3L)	0,47	0,37	0,43	0,38
HeartQol глобальний	0,70	0,48	0,7	0,54
HeartQol фізичний	0,68	0,46	0,72	0,47
HeartQol психологічний	0,53	0,38	0,42	0,53
EHRA клас	-0,69	-0,74	-0,58	-0,5
NYHA клас	-0,5	-0,29	-0,57	-0,31
HADS глобальний	-0,40	-0,35	-0,29	-0,41
HADS тривога	-0,41	-0,4	-0,23	-0,48
HADS депресія	-0,29	-0,22	-0,28	-0,22

Примітка. Всі значення p статистично достовірні, $p<0,0001$.

За результатами дослідження були отримані сильні кореляції між глобальним показником AFEQT і наступними інструментами або їхніми доменами. Найтісніший взаємозв’язок ($r\geq0,5$) спостерігався зі шкалою симптомів EHRA, глобальним показником HeartQol і його фізичним і психологічним компонентами, а також з класом серцевої недостатності NYHA. Сильні зв’язки були отримані з фізичним і ментальним компонентами SF-12, а також зі всіма його доменами, за винятком домену загальне здоров’я. Також менш тісні зв’язки спостерігалися з загальним HADS, особливо з його доменом депресія.

Домен AFEQT симптоми мав найбільш тісні кореляційні зв’язки тільки з класом EHRA та доменом біль у тілі SF-12. Слабші взаємозв’язки були отримані з показниками інших опитувальників.

Домен AFEQT повсякденна активність мав найбільш сильні зв'язки з глобальним HeartQol і його фізичним компонентом, фізичним і ментальним компонентами SF-12, його доменами фізичне функціонування, біль у тілі, життєва активність, соціальне функціонування, рольове фізичне функціонування. Також сильними виявилися асоціації даного домену AFEQT зі шкалою симптомів EHRA та класом серцевої недостатності NYHA. І, навпаки, був виявлений слабший зв'язок даного домену AFEQT із загальним HADS і його компонентами, доменами SF-12 ментальне здоров'я та загальний стан здоров'я, психологічним компонентом HeartQol.

Домен занепокоєння лікуванням мав найбільш сильні кореляції з психологічним доменом HeartQol, шкалою симптомів EHRA та доменом HADS тривога, доменом SF-12 ментальне здоров'я. І, навпаки, він мав слабші зв'язки з доменами, що відповідають за фізичне функціонування, обох опитувальників. Домен задоволення лікуванням на даний момент не має стандартного критерію для порівняння.

Дискримінативна валідність.

За кількістю пунктів глобального AFEQT, що пацієнти набирали під час заповнення опитувальника, можна було добре дискримінувати осіб з різними ступенями навантаження симптомами. Значення глобального AFEQT у хворих з різними класами EHRA достовірно відрізнялися (для всіх показників $p<0,05$) (рис. 7.1).

Сума балів домену симптоми AFEQT також продемонструвала добру дискримінативну валідність, що видно з рис. 7.2. Пацієнти з різними класами EHRA відрізнялися за показниками даного домену з високим ступенем достовірності ($p<0,001$), за винятком дискримінації між EHRA III та IV, де середня сума балів відповідно дорівнювала (37,03±18,5) проти (34,4±19,9) ($p=0,6$). Отже, хворі з EHRA III-IV мали приблизно однаковий ступінь вираженості симптомів, який був на 20 пунктів нижчий порівняно з пацієнтами з EHRA IIb.

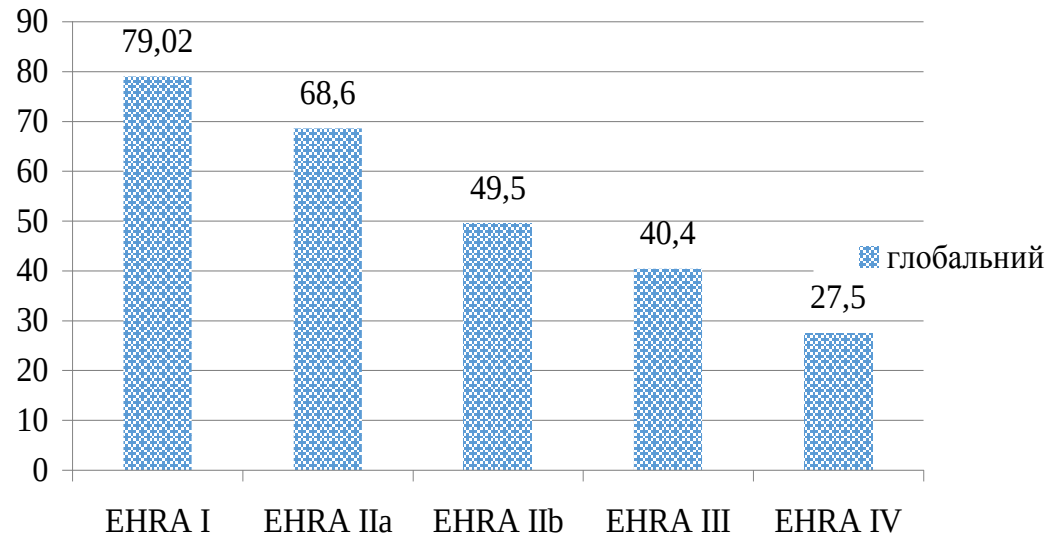

Рис. 7.1. Дискримінативна валідність глобального Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-life залежно від класу EHRA.

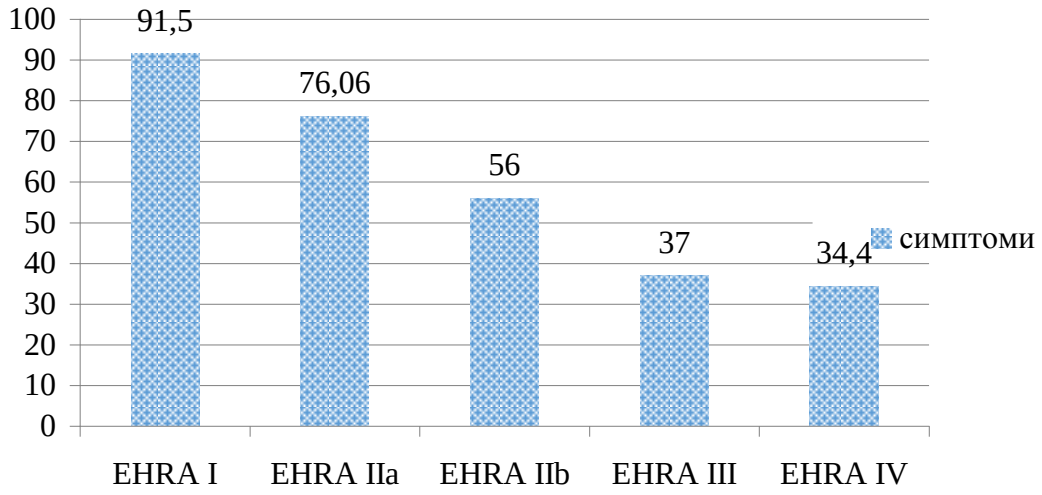

Рис. 7.2. Дискримінативна валідність домену Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-life симптоми залежно від класу EHRA.

Сума балів домену повсякденна активність AFEQT продемонструвала добру дискримінативну валідність, що видно з рис. 7.3. Пацієнти з різними класами EHRA достовірно відрізнялися за показниками даного домену ($p<0,01$ для всіх). Отже, хворі з вищим ступенем навантаження симптомами мали прогресуюче обмеження повсякденної фізичної активності з найменшою сумою балів у пацієнтів з EHRA IV.

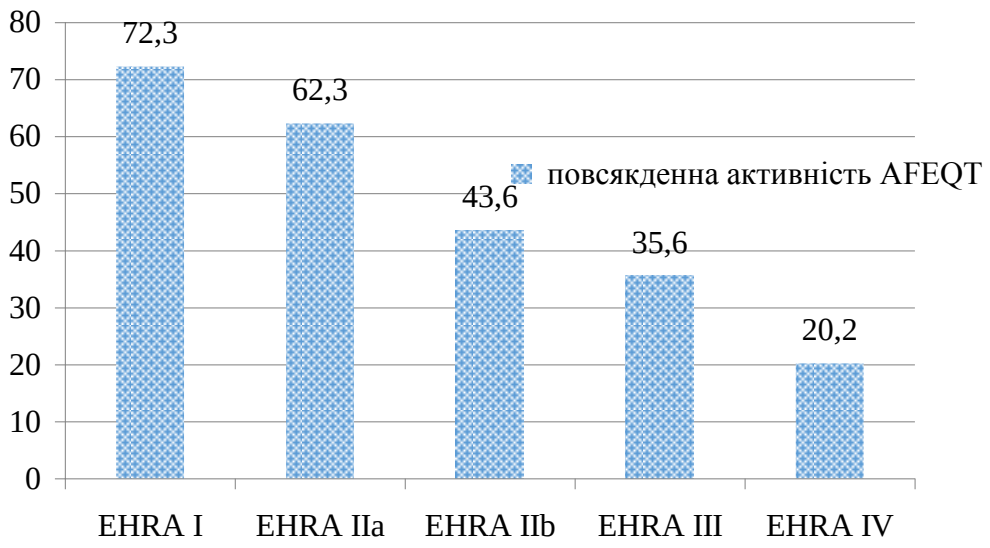

Рис. 7.3. Дискримінативна валідність домену Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-life повсякденна активність залежно від класу EHRA.

Сума балів домену AFEQT занепокоєння лікуванням також продемонструвала добру дискримінативну валідність, що видно з рис. 7.4. Пацієнти з класами EHRA I, IIa та IIb достовірно відрізнялися між собою за сумою балів даного домену ($p<0,05$ для всіх). Хворі з класами EHRA IIb та III не різнилися між собою за результатами даного домену ((58,9±23,8) проти (48,9±21,6) відповідно; $p=0,26$). Проте пацієнти з класами EHRA III та IV достовірно відрізнялися за сумою балів ($p=0,0018$).

Отже, хоча кожен з доменів мав добру дискримінативну валідність щодо ступеня навантаження згідно з симптомами EHRA, проте глобальний AFEQT мав найбільш збалансовану дискримінативну валідність. Крім того, отримані дані свідчать про те, що найбільш виражені зміни в ПЗЯЖ спостерігаються саме в домені повсякденна активність з найнижчим показником (20,2±19,8) для пацієнтів з EHRA IV проти (72,3±23,8) для осіб з EHRA I.

Також глобальний AFEQT і його домени добре дискримінували хворих з різними функціональними класами NYHA.

На рис. 7.5 можна побачити, що кожний наступний функціональний

клас NYHA достовірно відрізнявся від попереднього за глобальним показником AFEQT (p<0,05).

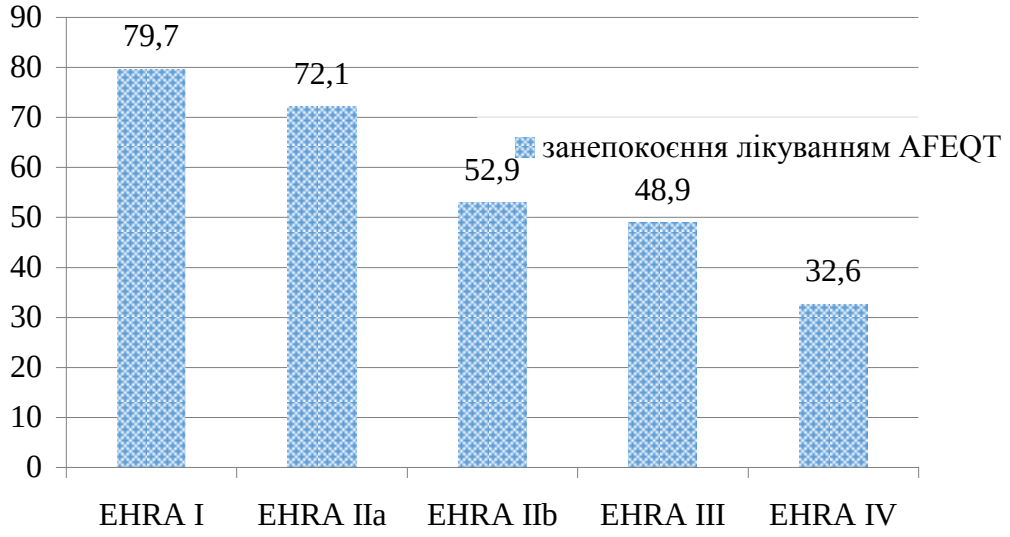

Рис. 7.4. Дискримінативна валідність домену Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-life занепокоєння лікуванням залежно від класу EHRA.

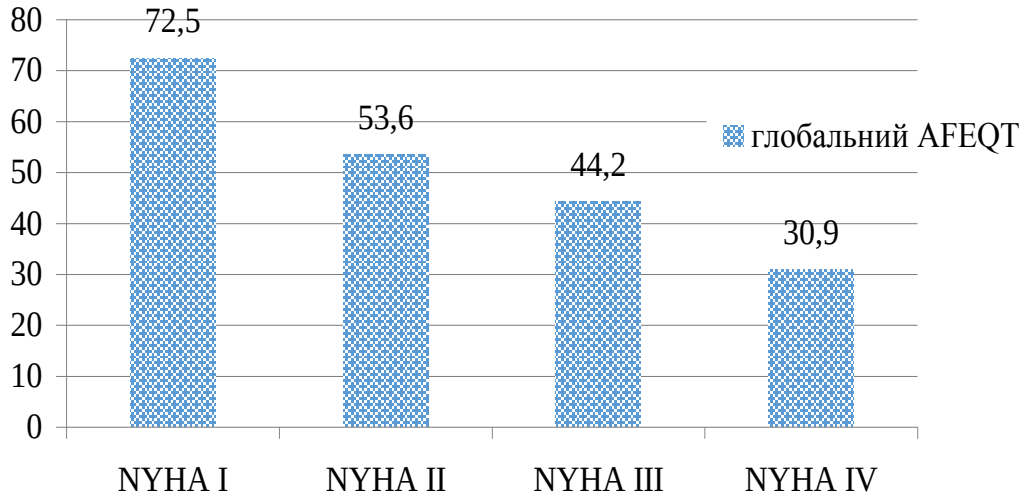

Рис. 7.5. Дискримінативна валідність глобального Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-life залежно від класу New York Heart Association Functional Classification.

Сума балів домену симптоми AFEQT не продемонструвала достатньої дискримінативної валідності, що видно з рис. 7.6. Пацієнти з різними класами NYHA достовірно відрізнялися лише на рівні дискримінації між

класами NYHA I та II ((74,8±21,6) проти (57,6±23,0); p<0,001), проте достовірно не різнилися у хворих більшими класами NYHA.

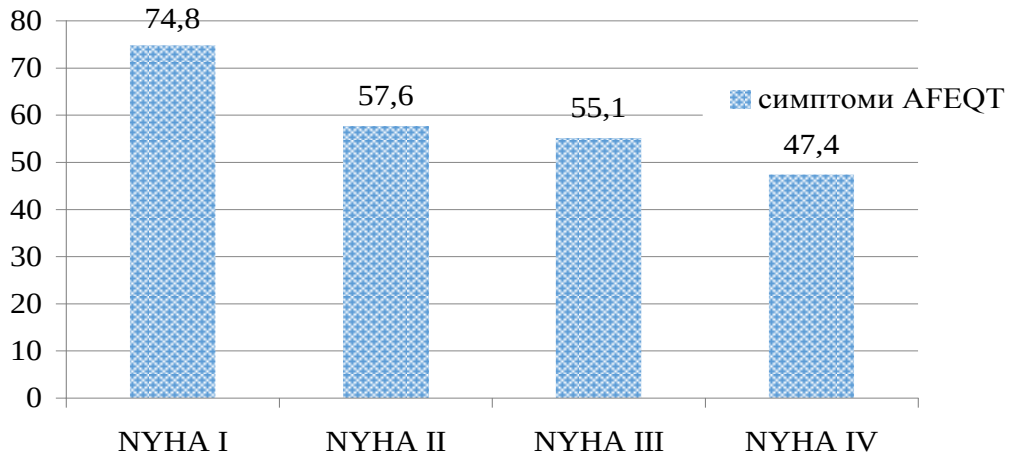

Рис. 7.6. Дискримінативна валідність домену Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-life симптоми залежно від класу New York Heart Association Functional Classification.

Сума балів домену повсякденна активність AFEQT продемонструвала добру дискримінативну валідність з можливістю достовірно дискримінувати пацієнтів між класами NYHA I і II (p<0,001), IV. Для хворих з NYHA III та IV різниця виявилась недостовірною (p=0,25), NYHA II та IV – достовірною (p=0,005), що видно з рис. 7.7.

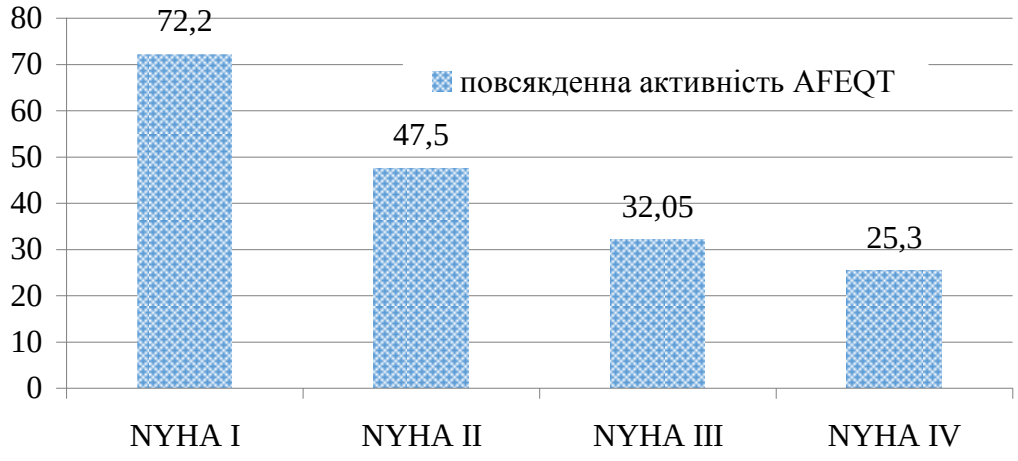

Рис. 7.7. Дискримінативна валідність домену Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-life повсякденна активність залежно від класу New York Heart Association Functional Classification.

Сума балів домену AFEQT занепокоєння лікуванням також продемонструвала добру дискримінативну валідність, що видно з рис. 7.8. Пацієнти з класами NYHA I і II достовірно відрізнялися показником у даному домені (p=0,0002). Хворі з класами серцевої недостатності NYHA II та III різнилися на рівні тенденції (p=0,07), а різниця в балах даного домену в осіб з класами NYHA III та IV була знов-таки достовірною (p=0,01).

Отже, глобальний AFEQT мав найбільш збалансовану дискримінативну валідність щодо класу серцевої недостатності NYHA.

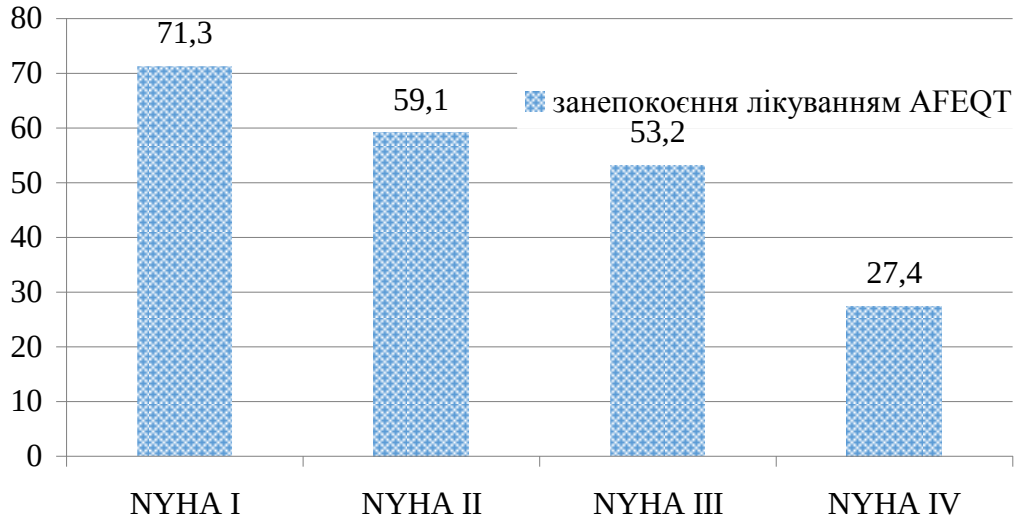

Рис. 7.8. Дискримінативна валідність домену Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-life занепокоєння лікуванням залежно від класу New York Heart Association Functional Classification.

Сила відгуку. При спостереженні через (14,6±1,9) міс. пацієнти групи з повторним епізодом ФП-ТП відчували себе однаково. Це проявилося в тому, що результати генеричних опитувальників і AFEQT мали такий самий рівень ЯЖ, як і при першому дослідженні (табл. 7.2).

З іншого боку, за результатами повторного опитування хворих з утриманням СР глобальний AFEQT був кращим на 12 пунктів порівняно з базовими показниками (табл. 7.3). Достовірні зміни відбулися в кожному з доменів AFEQT. Водночас вони проявилися в достовірному зменшенні навантаження симптомами EHRA, класу серцевої недостатності NYHA,

достовірному покращенні глобального HeartQol і його фізичного компонента, а також фізичного компонента SF-12 і його доменів соціальне функціонування та життєва активність. Також на рівні тенденції відбулися зміни в ментальному компоненті SF-12 і його доменах загальний стан здоров'я і біль у тілі.

Таблиця 7.2

Порівняння* результатів Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-life та інших інструментів вимірювання пов'язаної зі здоров'ям якості життя на початку дослідження з отриманими протягом спостереження через 14,6 місяців у тих самих пацієнтів з повторним епізодом фібриляції-тріпотіння передсердь, які відчували себе однаково

Конкурентні показники	Базові характеристики (n=21)	Через 14,6 міс. (n=21)
Глобальний AFEQT	65,4±18,7	62,5±20,0
Симптоми AFEQT	68,85±22,9	68,7±25,2
Повсякденна активність AFEQT	60,8±25,4	51,7±25
Занепокоєння лікуванням AFEQT	69,2±23	72,7±19,2
Задоволення лікуванням	61,1±15	66,3±22,1
Фізичний компонент SF-12	38,3±9,2	38,3±7,8
Ментальний компонент SF-12	46,3±8,2	44,9±8,4
Біль у тілі SF-12	42,3±9,4	44,8±8,4
Загальний стан здоров'я SF-12	31,2±7,1	31,2±6,2
Ментальне здоров'я SF-12	49,2±7,1	48,9±8,5
Фізичне функціонування SF-12	41,3±10,8	40,5±9,1
Рольове емоційне функціонування SF-12	39,3±12,3	37,4±10,4
Рольове фізичне функціонування SF-12	40,7±9	39,0±9,0
Соціальне функціонування SF-12	43,6±11	41,7±9,4

Продовження табл. 7.2

Конкурентні показники	Базові характеристики (n=21)	Через 14,6 міс. (n=21)
Життєва активність SF-12	45,3±9,5	44,9±9,6
EuroQoL (EQ-5D-3L)	0,79±0,1	0,79±0,1
HeartQol глобальний	1,99±0,6	1,8±0,8
HeartQol фізичний	1,89±0,7	1,64±0,8
HeartQol психологічний	2,25±0,6	2,19±0,7
EHRA клас	2,25±0,9	2,0±0,8
NYHA клас	2,05±0,9	2,1±0,8
HADS глобальний	10,2±4,5	11,0±5,4
HADS тривога	4,9±2,5	5,7±3,2
HADS депресія	5,2±3,5	5,3±3

Примітка. * – p для всіх показників >0,05.

Таблиця 7.3

Порівняння результатів Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-life та інших інструментів вимірювання пов'язаної зі здоров'ям якості життя на початку дослідження з отриманими протягом спостереження через (9,7±1,4) місяців у тих самих хворих із синусовим ритмом

Конкурентні показники	Базові характеристики (n=32)	Через 9,7 міс. (n=32)	p
Глобальний AFEQT	50,8±20,0	62,5±20,0	0,004
Симптоми AFEQT	56,9±23,6	68,7±25,2	0,008
Повсякденна активність AFEQT	44,7±24,9	51,7±25	0,008
Занепокоєння лікуванням AFEQT	54,7±23,9	72,7±19,2	0,017

Продовження табл. 7.3

Конкурентні показники	Базові характеристики (n=32)	Через 9,7 міс. (n=32)	p
Задоволення лікуванням	56±24,4	66,3±22,1	0,003
Фізичний компонент SF-12	35,8±7,7	39,7±7,8	0,04
Ментальний компонент SF-12	41,7±10,5	46,7±10,7	0,06
Біль у тілі SF-12	39,9±11,4	44,7±10,7	0,09
Загальний стан здоров'я SF-12	28,3±9,4	32,01±7,1	0,08
Ментальне здоров'я SF-12	44,7±10,6	48,9±9,8	0,1
Фізичне функціонування SF-12	37,1±9,8	41,4±10,9	0,1
Рольове емоційне функціонування SF-12	35,8±10,1	39,1±11,8	0,2
Рольове фізичне функціонування SF-12	38,7±8,4	41,9±9,4	0,16
Соціальне функціонування SF-12	37,3±13,2	43,95±10,9	0,03
Життєва активність SF-12	42,4±8,8	49,3±9,3	0,003
EuroQoL (EQ-5D-3L)	0,76±0,1	0,81±0,1	0,1
HeartQol глобальний	1,52±0,7	1,94±0,8	0,025
HeartQol фізичний	1,3±0,8	1,81±0,8	0,015
HeartQol психологічний	2,05±0,8	2,26±0,7	0,29
EHRA клас	2,8±0,7	1,82±1,0	0,0003
NYHA клас	2,06±0,6	1,56±0,6	0,001
HADS глобальний	10,7±6	10,2±5,9	0,7
HADS тривога	6,3±3,3	6,06±2,8	0,75
HADS депресія	4,4±3,5	4,3±3,6	0,89

При використанні величини ефекту Кохена (рис. 7.9) клінічні зміни відповідали помірній силі відгуку для глобального AFEQT (0,75), доменів симптоми (0,68), повсякденна активність (0,69), занепокоєння лікуванням (0,61), задоволення лікуванням (0,76).

Найвираженіші клінічні зміни, що відповідали сильним, тобто >0,8, спостерігалися в зменшенні ступеня навантаження симптомами EHRA (1,16) і покращенні класу серцевої недостатності NYHA (0,84). Помірні зміни також відмічалися в показнику глобального HeartQol і його фізичного компонента (0,57 та 0,63 відповідно). У межах опитувальника SF-12 помірні клінічні зміни спостерігалися на рівні його фізичного компонента (0,51) і доменів соціальне функціонування (0,55) і життєва активність (0,76).

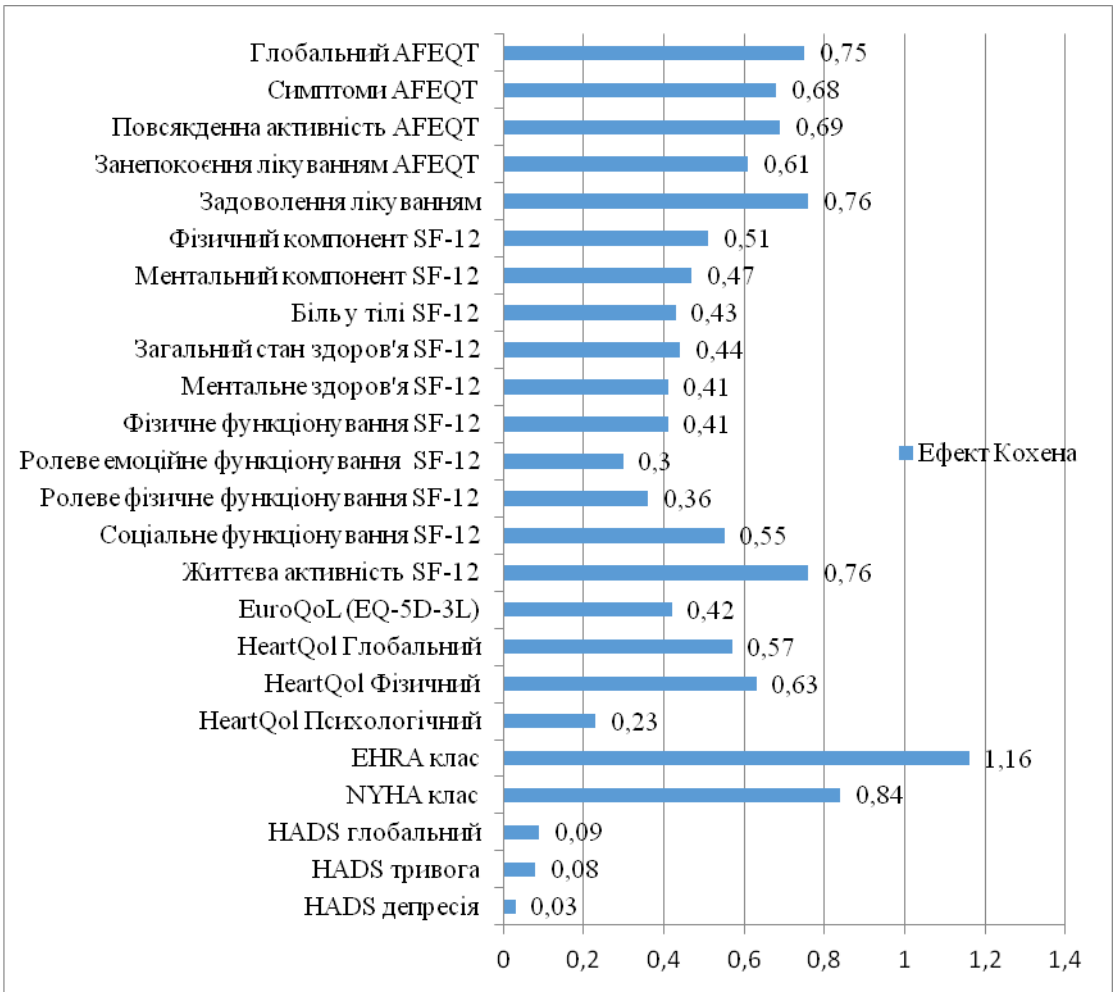

Рис. 7.9. Сила відгуку за результатами вимірювання величини ефекту Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-life та інших інструментів визначення якості життя.

Отже, можна зробити висновок, що опитувальник AFEQT є специфічним для ФП інструментом для оцінки ПЗЯЖ. Результати початкової валідації російськомовного варіанту підтримують його використання як

інструменту вимірювання кінцевої точки в клінічних дослідженнях і для ведення пацієнтів з ФП-ТП як потенційного маркера якості лікування. Він показав себе надійним валідним інструментом з добрим відгуком щодо лікування.

7.2. Валідація опитувальника Atrial Fibrillation Quality of Life у пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження

Метою даної частини дослідження було продемонструвати надійність, валідність і силу відгуку опитувальника AF-QoL для можливості його використання в популяції хворих на ФП-ТП.

Коефіцієнт надійності α Кронбаха складав >0,81 для загального AF-QoL і 3 доменів: психологічний (0,86), фізичний (0,87), сексуальна активність (0,81), що підтверджує внутрішню надійність AF-QoL.

Структура валідності.

Конструктна валідність.

За результатами дослідження були отримані достовірні сильні кореляції між доменами AF-QoL та іншими інструментами, що продемонстровано в табл. 7.4. Глобальний AF-QoL мав тісні кореляції з глобальним HeartQoL і його фізичним доменом, а також з ментальним і фізичним компонентами SF-12 і його доменами фізичне функціонування, рольове фізичне функціонування, життєва активність, ментальне здоров’я. Психологічний домен мав найсильніші кореляційні зв’язки з ментальним компонентом SF-12, доменом ментальне здоров’я цього ж опитувальника, психологічним доменом HeartQoL, глобальним HADS і його доменом тривога. І, навпаки, він менш тісно корелював з фізичним компонентом SF-12 і його доменами загальний стан здоров’я, фізичне функціонування. Слабші кореляції відбулися з фізичним доменом HeartQoL і функціональним класом NYHA й EHRA.

Таблиця 7.4

Конструктна валідність Atrial Fibrillation Quality of Life і його доменів

Конкурентні показники	Кореляційний коефіцієнт з доменами AF-QOL			
	загальний AF-QOL	домен психологічний	домен фізичний	домен сексуальна активність
SF-12				
Фізичний компонент	0,47	0,29	0,53	0,25
Ментальний компонент	0,52	0,47	0,47	0,26
Біль у тілі	0,38	0,3	0,4	0,17
Загальний стан здоров’я	0,32	0,21	0,33	0,20
Ментальне здоров’я	0,52	0,52	0,45	0,26
Фізичне функціонування	0,5	0,32	0,57	0,23
Рольове емоційне функціонування	0,44	0,31	0,47	0,21
Рольове фізичне функціонування	0,51	0,38	0,53	0,29
Соціальне функціонування	0,42	0,33	0,43	0,2
Життєва активність	0,51	0,40	0,48	0,34
EuroQoL (EQ-5D-3L)	0,42	0,38	0,39	0,21
HeartQoL глобальний	0,57	0,42	0,62	0,27
HeartQoL фізичний	0,54	0,35	0,62	0,25
HeartQoL психологічний	0,47	0,45	0,41	0,23
EHRA клас	-0,42	-0,35	-0,42	-0,23
NYHA клас	-0,38	-0,21	-0,46	-0,16
HADS глобальний	-0,44	-0,48	-0,35	-0,19

Продовження табл. 7.4

Конкурентні показники	Кореляційний коефіцієнт з доменами AF-QOL			
	загальний AF-QOL	домен психологічний	домен фізичний	домен сексуальна активність
HADS тривога	-0,37	-0,47	-0,25	-0,17
HADS депресія	-0,38	-0,36	-0,35	-0,18

Примітка. Всі значення p статистично достовірні – p<0,0001.

Фізичний домен AF-QoL мав найбільш тісні кореляційні зв’язки з глобальним HeartQoL і його фізичним доменом, фізичним компонентом SF-12 і його доменами фізичне функціонування, рольове фізичне функціонування, а також функціональним класом NYHA. I, навпаки, слабші зв’язки були отримані з ментальним компонентом SF-12 і його доменами ментальне здоров’я, рольове емоційне функціонування, психологічним доменом HeartQoL і доменами HADS. Домен сексуальна активність мав найбільш тісний кореляційний зв’язок з доменом життєва активність SF-12.

Отже, загалом опитувальних AF-QoL продемонстрував задовільну конструктну валідність.

Дискримінативна валідність.

Результати порівняння груп показника глобального AF-QoL у пацієнтів з різними класами EHRA продемонстровані на рис. 7.10. Виходячи з нього, за результатами глобального AF-QoL неможливо було відокремити хворих з EHRA I від осіб з EHRA IIa (p=0,08), пацієнтів з EHRA IIb від осіб з EHRA III (p=0,8). Проте можливо було з високим ступенем достовірності відділити хворих з EHRA I-IIb від пацієнтів із симптомами, що порушують повсякденну активність, або з тими, коли вона просто неможлива (EHRA III-IV): (48,3±19,2) проти (38,8±18,4) відповідно (p<0,001).

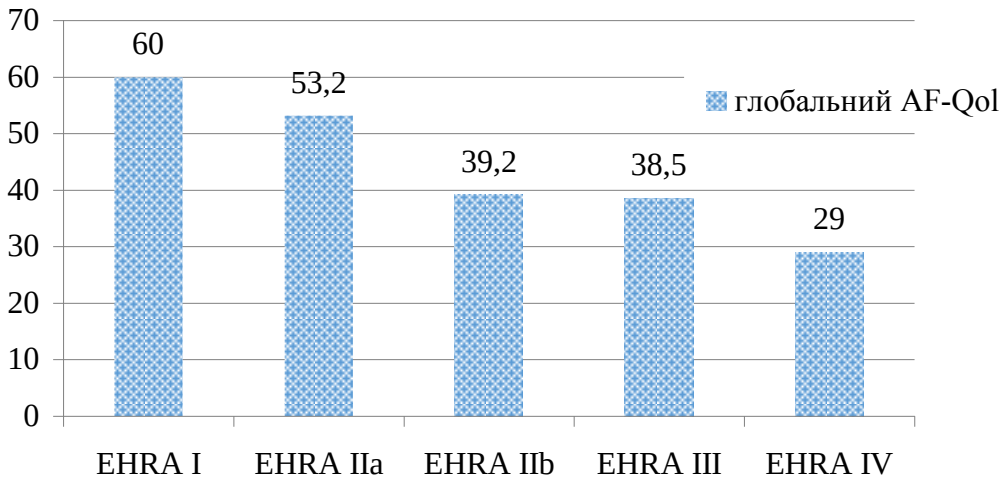

Рис. 7.10. Дискримінативна валідність глобального Atrial Fibrillation Quality of Life залежно від класу EHRA.

Результати порівняння даних психологічного AF-QoL у пацієнтів з різними класами EHRA продемонстровані на рис. 7.11. Виходячи з нього, неможливо було відокремити хворих з різними класами EHRA за результатами психологічного AF-QoL. Проте можливо було з високим ступенем достовірності відділити пацієнтів з EHRA I-IIb від осіб із симптомами, що порушують повсякденну активність, або з тими, коли вона просто неможлива (EHRA III-IV): (51,3±21,9) проти (39,4±20,6) відповідно (p<0,001).

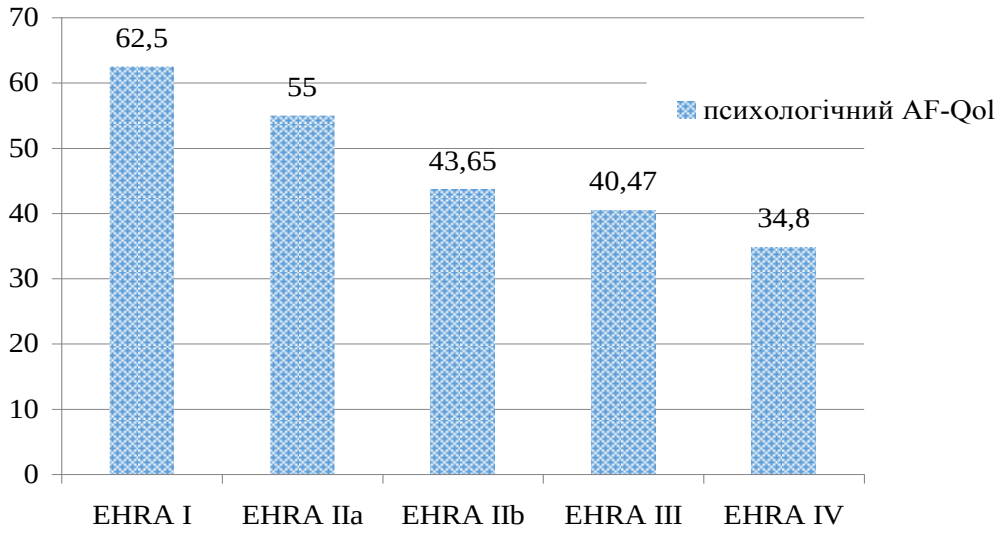

Рис. 7.11. Дискримінативна валідність психологічного Atrial Fibrillation Quality of Life залежно від класу EHRA.

Результати порівняння даних фізичного AF-QoL у пацієнтів з різними класами EHRA продемонстровані на рис. 7.12. Виходячи з нього, неможливо було відокремити хворих з різними класами EHRA за результатами фізичного AF-QoL. Проте можливо було з високим ступенем достовірності відділити пацієнтів з EHRA I-IIb від осіб із симптомами, що порушують повсякденну активність, або з тими, коли вона просто неможлива (EHRA III-IV): (44,3±23,1) проти (30,3±22) відповідно (p<0,001).

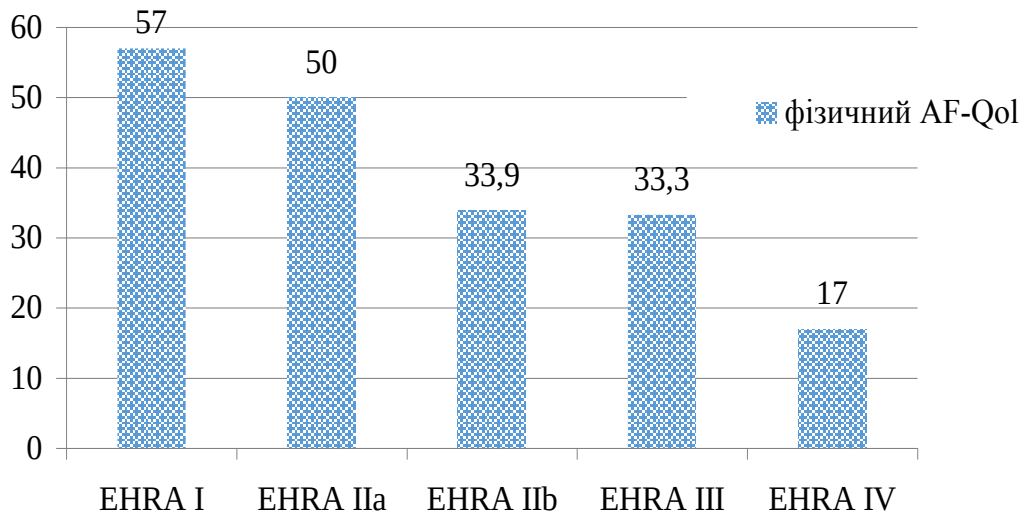

Рис. 7.12. Дискримінативна валідність фізичного Atrial Fibrillation Quality of Life залежно від класу EHRA.

Результати порівняння даних домену AF-QoL сексуальна активність у пацієнтів з різними класами EHRA продемонстровані на рис. 7.13. Виходячи з нього, неможливо було відокремити хворих з різними класами EHRA за результатами AF-QoL сексуальна активність. Також лише на рівні тенденції групи пацієнтів з EHRA I-IIb відрізнялися від осіб із симптомами, що порушують повсякденну активність, або з тими, коли вона просто неможлива (EHRA III-IV): (50,8±26,7) проти (44,2±28,5) відповідно (p=0,05).

Отже, за результатами аналізу дискримінативна валідність AF-QoL щодо відокремлення пацієнтів з різними ступенями навантаження симптомами аритмії виявилася посередньою.

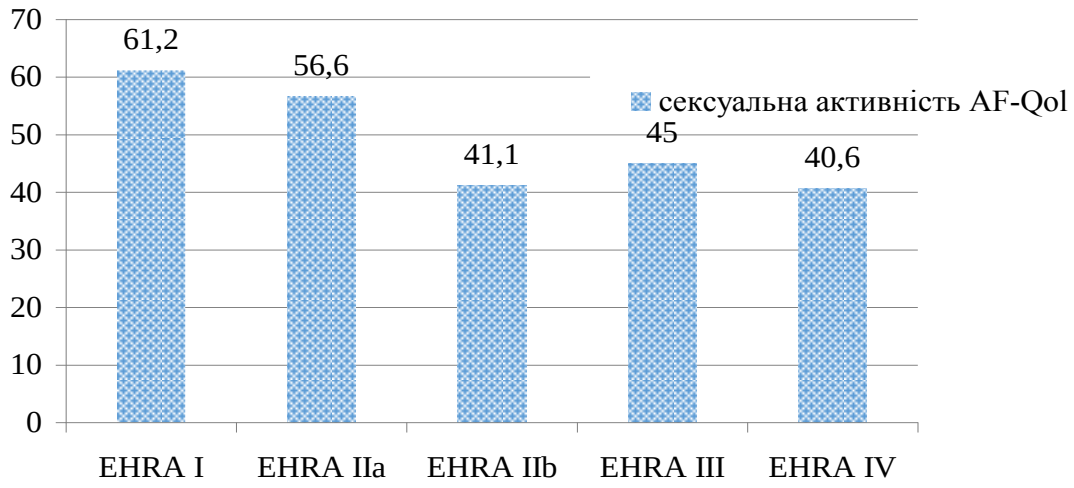

Рис. 7.13. Дискримінативна валідність домену Atrial Fibrillation Quality of Life сексуальна активність залежно від класу EHRA.

У наступній частині аналізу була проведена спроба дискримінації пацієнтів з різними функціональними класами NYHA за допомогою AF-QoL. Глобальний AF-QoL добре дискримінував хворих з різними функціональними класами NYHA (рис. 7.14). Пацієнти з NYHA I та II, II та III достовірно відрізнялися між собою ($p<0,05$). Тільки хворі з класами NYHA III та IV мали приблизно однакову суму балів, різниця між ними була недостовірною ($p=0,49$). Загалом можливо було з високим ступенем достовірності відокремити пацієнтів з NYHA I-II від NYHA III-IV: (47,8±19,7) проти (36,5±17) відповідно ($p<0,001$).

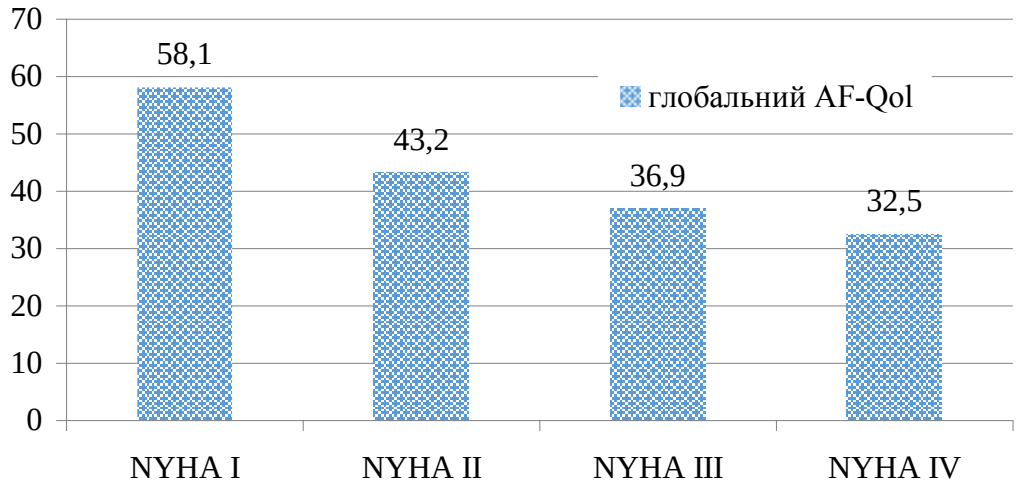

Рис. 7.14. Дискримінативна валідність глобального Atrial Fibrillation Quality of Life залежно від класу New York Heart Association Functional Classification.

Психологічний AF-QoL добре дискримінував пацієнтів з різними функціональними класами NYHA (рис. 7.15). Хворі з NYHA I і II, III та IV достовірно відрізнялися між собою (p<0,05). Недостовірна різниця була отримана між групами пацієнтів з класами NYHA II та III, які мали близькі значення, різниця між ними була недостовірною (p=0,33). Загалом можливо було достовірно відокремити хворих з NYHA I-II від NYHA III-IV: (49,7±22,3) проти (42,6±20,9) відповідно (p=0,016).

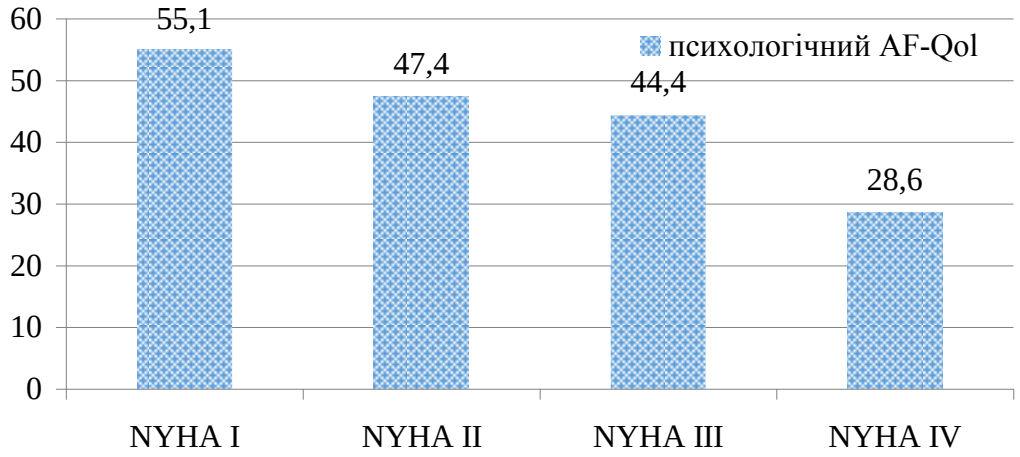

Рис. 7.15. Дискримінативна валідність психологічного Atrial Fibrillation Quality of Life залежно від класу New York Heart Association Functional Classification.

Фізичний AF-QoL добре дискримінував пацієнтів з різними функціональними класами NYHA (рис. 7.16). Хворі з NYHA I і II, II та III достовірно відрізнялися між собою (p<0,05). Тільки пацієнти з класами NYHA III та IV мали приблизно однакову суму балів, різниця між ними була недостовірною (p=0,59). Загалом можливо було з високим ступенем достовірності відокремити хворих з NYHA I-II від NYHA III-IV: (44,6±23,4) проти (26,4±18,1) відповідно (p<0,001).

Результати порівняння даних домену AF-QoL сексуальна активність у пацієнтів з різними класами NYHA продемонстровані на рис. 7.17. Виходячи з нього, достовірно відрізнялися тільки хворі з NYHA I і II (p=0,0002), проте пацієнти інших груп мали майже однакові значення за результатами

обчислення цього домену.

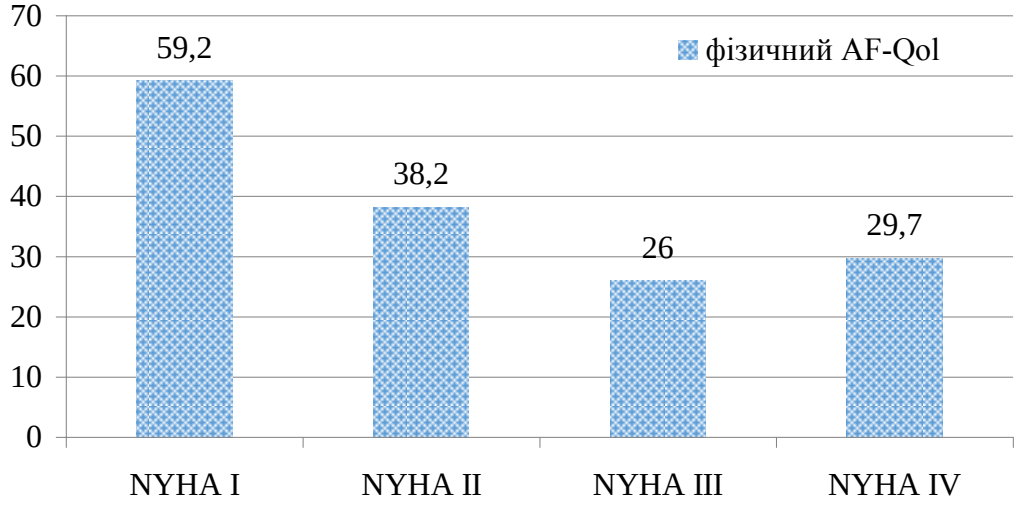

Рис. 7.16. Дискримінативна валідність фізичного Atrial Fibrillation Quality of Life залежно від класу New York Heart Association Functional Classification.

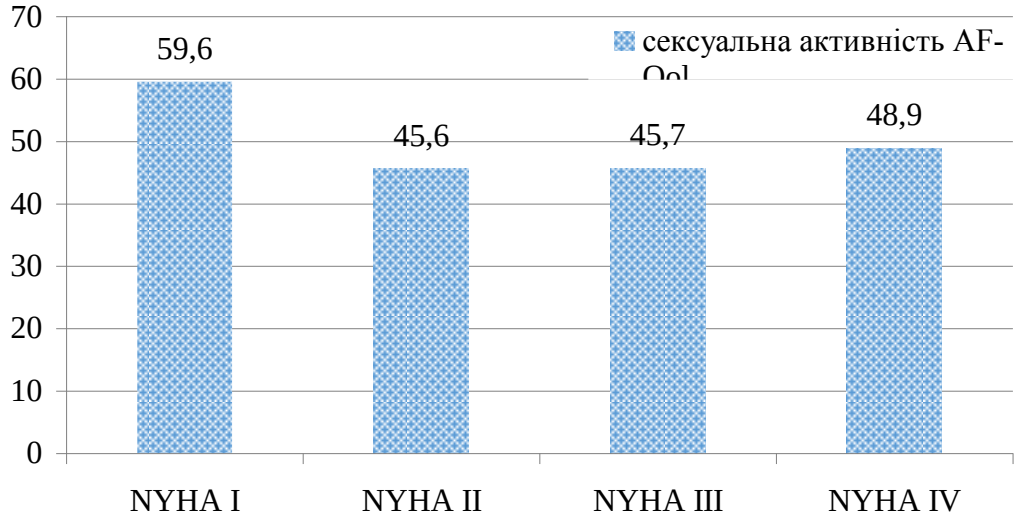

Рис. 7.17. Дискримінативна валідність домену Atrial Fibrillation Quality of Life сексуальна активність залежно від класу New York Heart Association Functional Classification.

Отже, за результатами аналізу дискримінативна валідність AF-QoL щодо відокремлення пацієнтів з різними ступенями важкості серцевої недостатності виявилася посередньою.

Сила відгуку.

При спостереженні через (14,6±1,9) міс. хворі в групі з повторним епізодом ФП-ТП відчували себе однаково. Це проявилося в тому, що результати і генеричних опитувальників, і AF-QoL мали такий самий рівень ЯЖ, як і при першому дослідженні (табл. 7.5).

Таблиця 7.5

Порівняння* результатів Atrial Fibrillation Quality of Life на початку дослідження з отриманими протягом спостереження через 14,6 місяців у тих самих пацієнтів з повторним епізодом фібриляції-тріпотіння передсердь, які відчували себе однаково

Конкурентні показники	Базові характеристики (n=21)	Через 14,6 міс. (n=21)
Глобальний AF-QoL	43,1±17,3	44,3±17,6
Психологічний домен	46,8±16,7	47,3±19,8
Фізичний домен	36,6±22,6	35±23
Домен сексуальна активність	51,6±32,3	49,2±32,4

Примітка. * – p для всіх показників >0,05.

За результатами повторного опитування хворих із СР глобальний AF-QoL був кращим порівняно з базовими характеристиками лише на рівні тенденції (табл. 7.6). Значення, отримані в психологічному домені та домені сексуальна активність виявилися недостовірними. Достовірні зміни відбулися лише у фізичному домені AF-QoL.

При використанні величини ефекту Кохена (рис. 7.18) клінічні зміни глобального AF-QoL відповідали невеликим клінічним змінам, а тільки фізичний домен опитувальника мав помірну величину ефекту.

Отже, можна зробити висновок, що специфічний опитувальник AF-QoL за результатами початкової валідації мав добрі внутрішню узгодженість і конструктну валідність, проте посередні дискримінативну валідність і силу відгуку.

Таблиця 7.6

Порівняння результатів Atrial Fibrillation Quality of Life та інших інструментів вимірювання пов'язаної зі здоров'ям якості життя на початку дослідження з отриманими протягом спостереження через (9,7±1,4) місяців у тих самих пацієнтів із синусовим ритмом

Конкурентні показники	Базові характеристики (n=32)	Через 9,7 міс. (n=32)	p
Глобальний AF-QoL	43,7±18,8	52,9±20,5	0,07
Психологічний домен	48,0±19,2	53,6±24,5	0,32
Фізичний домен	37,0±20,4	52,3±22,1	0,005
Домен сексуальна активність	47,7±24,7	44,0±26,6	0,57

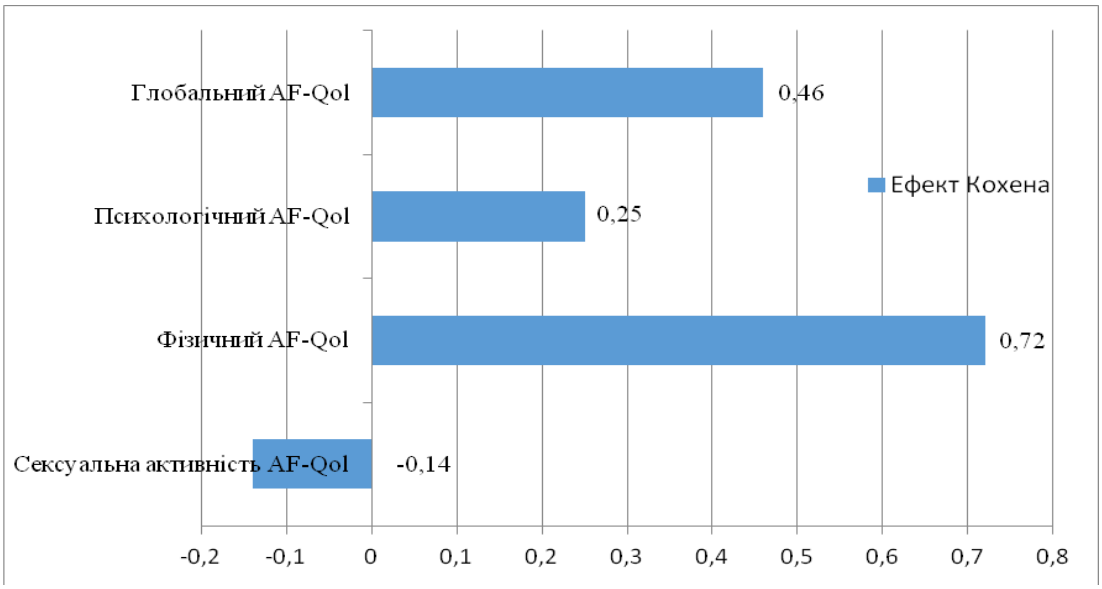

Рис. 7.18. Сила відгуку за результатами вимірювання величини ефекту Atrial Fibrillation Quality of Life та інших інструментів вимірювання якості життя.

7.3. Валідація опитувальника Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease у пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження

Наступною частиною роботи була оцінка внутрішньої, конструктної, дискримінативної валідності та сили відгуку інструменту HeartQoL у хворих

на ФП-ТП.

Коефіцієнт надійності α Кронбаха для фізичного HeartQoL складав 0,94, психологічного – 0,88.

Конструктна валідність.

За результатами дослідження були отримані достовірні сильні кореляції між доменами HeartQoL та іншими інструментами (табл. 7.7). Психологічний домен мав найсильніші кореляційні зв'язки з ментальним компонентом SF-12, доменом ментальне здоров'я цього ж опитувальника, доменом занепокоєння лікуванням AFEQT, доменами тривога та депресія. І, навпаки, він менш тісно корелював з фізичним компонентом SF-12 і його доменами загальний стан здоров'я, фізичне функціонування, функціональним класом NYHA й EHRA.

Фізичний домен HeartQoL мав найбільш тісні кореляційні зв'язки з фізичним компонентом SF-12 і його доменами фізичне функціонування, рольове фізичне функціонування, доменом повсякденна активність AFEQT, фізичним доменом AF-QoL, а також з функціональним класом NYHA. І, навпаки, слабші зв'язки були отримані з ментальним компонентом SF-12 і його доменами ментальне здоров'я та рольове емоційне функціонування, психологічним доменом AF-QoL, доменами HADS.

Отже, загалом опитувальних HeartQoL продемонстрував задовільну конструктну валідність.

Таблиця 7.7

Конструктна валідність Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease і його доменів

Конкурентні показники	Кореляційний коефіцієнт HeartQoL		
	глобальний	фізичний	психологічний
SF-12			
Фізичний компонент	0,66	0,69	0,36

Продовження табл. 7.7

Конкурентні показники	Кореляційний коефіцієнт HeartQoL		
	глобальний	фізичний	психологічний
Ментальний компонент	0,58	0,50	0,58
Біль у тілі	0,53	0,52	0,39
Загальний стан здоров’я	0,43	0,43	0,28
Ментальне здоров’я	0,57	0,48	0,61
Фізичне функціонування	0,69	0,73	0,39
Рольове емоційне функціонування	0,56	0,54	0,41
Рольове фізичне функціонування	0,61	0,60	0,45
Соціальне функціонування	0,59	0,55	0,52
Життєва активність	0,51	0,5	0,37
EuroQoL (EQ-5D-3L)	0,53	0,48	0,49
Глобальний AFEQT	0,7	0,68	0,53
Симптоми AFEQT	0,48	0,46	0,38
Повсякденна активність AFEQT	0,7	0,72	0,42
Занепокоєння лікуванням AFEQT	0,54	0,47	0,53
Задоволення лікуванням	0,3	0,28	0,28
Глобальний AF-QoL	0,57	0,54	0,47
Психологічний домен	0,42	0,35	0,45
Фізичний домен	0,61	0,62	0,41
Домен сексуальна активність	0,27	0,25	0,23
EHRA клас	-0,48	-0,46	-0,36
NYHA клас	-0,53	-0,55	-0,33
HADS глобальний	-0,47	-0,37	-0,57
HADS тривога	-0,42	-0,3	-0,58
HADS депресія	-0,40	-0,34	-0,41

Примітка. Всі значення p статистично достовірні – $p<0,0001$.

Дискримінативна валідність.

Результати порівняння груп показника глобального HeartQol у пацієнтів з різними класами EHRA продемонстровані на рис. 7.19. Виходячи з нього, за результатами глобального HeartQol хворі з EHRA I і IIa достовірно відрізнялися між собою за сумою балів (p=0,018). Також з високим ступенем достовірності різнилися пацієнти з EHRA IIa й EHRA IIb (p<0,001). Хворі з EHRA IIb також відрізнялися від осіб з EHRA III достовірно меншою кількістю балів глобального HeartQol (p=0,009). Проте відмінності між EHRA III та IV спостерігалися лише на рівні тенденції (p=0,09).

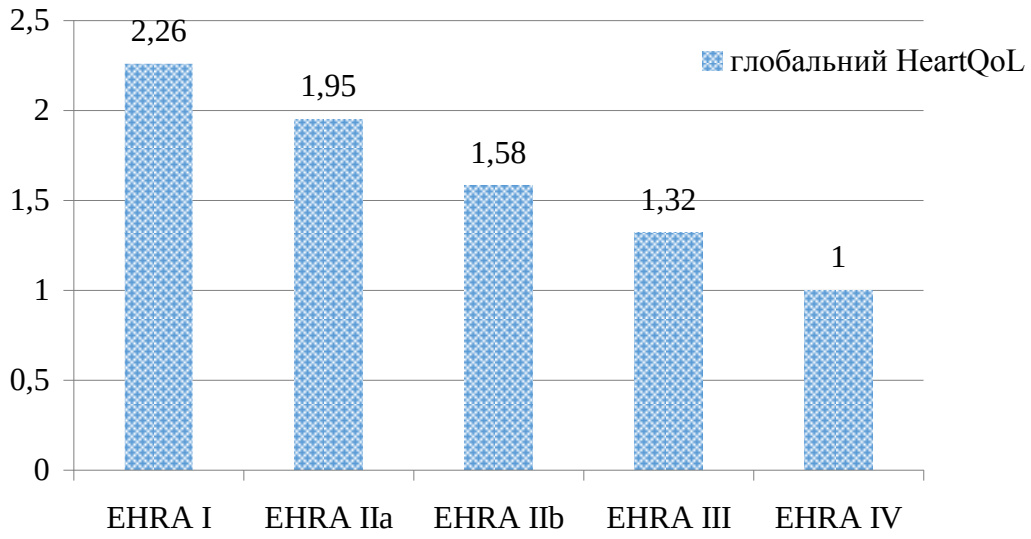

Рис. 7.19. Дискримінативна валідність глобального Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease залежно від класу EHRA.

Отже, за результатами аналізу дискримінативна валідність HeartQol щодо відокремлення пацієнтів з різними ступенями навантаження симптомами аритмії виявилася доброю.

У наступній частині дослідження було проведене вивчення дискримінативної валідності глобального HeartQol для виявлення його здатності відокремлювати хворих з різними функціональними класами NYHA. З рис. 7.20 можна побачити, що глобальний HeartQol добре дискримінував пацієнтів з різними функціональними класами NYHA. Хворі з NYHA I і II, II та III-IV

достовірно відрізнялися між собою (p<0,05). Тільки пацієнти з класами NYHA III та IV мали приблизно однакову суму балів, різниця між ними була недостовірною (p=0,5). Загалом можливо було з високим ступенем достовірності відокремити хворих з NYHA I-II від NYHA III-IV (p<0,001).

Глобальний HeartQol мав добру силу відгуку, що проявлялося достовірним покращенням суми HeartQol у пацієнтів із синусовим ритмом і величини ефекту, що відповідає помірним змінам.

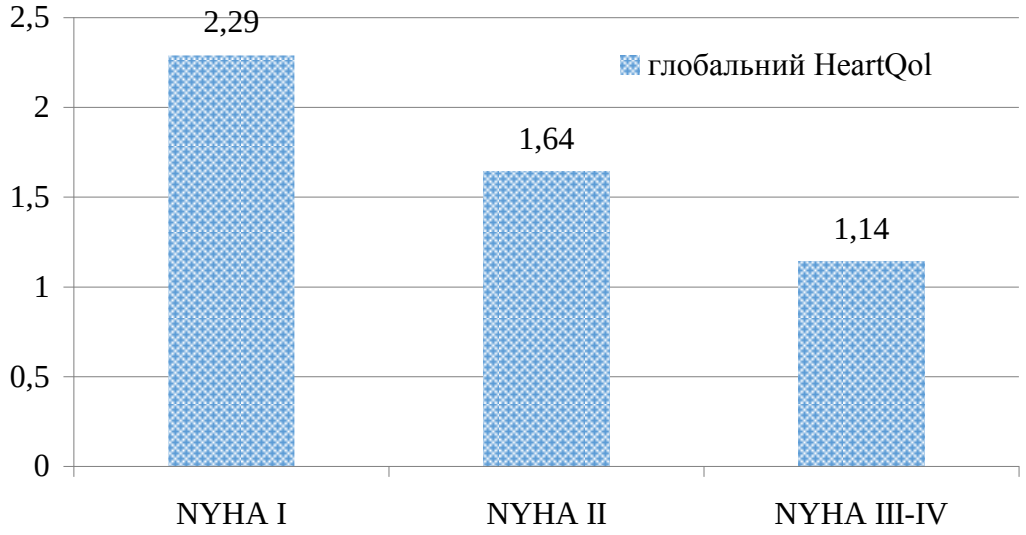

Рис. 7.20. Дискримінативна валідність глобального Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease залежно від класу New York Heart Association Functional Classification.

Отже, HeartQol, що є опитувальником, розробленим для вимірювання ПЗЯЖ в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, мав добрі конструктну та дискримінативну валідності, а також силу відгуку, а отже, може застосовуватися для вимірювання ЯЖ у хворих на ФП-ТП.

7.4. Предиктори якості життя в пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження

Метою даної частини роботи була оцінка предикторів зниженої ЯЖ у хворих на ФП-ТП за даними специфічних опитувальників AFEQT, HeartQol і

AF-QoL. [29,34,39]

У проспективному зрізовому обсерваційному дослідженні взяли участь 328 пацієнтів з ФП-ТП неклапанного походження. Середній вік групи складав (61,7±9,96) років, хворих віком ≥75 років було 29 (8,84 %), жінок – 126 (38,4 %). ФП спостерігалася в 260 (79,27 %) осіб, ФП-ТП – 38 (11,59 %), ізольоване ТП – 30 (9,15 %). У 41 (12,5 %) хворого була пароксизмальна форма, 196 (59,8 %) – персистентна, 25 (7,6 %) – тривало персистентна, 66 (20,1 %) – постійна. Вперше діагностована аритмія реєструвалася в 64 (19,5 %) осіб, діабет – 49 (14,9 %), історія ІМ – 23 (7,01 %), інсульту – 26 (7,93 %). АГ спостерігалася в 268 (81,7 %) пацієнтів, класи NYHA III-IV мали 73 (22,2 %), CHA_2DS_2VASc≥2 – 104 (37,9 %), HADS тривога ≥7 – 147 (44,82 %), HADS депресія ≥7 – 109 (33,23 %), ФВ ЛШ<40 % – 57 (17,54 %), Sm<6 см/с – 98 (30,25 %). Група СР після КВ складалася з 41 хворого.

7.4.1. Предиктори пов’язаної зі здоров’ям якості життя за результатами інструменту Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life. Як видно з табл. 7.8, жінки мали достовірно гірші показники ЯЖ за всіма доменами AFEQT. Функціональні класи серцевої недостатності NYHA III-IV також асоціювалися зі зниженим рівнем ЯЖ за всіма доменами AFEQT. Пацієнти з сумою балів CHA_2DS_2VASc≥2 характеризувалися достовірно нижчими глобальним AFEQT і його доменами симптоми та повсякденна активність.

Таблиця 7.8

Пов’язана зі здоров’ям якість життя у хворих різних клініко-демографічних груп

Конкурентні показники	Глобальний AFEQT	Симптоми AFEQT	Повсякденна активність AFEQT	Занепокоєння лікуванням AFEQT	Задоволення лікуванням AFEQT
Чоловіки (n=202)	62,3±19,7	67,4±23	56,5±23,6	66,7±22,2	61,3±22,2
Жінки (n=126)	45±17,6	50,5±22,8	38,9±21,1	49,3±24,9	55,8±22,4

Продовження табл. 7.8

Конкурентні показники	Глобальний AFEQT	Симптоми AFEQT	Повсякденна активність AFEQT	Занепокоєння лікуванням AFEQT	Задоволення лікуванням AFEQT
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,029
АГ, так (n=268)	54,9±20	60,2±24	48,4±23,6	59,9±24,5	58,3±22,8
АГ, ні (n=60)	59,2±23,5	64,1±25,6	55,8±26,1	60,6±25,9	63±20,7
p	0,14	0,27	0,03	0,84	0,14
Історія інсульту, так (n=26)	52,9 ±19,3	59,6±22,5	46,1±24,1	57,4±22,4	58,6±16,6
Історія інсульту, ні (n=302)	55,9±20,9	61,1±24,5	50,1±24,4	60,3±24,9	59,2±22,9
p	0,47	0,77	0,43	0,56	0,9
ПІК, так (n=23)	56±17,6	63,4±26,3	45,1±18,3	65,7±23,4	62,3±25,6
ПІК, ні (n=305)	55,6±20,9	60,8±24,2	50,1±24,6	59,6±24,8	58,9±22,2
p	0,9	0,6	0,34	0,26	0,44
Діабет, так (n=49)	53,9±19,8	61,1±25,2	44,2±24,6	61,9±24,2	60,5±25,1
Діабет, ні (n=279)	56±20,9	60,9±24,2	50,7±24,1	59,3±24,8	58,9±22,0
p	0,5	0,97	0,08	0,56	0,65
HADS тривога<7 (n=181)	61,9±19,5	67,4±22,7	54,2±24,8	68,6±22,5	62,7±22,0
HADS тривога≥7 (n=147)	48±19,6	53,1±23,9	44,3±22,4	49,6±23,3	54,9±22,3
p	<0,001	<0,001	0,0002	<0,001	0,0017
HADS депресія<7 (n=219)	58,9±20,9	64±24,3	53±25	63,5±24,3	60,6±22,8
HADS депресія≥7 (n=109)	49,1±18,7	54,9±23,2	43,3±21,3	53,1±24,1	56,3±21,5

Продовження табл. 7.8

Конкурентні показники	Глобальний AFEQT	Симптоми AFEQT	Повсякденна активність AFEQT	Занепокоєння лікуванням AFEQT	Задоволення лікуванням AFEQT
p	<0,001	0,0013	0,0006	0,0003	0,099
$CHA_2DS_2VASc \geq 2$ (n=239)	53,1±19,7	59,3±23,9	45,9±23,0	58,6±24,7	59,4±21,8
$CHA_2DS_2VASc < 2$ (n=89)	62,6±21,9	65,4±25	60,2±24,4	64±24,4	58,5±24,3
p	0,0002	0,045	<0,001	0,077	0,75
Вік ≥75 років (n=29)	52,8±17,7	59±21,8	45,3±19,8	58,8±23,1	64,9±18,6
Вік <75 років (n=299)	56,0±21	61,1±24,6	50,2±24,6	60,2±24,9	58,6±22,8
p	0,4	0,66	0,3	0,8	0,15
NYHA III-IV (n=73)	42,8±17,4	54,3±24,7	31,3±18	50,4±24,7	53,9±23,5
NYHA I-II (n=255)	59,4±20,2	62,8±23,9	55±23,2	62,8±24,1	60,7±22,0
p	<0,001	0,007	<0,001	<0,001	0,022
ФВ ЛШ≥40 % (n=268)	55,6±21	59,8±24,9	50,5±24,6	59,7±24,7	58,9±22,8
ФВ ЛШ<40 % (n=57)	55,6±19,6	66,3±21,4	45,7±22,4	61,7±25,5	59,6±21,3
p	0,99	0,066	0,17	0,58	0,83
Sm<6 см/с (n=98)	53,1±19,6	61,5±22,5	43,7±22,5	60,1±25,4	60,8±20,4
Sm≥6 см/с (n=226)	56,7±21,3	60,8±25,3	52,3±24,6	60,0±24,6	58,2±23,4
p	0,15	0,8	0,003	0,97	0,35

Сума балів за шкалою CHA_2DS_2VASc мала найбільш тісний зворотний зв’язок з доменом повсякденна активність AFEQT (r=-0,33; p=0,003). З

іншого боку, пацієнти з $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ тільки на рівні тенденції характеризувалися більшим занепокоєнням лікуванням і мали однакові значення в домені задоволення лікуванням. Одним з важливих факторів, що асоціювався зі зниженою ЯЖ, був емоційний стан хворих.

Підвищені рівні тривоги та депресії були з високим рівнем достовірності пов'язані зі зниженим глобальним AFEQT і асоціювалися з негативними змінами в кожному з його доменів. Лише в домені задоволення лікуванням AFEQT пацієнти з різними рівнями депресії відрізнялися між собою на рівні тенденції.

Важливим демографічним показником, що може впливати на ЯЖ, є вік. Були отримані достовірні, проте достатньо слабкі кореляційні зв'язки між віком і глобальним значенням AFEQT ($r=-0,15$; $p=0,006$), доменом повсякденна активність AFEQT ($r=-0,18$; $p=0,001$) і не відмічені достовірні кореляції між віком і навантаженням симптомами, доменами занепокоєння та задоволення лікуванням ($p>0,1$ для всіх). У дослідженні було 29 пацієнтів, які мали вік ≥75 років. Хворі віком ≥75 років не відрізнялися від осіб іншої вікової групи ані глобальним AFEQT, ані в жодному з його доменів.

ФВ ЛШ мала досить слабкі кореляції з доменами симптоми та повсякденна активність AFEQT ($r=-0,1$; $p=0,044$ та $r=0,12$; $p=0,02$ відповідно). Пацієнти зі зниженою ФВ ЛШ<40 % не відрізнялися ані зниженим глобальним AFEQT, ані зменшеною сумою балів у жодному з його доменів порівняно з хворими з вищою ФВ ЛШ. На відміну від ФВ ЛШ, показник систолічної функції ЛШ Sm мав тісні взаємозв'язки з глобальним AFEQT ($r=0,16$; $p=0,005$) і доменом повсякденна активність ($r=0,21$; $p<0,001$). Пацієнти з Sm<6 см/с мали достовірно знижену суму балів AFEQT саме в цьому домені.

Хворі з вперше діагностованою ФП-ТП характеризувалися достовірно вищою сумою балів у глобальному AFEQT ($p=0,02$), його доменах симптоми ($p=0,024$) та повсякденна активність ($p=0,007$), проте значення в доменах занепокоєння та задоволення лікуванням були майже однаковими ($p>0,1$ для

обох) (рис. 7.21).

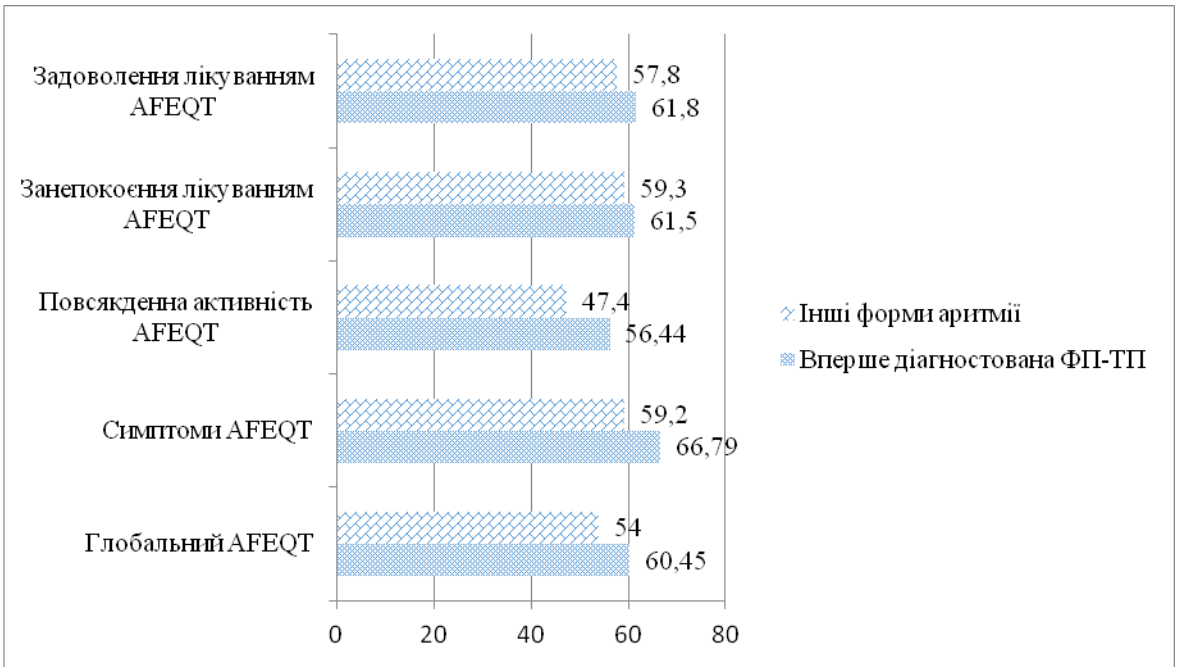

Рис. 7.21. Значення глобального Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life і його доменів у пацієнтів з вперше діагностованою фібриляцією-тріпотінням передсердь.

Форма аритмії значно впливала на ПЗЯЖ. Хоча пацієнти зі всіма формами аритмії мали однаково знижений рівень повсякденної активності, проте хворі з пароксизмальною формою ФП-ТП – найнижчий рівень ПЗЯЖ за результатами AFEQT ($p<0,05$) порівняно з іншими формами ФП, а пацієнти з тривало персистентною та постійною формами ФП-ТП – найвищі показники AFEQT (рис. 7.22).

Хворі з пароксизмальною формою достовірно ($p<0,05$) відрізнялися за рівнем глобального AFEQT і всіма його доменами порівняно з постійною, крім домену повсякденна активність, який був однаково зниженим у пацієнтів зі всіма формами аритмії. Особи з тривало персистентною та постійною формами мали однакові значення глобального AFEQT і його доменів. Водночас хворі з тривало персистентною формою мали достовірно менше навантаження симптомами порівняно з особами з персистентною формою ($p=0,008$).

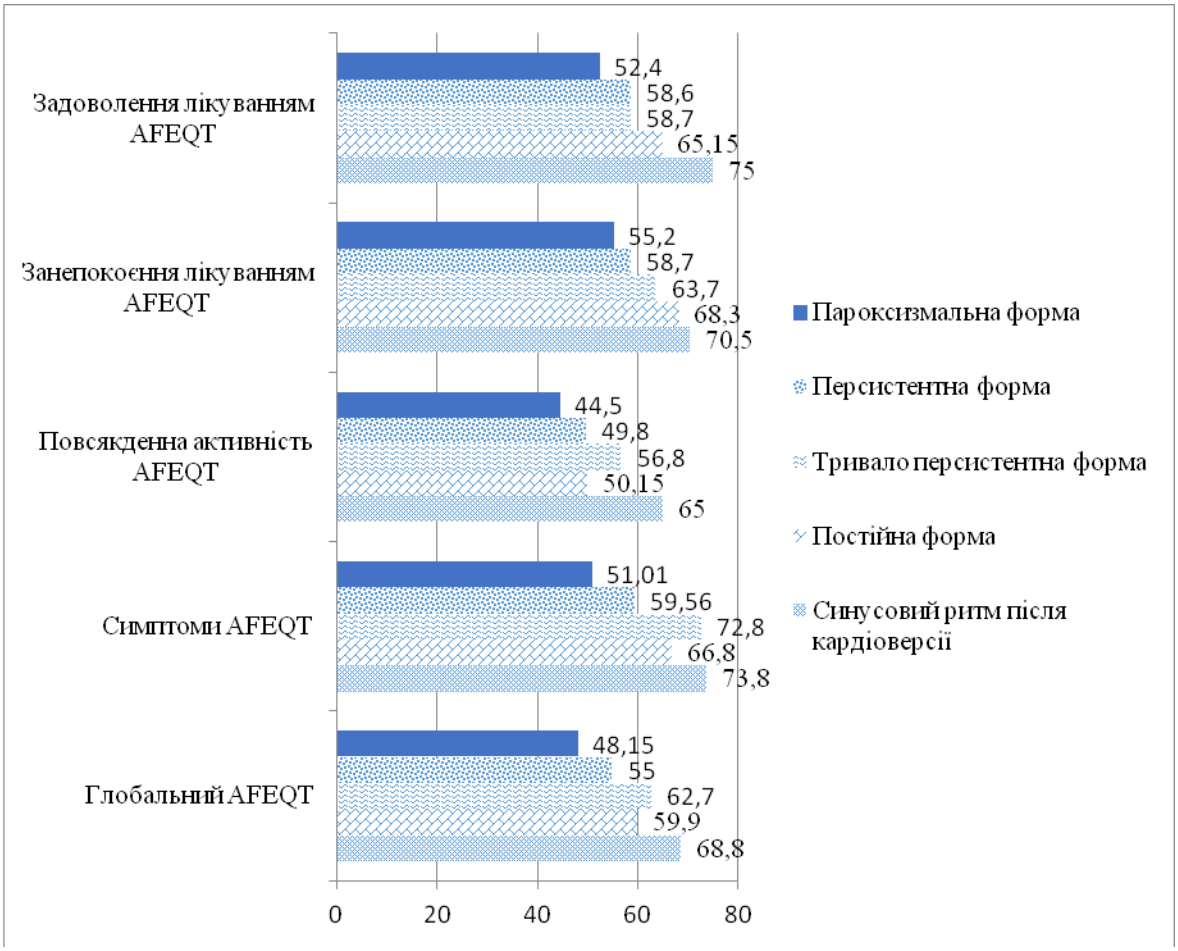

Рис. 7.22. Значення глобального Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life і його доменів у пацієнтів з різними формами фібриляції-тріпотіння передсердь.

Хворі з СР після КВ (n=41) мали достовірно вищі значення глобального показника AFEQT і всіх його доменів порівняно з персистентною та пароксизмальною формами аритмії. Виключення існувало лише при порівнянні пацієнтів із СР і постійною та тривало персистентною формами аритмії. У цьому випадку хворі з СР характеризувалися достовірно вищим значенням глобального показника AFEQT (p=0,032), мали достовірно вищий рівень повсякденної активності (p=0,0012) і були достовірно більше задоволені лікуванням (p=0,01). Об’єднували ці групи пацієнтів лише однаково низькі ступінь навантаження симптомами ЯЖ та рівень занепокоєння лікуванням.

Отже, хворі з СР мали найкращий рівень ЯЖ за глобальною

оцінкою AFEQT порівняно зі всіма іншими групами. Хоча пацієнти з постійною формою порівняно з пароксизмальною мали вищий рівень ЯЖ за глобальним AFEQT, вони мали нижчий рівень ЯЖ порівняно з пацієнтами з СР, незважаючи на поширену думку щодо однакового рівня ЯЖ в осіб з груп контролю частоти серцевих скорочень і контролю ритму.

У моделі мультиваріантної регресії (табл. 7.9) статистично значущими незалежними предикторами ЯЖ за даними AFEQT виявилися функціональний клас NYHA, рівень тривоги за шкалою HADS, стать і пароксизмальна форма аритмії.

Таблиця 7.9

Мультиваріантна регресія для залежних змінних, що виражають глобальну якість життя за даними специфічного опитувальника Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life

Предиктори	β	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	t-тест	p
Константа			113	4,75	23,7	<0,001
Форма аритмії	-0,14	0,04	-4	1,31	-3,2	0,001
Стать (жіноча)	-0,22	0,05	-9	1,95	-4,7	<0,001
NYHA ФК	-0,38	0,05	-11	1,28	-8,3	<0,001
HADS тривога	-0,25	0,05	-2	0,31	-5,6	<0,001

7.4.2. Предиктори пов’язаної зі здоров’ям якості життя за результатами інструменту Quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation. Як видно з табл. 7.10, жінки мали достовірно гірші показники ЯЖ за всіма доменами AF-QoL, крім домену сексуальна активність. Функціональні класи серцевої недостатності NYHA III-IV також асоціювалися зі зниженим рівнем ЯЖ за всіма доменами AF-QoL, крім того самого домену сексуальна активність. Пацієнти з сумою балів

$CHA_2DS_2VASc \geq 2$ характеризувалися достовірно нижчим глобальним AF-QoL і його доменами.

Наявність АГ також була пов'язана з нижчим глобальним AF-QoL і достовірно зменшеними значеннями в кожному з доменів. Історії інсульту й ІМ не позначилися на зниженні ЯЖ пацієнтів. З іншого боку, глобальний AF-QoL і значення його фізичного компонента були достовірно нижчими у хворих із цукровим діабетом.

При аналізі впливу віку на ЯЖ були отримані достовірні кореляційні зв'язки між ним і глобальним значенням AF-QoL (r=-0,22; p<0,001), його психологічним (r=-0,19; p<0,001) і фізичним (r=-0,21; p<0,001) доменами, достовірності кореляцій між даним показником і доменом сексуальна активність одержано не було.

Таблиця 7.10

Пов'язана зі здоров'ям якість життя в пацієнтів різних клініко-демографічних груп

Конкурентні показники	Глобальний AF-QoL	Психологічний AF-QoL	Фізичний AF-QoL	Сексуальна активність AF-QoL
Чоловіки (n=202)	49,6±20,0	53,4±21,8	46±23,4	48,7±27,2
Жінки (n=126)	38,3±17	39,7±20,3	31,8±21,2	49,7±27,6
p	<0,001	<0,001	<0,001	0,75
АГ, так (n=268)	43,7±19	46,7±22,5	39±22	47,2±26,8
АГ, ні (n=60)	52,2±21,1	54,4±22,2	47,3±26,9	57,2±28,2
p	0,002	0,014	0,013	0,009
Історія інсульту, так (n=26)	40,6±15,7	45,9±18,1	34,5±21,7	42,6±23,8
Історія інсульту, ні (n=302)	45,6±19,9	48,3±22,5	41,1±23,7	49,6±27,5
p	0,2	0,59	0,17	0,2

Продовження табл. 7.10

Конкурентні показники	Глобальний AF-QoL	Психологічний AF-QoL	Фізичний AF-QoL	Сексуальна активність AF-QoL
ПІК, так (n=23)	43,5±17,4	46±24,5	39±20,2	47,5±23,1
ПІК, ні (n=305)	45,4±19,8	48,3±22,0	40,7±23,8	49,2±27,6
p	0,66	0,62	0,74	0,77
Діабет, так (n=49)	40,0±17,4	44,5±22,3	33,5±19,3	45,2±27,9
Діабет, ні (n=279)	46,2±19,9	48,8±22,2	41,8±24,1	49,8±27,2
p	0,04	0,2	0,02	0,27
HADS тривога<7 (n=181)	51,1±18,9	56±23,2	45,2±21,3	52,9±27,2
HADS тривога≥7 (n=147)	38,1±18,2	38,6±19,4	34,8±22,9	44,3±26,7
p	<0,001	<0,001	<0,001	0,004
HADS депресія<7 (n=219)	49,7±20,1	53,0±22,8	45,4±24,1	51,7±27,4
HADS депресія≥7 (n=109)	36,3±15	38,4±17,4	30,8±19,2	43,7±26,3
p	<0,001	<0,001	<0,001	0,012
CHA_2DS_2VASc≥2 (n=239)	42,0±18,2	45,9±21,8	36,2±21,6	46,9±27,1
CHA_2DS_2VASc<2 (n=89)	53,9±20,9	54,3±22,3	52,4±24,8	54,8±27
p	<0,001	0,002	<0,001	0,02
Вік ≥75 років (n=29)	37±16,4	39,5±21,7	28±19	50,3±30,6
Вік <75 років (n=299)	46,1±19,8	49,0±22,1	41,8±23,7	48,9±27
p	0,017	0,028	0,0025	0,8
NYHA III-IV (n=73)	36,5±17	42,7±20,9	26,4±18,1	46,1±26,7
NYHA I-II (n=255)	47,7±19,7	49,7±22,3	44,6±23,4	49,9±27,4
p	<0,001	0,016	<0,001	0,3
ФВ ЛШ≥40 % (n=268)	43,7±20,1	48±22,5	41,4±23,8	50,0±27,6
ФВ ЛШ<40 % (n=57)	45,6±17,9	49,4±21,1	36,0±22,1	45,8±25,6
p	0,5	0,65	0,12	0,3

Продовження табл. 7.10

Конкурентні показники	Глобальний AF-QoL	Психологічний AF-QoL	Фізичний AF-QoL	Сексуальна активність AF-QoL
Sm<6 см/с (n=98)	45,6±19,2	50,8±21,8	38,9±23,0	48,9±27,3
Sm≥6 см/с (n=226)	45,15±20,0	47,1±22,5	41,2±23,8	49,4±27,3
p	0,8	0,16	0,4	0,9

Хоча в попередній частині роботи хворі віком ≥75 років не відрізнялися від пацієнтів іншої вікової групи за жодним з доменів AFEQT, це не було вірним для AF-QoL. Адже глобальний AF-QoL, його психологічний і, особливо, фізичний домени були достовірно зниженими в осіб віком ≥75 років.

Підвищені рівні тривоги та депресії були з високим рівнем достовірності пов’язані зі зниженим глобальним AF-QoL, асоціювалися з негативними змінами в кожному з його доменів.

Пацієнти зі зменшеною ФВ ЛШ<40 % і Sm<6 см/с достовірно не відрізнялися ані зниженим глобальним AF-QoL, ані зменшеною сумою балів у жодному з його доменів.

Хворі з вперше діагностованою ФП-ТП не різнилися від осіб з іншими формами аритмії за сумою балів у будь-якому з доменів AF-QoL (рис. 7.23).

ПЗЯЖ відрізнялася в пацієнтів з різними формами ФП-ТП. Хворі зі всіма формами аритмії мали однаково знижений рівень глобального AF-QoL порівняно з групою СР після КВ. Пацієнти з СР після КВ мали достовірно вищі показники у фізичному та психологічному доменах порівняно з персистентною формою. Крім кращого глобального показника, вони володіли достовірно вищими значеннями у фізичному домені порівняно з постійною та тривало персистентною формами.

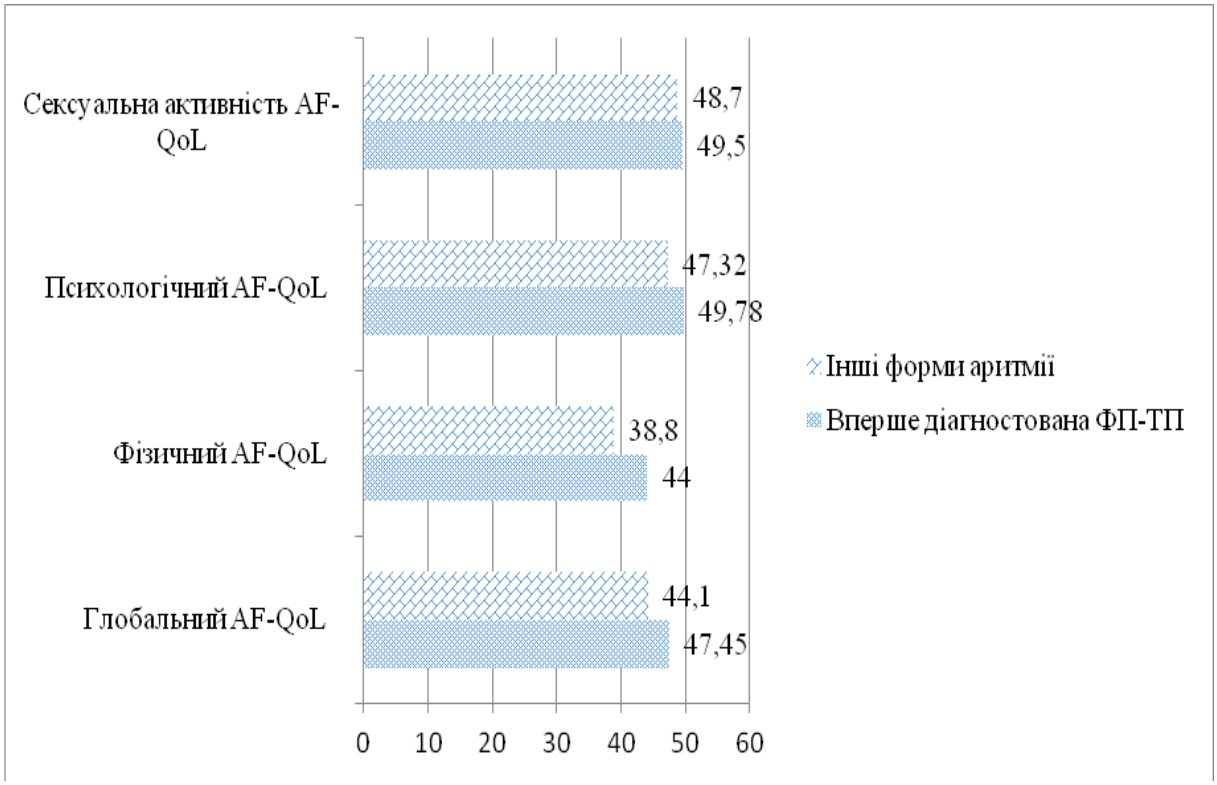

Рис. 7.23. Значення глобального Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life і його доменів у пацієнтів з вперше діагностованою фібриляцією-тріпотінням передсердь.

Хворі з пароксизмальною формою ФП-ТП мали найнижчий рівень ПЗЯЖ за результатами AF-QoL ($p<0,05$) порівняно з іншими формами. Пацієнти з персистентною, тривало персистентною та постійною формами аритмії не відрізнялися між собою ані за глобальним показником, ані за жодним з доменів AF-QoL (рис. 7.24).

Отже, хворі з СР мали найкращий рівень ЯЖ за глобальною оцінкою AF-QoL порівняно зі всіма іншими групами. Як і у випадку з AFEQT, пацієнти з постійною формою мали гірше значення глобального показника ЯЖ порівняно з групою з СР.

У моделі мультиваріантної регресії, що представлена в табл. 7.11, незалежними статистично значущими предикторами ЯЖ за даними AF-QoL були функціональний клас NYHA, рівні тривоги та депресії за шкалою HADS, форма аритмії та сума балів CHA_2DS_2VASc.

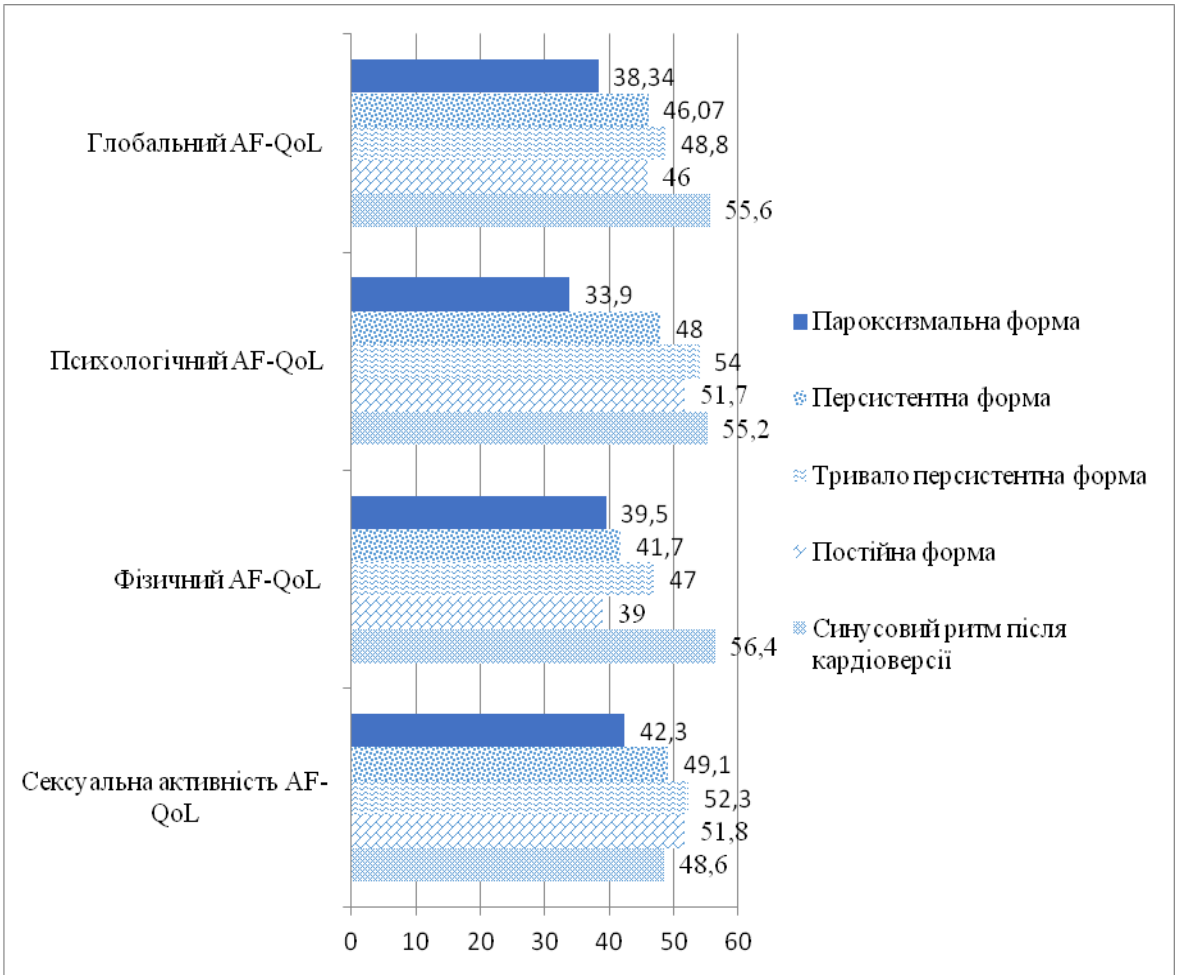

Рис. 7.24. Значення глобального Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life і його доменів у пацієнтів з різними формами фібриляції-тріпотіння передсердь.

Таблиця 7.11

Мультиваріантна регресія для залежної змінної, що виражає глобальну якість життя за даними специфічного опитувальника Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life

Предиктори	β	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	t-тест	p
Константа			89,0	4,78	18,6	<0,001
Форма аритмії	-0,16	0,05	-4,5	1,36	-3,3	0,001
CHA_2DS_2VASc	-0,16	0,05	-2,3	0,73	-3,2	0,002

Продовження табл. 7.11

Предиктори	β	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	t-тест	p
Функціональний клас NYHA	-0,22	0,05	-5,8	1,36	-4,2	<0,001
HADS тривога	-0,21	0,05	-1,3	0,34	-3,9	<0,001
HADS депресія	-0,20	0,05	-1,1	0,30	-3,7	<0,001

7.4.3. Предиктори пов'язаної зі здоров'ям якості життя за результатами інструменту Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease. Як видно з табл. 7.12, жінки мали достовірно гірші показники ЯЖ за всіма доменами HeartQoL. Функціональні класи серцевої недостатності NYHA III-IV також асоціювалися зі зниженим рівнем ЯЖ за всіма доменами HeartQoL. Підвищені рівні тривоги та депресії були з високим рівнем достовірності пов'язані зі зниженим глобальним HeartQoL і асоціювалися з негативними змінами в кожному з його доменів.

Пацієнти з сумою балів $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ характеризувалися достовірно нижчими глобальним HeartQoL і його фізичним доменом. Сума балів у психологічному домені була зниженою на рівні тенденції.

Наявність АГ асоціювалася з достовірним зниженням глобального HeartQoL і його фізичного домену. Історія інсульту, анамнез ІМ та наявність цукрового діабету не позначилися на зниженні ЯЖ в пацієнтів за результатами даного опитувальника.

При аналізі впливу віку на ЯЖ були отримані достовірні кореляційні зв'язки між ним і глобальним значенням HeartQoL (r=-0,19; p=0,001), його фізичним доменом (r=-0,21; p<0,001), проте не було одержано достовірної кореляції між віком і психологічним доменом HeartQoL. Проте результатом даного опитувальника у хворих віком ≥75 років було достовірно знижене значення психологічного домену HeartQoL.

Пацієнти зі зниженою ФВ ЛШ<40 % і Sm<6 см/с достовірно

відрізнялися зниженим глобальним HeartQoL і зменшеними значеннями в його фізичному домені.

Таблиця 7.12

Пов'язана зі здоров'ям якість життя у хворих різних клініко-демографічних груп

Конкурентні показники	Глобальний HeartQoL	Фізичний HeartQoL	Психологічний HeartQoL
Чоловіки (n=202)	1,88±0,64	1,76±0,73	2,18±0,67
Жінки (n=126)	1,37±0,67	1,18±0,73	1,82±0,82
p	<0,001	<0,001	<0,001
АГ, так (n=268)	1,64±0,7	1,48±0,76	2,0±0,74
АГ, ні (n=60)	1,9±0,77	1,8±0,86	2,16±0,76
p	0,008	0,008	0,2
Історія інсульту, так (n=26)	1,64±0,7	1,5±0,77	2,0±0,6
Історія інсульту, ні (n=302)	1,7±0,7	1,5±0,8	2,0±0,76
p	0,7	0,7	0,85
ПІК, так (n=23)	1,49 ±0,7	1,32 ±0,7	1,8±0,75
ПІК, ні (n=305)	1,7±0,7	1,55±0,79	2,1±0,75
p	0,7	0,8	0,75
Діабет, так (n=49)	1,6±0,66	1,4± 0,73	2,1±0,7
Діабет, ні (n=279)	1,7±0,7	1,56±0,79	2,04±0,76
p	0,3	0,17	0,8
HADS тривога<7 (n=181)	1,9±0,64	1,7±0,75	2,36±0,6
HADS тривога≥7 (n=147)	1,4±0,7	1,3±0,76	1,66±0,73
p	<0,001	<0,001	<0,001
HADS депресія<7 (n=219)	1,84±0,68	1,69±0,77	2,23±0,7
HADS депресія≥7 (n=109)	1,35±0,62	1,22±0,7	1,66±0,7
p	<0,001	<0,001	<0,001

Продовження табл. 7.12

Конкурентні показники	Глобальний HeartQoL	Фізичний HeartQoL	Психологічний HeartQoL
$CHA_2DS_2VASc \geq 2$ (n=239)	1,57±0,67	1,39±0,73	2,0±0,74
$CHA_2DS_2VASc < 2$ (n=89)	2,0±0,69	1,94±0,74	2,16±0,74
p	<0,001	<0,001	0,08
Вік ≥75 років (n=29)	1,49±0,67	1,39±0,68	1,77±0,83
Вік <75 років (n=299)	1,7±0,7	1,55±0,79	2,07±0,83
p	0,13	0,27	0,035
NYHA III-IV (n=73)	1,14±0,63	1,7±0,7	2,17±0,68
NYHA I-II (n=255)	1,84±0,64	0,96±0,68	1,6±0,78
p	<0,001	<0,001	<0,001
ФВ ЛШ≥40 % (n=268)	1,7±0,69	1,58±0,77	2,05±0,74
ФВ ЛШ<40 % (n=57)	1,5±0,75	1,29±0,8	2,0±0,79
p	0,038	0,01	0,55
Sm<6 см/с (n=98)	1,54±0,73	1,33±0,8	2,03±0,75
Sm≥6 см/с (n=226)	1,74±0,68	1,6±0,76	2,05±0,75
p	0,015	0,002	0,8

Пацієнти з уперше діагностованою ФП-ТП не відрізнялися від хворих з іншими формами аритмії за сумою балів у будь-якому з доменів HeartQoL (рис. 7.25).

На відміну від специфічних опитувальників, за результатами HeartQol ПЗЯЖ в пацієнтів з різними формами ФП-ТП не різнилася. Особи зі всіма формами аритмії мали однаково знижений рівень глобального HeartQol порівняно з групою СР після КВ. Пацієнти з СР після КВ володіли достовірно вищими показниками в кожному з доменів HeartQol порівняно з пароксизмальною та персистентною формами, а відносно тривало персистентної та постійної форм – достовірно більшою сумою балів у фізичному домені (рис. 7.26).

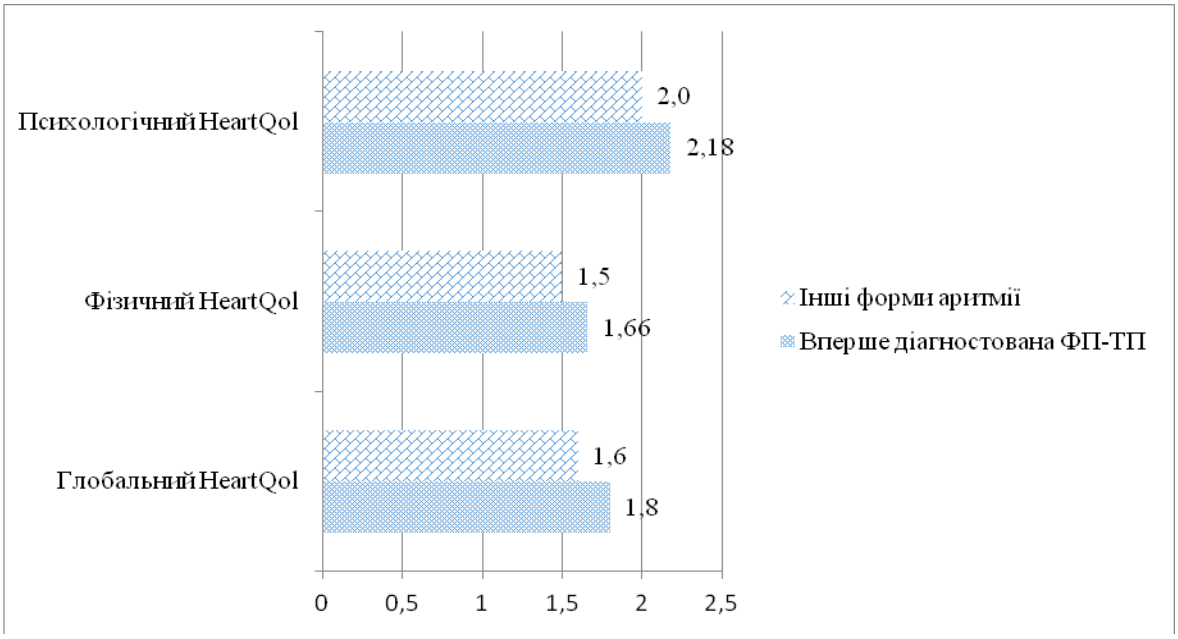

Рис. 7.25. Значення глобального Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease і його доменів у хворих з вперше діагностованою фібриляцією-тріпотінням передсердь.

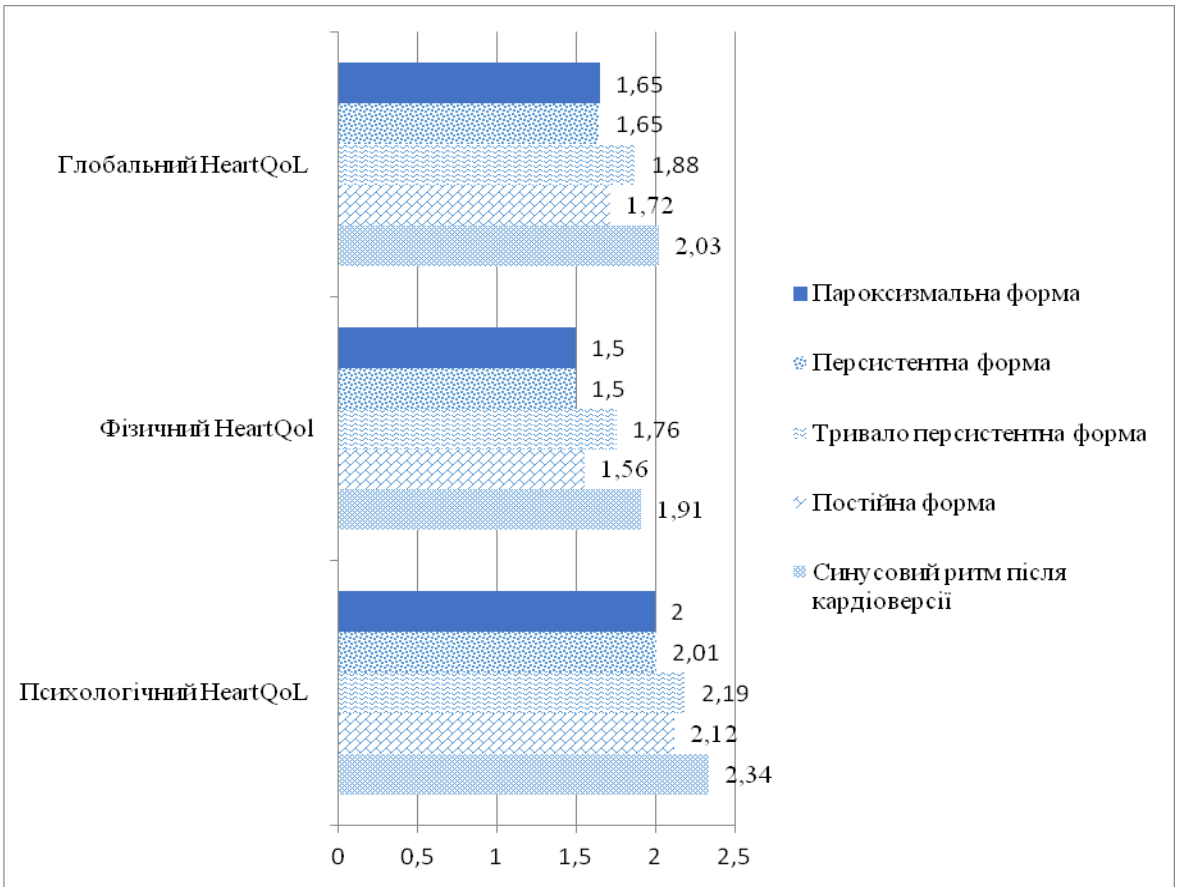

Рис. 7.26. Значення глобального Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease і його доменів у пацієнтів з

різними формами фібриляції-тріпотіння передсердь.

У моделі мультиваріантної регресії, що представлена в табл. 7.13, незалежними статистично значущими предикторами ЯЖ за даними HeartQol були функціональний клас NYHA, рівні тривоги та депресії за шкалою HADS, жіноча стать.

Таблиця 7.13

Мультиваріантна регресія для залежної змінної, що виражає глобальну якість життя, за даними специфічного опитувальника Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease

Предиктори	β	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	t-тест	p
Константа			3,24	0,11	28,6	<0,001
Стать (жіноча)	-0,15	0,046	-0,22	0,065	-3,33	0,0009
Функціональний клас NYHA	-0,39	0,046	-0,38	0,044	-4,2	<0,001
HADS тривога	-0,23	0,048	-0,05	0,011	-3,9	<0,001
HADS депресія	-0,15	0,048	-0,03	0,0096	-3,7	0,002

Висновки до розділу 7

Результати початкової валідації російськомовного варіанту AFEQT підтримують його використання як інструменту вимірювання кінцевої точки в клінічних дослідженнях і для ведення пацієнтів з ФП-ТП як потенційного маркера якості лікування. Він показав себе як інструмент з добрими внутрішньою узгодженістю, конструктною та дискримінативною валідностями, помірною силою відгуку щодо лікування.

Специфічний опитувальник AF-QoL за результатами початкової валідації мав добрі внутрішню узгодженість і конструктну валідність, проте посередні дискримінативну валідність і силу відгуку, що були достовірними лише в його фізичному домені.

Інструмент HeartQol, що є опитувальником, розробленим для вимірювання ПЗЯЖ в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, може також використовуватися в популяції хворих на ФП-ТП. Результати початкової валідації вказують на те, що він має добрі конструктну та дискримінативну валідності, а також силу відгуку, що відповідає помірній величині ефекту.

Функціональний клас серцевої недостатності, симптоми тривоги, депресії, жіноча стать і пароксизмальна форма аритмії незалежно асоціювалися зі зниженою ЯЖ в пацієнтів з ФП-ТП.

Вік і ФВ ЛШ не були незалежними предикторами зниженої ЯЖ у хворих на ФП-ТП.

Пацієнти з персистентною формою ФП-ТП після КВ мають достовірно кращій рівень ЯЖ порівняно з особами з повторним епізодом аритмії та хворими з постійною формою ФП-ТП.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС. Валідація опитувальника якості життя HeartQol у пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження. Укр. кардіол. журн. 2017;(3):51-7.
2. Сичов ОС, Бородай АО. Валідація російськомовної версії опитувальника AF-QoL у пацієнтів з фібриляцією і тріпотінням передсердь неклапанного походження. Укр. кардіол. журн. 2016;(5):58-66.
3. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС, Романюк ПБ, Міхалєва ТВ, Срібна ОВ. Валідація російськомовної версії опитувальника Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life у пацієнтів з фібриляцією і тріпотінням передсердь неклапанного походження. Укр. кардіол. журн. 2016;(4):97-106.
4. Сичов ОС, Бородай АО. Функція міокарда і якість життя в пацієнтів з уперше виявленою фібриляцією передсердь. Укр. кардіол. журн. 2016;(1):56-62.
5. Сичов ОС, Бородай АО, Романова ОМ, Лизогуб СВ, Срібна ОВ, Левчук ОВ, та ін. Гендерні особливості якості життя та емоційного стану у

хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження. Укр. кардіол. журн. 2015;(6):64-71.

6. Сичов ОС, Бородай АО. Предиктори якості життя в пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження. Укр. кардіол. журн. 2017;(1):51-8.

7. Сычев ОС, Бородай АА, Федькив СВ, Бородай ЭС. Качество жизни, тревога, депрессия и когнитивная дисфункция у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения и немыми инфарктами головного мозга. Укр. кардіол. журн. 2015;(1):54-64.

8. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Качество жизни, тревога и депрессия у больных с фибрилляцией предсердий. Аритмологія. 2015;(1):44-60.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У проспективному дослідженні взяли участь 548 пацієнтів з ФП-ТП неклапанного походження та 82 – СР без історії аритмії.

Середній вік групи з ФП-ТП складав (60,1±9,9) років, жінок було 180 (32,85 %). ФП мали 450 (71,43 %) хворих, ФП-ТП – 33 (5,24 %), ізольоване ТП – 65 (10,3 %). Пацієнтів з вперше діагностованою аритмією було 145 (26,46 %), персистентна форма виявлялася в 357 (65,15 %), тривало персистентна – 39 (7,12 %), постійна – 82 (14,96 %), пароксизмальна – 70 (12,77 %). Середня історія аритмії складала (4,85±5,12) років, тривалість епізоду у хворих з персистентною формою – (3,26±4,8) міс., середня тривалість постійної форми – (5,55±4,6) років. АГ, що була основним або супутнім діагнозом, виявлялася в 518 (82,22 %) осіб, діабет – 100 (15,87 %), історія ІМ – 51 (8,1 %), інсульту – 59 (9,37 %). Крім того, ішемічна хвороба серця спостерігалася в 110 (25,24 %) пацієнтів, міокардіофіброз – 56 (8,9 %), метаболічна кардіоміопатія – 35 (5,55 %), гіпертрофічна кардіоміопатія – 18 (2,86 %), ідіопатична ФП – 22 (3,5 %).

У 82 хворих із СР і без історії ФП-ТП середній вік складав (61,2±11,5) років, 53 (64,6 %) були жінками, 12 (14,6 %) мали цукровий діабет, 2 (2,44 %) – післяінфарктний кардіосклероз, 3 (3,66 %) – ФВ<40 %, 47 (57,3 %) – КлКр<90 мл/хв. Отже, пацієнти були співставними за більшістю основних показників, а саме віком, частотою виявлення діабету, зниженої систолічної функції ЛШ, зменшеного КлКр, натомість відрізнялися більшим розповсюдженням жіночої статі ($p<0,001$), меншою частотою ПІК ($p=0,04$).

Дослідження складалося з двох частин: проспективних зрізової й обсерваційної. Проспективна зрізова частина мала наступні завдання.

Виявити та вивчити частоту і предиктори ознак тромбоутворення в порожнинах серця, зокрема у ВЛП та лівому шлуночку в пацієнтів з ФП-ТП. Для вирішення цієї задачі за допомогою ЧСЕХО та трансторакальної ехокардіографії були обстежені 436 хворих на ФП-ТП неклапанного

походження. Вивчити безпечність відновлення СР 288 пацієнтам високого ризику з $CHA_2DS_2VASc \geq 2$. Виявити частоту, предиктори й особливості НІМ у хворих на ФП-ТП порівняно з пацієнтами з СР. Для вирішення цієї задачі 88 особам було здійснене МРТ-дослідження головного мозку, 157 пацієнтам з ФП-ТП і СР без історії ФП-ТП – МЗКТ головного мозку. Провести валідацію російськомовних версій специфічних для ФП-ТП опитувальників AFEQT і AF-Qol, а також валідувати специфічний для серцево-судинних захворювань опитувальник HeartQol на популяції хворих на ФП-ТП, для чого було обстежено 328 осіб. Крім зазначених опитувальників, пацієнти заповнювали інструменти SF-12, HADS і самостійно оцінювали навантаження симптомами аритмії за шкалою EHRAm. Завданням наступної частини було виявлення предикторів зниженої ПЗЯЖ у хворих на ФП-ТП. Для вирішення цих задач було обстежено 328 осіб.

У проспективній обсерваційній частині дослідження були поставлені п’ять завдань. Оцінити ефективність АКТ в пацієнтів з виявленими тромбом і сладжем, вивчити безпечність КВ у хворих, в яких за результатами повторного ЧСЕХО спостерігався сладж або тромб у ВЛП (39) при середній тривалості АКТ (1,67±0,34) міс. Визначити прогностичну значущість НІМ, для чого було проведене спостереження за 103 пацієнтами з медіаною 25,9 (НК 24,0 – ВК 51,4) міс.

Наступним завданням було вивчення динаміки ремоделювання міокарда, для чого було проведене спостереження за 96 хворими після відновлення СР з медіаною 11,8 (НК 6,2 – ВК 23,5) міс.

Для вивчення клінічних та ехокардіографічних предикторів утримання СР було здійснене спостереження за 117 пацієнтами з персистентною формою ФП-ТП неклапанного походження з медіаною 13,4 (НК 7,35 – ВК 26,3) міс.

Для визначення предикторів виникнення постійної форми ФП-ТП було проведене спостреження за 262 хворими з медіаною 37,36 (НК 25,1 – ВК 65,5) міс.

Наступним завданням було вивчення демографічних, клінічних та ехокардіографічних предикторів серцево-судинних подій, а також значущості прихильності до терапії в пацієнтів з ФП-ТП, для чого було проведене спостереження за 293 хворими з медіаною 36,8 (НК 24,9 – ВК 64,6) міс. Усі пацієнти були опитані стосовно прихильності до медикаментозної терапії на момент включення в дослідження та під час спостереження шляхом телефонного інтерв'ю або при повторному візиті. Під первинною кінцевою точкою розумівся ІІ/ТІА, а під комбінованою кінцевою точкою (ККТ) – інсульт/ТІА, периферійні тромбоемболії або серцево-судинна смерть, або смерть від інших причин.

Для вивчення сили відгуку опитувальників ЯЖ було обстежено 53 пацієнти, 21 з яких при повторному дослідженні мали ФП та обстежувалися в середньому через (14,6±1,9) міс., 32 – СР і період спостереження (9,67±7,64) міс.

За результатами ЧСЕХО були виявлені наступні ознаки тромбоутворення. Тромб у ВЛП спостерігався в 34 (7,8 %) випадках, ФСК 3+ – 71 (16,32 %), ФСК 4+ – 48 (11,03 %), СШВЛП<30 см/с – 194 (44,5 %). До того ж у 107 (24,54 %) хворих виявлялися комплексні атероми в аорті ≥5 мм. За результатами трансторакальної ехокардіографії тромб у ЛШ відмічався у 18 (4,13 %) пацієнтів.

Одним з важливих показників тромбоутворення є дисфункція ВЛП, що виявляється в кількісному зниженні СШВЛП. У даному дослідженні пацієнти з СШВЛП<30 см/с мали достовірно вищу суму балів CHA_2DS_2VASc ((2,54±1,4) проти (1,80±1,3); p<0,001), важчий клас серцевої недостатності NYHA ((2,17±0,7) проти (1,86±0,7); p<0,001), достовірно нижчу суму балів у глобальному HeartQol ((1,58±0,7) проти (1,82±0,7); p=0,02) й особливо в його фізичному домені ((1,37±0,8) проти (1,71±0,8); p=0,002). Також хворі з СШВЛП<30 см/с відрізнялися достовірно зниженою систолічною функцією обох шлуночків (ФВ ЛШ – (48,07±11,6) % проти (55,7±9,1) %; St – (10,46±2,1) см/с проти (12,45±2,4) см/с; p<0,001 для обох); зниженням

ранньої діастолічної швидкості на латеральному сегменті кільця мітрального клапана ((11,0±2,6) см/с проти (13,6±3,6) см/с; p<0,001); дилатацією лівого ((45,17±11,5) мл/м^2 проти (38,28±9,1) мл/м^2; p<0,001) і правого ((38,27±12,2) мл/м^2 проти (32,98±9,2) мл/м^2; p<0,001) передсердь; більшою масою міокарда ЛШ ((112,21±30,6) г/м^2 проти (99,79±22,3); p<0,001).

Середня швидкість вигнання з ВЛП була достовірно зниженою в пацієнтів з ФСК 4+ у ВЛП ((17,34±4,8) см/с проти (38,0±16,0) см/с) та тромбом у ВЛП ((19,83±7,4) проти (37,04±16,3)) (p<0,001 для обох), а отже, одним з актуальних завдань була можливість прогнозування дисфункції ВЛП (одного з найважливіших факторів стазу крові) під час проведення трансторакальної ехокардіографії тоді, коли здійснення ЧСЕХО неможливе.

За результатами кореляційного аналізу з СШВЛП найбільш достовірно корелювали показник ранньої діастолічної хвилі на латеральному сегменті кільця мітрального клапана Em, а також об’ємні показники передсердь і ЛШ. Отже, ще раз був продемонстрований взаємозв’язок функціонального стану ВЛП з систоло-діастолічної функцією ЛШ. Найбільш тісні кореляції були отримані між СШВЛП й Em (см/с) (r=0,49) і ЛП інд (мл/м^2) (r=-0,39) (p<0,001).

Отже, було одержане наступне рівняння для обчислення СШВЛП:

$$\text{СШВЛП}=23{,}8+0{,}77\times\text{Em}-0{,}15\times\text{ЛПінд.}$$

Слід окремо сказати, що на даний момент існують кілька моделей для опосередкованого обчислення СШВЛП. Проте всі вони ґрунтуються на розрахунку якогось одного показника, зазвичай ранньої діастолічної чи систолічної швидкості на одному з сегментів кільця мітрального клапана. [116,324,367] На погляд автора, запропонований новий спосіб має переваги, оскільки вимірює Em саме на латеральному сегменті кільця мітрального клапана, а також враховує ще один вагомий фактор, а саме індекс об’єму ЛП, дилатація якого сильно корелює з дисфункцією ВЛП.

Далі для визначення можливості даної моделі точно виявляти на практиці низьку СШВЛП була застосована бінарна логістична регресія в групі, що складалася зі 184 хворих. З результатів моделі видно, що значення χ^2 Вальда велике (33,0), а значення p мале і прагне до нуля (<0,001). Це ще раз говорить про достатню адекватність обраної моделі. У результаті були отримані високі специфічність і чутливість (87,4 % та 61,6% відповідно) а також позитивна (76,3 %) та негативну передбачувані цінності 77,6%. У статистичному аналізі прийнято вважати, що позитивний високоспецифічний тест підтверджує захворювання, а негативний високочутливий, навпаки, виключає його.

ФСК 4+ або сладж характеризується інтенсивною ехощільністю та дуже повільним зразком завихрення у ВЛП й є проявом надвисокого тромботичного потенціалу. Пацієнти з ФСК 4+ мали достовірно вищу суму балів CHA_2DS_2VASc ((3,19±1,3) проти (2,00±1,3); p<0,001), більш важкий клас серцевої недостатності ((2,36±0,6) проти (1,95±0,7); p=0,0003), достовірно нижчі суми балів у глобальному HeartQol ((1,29±0,7) проти (1,76±0,7); p=0,0038) і його фізичному домені ((1,04±0,7) проти (1,63±0,8); p=0,001). Також хворі з ФСК 4+ відрізнялися достовірно зниженою систолічною функцією обох шлуночків (ФВ ЛШ – (44,31±12,0) % проти (53,29±10,4) % (p<0,001); St – (9,74±2,2) см/с проти (11,79±2,4) см/с (p<0,001)), зменшенням ранньої діастолічної швидкості на латеральному сегменті кільця мітрального клапана ((10,6±2,45) см/с проти (12,7±3,8 см/с); p=0,003), дилатацією лівого ((46,29±10,3) мл/м^2 проти (40,73±10,7) мл/м^2; p=0,0007) і правого ((39,36±15,9) мл/м^2 проти (34,83±10,1) мл/м^2; p=0,007) передсердь, більшою масою міокарда ЛШ ((115,65±34,7) г/м^2 проти (104,17±25,8) г/м^2; p=0,02) та достовірно вищим систолічним тиском у легеневій артерії ((47,30±9,2) мм рт. ст. проти (37,07±12,9) мм рт. ст.; p<0,001).

Пацієнти з тромбом у ВЛП також мали достовірно вищу суму балів CHA_2DS_2VASc ((2,91±1,3) проти (2,06±1,4); p=0,0005), важчий клас серцевої

недостатності ((2,39±0,7) проти (1,96±0,7); p=0,002), достовірно нижчу суму балів у фізичному домені HeartQol ((1,13±0,9) проти (1,60±0,8); p=0,02). Хворі з тромбом у ВЛП відрізнялися достовірно зниженою систолічною функцією обох шлуночків (ФВ ЛШ – (44,96±13,0) % проти (52,90±10,5) % (p<0,001); St – (9,81±1,9) см/с проти (11,70±2,4) см/с (p=0,0003)) та зниженням ранньої діастолічної швидкості на латеральному сегменті кільця мітрального клапана ((10,7±3,2) см/с проти (12,6±3,1) см/с; p=0,006). Вони мали достовірно більше праве передсердя ((40,94±19,8) мл/м^2 проти (34,88±9,8) мл/м^2; p=0,002), ліве ж відрізнялося в бік розширення на рівні тенденції ((44,62±11,4) мл/м^2 проти (41,09±10,7) мл/м^2; p=0,07). Пацієнти з тромбом у ВЛП загалом не мали більшої маси міокарда ЛШ ((110,81±29,1) г/м^2 проти (104,97±26,9) г/м^2) і вищого систолічного тиску в легеневій артерії ((41,08±7,2) мм рт. ст. проти (37,98±13,3) мм рт. ст.) (p=0,3 для обох).

Отже, можна підсумувати, що хворі з показниками тромбоутворення загалом мали більшу суму балів CHA_2DS_2VASc, вищий функціональний клас серцевої недостатності, достовірно нижчу суму балів у фізичному домені HeartQol, нижчі показники систолічної функції лівого та правого шлуночків, достовірно меншу ранню діастолічну швидкість на латеральному сегменті кільця мітрального клапана за даними тканинного доплера, більші індекси об’ємів обох передсердь, вищий систолічний тиск у легеневій артерії та вищий індекс маси міокарда ЛШ.

Вік пацієнтів також є важливим фактором, що може впливати на виявлення ознак тромбоутворення при ФП-ТП. Проте їх встановлення у хворих різних вікових груп достовірно не відрізнялося. СШВЛП<30 см/с спостерігалася в 120 (42,6 %) пацієнтів <65 років, 62 (49,2 %) – 65-75, 12 (44,4 %) – ≥75 (p=0,46). Сладж у ВЛП визначався в 26 (9,25 %) осіб <65 років, 18 (14,3 %) – 65-75, 4 (14,8 %) – ≥75 (p=0,28). Тромб у ВЛП був знайдений у 20 (7,1 %) пацієнтів <65 років, 13 (10,3 %) – 65-75, 1 (3,7 %) – ≥75 (p=0,57).

Одним з актуальних і дискусійних питань є розповсюдженість ознак

тромбоутворення у хворих на ТП. Пацієнти з ФП і ТП були повністю співставними за основними клінічними й ехокардіографічними показниками, за винятком двох. По-перше, хворі на ТП мали менший індекс об'єму ЛП ((38,3±8,0) мл/м^2 проти (42,3±11,3) мл/м^2 для осіб з ФП; p=0,001), по-друге, значно вищу СШВЛП порівняно з групою ФП ((45,9±20,6) см/с проти (32,8±13,8) см/с; p<0,001). Насправді, 169 (50 %) пацієнтів з ФП мали СШВЛП<30 см/с, а серед хворих на ТП це число склало 25 (25,8 %) (p<0,001).

Проте за результатами проведеного дослідження не було отримано достовірної різниці між частотою виявлення ознак тромбоутворення в пацієнтів з ФП або ТП. Тромб у ВЛП був знайдений у 29 (8,6 %) хворих з ФП проти 5 (5,15 %) з ТП (p=0,3). Сладж у ВЛП також однаково часто виявлявся в пацієнтів з ФП і ТП (40 (11,9 %) проти 8 (8,25 %) відповідно). Різниця на рівні тенденції була отримана між встановленням тромбів у порожнині ЛШ з перевагою в бік хворих на ТП: 7 (7,14 %) для ТП, 11 (3,3 %) – ФП (p=0,09). Загалом ті ж самі предиктори виявлення тромбоутворення були притаманні обом групам. Така частота ознак тромбоутворення в пацієнтів з ТП не є дивною знахідкою. Наприклад, у дослідженні D. Alyeshmerni та співавт. [70] були обстежені 347 хворих на ТП, тромби в передсердях були знайдені в 19 (5,4 %). У праці M.G. Parikh і співавт. [293] серед 455 пацієнтів з ТП тромби в ЛП були виявлені в 24 (5,3 %), а ФСК різних ступенів вираженості 1-4+ – 118 (25,9 %). A. Cresti та співавт. [131] при вивченні 178 хворих на ТП отримали частоту виявлення тромбів у ВЛП 6 %, СШВЛП дорівнювала 24 см/с. Лише в одному багатоцентровому обсерваційному дослідженні G. Corrado та співавт. [130] обстежили 183 осіб з ТП без історії ФП. Серед 124 пацієнтів, яким за клінічними показаннями була виконана ЧСЕХО, 2 (1,6 %) мали тромби в ЛП, 1 (0,8 %) – правому, отже, загальна поширеність передсердних тромбів склала 2,4 %.

При аналізі гендерних особливостей було виявлено, що жінки в середньому мали достовірно нижчу СШВЛП ((33,2±14,8) см/с проти

(36,7±17) см/с; p=0,048), а також частіше СШВЛП<30 см/с (65 (52 %) проти 129 (41,6 %) у чоловіків; p=0,048). Проте встановлення ФСК 4+ у жінок дорівнювало 16 (12,8 %) проти 32 (10,36 %) у чоловіків (p=0,47), а тромб у ВЛП знаходили в 11 (8,8 %) жінок проти 23 (7,42 %) чоловіків (p=0,63), що між групами достовірно не відрізнялося. Такі дані узгоджуються з результатами проспективного дослідження X-TRA й обсерваційного дослідження CLOT-AF. Наприклад, у X-TRA 30 (50 %) пацієнтів з тромбами у ВЛП були чоловіками, у CLOT-AF це число становило 103 (66 %). У нашому дослідженні 23 (67 %) тромби спостерігалися саме в групі чоловіків. [248]

На думку автора, вперше діагностована аритмія не є більш доброякісною щодо виявлення ознак тромбоутворення у ВЛП. Дисфункція ВЛП з СШВЛП<30 см/с частіше встановлювалася на рівні тенденції (p=0,08) в пацієнтів з вперше діагностованою ФП-ТП (72 (50,7 %) проти 122 (41,8 %) у хворих з іншими формами аритмії). Пацієнти з вперше діагностованою аритмією мали однакову частоту виявлення ФСК 4+ (17 (12,06 %) проти 31 (10,62 %) в осіб з іншими формами ФП-ТП; p=0,65) та тромбу (11 (7,75 %) проти 23 (7,88 %); p=0,96) у ВЛП. Отже, виходячи з вказаного, на даний момент не існує доказів для того, щоб вважати вперше діагностовану ФП безпечною щодо виявлення ознак тромбоутворення. Крім того, в межах даного дослідження вперше виявлена ФП не була пов’язана з меншим ризиком подальших подій і ККТ.

Наявність післяінфарктного кардіосклерозу асоціювалася з ознаками тромбоутворення. ФСК 4+ у ВЛП достовірно частіше зустрічався в пацієнтів з ПІК (10 (25 %) проти 38 (9,64 %); p=0,003); післяінфарктний кардіосклероз асоціювався з достовірно частішим виявленням тромбу у ВЛП (7 (17,5 %) проти 27 (6,84 %); p=0,016).

Ознаки тромбоутворення часто спостерігалися у хворих з NYHA III-IV. ФСК 4+ виявлявся в 19 (22 %) осіб проти 26 (8,25 %) (p=0,0003); тромб у ВЛП також достовірно частіше відмічався в пацієнтів з NYHA III-IV (13

(14,94 %) проти 18 (5,71 %); p=0,004).

Хворі з фізичним компонентом HeartQol<1,4 достовірно частіше мали СШВЛП<30 см/с (46 (36,5 %) проти 40 (51,28 %); p=0,038) і сладж у ВЛП (12 (15,4 %) проти 8 (6,35 %); p=0,034). Проте тромб у ВЛП виявлявся частіше (9 (11,54 %) проти 6 (4,76 %) лише на рівні тенденції; p=0,07), а частота виявлення тромбів у ЛШ між групами не різнилася (4 (5,13 %) у групі з фізичним HeartQol<1,4 проти 8 (6,4 %) у протилежній; p=0,7).

Систолічна функція ЛШ з ФВ ЛШ<40 % достовірно асоціювалася з ознаками тромбоутворення, що вивчалися в дослідженні. ФСК 4+ виявлявся в 17 (23,6 %) випадках проти 31 (8,6 %) (p=0,0002), тромб у ВЛП – 14 (19,4 %) проти 20 (5,54 %) (p<0,001), тромб у ЛШ – 15 (20,55 %) проти 3 (0,83 %) (p<0,001).

Ознаки тромбоутворення достовірно частіше зустрічалися в групі з Sm<6 см/с. Зокрема, ФСК 4+ відмічався в 17 (17,5 %) пацієнтів проти 16 (7,2 %) (p=0,005), тромб у ВЛП – 14 (14,4 %) проти 7 (3,14 %) (p=0,0002); тромб у порожнині ЛШ – 12 (12,4 %) проти 3 (1,35 %) (p<0,001).

Зниження ранньої діастолічної швидкості на латеральному сегменті кільця мітрального клапана також асоціювалося з ознаками тромбоутворення. У пацієнтів з Em<8 см/с сладж у ВЛП зустрічався в 5 (20 %) осіб проти 26 (7,8 %) (p=0,037); тромб у ВЛП – 8 (30,8 %) проти 20 (6,01 %) (p<0,001); тромб у ЛШ – 4 (13,8 %) проти 11 (3,43 %) (p=0,008).

Значна дилатація ЛП була тісно пов’язана з ознаками тромбоутворення в порожнинах серця. Сладж у ВЛП зустрічався в 28 (17,5 %) осіб з ЛП інд≥43 мл/м^2 проти 20 (7,35 %) (p=0,001), тромб у ВЛП – 21 (13,04 %) проти 13 (4,8 %) (p=0,002), тромб у ЛШ – 13 (8,02 %) проти 5 (1,84 %) (p=0,002).

У пацієнтів із St<9,5 см/с також часто спостерігалися ознаки тромбоутворення в порожнинах серця: ФСК 4+ у ВЛП виявлявся в 15 (24,6 %) проти 21 (7,9 %) у протилежній групі (p=0,0002), тромб у ВЛП – 11 (18,03 %) проти 12 (4,5 %) (p=0,0002), тромб у ЛШ – 9 (14,5 %) проти 7 (2,6 %) (p<0,001).

У моделі багатофакторної регресії, що представлена в табл. 1, незалежними предикторами ознак тромбоутворення були сума балів за шкалою CHA_2DS_2VASc і знижена ФВ ЛШ.

Таблиця 1

Модель логістичної мультиваріантної регресії для ознак тромбоутворення при фібриляції-тріпотінні передсердь

Предиктори	ФСК 4+		Тромб у ВЛП		Тромб у ЛШ	
	ВШ (95 % ДІ)	p	ВШ (95 % ДІ)	p	ВШ (95 % ДІ)	p
CHA_2DS_2VASc	1,6 (1,3-2,1)	<0,001	1,4 (1,1-1,9)	0,019	1,7 (1,2-2,5)	0,006
NYHA	1,5 (0,9-2,45)	0,09	1,6 (0,7-3,7)	0,2	0,9 (0,4-2,1)	0,85
ФВ ЛШ<40 %	2,2 (1,1-4,8)	0,03	2,6 (1,1-6,0)	0,025	22,9 (5,7-91)	<0,001
ЛП інд>43 мл/м^2	1,0 (0,99-1,04)	0,3	2,6 (1,0-5,7)	0,037	1,4 (0,4-4,7)	0,6

Одним з основних предикторів тромбоутворення в даному дослідженні виявилася сума балів CHA_2DS_2VASc. Проте не всі погоджуються з даною точкою зору. За результатами дослідження J. Huang і співавт. у 2695 пацієнтів з ФП-ТП наявність тромбу у ВЛП достовірно не асоціювалася ні з $CHADS_2$ (P=0,07), ні з CHA_2DS_2VASc (P=0,12). Проте, наприклад, у хворих із $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ частота тромбу у ВЛП склала лише 3,6 %, що, за думкою авторів, пов’язано з високою гетерогенністю в агресивності АКТ в обстежуваних. [208] У дослідженні H. Yarmohammadi та співавт. [404] було виявлено слабий зв’язок між CHA_2DS_2VASc і тромбом у ВЛП, а саме в 13,4 % пацієнтів з $CHADS_2$ менше 3, 11,6 % – 3-6. Проте в даній роботі автори змішали групи з низьким і високим ризиками та застосовували саме шкалу $CHADS_2$. Слід додати, що, згідно з S. Oh і співавт. [279], прогностична значущість CHA_2DS_2VASc score на інсульт, можливо, не ґрунтується тільки на механізмі кардіоемболії.

Теоретично один і той самий бал може складатися з різних

компонентів і навіть при однакових факторах ефект на формування тромбів може бути різним через неоднакову тривалість захворювання та важкість окремих компонентів. До того ж більшість компонентів CHA_2DS_2VASc є факторами ризику артеріосклерозу. Існує нещодавня праця, що не продемонструвала зв'язку між $CHADS_2$, CHA_2DS_2VASc scores і фенотипом інсульту згідно з об'ємом diffusion-weighted imaging уражень у пацієнтів з ФП. [279] Проте, наприклад, у проспективному дослідженні X-TRA більшість тромбів (50; 83,3 %) були саме в групі $CHA_2DS_2VASc \geq 2$. [248]

Одним із завдань дослідження було виявлення оптимальної стратегії підготовки до відновлення СР з урахуванням реальної клінічної практики. Згідно з результатами опитування пацієнтів, попередню терапію варфарином або НОАК в сумі отримували 53,1 % осіб, тоді як 46,9 % або не вживали жодних препаратів, або приймали АСК. Середня тривалість вживання варфарину склала (7,0±13,1) міс., НОАК – (2,2±4,9) міс. Незважаючи на тривалість терапії варфарином, середнє значення МНВ серед пацієнтів перед ЧСЕХО загалом було незадовільним і становило (1,86±0,6). Частка осіб, які перебували в терапевтичному діапазоні МНВ 2-3, на момент проведення ЧСЕХО склала лише 29,3 %, МНВ≥3 – 7,1 %, <2 – 63,6 %.

За результатами ЧСЕХО частота виявлення ФСК 4+ у ВЛП серед хворих, які приймали різні антитромботичні препарати або взагалі знаходилися без будь-якої АТТ, була майже однаковою з найбільшою частотою в групах варфарину й АСК: без АТТ – 8,11 %, з АСК – 11,76 %, варфарином – 12,7 %, НОАК – 10,26 %.

Частота виявлення тромбу у ВЛП в пацієнтів, які приймали варфарин, була високою (5; 12,5 %) навіть у групі з МНВ≥2. Це пов'язано з тим, що навіть у випадках, коли ЧСЕХО виконувалася при досягненні цільових значень МНВ, вони отримувалися напередодні дослідження і в тих осіб, які вживали даний препарат роками.

Отже, беручи до уваги незадовільний лабораторний контроль, графік Каплана-Мейєра продемонстрував відсутність залежності між встановленням

ФСК 4+ у ВЛП та тривалістю АКТ в реальній клінічній практиці: частота виявлення ФСК 4+ в об'єднаній групі АКТ склала 20 (12,27 %) проти 10 (10,9 %) без неї (критерій Кокса 1,18; p=0,32).

Також не спостерігалося залежності між частотою тромбу у ВЛП та тривалістю АКТ: частота встановлення тромбу в об'єднаній групі АКТ склала 15 (8,88 %) проти 10 (10,42 %) без неї (критерій Кокса 1,16; p=0,36). Проте в групі НОАК (2; 4,76 %) було виявлено достовірне зниження частоти спостереження тромбів у ВЛП порівняно з АСК (6; 16,2 %) (критерій Кокса 3,6; p=0,036).

Достатньо висока частота встановлення тромбів у групі варфарину пов'язана зі значними проблемами з його контролем, про що сказано вище. Отже, кардіоверсія, керована ЧСЕХО, або традиційна схема підготовки до відновлення синусового ритму за допомогою НОАК є найбільш оптимальним методом з огляду на безпеку пацієнтів.

Були проаналізовані 377 КВ, керованих ЧСЕХО, 288 (76,4 %) з яких були виконані хворим високого ризику з $CHA_2DS_2VASc \geq 2$. ІІ, пов'язаний з відновленням СР, трапився в 2 (0,53 %) осіб на другий день після КВ. У жодного з пацієнтів не було виявлено тромбу або ФСК 4+ у ВЛП.

Оскільки на даний час бракує даних щодо резолюції тромбів та/або сладжу на тлі прийому антикоагулянтних препаратів, а також інформації щодо можливості виконання КВ хворим з резидуальними ознаками тромбоутворення при повторній ЧСЕХО, у проспективному обсерваційному дослідженні були вивчені 39 пацієнтів з ФП-ТП, в яких при першому ЧСЕХО був виявлений тромб або сладж у ВЛП. Середній вік складав (61,7±9,5) років, середній бал CHA_2DS_2VASc – (2,85±1,3), жінок було 11 (28,2 %). Тромб у ВЛП мали 27 пацієнтів, сладж у ВЛП спостерігався в 22 випадках, причому в 10 (45,45 %) він виявлявся одночасно з тромбами у ВЛП. Після встановлення тромбу/сладжу хворим призначалася АКТ, середня тривалість якої складала (51,8±10,7) діб. З метою резолюції тромбів 19 (48,72 %) пацієнтам був приписаний варфарин, 20 (51,28 %) – НОАК. В обох групах лізис тромбів у

ВЛП відбувся у 18 (66,7 %) випадках, частота була однаковою в обох групах: варфарину – 4/12 (33,3 %), НОАК – 5/15 (33,3 %). У всіх випадках тромби були зменшеними в розмірі та нерухомими. Частота резолюції сладжу становила 9 (40,9 %): у групі варфарину – 7/11 (63,64 %), НОАК – 6/11 (54,55 %).

КВ реєструвалася в 14 (56 %) пацієнтів з резидуальним тромбом/сладжем, з них у 7 з резидуальним тромбом у ВЛП: у 3 випадках спостерігалася спонтанна КВ протягом 30 діб АКТ, 4 симптомним хворим була виконана електрична КВ. Впродовж 30 діб спостереження випадків тромбоемболічних ускладнень не було. Усі пацієнти були прихильними до призначеної АКТ. Повідомлення з існуючих досліджень, присвячених резолюції тромбу у ВЛП, демонструють частоту резолюції 50-90 %. Причини для такого широкого діапазону можуть включати в себе особливості популяції досліджуваних пацієнтів: з або без клапанної патології, вперше діагностована або персистентна ФП, застосування різних антикоагулянтних препаратів і тривалості АКТ. [16,277,323] За даними реєстру CLOT-AF (в якому ретроспективно вивчалася частота резолюції тромбів ВЛП на тлі АКТ переважно антагоністами вітаміну К або їх комбінацією з нефракціонованим гепарином або низькомолекулярними гепаринами) частота резолюції тромбу у ВЛП складала 62,5 %, за результатами дослідження X-TRA (проспективне вивчення ефективності ріворoксабану в резолюції тромбів ВЛП при ФП-ТП) вона становила 41,5 %, зменшення розміру тромбів реєструвалося в 60,4 % випадків. Нижчу частоту резолюції тромбів у ВЛП автори дослідження X-TRA пояснюють тим, що 76,6 % осіб мали персистентну або постійну форму ФП-ТП, 76,6 % були АКТ-наївними. Отже, деякі пацієнти могли мати “старі”, а не нещодавно сформовані тромби. [248] Результати дослідження EMANATE продемонстрували, що серед хворих з виявленими на першій ЧСЕХО тромбами при повторному спостереженні через (37±14) діб у групі антагоністів вітаміну К/гепаринів лізис тромбів відбувся в 44,4 %, апіксабану – 47,8 %. [148] До того ж в одному проспективному серійному

дослідженні було продемонстровано, що частота резолюції тромбів у ВЛП при АКТ тривалістю 4 тижні складала 16 %, при спостереженні 3 міс. – 42 %, при АКТ впродовж 12 міс. – 56 %. [248]

Результати, отримані в нашій роботі, теж показали, що гіперехогенні частини тромбів зазвичай лишалися, тоді як ізо-гіпоехогенні, однорідні тромби підлягали повній резолюції або залишалися резидуальними пристінковими тромбами.

Тема відновлення СР в пацієнтів з повторно виявленими тромбами у ВЛП є актуальною, оскільки ФП-ТП, по-перше, значно погіршує ПЗЯЖ, по-друге, асоціюється з розвитком і прогресуванням застійної серцевої недостатності. За даними реєстру RE-LY перше місце в смертності у хворих на ФП займають раптова серцева смерть і смерть від ХСН. [262] Рекомендації з ФП (2016) взагалі оминають тему відновлення СР в пацієнтів з тромбоутворенням при повторній ЧСЕХО, про що було сказано вище, що пов’язане з відсутністю доказової бази, отже, прийняття рішення залишається за лікарем та в кожному випадку здійснюється індивідуально. [224] Слід звернути увагу на те, що емболічний потенціал тромбу залежить від його морфологічних характеристик. На сьогодні розрізняють наступні види тромбів: муральні (тільки одна поверхня стикається з пулом крові, вони плоскі та паралельні ендокардіальній поверхні); виступаючі (більш ніж одна площа стикається з пулом крові та вдається в порожнину); мобільні з незалежною рухомістю. Частота емболізації для муральних тромбів найнижча, мобільних – найвища. [270,328]

Цікаві результати були отримані в дослідженні 67 пацієнтів з тромбами у ВЛП. Усім хворим була призначена АКТ варфарином протягом 4 тижнів, після чого їм був відновлений СР. 20 пацієнтам була проведена повторна ЧСЕХО. Резолюція тромбів у ВЛП складала 90 %. 47 особам СР був відновлений без повторної візуалізації ВЛП. Протягом 4 тижнів спостереження ТІА трапилася в 2 пацієнтів групи КВ без ЧСЕХО та 1 – ЧСЕХО. Отже, різниця в частоті тромбоемболічних ускладнень в обох групах

була недостовірною (p=0,2). [323] Результати іншого ретроспективного аналізу доцільності проведення ЧСЕХО показали, що в межах групи високого ризику (анамнез інсульту, гіпертрофічна кардіоміопатія, ревматизм) тромб у ВЛП виявився в 11 випадках, сладж – 1. Відновлення СР було виконано в 3 осіб через >3 тижні після АКТ. [183]

До того ж результати досліджень антикоагулянтних препаратів, які приймали групи ЧСЕХО та традиційної підготовки до відновлення СР, показали, що частота інсульту, пов'язаного з КВ, була однаково низькою в обох групах на тлі АКТ та в середньому дорівнювала менше 1 %. Наприклад, у X-VERT (першому дослідженні НОАК у пацієнтів з ФП) хворі були рандомізовані в групи ріваоксабану й антагоністів вітаміну К за 1-5 діб (група ранньої КВ) або 3-8 тижнів (група відкладеної КВ) до КВ. При прийомі ріваоксабану тромбоемболічні ускладнення/серцева смерть трапилися в 0,71 % пацієнтів групи ранньої КВ проти 0,24 % – відкладеної КВ. У групі антагоністів вітаміну К частота композитної точки складала 1,08 % проти 0,93 % у групах ранньої та відкладеної КВ відповідно. [113] В дослідженні ENSURE-AF, в якому порівнювалися ефективність і безпечність препаратів ендоксабан і еноксапарин/варфарин, частота тромбоемболічних ускладнень в пацієнтів традиційної підготовки до КВ та тих, кому проводилася рання КВ, після застосування ЧСЕХО була однаковою. Первинна композитна точка (інсульт, тромбоемболічні ускладнення, ІМ або ССС) трапилася в 5 (<1 %) осіб групи ендоксабану, 11 (1 %) – варфарину. [22,55,59,179]

Згідно з протоколами цих досліджень, пацієнти групи ЧСЕХО при виявленні тромбів у ВЛП не підлягали КВ. Проте при застосуванні ЧСЕХО частота виявлення тромбів у групах з традиційною підготовкою була б меншою.

Отже, на тлі АКТ тривалістю >3 тижнів відновлення СР є безпечним без проведення ЧСЕХО. Єдиною умовою для цього є прихильність до АКТ, що є запорукою безпеки. Згідно з існуючими рекомендаціями, якщо в лікаря

виникають сумніви щодо прихильності до АКТ, пацієнту слід провести ЧСЕХО, незважаючи на довготривалий прийом антикоагулянтів. [197]

Отже, виходячи з отриманих даних, можна зробити висновок, що резидуальні тромби та/або сладж є частою знахідкою при повторній ЧСЕХО. КВ в пацієнтів з резидуальними нерухомими тромбами, які прихильні до адекватно призначеної АКТ, здається безпечною.

Метою наступної частини дослідження було вивчення клінічних та ехокардіографічних предикторів утримання СР, а також динаміки ремоделювання міокарда, для чого було проведене спостереження за 96 хворими після відновлення СР з медіаною 11,8 (НК 6,2 – ВК 23,5) міс. 28 (29,2 %) з них були жінками, 68 (70,8 %) – чоловіками. Під зривом ритму розумівся наступний епізод аритмії тривалістю більше 3 діб, що був причиною звернення за медичною допомогою, оскільки більшість пацієнтів, особливо з утриманням СР більше 3 місяців, повідомляли про короткі пароксизми ФП, що не потребували жодного втручання або вимагали застосування “таблетки в кишені” для відновлення СР.

Основним критерієм виключення для даної частини дослідження були симптомна та часто пароксизмальна форма ФП, постійна форма ФП, неефективна КВ.

Були порівняні основні клінічні й ехокардіографічні показники пацієнтів, у яких надалі утримувався СР (53; 55,2 %), з особами з повторним епізодом аритмії (43; 44,8 %).

На початку дослідження хворі обох груп були повністю співставними за основними клініко-ехокардіографічними характеристиками (далі група ФП проти групи СР перед КВ) (віком ((57,6±8,8) проти (61±9,5) років; p=0,1), CHA_2DS_2VASc ((1,9±1,3) проти (2,1±1,3) балів; p=0,6), ФВ ЛШ ((51,6±10,7) проти (50,7±13,1) %; p=0,6), об’ємом ЛП ((41,8±12,4) проти (40,2±8,4) мл/м^2; p=0,4), індексом об’єму правого передсердя ((32,9±10,7) проти (35,1±11,9) мл/м^2; p=0,4), СТЛА ((34,7±11,0) проти (35,4±11,2) мм рт. ст. (p=0,8)), а відрізнялися лише показником товщини МШП в діастолу

((1,5±0,3) проти (1,3±0,2) см), що був достовірно більшим у групі з повторним епізодом ФП (p=0,02). Також можна побачити, що персистентна ФП призводила до значущих структурно-функціональних змін міокарда, а саме: зниження скоротливої функції ЛШ, помірної дилатації порожнин лівого та невеликої – правого передсердь, підвищення систолічного тиску в легеневій артерії та виявлення помірної-вираженої функціональної мітральної регургітації. Даний ступінь регургітації в середньому спостерігався в 25 % пацієнтів загальної вихідної групи. При повторному дослідженні даний ступінь регургітації виявлявся лише в 5,8 % хворих із СР проти 23,8 % осіб з повторним епізодом аритмії (p=0,01).

При порівнянні клініко-ехокардіографічних показників у пацієнтів з повторним епізодом ФП з базовими значеннями вони були повністю співставними. Отже, не було виявлено позитивної динаміки в класі серцевої недостатності ((2,0±0,8) проти (2,2±0,9); p=0,16), ступені навантаження симптомами аритмії EHRA ((2,7±0,6) проти (2,6±0,7); p=0,8), систолічній функції ЛШ ((51,6±10,7) проти (50,7±11,9) %; p=0,7), об’ємі ЛП ((41,8±12,4) проти (42,6±10,1) мл/м^2), систолічному тиску в легеневій артерії ((34,7±11,0) проти (36,7±12,7) мм рт. ст.; p=0,5 відповідно для груп осіб з ФП перед КВ та повторним епізодом ФП).

З іншого боку, пацієнти групи СР відрізнялися достовірно вищою (p<0,001) і в межах значень нормативного діапазону скоротливою функцією ЛШ (ФВ ЛШ – (59,6±11,7) %) порівняно з вихідними даними та групою з епізодом аритмії. ФВ ЛШ<40 % також виявлялася лише в 4 % хворих із СР проти 24 % у тих самих осіб під час епізоду ФП (p=0,01). Спостерігалося достовірне (p<0,001) зменшення порожнин обох передсердь, причому, якщо середній об’єм ЛП відповідав його невеликій дилатації ((35,2±6,2) мл/м^2), то об’єм правого передсердя при повторному дослідженні дорівнював (26,7±5,6) мл/м^2, тобто був у межах значень нормативного діапазону. Група з СР мала достовірно кращий клас NYHA ((1,6±0,5) проти (2,0±0,6) на початку спостереження та (2,2±0,9) у групі з повторним епізодом ФП; p<0,001 для

обох). Тільки 1,9 % пацієнтів із СР мали NYHA III-IV порівняно з 16,8 % на початку дослідження та 23,8 % у хворих з повторним епізодом ($p<0,001$ для обох).

Отже, відновлення СР призводило до зменшення функціонального класу серцевої недостатності, достовірного збільшення скоротливої функції ЛШ, зменшення порожнин передсердь, ступеня мітральної регургітації.

Вищевикладені результати підтверджують дані, отримані в дослідженнях зі зворотного ремоделювання після відновлення СР. Деякі роботи продемонстрували зменшення ЛП на 8-15 % незалежно від того, яким методом проводили вимірювання (комп'ютерною томографією або ехокардіографією). На сьогодні дискутабельним питанням є: чи призводить ФП до систолічної дисфункції? Проте результати, отримані в даному дослідженні, відповідають тим, що були одержані групою Бордо, де було продемонстроване покращення систолічної функції після відновлення СР за допомогою катетерної абляції. Ще в одній праці автори спостерігали значне покращення систолічної функції після радіочастотної абляції в пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ. [176,253,311]

Для вивчення клінічних та ехокардіографічних предикторів утримання СР було проведене спостереження за 117 хворими з персистентною формою ФП-ТП неклапанного походження з медіаною 13,4 (НК 7,35 – ВК 26,3) міс. Протягом спостереження в 69 (58,97 %) осіб зберігся СР, у 48 (41,03 %) відбувся повторний епізод аритмії тривалістю більше 3 діб, що потребував медикаментозної або електричної КВ. Пацієнти обох груп були співставними за основними клінічними й ехокардіографічними показниками: віком, статтю, сумою балів CHA_2DS_2VASc, класом серцевої недостатності NYHA, симптомністю аритмії за шкалою EHRAm, ФВ ЛШ, розміром передсердь і товщиною стінок.

При аналізі окремих факторів утримання СР протягом спостереження було виявлено, що серед хворих з $\Delta ФВ_2\text{-}ФВ_1 \geq 10$ % СР лишався в 26 (86,67 %) випадках проти 42 (53,16 %) у групі з $\Delta ФВ_2\text{-}ФВ_1 < 10$ %

(p=0,0013). Знижена ФВ ЛШ<40 %, навпаки, не була пов’язана з утриманням СР впродовж вивчення.

Дилатація ЛП тривалий час є тим прогностичним фактором, на який спираються при мотивації відмови у відновленні СР. Результати дослідження вказують на те, що при невеликому-помірному ступені дилатації ЛП з індексом <49 мл/м^2 СР утримувався в 60 (64,52 %) пацієнтів, тоді як у разі вираженого ступеня з індексом ≥49 мл/м^2 частота утримання СР складала лише 9 (37,5 %) (p=0,016).

Вперше діагностована ФП (p=0,6), сума балів CHA_2DS_2VASc (p=0,7), клас NYHA III-IV (p=0,5) не були пов’язані з утриманням СР.

У межах моделі багатофакторної регресії пропорційних інтенсивностей Кокса, коригованої за віком і статтю, індекс об’єму ЛП ≥49 мл/м^2 (ВР 2,14 (95 % ДІ 1,08-4,23)%; p=0,03) та $\Delta ФВ_2$-$ФВ_1$≥10 % (ВР 0,27 (95 % ДІ 0,09-0,77); p=0,015) були незалежними предикторами повторного епізоду аритмії протягом спостереження.

Наші дані співставні з результатами інших досліджень, зокрема вищезгаданих, у яких демонструвався ефект відновлення СР на покращення систолічної функції ЛШ та зменшення порожнин серця. На сьогодні існують небагато праць, які б вивчали предиктори утримання СР. Проте з ехокардіографічних предикторів продовжує досліджуватися показник індексу об’єму ЛП. Наприклад, в одній роботі середній об’єм ЛП в пацієнтів з повторним епізодом ФП дорівнював (46,8±13,9) мл/м^2. Питання систолічної дисфункції ЛШ в якості прогностичного фактора утримання СР є дискутабельним. Хоча в одному з досліджень систолічна дисфункція є предиктором повторного епізоду аритмії, результати інших не підтримують таких даних. Аналіз окремих праць також демонструє, що зростання ФВ ЛШ після КВ добре асоціюється з утриманням СР. Отже, $\Delta ФВ_2$-$ФВ_1$≥10 % може сприйматися як прийнятний предиктор утримання СР. [64,412]

Антиаритмічна терапія достовірно впливала на утримання СР. При спостереженні було визначено, що антиаритмічні засоби регулярно приймали

лише 41,88 % осіб: 33 (28,2 %) застосовували аміодарон, 13,67 % – інші ААП. Найкраще зниження ризику повторного епізоду спостерігалося в групі аміодарону, де СР протягом спостереження утримувався в 28 (84,85 %) пацієнтів проти 5 (15,15 %), у яких відмічався повторний епізод аритмії.

Групу препаратів ІАПФ або БРА тривало приймали 78 (66,67 %) осіб. Серед пацієнтів, які вживали ІАПФ/БРА, збереження СР складало 56 (71,79 %) проти 13 (33,33 %) у хворих, які не приймали даної групи препаратів. Серед осіб, які не вживали ІАПФ/БРА, повторний епізод персистентної ФП-ТП протягом спостереження виникав у 26 (66,67 %) випадках. У моделі мультиваріантної логістичної регресії, коригованої за віком і статтю, аміодарон (ВР 0,16 (95 % ДІ 0,05-0,52); p=0,0017) та ІАПФ/БРА (ВР 0,2 (95 % ДІ 0,08-0,52); p=0,001) незалежно асоціювалися зі зниженням ризику повторного епізоду персистентної форми ФП-ТП. Питання застосування ІАПФ/БРА з метою покращення утримання СР в пацієнтів з ФП-ТП досі дискутабельне. Не всі праці з ІАПФ/БРА показали їхню ефективність. Зокрема, дослідження CAPRAF було невдалим і не асоціювалося з утриманням СР. [99] Натомість в одному метааналізі 3972 пацієнтів було продемонстровано, що додавання інгібіторів ренін-ангіотензинової системи у хворих з персистуючою формою ФП після КВ або до традиційної терапії при пароксизмальній формі достовірно зменшувало частоту повторних епізодів ФП. [244] Загалом не було проведено порівнянь між ІАПФ та БРА щодо кращого контролю ритму, лише в 2 рандомізованих дослідженнях БРА показали переваги порівняно з АКК та β-блокаторами. [392]

Для визначення предикторів виникнення постійної форми ФП-ТП було здійснене спостереження за 262 хворими з медіаною 37,36 (НК 25,1 – ВК 65,5) міс.

Середній вік групи становив (60,03±9,9) років, сума балів за шкалою CHA_2DS_2VASc дорівнювала (2,16±1,37), середня ФВ ЛШ – (52,7±11,1) %, тривалість епізоду – (3,17±4,1) міс., анамнезу аритмії – (3,7±4,76) років. У

спостереженні було 72 (27,48 %) жінок, 34 (12,98 %) особи мали пароксизмальну, 213 (81,3 %) – персистентну, 15 (5,73 %) – тривало персистентну форми ФП-ТП. Протягом спостереження постійна форма ФП-ТП розвинулася в 128 (48,85 %) пацієнтів.

Хворі, в яких сформувалася постійна форма ФП-ТП, були співставними за основними демографічними показниками, історією аритмії, класом серцевої недостатності, рівнем ЯЖ й емоційним станом, скоротливою функцією ЛШ, натомість пацієнти групи постійної форми відрізнялися меншим навантаженням симптомами згідно з класом EHRAm, більшою дилатацією ЛП, вищим систолічним тиском у легеневій артерії. Зате постійна форма ФП-ТП частіше розвивалася в малосимптомних хворих з EHRAm I-IIb (83 (54,61 %) проти 69 (45,39 %) без постійної ФП; p=0,029), у них часто виявлялися ознаки тромбоутворення (ФСК 3-4+ – 81 (41,54 %) проти 114 (58,46 %) без постійної ФП; p<0,001). Пацієнти, в яких не сформувалася постійна форма ФП, частіше приймали БРА (40; 65,57 %), ніж протилежна група (40; 65,57 %), рідше – ІАПФ (35 (44,87 %) проти 43 (55,1 %)). Загалом хворі групи постійної форми не вживали ІАПФ/БРА (64 (52,03 %) проти 59 (47,97 %) у групі без постійної форми; p=0,03 (за Спірменом)). Пацієнти, в яких не розвинулася постійна форма ФП-ТП, також протягом спостереження частіше приймали ААП (69 (51,49 %) проти 12 (9,68 %) у групі, в якій сформувалася постійна форма; p<0,001).

У межах моделі мультиваріантної логістичної регресії незалежними від віку, статі, історії інсульту, ІМ, гіпертензії, об’єму ЛП, систолічної функції ЛШ предикторами розвитку постійної форми були гіпертензія (ВР 2,7 (95 % ДІ 1,08-6,78); p=0,032), ФСК 3-4+ (ВР 3,74 (95 % ДІ 1,58-7,61); p=0,002) та малосимптомний перебіг ФП-ТП з класами EHRA I-IIb (ВР для EHRA III-IV ВР 0,45 (95 % ДІ 0,24-0,83); p=0,01), а єдиним параметром, що впливав на зниження розвитку постійної форми ФП-ТП, було застосування ААП (ВР 0,21 (95 % ДІ 0,12-0,37); p<0,001).

Хоча в нашому дослідженні індекс об’єму ЛП був достовірно більшим

у пацієнтів, у яких розвинулася постійна форма ((41,90±10,5) мл/м^2 проти (38,44±9,2) мл/м^2), проте при корекції за іншими предикторами цей показник не виявився незалежним предиктором постійної форми ФП-ТП. Згідно з іншою роботою, ЛП інд>34,2 мл/м^2 асоціювався з розвитком постійної форми ФП протягом спостереження. Проте до цього дослідження були включені лише пацієнти з пароксизмальною формою ФП молодшого віку, а корекція проводилася тільки за іншими ехокардіографічними показниками. [405] У ще одній роботі при пароксизмальній формі ФП протягом 5 років спостереження постійна форма аритмії сформувалася в 52 % хворих, але дослідники не змогли виявити предикторів її розвитку. [306]

У наступній частині дослідження була здійснена спроба виявити частоту НІМ, їхні предиктори й особливості в пацієнтів з ФП-ТП порівняно з хворими з синусовим ритмом. Для вирішення цієї задачі було проведене МРТ-дослідження головного мозку 88 особам та МЗКТ головного мозку 157 пацієнтам з ФП-ТП і СР без історії ФП-ТП.

У проспективному зрізовому дослідженні взяли участь 88 хворих, 39 (44,3 %) з яких мали ФП, а решта 49 (55,7 %) були без історії ФП із СР. На момент вивчення ГПМК було зареєстровано в 9 (10,2 %) осіб. Серед хворих на ФП 16 (41 %) мали пароксизмальну форму, 14 (35,9 %) – персистуючу, 9 (23,1 %) – постійну. З результатів дослідження видно, що, незважаючи на досить молодий середній вік, в обстежених пацієнтів часто виявлялися вогнищеві ураження речовини головного мозку. ГРГМ, включаючи перивентрикулярний лейкоареоз, спостерігалася в 54 (61,4 %) випадках, перивентрикулярний лейкоареоз – 34 (38,6 %), нещодавні невеликі субкортикальні інфаркти – 6 (6,8 %), лакуни – 13 (14,8 %), мікрогеморагії – 1 (1,1 %). Інфаркти головного мозку ≥15 мм виявлялися в 22 (25 %) осіб: пов’язані з історією інсульту – 8 (9,1 %), з ГПМК – 6 (6,8 %), НІМ≥15 мм – 12 (13,6 %). Поверхневі НІМ були знайдені в 16 (18,2 %) пацієнтів, базальні – 4 (4,6 %).

МРТ головного мозку була виконана 9 (10,23 %) хворим з ГПМК. З

(33,3 %) мали нещодавні невеликі субкортикальні інфаркти, 6 (66,7 %) – великі інфаркти з кортикально-субкортикальною локалізацією. ФП була достовірно пов'язана з виникненням ГПМК, адже більшість гострих симптомних інсультів спостерігалися саме в групі ФП: 7 (17,95 %) проти 2 (4,08 %) (p=0,03). Отже, на ФП припадали 77,78 % усіх симптомних інсультів з даної частини дослідження. У 5 (55,6 %) хворих з ГПМК були виявлені НІМ, що склало 25 % від групи з НІМ (ВШ 5,3 (95 % ДІ 4,3-6,4); p=0,01). Отже, НІМ були достовірно пов'язані з ГПМК.

Подібний взаємозв'язок спостерігався серед пацієнтів з інсультом в анамнезі. Інсульти в анамнезі (12; 13,6 %) були або лакунами (4; 33,3 %) з середнім діаметром (9,0±3,5) мм, або великими кортикально-субкортикальними ушкодженнями з кістозними змінами (51,6±29,9) мм. Серед пацієнтів з інсультом в анамнезі НІМ, не пов'язані з інсультом, були виявлені в 2 (50 %) осіб з лакунарним інсультом, 4 (50 %) – інсультом ≥15 мм (ВШ 4,4 (95 % ДІ 3,2-5,6)) (χ^2=9,2; p=0,01). Отже, можна зробити висновок, що НІМ є частою знахідкою у хворих із симптомними порушеннями мозкового кровообігу.

За давністю ураження НІМ розподілялися наступним чином: 6 (30 %) були лакунами, 10 (50 %) – давніми інфарктами з кістозними змінами, 2 (10 %) – нещодавніми невеликими субкортикальними інфарктами, 2 (10 %) – недавніми великими ураженнями розміром ≥15 мм.

Загалом нещодавні інфаркти головного мозку були виявлені в 12 (13,6 %) хворих: 50 % з них були лакунарними з середнім діаметром вогнища (9,0±3,5) мм, 50 % – великими кортикально-субкортикальними ушкодженнями з середнім діаметром (51,7±32,8) мм (p=0,01). Із цих 12 вогнищ 4 (33,3 %) були НІМ. Виявлені НІМ у 8 (40 %) випадках мали діаметр ураження <15 мм, тобто були лакунарними, 12 (60 %) – ≥15 мм.

Одним з факторів, що найбільш тісно пов'язаний з НІМ, виявився перивентрикулярний лейкоареоз. НІМ спостерігалися в 17 (50 %) хворих з перивентрикулярним лейкоареозом, а серед пацієнтів з НІМ лише в 3 (15 %)

він був відсутнім (p<0,001).

Одним із завдань дослідження було вивчення зв'язку між НІМ та ФП. Загалом серед хворих на ФП НІМ були виявлені в 12 (30,7 %) випадках, а в осіб без ФП – 8 (16,3 %) (p=0,1). Хоча зв'язок з усією групою НІМ виявився недостовірним, можемо побачити, що частота виявлення НІМ в пацієнтів з ФП була майже в два рази вищою порівняно з хворими без історії ФП.

Отже, невеликі НІМ або лакуни зустрічалися лише в 3 (7,7 %) пацієнтів з ФП, тоді як переважали саме великі вогнища: 2 (5,1 %) відносилися до нещодавніх інфарктів, 7 (17,95 %) – давніх кістозно змінених інфарктів.

Хворі на ФП достовірно відрізнялися саме наявністю великих кортикально-субкортикальних НІМ≥15 мм (9 (23,08 %) проти 3 (6,12 %); ВШ 4,6 (95 % ДІ 3,75-5,44); p=0,02). Далі при виключенні з дослідження пацієнтів з інсультами в анамнезі було виявлено, що в осіб з ФП спостерігалося 2 (5,7 %) лакунарних НІМ, 9 (25,7 %) НІМ≥15 мм з кортикально-субкортикальною локалізацією. Частота НІМ в пацієнтів без історії ФП та інсульту в анамнезі склала 2 (4,1 %) нещодавніх лакунарних НІМ, 3 (6,1 %) лакуни, 3 (6,1 %) великих кортикально-субкортикальних вогнища. Отже, хворі на ФП без історії інсульту достовірно відрізнялися від пацієнтів із СР без анамнезу ФП саме за наявністю НІМ≥15 мм (ВШ 4,2 (95 % ДІ 2,0-8,8); p=0,01).

У 10 (29,4 %) хворих з перивентрикулярним лейкоареозом були виявлені НІМ≥15 мм, що склало 83,3 % від загальної групи НІМ≥15 мм, проти лише 2 (3,7 %) осіб у групі без лейкоареозу (p=0,0006).

Одним з факторів, що був достовірно пов'язаний з крупними німими вогнищами, був функціональний клас серцевої недостатності.

У групі з NYHA II-IV НІМ≥15 мм були виявлені в 10 (30,3 %) випадках проти 2 (3,64 %) з NYHA I (p=0,0004).

Наступною частиною дослідження було вивчення питання предикторів об'єднаної групи невеликих (<15 мм) і великих (≥15 мм) інфарктів головного мозку. Враховуючи те, що як симптомні, так і НІМ являють собою різні

прояви одного й того самого захворювання, вони були об’єднані в одну групу.

По-перше, була проведена оцінка змін у головному мозку з лакунарними інфарктами <15 мм, а саме з перивентрикулярним лейкоареозом і ГРГМ.

Було виявлено, що лакунарні інфаркти виявлялися в 12 (35,3 %) пацієнтів з перивентрикулярним лейкоареозом проти лише 3 (5,56 %) осіб без нього (p=0,0003). Крім того, перивентрикулярний лейкоареоз з високим ступенем достовірності асоціювався з ГПМК, адже в групі з лейкоареозом ГПМК зустрічалися у 8 (23,58 %) випадках проти 1 (1,85 %) у групі без нього (ВШ 16,3 (95 % ДІ 14,2-18,4); p=0,003).

ГРГМ також була достовірно пов’язана з інфарктами головного мозку <15 мм, адже вона була знайдена в 12 (25,5 %) пацієнтів з лакунарними інфарктами проти 3 (8,1 %) без них (p=0,049). Проте, на відміну від лейкоареозу, ГРГМ не асоціювалася з гострим інсультом. У 7 (13,7 %) осіб з групи з ГРГМ спостерігалися інсульти проти 2 (5,4 %) у протилежній групі (p=0,2).

Серед чоловіків були виявлені 10 (27,03 %) інфарктів головного мозку <15 мм проти 5 (9,8 %) у жінок (p=0,03).

Наявність ФП також не асоціювалася з лакунарними інфарктами головного мозку. Серед пацієнтів з ФП частота їх виявлення складала 9 (23,08 %) проти 6 (12,24 %) осіб без анамнезу аритмії (p=0,2).

Інфаркти головного мозку <15 мм спостерігалися в 6 (10,9 %) хворих з NYHA I, 6 (21,4 %) – NYHA II, 3 (60 %) – NYHA III (p=0,02).

Наявність післяінфарктного кардіосклерозу також асоціювалася з інфарктами головного мозку <15 мм. Адже в групі з історією ІМ частота лакунарних інфарктів виявлялася в 4 (66,7 %) проти 11 (13,4 %) у протилежній групі (p=0,004).

При аналізі факторів, що були пов’язані з великими інфарктами головного мозку ≥15 мм, були отримані наступні результати.

Було встановлено, що інфаркти головного мозку ≥15 мм виявлялися в 17 (50,0 %) пацієнтів з перивентрикулярним лейкоареозом проти 5 (9,26 %) без нього (p<0,001).

ГРГМ також була достовірно пов’язана з інфарктами головного мозку ≥15 мм, адже вона була знайдена у 18 (35,3 %) осіб з лакунарними інфарктами проти 4 (10,8 %) без них (p=0,009).

Інфаркти головного мозку ≥15 мм виявлялися в 16 (41,03 %) пацієнтів з ФП проти 6 (12,24 %) без неї (p=0,002).

Інфаркти головного мозку ≥15 мм спостерігалися в 6 (10,9 %) хворих з NYHA I, 14 (50 %) – NYHA II, 2 (40 %) – NYHA III (p=0,0004).

Післяінфарктний кардіосклероз був достовірно пов’язаний з інфарктами головного мозку ≥15 мм. У групі з історією ІМ частота лакунарних інфарктів становила 4 (66,7 %) проти 18 (21,95 %) у групі без післяінфарктного кардіосклерозу (p=0,03).

Інфаркти головного мозку ≥15 мм спостерігалися в 1 (8,3 %) пацієнта з CHA_2DS_2VASc 0-1, 9 (18,7 %) – CHA_2DS_2VASc 2-3, 12 (42,9 %) – CHA_2DS_2VASc≥4 (p=0,02).

Завданням наступної частини роботи було виявлення частоти НІМ, їхніх предикторів та особливостей у хворих на ФП-ТП порівняно з пацієнтами з СР. У даній проспективній зрізовій частині дослідження взяли участь 157 хворих без інсульту в анамнезі: 124 з неклапанною ФП, 33 з СР без історії ФП. Середній вік усіх пацієнтів склав (61,0±9,9) років, середня сума балів за шкалою CHA_2DS_2VASc – (2,2±1,4). У загальній групі було 36,9 % жінок (n=58), 83,4 % хворих на АГ (n=131), 15,9 % – з офісним САТ≥160 мм рт. ст. (n=25). 115 пацієнтам з ФП була виконана ЧСЕХО з метою виключення ознак тромбоутворення в порожнинах серця перед КВ. Група хворих із СР була співставною з групою ФП за основними базовими показниками: віком, сумою балів за шкалою CHA_2DS_2VASc, частотою виявлення систолічної дисфункції ЛШ, діабету, зниженого КлКр<90 мл/хв. АГ однаково часто виявлялася в групах ФП і СР: 81,5 % та 90,9 % відповідно

(p=0,2).

За результатами МЗКТ НІМ відмічалися в 30,6 % (n=48) випадків: у 21,2 % (n=7) хворих без ФП, 33,1 % (n=41) – з ФП (p=0,2). НІМ≥15 мм (n=10; 8,1 %) (середній діаметр – 25,4 мм) спостерігалися тільки в пацієнтів з ФП. Поверхневі НІМ були відмічені в 10,5 % осіб з ФП (n=13), 9,1 % (n=3) – без історії аритмії з СР (p=0,8), водночас група поверхневих НІМ при ФП достовірно (p=0,01) відрізнялася більшою зоною ураження. Базальні НІМ однаково часто зустрічалися в групах з і без ФП (22,6 % (n=28) і 21,2 % (n=7) відповідно; p=0,9).

Пацієнти з пароксизмальною формою ФП-ТП мали достовірно більшу частоту НІМ за рахунок групи базальних НІМ: 8 (42,1 %) у хворих з пароксизмальною формою проти 21 (20 %) – персистентною (p=0,047). Проте частота поверхневих і великих НІМ в пацієнтів з обома формами аритмії була однаковою.

У хворих віком ≥65 років НІМ зустрічалися достовірно частіше (p=0,01) за рахунок базальних (12 (14,8 %) проти 17 (39,5 %); p=0,002). Проте частота виявлення НІМ≥15 мм у даних вікових групах була однаковою.

У пацієнтів з CHA_2DS_2VASc≥2 НІМ загалом спостерігалися в 9 (11,7 %) проти 1 (2,13 %) (p=0,038).

За результатами ЧСЕХО знижена середня швидкість вигнання з ВЛП <30 см/с була достовірно пов’язана саме з групами поверхневих і великих НІМ. Поверхневі НІМ виявлялися в 9 (17,3 %) пацієнтів із СШВЛП<30 см/с проти 2 (3,2 %) (p=0,01); НІМ≥15 мм – 8 (15,4 %) проти 1 (1,6 %) (p=0,006); частота спостереження базальних НІМ була однаковою в обох групах (p=0,7).

Знижений КлКр<90 мл/хв був достовірно пов’язаний із загальною групою НІМ й окремими підгрупами. Таке його зменшення часто зустрічалося в досліджуваних пацієнтів (65; 57,02 %). У групі зі зниженим КлКр<90 мл/хв частота всіх НІМ (47,7 %) була майже в три рази вищою порівняно з протилежною групою (16,3 %) (p=0,0005). Частота базальних НІМ була майже в 4 рази більшою саме в групі КлКр<90 мл/хв (36,9 % проти

8,2 % у протилежній групі; p=0,0004). НІМ≥15 мм були достовірно пов'язані зі зниженим КлКр (8 (12,3 %) проти 0 (0 %) у протилежній групі; p=0,01), проте частота поверхневих НІМ не відрізнялася між двома групами (7 (10,8 %) проти 4 (8,16 %); p=0,6).

Отже, можна зробити висновок, що за даними уніваріантного аналізу з базальними НІМ найбільш тісно пов'язаними були наступні показники: вік ≥65 років (ВШ 3,76 (95 % ДІ 2,96-4,56); p=0,002); сума балів за шкалою CHA_2DS_2VASc ≥2 (ВШ 2,9 (95 % ДІ 1,94-3,88); p=0,029); КлКр<90 мл/хв (ВШ 6,6 (95 % ДІ 5,5-7,7); p=0,0004). З групою поверхневих НІМ найбільш тісно зв'язаною була СШВЛП<30 см/с (ВШ 5,5 (95 % ДІ 2,7-11,3); p=0,01). З групою НІМ≥15 мм найбільш тісно пов'язаними були СШВЛП<30 см/с (ВШ 11,3 (95 % ДІ 9,2-13,4); p=0,004), CHA_2DS_2VASc≥2 (ВШ 5,5 (95 % ДІ 2,7-11,2); p=0,038), порушення сегментарної скоротливості ЛШ (ВШ 3,6 (95 % ДІ 2,3-4,9); p=0,044).

У пацієнтів із СР та без історії ФП основним фактором, що був зв'язаним з базальними інфарктами, виявився САТ≥160 мм рт. ст. У групі САТ ≥160 мм рт. ст. вони виявлялися в 5 (50 %) випадках, тоді як у протилежній лише в 3 (12,5 %) (ВШ 7,0 (95 % ДІ 5,46-8,54); p=0,018).

Для відповіді на питання, чи може ФП бути незалежним предиктором НІМ, був проведений такий самий аналіз для загальної групи пацієнтів з ФП і СР з групою всіх НІМ. У рамках отриманої моделі основними предикторами НІМ були сума балів за шкалою CHA_2DS_2VASc (p=0,009), офісний САТ≥160 мм рт. ст. (p=0,02) та ФП (p=0,028).

Результати викладеного дослідження узгоджуються з даними інших праць, які продемонстрували, що предикторами НІМ в пацієнтів з ФП-ТП були дисфункція ВЛП, ФСК, атероми в аорті. [23,169,351,407]

Проте, на відміну від інших досліджень, у межах даного спостереження була здійснена спроба виділити ті групи НІМ, які б найбільш чітко асоціювалися з ФП-ТП. За результатами МЗКТ та МРТ були отримані фактично однакові результати, а саме з ФП-ТП пов'язувалися великі та

субкортикальні вогнища. Одним з дискутабельних питань є зв'язок ФП з НІМ. За даними одного метааналізу, зв'язок між ФП і НІМ був нечітким (ВР 1,38 (95 % ДІ 0,87-2,18)), а НІМ достовірно асоціювалися зі стенозом сонних артерій, хронічною хворобою нирок і гіпертензією. [152] Проте результати іншого метааналізу продемонстрували, що ФП призводить до підвищеного ризику НІМ (ВШ 2,62 (95 % ДІ 1,81-3,8)). [213] Отже, дані нашої роботи ще раз підкреслили, що ФП асоціюється не тільки з симптомними інсультами, але й з великими НІМ.

Наступною частиною дослідження було вивчення зв'язку між виявленими НІМ й ЯЖ обстежених пацієнтів.

Для досягнення цієї мети в проспективному зрізовому дослідженні взяли участь хворі (101) на ФП неклапанною походження без анамнезу гострого порушення мозкового кровообігу, яким була виконана МЗКТ головного мозку. Середній вік пацієнтів склав (60,5±9,6) років, 27,2 % (n=28) хворих були жінками.

Для оцінки ЯЖ всі пацієнти заповнювали опитувальник HeartQoL, а оцінювання емоційного стану проводилося за допомогою опитувальника госпітальної шкали тривоги та депресії HADS.

За результатами HeartQoL не було виявлено достовірного взаємозв'язку між НІМ та зниженим рівнем ЯЖ (рівень достовірності ≥0,2 для всіх НІМ).

За результатами HADS тільки хворі з НІМ≥15 мм відрізнялися достовірно більшою сумою загального HADS ((13,5±7,7) проти (9,5±4,84); p=0,037) і вищим рівнем тривоги ((8,0±5,15) проти (5,6±2,7); p=0,03). Інші групи НІМ були повністю співставними з протилежними.

Рівень HADS тривоги ≥11 в групі НІМ≥15 мм зустрічався в 28,6 % випадків, рівень тривоги <11 – 6,38 %. До того ж, у групі НІМ≥15 мм частота високого рівня тривоги була більшою (2 (25 %) проти 5 (5,38 %) у протилежній групі (ВШ 4,65 (95 % ДІ 1,17-18,4)); p=0,036).

Отже, можна зробити висновок, що наявність НІМ не асоціювалася з

ПЗЯЖ. НІМ≥15 мм були пов’язані з високим рівнем тривоги HADS ≥11.

Наступною частиною роботи було визначення прогностичної значущості НІМ, для чого було проведене спостереження з медіаною 25,9 (НК 24,0 – ВК 51,4) міс. за 103 пацієнтами з ФП неклапанного походження без анамнезу ГПМК.

Середній вік хворих дорівнював (60,9±9,2) років, серед досліджуваних 32,0 % були жінками. Пароксизмальна форма ФП була зафіксована в 15,5 % осіб, персистентна – 76,7 %, постійна – 7,8 %.

Протягом спостереження ККТ була досягнута в 14 (13,6 %) випадках: інсульт – 8 (7,77 %), смерть – 6 (5,83 %), зокрема 3 (2,9 %) за рахунок фатального інсульту, 1 (0,97 %) – серцевої недостатності, 2 (1,94 %) – раптової смерті, в усіх випадках у чоловіків менше 60 років, тромбоз периферійних артерій – 1 (0,97 %) (1 випадок тромбозу артерій сітківки ока), тромбоемболія легеневої артерії – 1 (0,97 %).

Частота НІМ в межах даної частини була наступною: НІМ загалом – 33 (32,04 %), НІМ≥15 мм – 10 (9,71 %), базальні НІМ – 25 (24,3 %).

При подальшому спостереженні було виявлено, що в групі НІМ загалом інсульт розвинувся в 5 (15,15 %) випадках проти 3 (4,29 %) у групі без НІМ. І хоча частота інсульту в групі НІМ була майже в два рази вищою, ніж у групі без них (ВШ 3,53 (95 % ДІ 1,4-8,87)), проте зв’язок виявився недостовірним (критерій Кокса 1,36; p=0,14).

При подальшому аналізі зв’язку НІМ загалом з виникненням ККТ були отримані наступні результати. ККТ спостерігалася в 6 (18,18 %) осіб з НІМ проти 8 (11,4 %) без них (ВШ 1,6 (95 % ДІ 0,68-3,7)), проте зв’язок виявився недостовірним (критерій Кокса 1,4; p=0,3).

Дане обсерваційне дослідження було проведене на пацієнтах без інсульту в анамнезі. Більшість робіт, що аналізували прогностичну здатність НІМ й отримували позитивний зв’язок з подальшими ураженнями, були виконані на хворих з історією інсульту. [189] Отже, на сьогодні прогностична здатність НІМ не доведена.

Наступною задачею було вивчення демографічних, клінічних та ехокардіографічних предикторів серцево-судинних подій, а також значущості прихильності до терапії в пацієнтів з ФП-ТП, для чого було проведене спостереження за 293 хворими з медіаною 36,8 (НК 24,9 – ВК 64,6) міс. Середній вік досліджуваної групи становив (60,7±9,97) років, 78 (28,26 %) хворих були жінками.

Протягом спостереження реєструвалися 56 (19,11 %) випадків ККТ.

На рис. 1 продемонстрована частота виникнення окремих ускладнень у пацієнтів протягом спостереження.

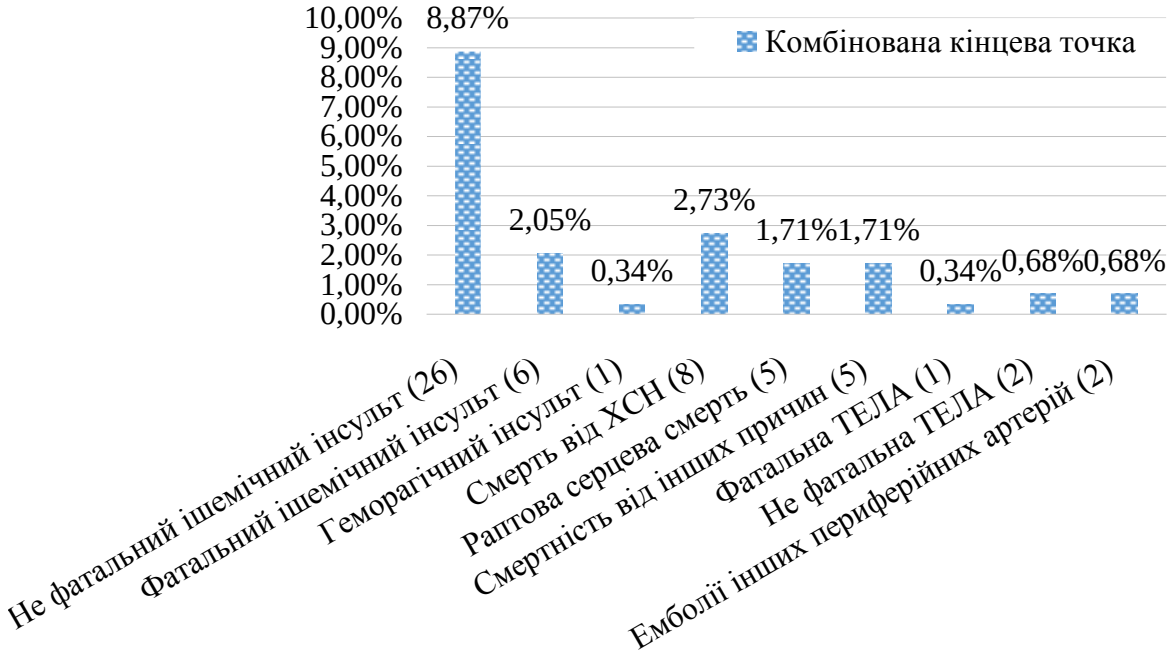

Рис. 1. Частота виникнення ускладнень у досліджуваній групі хворих впродовж періоду спостереження.

Як видно з отриманих даних, основним ускладненням був ІІ, частота якого складала 32 (10,92 %), друге місце посідала смерть від серцевої недостатності або раптова смерть (14; 4,78 %), далі йшли тромбоз периферійних артерій (5; 1,7 %), смерть від інших причин (5; 1,7 %) і геморагічний не фатальний інсульт (1; 0,34 %).

Отже, основними компонентами ККТ були ІІ і серцево-судинна смертність.

По-перше, слід розглянути предиктори, що можуть впливати на виникнення інсульту.

Вперше діагностована ФП-ТП не була пов’язана з розвитком подальшого інсульту, проте також з нижчим ризиком розвитку цього ускладнення, адже в 9 (9,89 %) пацієнтів з вперше діагностованою ФП-ТП розвинулися інсульти проти 23 (11,39 %) з іншими формами аритмії (p=0,7).

У групі з постійною формою ФП частота інсульту складала 6 (19,35 %), персистентною – 20 (9,39 %), тривало персистентною – 4 (26,67 %), а в осіб з пароксизмальною формою вона була найменшою та дорівнювала 2 (5,88 %) (R Спірмена =0,13; p=0,017).

Виникнення інсульту асоціювалося з сумою балів CHA_2DS_2VASc. У пацієнтів із CHA_2DS_2VASc 0-1 частота цього укладення складала 5 (5,38 %), $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ – 27 (13,5 %) (p=0,037).

У хворих з функціональним класом серцевої недостатності NYHA III-IV інсульти спостерігалися частіше, ніж у групі з нижчим класом (9 (15,25 %) проти 23 (9,83 %); p=0,23).

З іншого боку, навантаження симптомами аритмії згідно зі шкалою EHRAm достовірно асоціювалося з виникненням інсульту. Аритмія з симптомами, що порушували повсякденну активність, або при якій вона була просто неможливою, спостерігалася в 117 (39,93 %) пацієнтів. Частота інсульту в групі EHRAm III-IV була значно більшою (22 (18,8 %) проти 10 (5,68 %); p<0,001).

Серед ехокардіографічних показників були вивчені ознаки, пов’язані з функцією шлуночків, об’єм ЛП та результати ЧСЕХО, що зв’язані з тромбоутворенням та дисфункцією ВЛП.

Зниження систолічної функції ЛШ з рівнем ФВ ЛШ<40 % не було пов’язане з виникненням інсульту. Частота цього ускладнення була майже однаковою в групах зі зниженою ФВ ЛШ<40 % (5; 10,2 %) та ФВ ЛШ≥40 %

(27; 11,07 %) (p=0,85).

Кінцево-діастолічна товщина МШП ≥1,7 см зустрічалася в 30 (10,24 %) хворих на ФП-ТП. Інсульти виникли в 7 (23,33 %) пацієнтів з групи з товщиною МШП ≥1,7 см проти 25 (9,51 %) у групі з меншою товщиною МШП (p=0,02).

Виражена дилатація ЛП з індексом об'єму ≥49 мл/м^2 була достовірно пов'язана з більшою частотою інсультів, що виникли в 11 (20,37 %) осіб з ЛП інд≥49 мл/м^2 проти 21 (8,79 %) з ЛП інд<49 мл/м^2 протягом спостереження (p=0,01).

У хворих із СШВЛП≤24 см/с частота інсульту складала 13 (19,4 %) проти 15 (7,77 %) в осіб з вищою СШВЛП≥24 см/с, а отже, достовірно асоціювалася з виникненням інсульту протягом спостереження (p=0,007).

Лише в невеликій групі пацієнтів із СШВЛП≥58 см/с (20; 7,6 %) впродовж дослідження не спостерігалося інсультів (0 % проти 28 (11,52 %) у хворих з нижчою швидкістю; p=0,03).

Помірний-виражений ФСК 3-4+ з високим ступенем достовірності асоціювався з наступним інсультом. У 19 (24,36 %) пацієнтів з ФСК 3-4+ надалі виник інсульт проти 9 (4,89 %) з ФСК 1-2+ (p<0,001).

Частота інсульту у хворих з тромбом у ВЛП складала 6 (21,43 %) проти 28 (9,96 %) без нього (p=0,051).

Тромб у ЛШ асоціювався з достовірним підвищенням ризику розвитку подальшого інсульту. Хоча мобільні тромби в ЛШ виявлялися в 12 (4,1 %) випадках, проте в 4 (33,33 %) пацієнтів з тромбами в ЛШ надалі розвинувся інсульт (критерій Кокса 4,03; ВШ 3,3 (95 % ДІ 1,16-9,4); p=0,02).

Отже, при однофакторному аналізі найбільш вагомими предикторами подальшого розвитку інсульту були сума балів CHA_2DS_2VASc, EHRAm, кінцево-діастолічна товщина МШП ≥1,7 см, індекс об'єму ЛП ≥49 мл/м^2 і ФСК 3-4+.

Враховуючи високу прогностичну здатність предикторів ФСК 3-4+,

EHRAm III-IV, товщини МШП ≥1,7 см та ЛП інд≥49 мл/м^2, кожному з цих факторів була надана сума балів 1 і визначено, що дана шкала (скорочено ФЕМП) має прийнятну дискримінативну здатність щодо ризику порушення мозкового кровообігу протягом спостереження, що відображено на рис. 2.

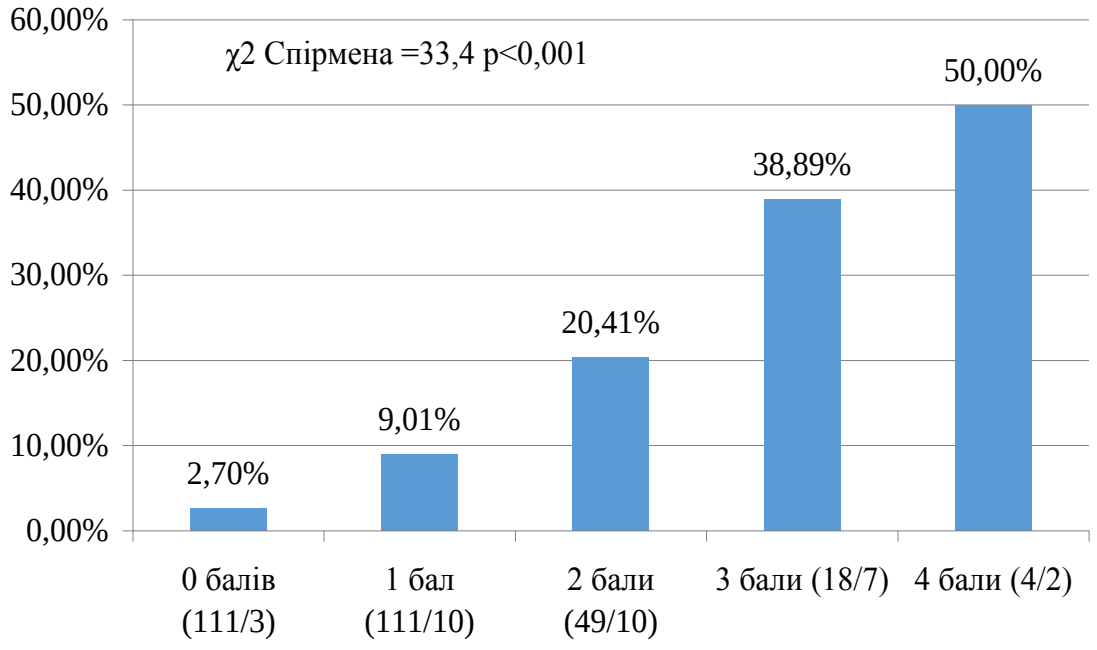

Рис. 2. Частота випадків інсульту в пацієнтів з різною сумою балів за шкалою феномен спонтанного контрастування 3-4+, EHRAm III-IV, товщина міжшлуночкової перетинки ≥1,7 см, індекс об'єму лівого передсердя ≥49 мл/м^2. У дужках наведено загальну кількість пацієнтів/кількість тих, в яких відбувся інсульт.

У межах моделі багатофакторної регресії сума балів ФЕМП (ФСК 3-4+ – 1 бал, EHRAm III-IV – 1 бал, товщина МШП ≥1,7 см – 1 бал, ЛП інд≥49 мл/м^2 – 1 бал) була незалежним предиктором подальшого розвитку інсульту від CHA_2DS_2VASc: ВР 1,28 (95 % ДІ 1,0-1,62) (p=0,045) для CHA_2DS_2VASc і ВР 2,38 (95 % ДІ 1,68-3,37) (p<0,001) для ФЕМП, що продемонстровано в табл. 2.

При побудові ROC-кривої було визначено, що ФЕМП має прийнятну площину під кривою ((0,76±0,045); p<0,001) та асимптотичний 95 % ДІ з

нижньою границею 0,67 та верхньою – 0,85.

Таблиця 2

Модель багатофакторної регресії пропорційних інтенсивностей Кокса для предикторів виникнення ішемічного інсульту протягом спостереження

Модель 1	β	Стандартна похибка	t	Експонентна β	Статистика Вальда	p
CHA_2DS_2VASc	0,249	0,124	2,009	1,28	4,03	0,045
ФЕМП	0,869	0,172	5,054	2,38	25,5	<0,001

Незважаючи на те, що CHA_2DS_2VASc є простим інструментом оцінки ризику інсульту, результати окремих досліджень демонструють, що CHA_2DS_2VASc має недостатню здатність щодо відокремлення пацієнтів з низьким або середнім ризиком. Наприклад, у нашій роботі 85 (39,53 %) пацієнтів з ФСК 3-4+ мали CHA_2DS_2VASc 0-1, серед осіб із CHA_2DS_2VASc 0 інсульт розвинувся в 1 (3,57 %), CHA_2DS_2VASc 1 – 4 (6,15 %). В іншому дослідженні, в якому при ЧСЕХО були виявлені 10 % тромбів у ВЛП, 77 % пацієнтів з тромбами мали суму балів $CHADS_2 \leq 2$. [151,378] Розмір ЛП за даними деяких робіт мав певну прогностичну властивість. В одному дослідженні було продемонстровано, що розмір ЛП від 4,5 до 5 мм мав лінійний зв’язок з тромбоемболічними ускладненнями, при розмірі більше 5 мм він зростав експоненціально. [186] В іншому проспективному обсерваційному було показано, що діаметри ЛП ≥4,5 і >5 см асоціювалися з подальшим розвитком інсульту незалежно від CHA_2DS_2VASc, його компонентів і застосування антикоагулянтних препаратів. [192] Гіпертрофія ЛШ є одним з розпізнаних факторів ризику інсульту. Наприклад, попередні дослідження показали, що підвищена маса міокарда ЛШ та відносна товщина міокарда асоціювалися з вищим ризиком інсульту, що особливо підвищувався при концентричному варіанті. [382] Пост hoc аналіз

дослідження Atrial Fibrillation Followup Investigation of Rhythm Management продемонстрував, що гіпертрофія ЛШ, що оцінювалася за показником маси міокарда, була незалежним предиктором загальної смертності й інсульту в пацієнтів з ФП. [76] Аналіз дослідження ARAPACIS показав високу розповсюдженість гіпертрофії ЛШ у хворих на неклапанну ФП (52 %). У цій роботі пацієнти з гіпертрофією ЛШ також мали високий ризик тромбоемболічних подій. [303] Дані, отримані в групах хворих з гіпертрофічною кардіоміопатією, чітко вказували на те, що CHA_2DS_2VASc мав відносно низьку прогностичну точність, що, на думку авторів, пояснювалося невеликим розповсюдженням судинних факторів ризику. У цьому дослідженні 27,5 % пацієнтів мали CHA_2DS_2VASc 0, у 9,8 % з них протягом спостереження трапилися тромбоемболічні події. [187]

Отже, на сьогодні ведеться пошук покращення прогнозування тромбоемболічних ускладнень у хворих на ФП-ТП, передусім за допомогою додавання показників ЧСЕХО та трансторакальної ехокардіографії. Здебільшого автори досліджень зосереджені на додаванні ехокардіографічних показників до існуючої шкали CHA_2DS_2VASc. В одній роботі дослідники брали до уваги знижену фракцію викиду ЛШ та дилатацію ЛП, проте отримали лише помірне покращення прогностичної здатності у вторинних сурогатних кінцевих точках, а саме ознаках тромбоутворення при ЧСЕХО. [304] У дослідженнях показників ЧСЕХО ФСК 4+ незалежно від CHA_2DS_2VASc асоціювався з розвитком інсульту протягом спостереження. [256,409]

На сьогодні в літературних джерелах не існує даних щодо прогностичної здатності шкали симптомів EHRAm, проте результати реєстру ORBIT-AF продемонстрували, що пацієнти з класом EHRAm III-IV мали достовірно вищу частоту госпіталізацій. [24,164] Натомість була отримана цікава інформація щодо зв’язку серцево-судинних смертності та захворюваності з важкістю симптомів аритмії, що оцінювалася за Toronto AF Severity Scale, у дослідженні RACE II. За його результатами хворі з

найважчими симптомами аритмії мали найбільшу частоту ККТ (19 % проти 10 % в пацієнтів з помірними симптомами або 9 % – незначними; p=0,01). [377] Отже, на думку автора, використання ехокардіографічних показників і шкали EHRAm може мати додаткові переваги в прогнозуванні судинних подій у хворих на ФП-ТП.

При аналізі структури АТТ було виявлено, що лише 120 (40,96 %) пацієнтів приймали антикоагулянтні препарати протягом спостереження, отже більше 50 % осіб, а саме 173 (59,04 %), не вживали АКТ. Серед пацієнтів, які вживали варфарин, регулярність контролю МНВ була досить низькою, а 18,29 % хворих, приймаючи варфарин, роками взагалі не контролювали МНВ. Отже, не дивно, що за результатами опитування та розрахунку терапевтичного діапазону було визначено, що лише 41 (48,8 %) пацієнт мав цей показник ≥65 %, 43 (51,19 %) – <65 %.

При аналізі частоти виникнення ІІ впродовж спостереження у хворих із сумою $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ залежно від того, які антитромботичні препарати вони приймали було виявлено, що частота випадків ІІ не відрізнялася в пацієнтів, які взагалі не вживали антитромботичну терапію, та тих, які приймали антитромбоцитарні засоби (8 (22,22 %) та 13 (19,12 %) відповідно; p>0,05). Оскільки частота ІІ в групі антитромбоцитарних препаратів і без АТТ була однаковою, ці хворі були об’єднані в одну групу – без АКТ. Також вона не відрізнялася в пацієнтів, які приймали варфарин (4; 5,79 %) або НОАК (2; 6,9 %) (p>0,05). Враховуючи однакову частоту ІІ в групі варфарину та НОАК, ці хворі були об’єднані в одну групу – АКТ.

Загалом при $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ з 94 пацієнтів групи АКТ інсульт трапився в 6 (6,38 %) проти групи без АКТ (106), де ІІ спостерігався в 21 (19,81 %) (критерій Кокса 3,4; ВР 0,32 (95 % ДІ 0,14-0,73); p=0,002).

У даному дослідженні найбільшу ефективність у зниженні ризику ІІ мала прихильність до рекомендацій з АКТ. Під прихильністю до рекомендацій розумівся прийом антикоагулянтних препаратів у пацієнтів із $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ ≥80 % часу з утриманням терапевтичного діапазону

значень ≥65 % часу в разі застосування варфарину або вживання НОАК, за винятком випадків, обумовлених іншими медичними показаннями.

Отже, за результатами детального опитування тільки 64 (32,0 %) особи з $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ були прихильними до рекомендацій з АКТ, інші 136 (68,0 %) – ні. Неприхильність до рекомендацій з АКТ відповідно достовірно асоціювалася з ризиком подальшого інсульту (ВШ 12,32 (95 % ДІ 7,9-19,2); p<0,001) і даний фактор був його незалежним предиктором. У групі, прихильній до АКТ, інсульт трапився в 1 (1,56 %) випадку проти 27 (19,12 %) протягом спостереження (критерій Кокса 13,7; ВР 0,082 (95 % ДІ 0,012-0,58); p<0,001). Вищеописані результати демонструють, що саме прихильність до АКТ є найважливішим компонентом попередження інсульту в реальній клінічній практиці й є проблемою не тільки для України. Наприклад, у дослідженні G.S. Kew і співавт. [218] лише 46 (38,7 %) пацієнтів з ФП з $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ виписувалися з призначенням варфарину, ця група мала достовірне зниження ризику серцево-судинних подій. В іншій праці серед осіб, які приймали варфарин, лише 35 % мали належне терапевтичне вікно протягом спостереження, ця група асоціювалася з достовірним зниженням ризику інсульту. [251] Результати, подібні отриманим, також демонструються роботою X. Yao та співавт. [403], які зробили висновок, що в пацієнтів з $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ прихильність до АКТ була найважливішим фактором попередження інсульту та могла бути лише помірно покращеною у хворих при застосуванні НОАК.

Серед пацієнтів, які брали участь у дослідженні, 140 (52,83 %) були віднесені до групи контролю ритму, 125 (47,17 %) – контролю частоти серцевих скорочень (скорочено – група контролю частоти). Лише 30,71 % хворих групи контролю ритму не приймали ААП або β-блокаторів після відновлення СР. Основними препаратами були аміодарон (38; 27,14 %) і пропафенон (19; 13,57 %).

Пацієнти з групи контролю ритму мали нижчу на рівні тенденції частоту розвитку ІІ, а саме 10 (7,3 %) проти 16 (12,8 %) у групі контролю

частоти (критерій Кокса 1,78; ВР 0,57 (95 % ДІ 0,3-1,09); p=0,06). Натомість ІІ реєструвався в 5 (4,13 %) хворих, в яких наприкінці спостереження виявився СР (n=121), проти 27 (15,7 %) осіб, в яких наприкінці вивчення була зареєстрована ФП-ТП (n=172) (ВР 0,26 (95 % ДІ 0,1-0,64); p=0,002).

У моделі багатофакторної логістичної регресії при корекції за віком, статтю, діабетом, ІМ в анамнезі незалежним предиктором інсульту була його історія (ВР 4,27 (95 % ДІ 1,35-13,5); p=0,01), а факторами, що знижували ризик інсульту, – прихильність до рекомендацій з АКТ (ВР 0,06 (95 % ДІ 0,013-0,27); p<0,001) і наявність СР наприкінці дослідження (ВР 0,22 (95 % ДІ 0,08-0,64); p=0,005).

У межах спостереження 155 (52,9 %) хворих рутинно приймали ІАПФ або БРА. У групі інсульту 16 (50 %) пацієнтів вживали ІАПФ/БРА. Серед осіб, які приймали ІАПФ/БРА, інсульт виник у 16 (10,32 %) проти 16 (11,59 %) випадків (p=0,72).

Для визначення того, чи насправді прихильність до АКТ та стратегія контролю ритму здатні знижувати ризик інсульту, був застосований багатофакторний регресійний аналіз пропорційних інтенсивностей Кокса з корекцією за віком, статтю, діабетом, інсультом та ІМ в анамнезі, класом серцевої недостатності NYHA. У межах даної моделі незалежними предикторами виявилися історія інсульту (ВР 3,93 (95 % ДІ 1,6-9,6)) і прихильність до АКТ (ВР 0,072 (95 % ДІ 0,016-0,3)). Отже, отримані дані узгоджуються з проведеними дослідженнями щодо важливості прихильності до АКТ в зниженні ризику інсульту. З іншого боку, більшість праць не йдуть далі констатації щодо прихильності до АКТ як фактора, в даному ж дослідженні була продемонстрована не тільки її частота в реальній клінічній практиці, а й те, наскільки вона здатна знизити ризик ІІ. [174,218,251,403] Як і в інших роботах, результати даного дослідження не показали переваги контролю СР в зниженні ризику ІІ у пацієнтів з ФП. [334] З іншого боку, було продемонстровано, що хворі з СР мали менший ризик інсульту порівняно з пацієнтами з ФП, це співставляється з переконливими

свідоцтвами з інших досліджень, які показали, що контроль ритму може бути корисним не лише для зменшення симптомів. Наприклад, два субаналізи AFFIRM підтримують це положення. В одному випадки інсульту сильно корелювали з ФП незалежно від стратегії контролю аритмії. [336] В іншому СР асоціювався з кращим виживанням і зниженням ризику інсульту на 60 %. [129] Субаналіз дослідження DIAMOND з вивчення ААП дофетиліду повторює ці ж результати: СР асоціювався з кращим виживанням незалежно від обраної стратегії лікування ФП-ТП. [296] Ба більше, результати одного обсерваційного дослідження за участю 57000 пацієнтів продемонстрували, що контроль СР асоціювався з нижчою частотою інсульту та ТІА порівняно з контролем частоти. [363] Та ці знахідки не обмежені лише контролем ритму за допомогою ААП. Результати ретроспективного аналізу, що порівнював ААП з абляцією, продемонстрували, що абляція знижувала ризик інсульту та смертність протягом 900 діб. [291]

ССС протягом спостереження трапилася в 20 (6,83 %) осіб. У групі ССС достовірно частіше були пацієнти похилого віку ≥75 років (5 (25 %) проти 16 (5,86 %) у групі без неї), достовірно частіше спостерігалася розповсюдженість цукрового діабету (6 (30 %) проти 33 (12,09 %); p=0,02), всі хворі з ССС мали гіпертонічну хворобу, 95 % – CHA_2DS_2VASc≥2. У пацієнтів групи ССС достовірно частіше зустрічалися ФСК 3-4+ (11 (57,89 %) проти 67 (27,57 %) у групі без неї; p=0,005), кінцево-діастолічна товщина МШП≥1,7 см (4 (30,77 %) проти 23 (11,62 %); p=0,045), рівень СТЛА≥50 мм рт. ст. (5 (38,46 %) проти 25 (13,97 %); p=0,018), атероми в аорті ≥5 мм (11 (55,0 %) проти 60 (24,69 %); p=0,005). Натомість ФВ ЛШ<40 % однаково часто спостерігалася в групах із ССС (4; 20,0 %) та без неї (45; 16,48 %) (p=0,68).

Випадки ССС достовірно частіше зустрічалися в групі ≥75 років (5 (23,81 %) проти 15 (11,27 %) у пацієнтів <75 років; p=0,006), в осіб з АГ (20 (8,13 %) проти 0 без неї; p=0,042), CHA_2DS_2VASc≥2 (19 (9,5 %) проти 1 (1,08 %) у пацієнтів з CHA_2DS_2VASc 0-1; p=0,008) і тих, які мали історію ІМ

(9 (30,0 %) проти 11 (4,18 %) без неї; p<0,001). Хворі з ФСК 3-4+ мали достовірно вищу частоту випадків ССС (11; 14,1 %) порівняно з пацієнтами з ФСК 1-2+ (8; 4,35 %) (p=0,005).

У межах моделі багатофакторного регресійного аналізу пропорційних інтенсивностей Кокса єдиним фактором, що незалежно від віку, статі, історії інсульту й ІМ, ФСК 3-4+, атером в аорті впливав на виникнення ССС у хворих на ФП-ТП, була сума балів за шкалою CHA_2DS_2VASc (ВР 2,12 (95 % ДІ 1,27-3,54); p=0,004).

У групі пацієнтів, у якій виникла ССС, 16 (80 %) були неприхильними до рекомендацій з АКТ, 4 (20 %) – прихильними. Слід уточнити, що частині хворих рекомендувався прийом АКТ незалежно навіть при $CHA_2DS_2VASc<2$, що було пов’язано з ознаками тромбоутворення в порожнинах серця, ішемічною хворобою серця. У групі пацієнтів, які були прихильними до АКТ, ССС виникла в 4 (2,9 %) випадках проти 16 (10,32 %) (критерій Кокса 3,64; ВР 0,28 (95 % ДІ 0,1-0,76); p=0,004).

19 (95 %) осіб із ССС знаходилися в групі контролю частоти, 1 (5 %) – контролю ритму. Лише в 1 (0,71 %) пацієнта з групи контролю ЧСС при спостереженні виникла ССС, натомість вона спостерігалася в 19 (12,42 %) осіб з групи контролю частоти. Отже, стратегія контролю ритму мала значні переваги над контролем частоти щодо зниження ССС протягом спостереження (критерій Кокса 18,0; ВР 0,06 (95 % ДІ 0,008-0,41); p<0,001). Застосування ІАПФ-БРА, статинів і АКК не асоціювалося зі зниженням ризику ССС впродовж дослідження. Також серед пацієнтів, у яких наприкінці вивчення був зафіксований СР, ССС трапилася в 1 (0,83 %) випадку проти 19 (11,05 %) осіб з ФП-ТП (ВР 0,07 (95 % ДІ 0,01-0,53); p<0,001).

Далі для визначення ролі прихильності до АКТ та стратегії контролю ритму в зниженні ССС була побудована модель багатофакторної регресії пропорційних інтенсивностей Кокса з корекцією за віком, статтю, діабетом, інсультом та ІМ в анамнезі, ФВ ЛШ, класом серцевої недостатності NYHA. У

межах даної моделі незалежними предикторами виявилися історія ІМ (ВР 6,6 (95 % ДІ 1,7-25,4)), інсульту (ВР 11,45 (95 % ДІ 2,44-53,7)), прихильність до АКТ (ВР 0,07 (95 % ДІ 0,014-0,34)) та стратегія контролю ритму (ВР 0,06 (95 % ДІ 0,01-0,48)).

З вищеописаного можна зрозуміти, що найбільш вагомим предиктором ІІ була ФЕМП, а CHA_2DS_2VASc була достовірно пов'язана як з ІІ, так і ССС протягом спостереження. Для визначення того, чи насправді ФЕМП і CHA_2DS_2VASc здатні збільшувати ризик ККТ, був застосований багатофакторний регресійний аналіз пропорційних інтенсивностей Кокса з корекцією за віком, статтю, діабетом, інсультом та ІМ в анамнезі, ФВ ЛШ, класом серцевої недостатності NYHA. У межах даної моделі незалежними предикторами ККТ виявилися жіноча стать (ВР 0,43 (95 % ДІ 0,21-0,88)), ФЕМП (ВР 1,75 (95 % ДІ 1,32-2,31)) і CHA_2DS_2VASc (ВР 1,66 (95 % ДІ 1,23-2,24)).

Найбільш вагомими показниками, що впливали на зниження ризику як ІІ, так і ССС в пацієнтів з ФП-ТП, були прихильність до рекомендацій з АКТ та стратегія контролю ритму. Для визначення того, чи насправді прихильність до АКТ та стратегія контролю ритму здатні знижувати ризик ККТ, був застосований багатофакторний регресійний аналіз пропорційних інтенсивностей Кокса з корекцією за віком, статтю, діабетом, інсультом та ІМ в анамнезі, класом серцевої недостатності NYHA. У межах даної моделі незалежними предикторами виявилися історія інсульту (ВР 2,66 (95 % ДІ 1,26-5,6)), прихильність до рекомендацій з АКТ (ВР 0,17 (95 % ДІ 0,075-0,38)) і стратегія контролю ритму (ВР 0,42 (95 % ДІ 0,22-0,82)). Слід зазначити, що серед пацієнтів, у яких наприкінці спостереження був зафіксований СР, ККТ трапилася в 7 (5,79 %) випадках проти 48 (27,91 %) в осіб з ФП-ТП (ВР 0,2 (95 % ДІ 0,1-0,44); $p<0,001$).

Наразі сучасні рекомендації не радять рутинно застосовувати контроль ритму для зниження смертності, інсульту або серцевої недостатності, проте наголошують на тому, що його треба розглядати для зменшення

навантаження симптомами ФП. Отже, питання є вкрай суперечливим.

У широко цитованому дослідженні AFFIRM стратегія контролю ритму не була кращою, ніж контролю частоти стосовно смертності (23,8 % проти 21,3 % протягом 5 років; p=0,08). Пацієнти групи контролю ритму вимагали більше госпіталізацій (p<0,001) і мали більше побічних ефектів (легеневі та гастроінтестинальні події, брадикардія, подовження QT та інші; p≤0,001 для всіх) порівняно з хворими групи контролю частоти. [401] Дані досліджень HOT-CAFE та CAFE II, PIAF і AF-CHF також не змогли продемонструвати клінічно значущих переваг від стратегії контролю ритму. [205,284,320,335] За даними одного метааналізу також не було показано переваг у зниженні ризику серцево-судинної смертності. [109] В одному з сучасних реєстрів (ORBIT-AF) з медіаною спостереження 2,3 роки, що включав майже 7000 пацієнтів, 40,9 % з них відносилися до контролю ритму. При уніваріантному аналізі група контролю ритму асоціювалася з нижчими рівнями загальної смертності (p<0,0001), ССС (p=0,015), меншою частотою інсульту (p=0,028). Проте за результатами мультиваріантного коригованого аналізу група контролю ритму не мала достовірних переваг над контролем частоти, лише на рівні тенденції. Крім того, контроль ритму асоціювався з більшою частотою госпіталізацій. [276] Ще в одному дослідженні вивчалася частота діб госпіталізацій у пацієнтів з вперше діагностованою ФП після серцевої хірургії. Автори не виявили різниці в цій первинній точці між стратегіями контролю ритму або частоти. Незважаючи на інтуїтивну здогадку, що СР повинен мати переваги у хворих на ФП, лише в дослідженні ATHENA було продемонстроване зниження ССС в пацієнтів групи дронедарону (63 (2,7 %) проти 90 (3,9 %) групи плацебо; ВР 0,71 (95 % ДІ 0,5-0,98); p=0,03) здебільшого за рахунок зменшення ризику аритмічної смерті в групі дронедарону. [204]

Проте нещодавній субаналіз досліджень ROCKET-AF, AVERROES і ACTIVE-W вказує на те, що смертність і, можливо, частота інсультів можуть бути нижчими у хворих з інтермітуючими формами ФП-ТП порівняно з

пацієнтами з хронічними формами. Отже, ФП призводить до більшої частоти ускладнень. [345,372] Існують кілька пояснень того, чому стратегія контролю ритму не була ефективною в попередженні серцево-судинних ускладнень, а саме серцево-судинної смертності, інсульту та серцевої недостатності. Стратегія контролю ритму у вищевказаних дослідженнях була лише помірно ефективною (СР наприкінці дослідження спостерігався в 30 % пацієнтів групи контролю частоти та 60 % – контролю ритму). [401] У рідких випадках, можливо, відмічалися проаритмічні події, хоча антиаритмічні засоби часто застосовувалися в безпечних режимах. [128,150] Крім того, більшість пацієнтів з досліджень AFFIRM і AF-CHF мали тривало персистентну ФП, при якій ураження передсердя, завдане ФП, можливо, є незворотним. [332]. Цікаво, що частота інсульту в AF-CHF була чисельно меншою в групі контролю ритму (3 % проти 4 %), так само, як і в групі дронедарону в ATHENA. [128] Частота смертності в пацієнтів з ФП у ранній період після діагнозу аритмії була вищою, що вказує на те, що ранні місяці після встановлення діагнозу ФП можуть бути терапевтичним вікном для ефективного контролю ритму й успішного попередження серцево-судинних ускладнень. Ба більше, в дослідженні AFFIRM у групі контролю ритму АКТ часто відмінялася, що пояснювалося наявністю СР, що призводило до зростання ризику інсульту, якого можна було уникнути. Крім того, за даними одного з субаналізів цього дослідження наявність СР незалежно від того, в якій групі знаходилися пацієнти, асоціювалася зі значним зниженням ризику смертності (ВР 0,53 (95 % ДІ 0,39-0,72); $p<0,0001$). Автори цього аналізу зробили висновок, що зв’язок між поліпшенням виживання та саме СР, а не ААП, відображає той факт, що наявні ААП не є високоефективними та повністю безпечними. [129]

Враховуючи дискутабельність теми, нині продовжуються 2 дослідження (CABANA й EAST), метою яких є відповідь на питання, чи може стратегія контролю ритму покращити наслідки в пацієнтів з ФП. [69,100,177]

Метою наступної частини дослідження була демонстрація надійності, валідності та сили відгуку російськомовної версії опитувальника Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life (AFEQT) для можливості її використання в популяції хворих на ФП-ТП, для чого були обстежені 328 пацієнтів з ФП-ТП, середнім віком (61,7±9,96) років, 126 (38,4 %) з яких були жінками.

Коефіцієнт надійності α Кронбаха складав >0,85 для загального AFEQT та 4 доменів: симптоми (0,86), повсякденна активність (0,94), занепокоєння лікуванням (0,86), задоволення лікуванням (0,89), що підтверджує внутрішню надійність AFEQT.

Домен AFEQT симптоми мав найбільш тісні кореляційні зв'язки з класом EHRA (r=-0,74) та доменом біль у тілі SF-12 (r=0,52). Слабші взаємозв'язки були отримані з доменами фізичного й емоційного функціонування інших опитувальників.

Домен AFEQT повсякденна активність мав найбільш сильні зв'язки з коефіцієнтом кореляції Пірсона (r≥0,5), глобальним HeartQol і його фізичним компонентом, фізичним і ментальним компонентами SF-12, його доменами фізичне функціонування, біль у тілі, життєва активність, соціальне функціонування, рольове фізичне та рольове емоційне функціонування. Сильними також виявилися асоціації даного домену AFEQT зі шкалою симптомів EHRA та класом серцевої недостатності NYHA. І, навпаки, був встановлений слабший зв'язок (r<0,5) даного домену AFEQT із загальним HADS і його компонентами, доменами SF-12 ментальне здоров'я та психологічним компонентом HeartQol.

Домен занепокоєння лікуванням добре корелював (r≥0,5) з психологічним доменом HeartQol, шкалою симптомів EHRA, доменом HADS тривога (r=0,48) і доменом SF-12 ментальне здоров'я (r=0,48). І, навпаки, він мав слабші зв'язки з доменами, що відповідають за фізичне функціонування.

Домен задоволення лікуванням на сьогодні не має стандартного критерію для порівняння.

За кількістю пунктів глобального AFEQT, що пацієнти набирали під

час заповнення опитувальника, можна було добре дискримінувати осіб з різними ступенями навантаження симптомами. Значення глобального AFEQT у хворих з різними класами EHRA достовірно відрізнялися (для всіх показників $p<0,05$). Для EHRA I він дорівнював (79,02±14,86) проти (68,6±14,3) для EHRA IIa ($p=0,00046$), (49,5±14,9) – EHRA IIb ($p<0,001$), (40,4±15,9) – EHRA III ($p<0,001$), (27,5±12,8) – EHRA IV ($p=0,003$).

Рівень глобального AFEQT також дозволяв добре дискримінувати пацієнтів з різними функціональними класами NYHA – таким чином, що кожний наступний клас достовірно відрізнявся від попереднього з рівнем достовірності $p<0,05$: для NYHA I – (72,5±18,2) проти (53,6±18,2) ($p<0,001$), NYHA III – (44,2±17,2) ($p=0,00036$), NYHA IV – (30,9±14,8) ($p=0,039$).

При спостереженні через (14,6±1,9) міс. хворі в групі з повторним епізодом ФП-ТП ($n=21$) відчували себе однаково. Це проявилося в тому, що результати AFEQT мали такий самий рівень ЯЖ, як і при першому дослідженні. Загальний AFEQT становив (65,4±18,7) проти (62,5±20,0), домен симптоми AFEQT – (68,85±22,9) проти (68,7±25,2), домен повсякденна активність AFEQT – (60,8±25,4) проти (51,7±25), домен занепокоєння лікуванням AFEQT – (69,2±23) проти (72,7±19,2) для першого та заключного опитувань відповідно ($p\geq0,1$ для всіх).

З іншого боку, за результатами повторного опитування через (9,7±1,4) міс. хворих з утриманням СР ($n=32$) глобальний AFEQT був кращим на 12 пунктів порівняно з базовими показниками. Достовірні зміни відбулися в кожному з доменів AFEQT. Глобальний AFEQT становив (50,8±20) проти (62,5±20,0) ($p=0,004$), домен симптоми AFEQT – (56,9±23,6) проти (68,7±25,2) ($p=0,008$), домен повсякденна активність AFEQT – (44,7±24,9) проти (51,7±25) ($p=0,008$), домен занепокоєння лікуванням AFEQT – (54,7±23,9) проти (72,7±19,2) ($p=0,017$), домен задоволення лікуванням – (56±24,4) проти (66,3±22,1) ($p=0,003$) для першого та заключного опитувань відповідно.

При використанні величини ефекту Кохена клінічні зміни відповідали

помірній силі відгуку для глобального AFEQT (0,75), доменів симптоми (0,68), повсякденна активність (0,69), занепокоєння лікуванням (0,61), задоволення лікуванням (0,76).

Завданням наступної частини дослідження була демонстрація надійності, валідності та сили відгуку російськомовної версії опитувальника AF-QoL для можливості її використання в популяції пацієнтів з ФП-ТП. З цією метою були обстежені 328 хворих на ФП-ТП із середнім віком (61,7±9,96) років, 126 (38,4 %) з яких були жінками.

Коефіцієнт надійності α Кронбаха складав >0,81 для загального AF-QoL і 3 доменів: психологічний (0,86), фізичний (0,87), сексуальна активність (0,81), що підтверджує внутрішню надійність AF-QoL.

За результатами дослідження були отримані достовірні сильні кореляції між доменами AF-QoL та іншими інструментами. Психологічний домен AF-QoL мав найбільш сильні кореляційні зв’язки з рівнем коефіцієнта Пірсона (r≥0,45), доменом ментальне здоров’я SF-12, психологічним доменом HeartQoL, глобальним HADS і його доменом тривога. І, навпаки, він менш тісно (r<0,45) корелював з фізичним компонентом SF-12 і його доменами загальний стан здоров’я, фізичне функціонування. Слабші кореляції відбулися з фізичним доменом HeartQoL, функціональним класом NYHA й EHRA.

Фізичний домен AF-QoL мав найбільш тісні кореляційні зв’язки (r≥0,5) з глобальним HeartQoL і його фізичним доменом, фізичним компонентом SF-12 і його доменами фізичне функціонування, рольове фізичне функціонування. І, навпаки, слабші зв’язки були отримані з ментальним компонентом SF-12 (r<0,5) і його доменами ментальне здоров’я та рольове емоційне функціонування, психологічним доменом HeartQoL і доменами HADS. Домен сексуальна активність мав найбільш тісний кореляційний зв’язок з доменом життєва активність SF-12 (r=0,34).

Отже, загалом опитувальних AF-QoL продемонстрував задовільну конструктну валідність.

За результатами порівняння глобального AF-QoL неможливо було відокремити хворих з EHRA I (60,0±24,4) від осіб з EHRA IIa (51±17,7) (p=0,08). Пацієнти з EHRA IIa добре дискримінувалися від хворих з EHRA IIb (39,2±14,5) (p<0,001). Натомість пацієнти з EHRA IIb не дискримінувалися від осіб з EHRA III (38,54±19,3) (p=0,8). Проте можливо було з високим ступенем достовірності відділити хворих з EHRA I-IIb від пацієнтів із симптомами, що порушують повсякденну активність, або з тими, коли вона просто неможлива (EHRA III-IV): (48,3±19,2) проти (38,8±18,4) відповідно (p<0,001).

Отже, за результатами аналізу дискримінативна валідність AF-QoL щодо відокремлення хворих з різними ступенями навантаження симптомами аритмії виявилася посередньою.

У наступній частині аналізу була проведена спроба дискримінації пацієнтів з різними функціональними класами NYHA за допомогою AF-QoL. Глобальний AF-QoL добре дискримінував хворих з різними функціональними класами NYHA: NYHA I – (58,15±20,6) проти NYHA II – (43,2±17,44) (p<0,001), NYHA II та NYHA III – (36,9±16,6) (p=0,012). Тільки пацієнти з класами NYHA III та IV (32,5±21,2) мали приблизно однакову суму балів, різниця між ними була недостовірною (p=0,49). Загалом можливо було з високим ступенем достовірності відокремити хворих з NYHA I-II від NYHA III-IV: (47,8±19,7) проти (36,5±17) відповідно (p<0,001).

Отже, за результатами аналізу дискримінативна валідність AF-QoL щодо відокремлення пацієнтів з різними ступенями важкості серцевої недостатності виявилася задовільною.

При спостереженні через (14,6±1,9) міс. хворі в групі з повторним епізодом ФП-ТП (n=21) відчували себе однаково. Це проявилося в тому, що результати AF-QoL мали однаковий рівень ЯЖ при першому та повторному опитуваннях відповідно: глобальний AF-QoL – (43,1±17,3) проти (44,3±17,6), психологічний домен – (46,8±16,7) проти (47,3±19,8), фізичний домен – (36,6±22,6) проти (35±23), домен сексуальна активність – (51,6±32,3) проти

(49,2±32,4) (p≥0,1 для всіх).

Далі за результатами повторного опитування через (9,7±1,4) міс. пацієнтів із СР (n=32) глобальний AF-QoL був кращим порівняно з базовими характеристиками лише на рівні тенденції ((43,7±18,8) проти (52,9±20,5); p=0,07). Значення, отримані в психологічному домені ((48,0±19,2) проти (53,6±24,5); p=0,32) та домені сексуальна активність ((47,7±24,7) проти (44,0±26,6); p=0,57), виявилися недостовірними. Достовірні зміни відбулися лише у фізичному домені AF-QoL ((37,0±20,4) проти (52,3±22,1); p=0,005 для першого та повторного опитувань відповідно).

При використанні величини ефекту Кохена клінічні зміни глобального AF-QoL (0,46), психологічного домену (0,25) відповідали невеликим клінічним змінам, а тільки фізичний домен опитувальника мав помірну величину ефекту (0,72).

Отже, можна зробити висновок, що специфічний опитувальник AF-QoL за результатами початкової валідації мав добрі внутрішню узгодженість і конструктну валідність, проте посередні дискримінативну валідність і силу відгуку.

Коефіцієнт надійності α Кронбаха для фізичного HeartQoL складав 0,94, психологічного – 0,88.

За результатами дослідження були отримані достовірні сильні кореляції між доменами HeartQoL та іншими інструментами. Психологічний домен мав найсильніші кореляційні зв’язки з коефіцієнтом Пірсона (r≥0,55), ментальним компонентом SF-12, доменами ментальне здоров’я цього ж опитувальника, соціальне функціонування, доменом HADS тривога, доменом занепокоєння лікуванням AFEQT (r=0,53). І, навпаки, він менш тісно корелював з фізичним компонентом SF-12 і його доменами загальний стан здоров’я, фізичне та рольове фізичне функціонування, життєва активність, а також з функціональними класами NYHA й EHRA.

Фізичний домен HeartQoL мав найбільш тісні кореляційні зв’язки (r≥0,55) з фізичним компонентом SF-12 і його доменами фізичне

функціонування, рольове фізичне функціонування, соціальне функціонування, доменом повсякденна активність AFEQT, фізичним доменом AF-QoL, а також з функціональним класом NYHA. I, навпаки, слабші зв'язки були отримані з ментальним компонентом SF-12, його доменами ментальне здоров'я та рольове емоційне функціонування, психологічним доменом AF-QoL, доменами HADS.

Отже, загалом опитувальних HeartQoL продемонстрував задовільну конструктну валідність.

Результати порівняння груп показника глобального HeartQol у пацієнтів з різними класами EHRA показали, що хворі з EHRA I (2,26±0,64) та IIa (1,95±0,65) достовірно відрізнялися між собою за сумою балів (p=0,018). Також з високим ступенем достовірності пацієнти з EHRA IIa різнилися від EHRA IIb (1,58±0,6) (p<0,001). Хворі з EHRA IIb також відрізнялися від осіб з EHRA III (1,32±0,62) достовірно меншою кількістю балів глобального HeartQol (p=0,009). Проте відмінності між EHRA III та IV (1,0±0,56) спостерігалися лише на рівні тенденції (p=0,09).

Глобальний HeartQol добре дискримінував пацієнтів з різними функціональними класами NYHA: з NYHA I (2,29±0,56) і II (1,64±0,58) (p<0,001), II та III – (1,12±0,63) (p<0,001). Пацієнти з класами NYHA III та IV (1,28±0,71) достовірно не відрізнялися між собою (p=0,5). Загалом можливо було з високим ступенем достовірності відокремити хворих з NYHA I-II (1,84±0,64) від NYHA III-IV (1,14±0,63) (p<0,001).

Також глобальний HeartQol мав добру силу відгуку, що проявлялося достовірним покращенням суми HeartQol у пацієнтів із СР ((1,52±0,7) проти (1,94±0,8); p=0,025) і величиною ефекту Кохена, що відповідала помірним змінам (0,57).

Отже, HeartQol, що є опитувальником, розробленим для вимірювання ПЗЯЖ у хворих із серцево-судинними захворюваннями, мав добрі конструктну та дискримінативну валідності, а також силу відгуку, а отже, може застосовуватися для вимірювання ЯЖ в пацієнтів з ФП-ТП.

За результатами даного дослідження найкращу конструктну, дискримінативну валідності та силу відгуку мали специфічний опитувальник AFEQT і генеричний HeartQol, опитувальник AF-QoL мав посередні значення. Валідація опитувальників ЯЖ є важливим кроком для обстеження й оцінки лікування пацієнтів, оскільки симптоми, пов'язані з цією аритмією, часто призводять до зниження функціонального статусу та значного погіршення ЯЖ. Отже, покращення ЯЖ є важливою терапевтичною задачею разом зі зниженням ризику інсульту та ССС. Наше дослідження продемонструвало поліпшення ЯЖ після відновлення СР, що збігається з даними низки попередніх робіт. [68,198,312,399] Лише в одному сучасному дослідженні не було отримано переваг у стратегії контролю ритму. Проте в цій роботі вивчалися наслідки КВ протягом спостереження й автори не виявили достовірної різниці ЯЖ в групі з і після КВ в обох групах, оскільки між ними не було різниці в частоті встановлення СР в кінці спостереження. [300]

Вищевикладені результати також збігаються з результатами реєстру ORBIT-AF, в якому було продемонстровано, що більш симптомні пацієнти частіше опиняються в групі контролю ритму, їм частіше виконується радіочастотна абляція. [299]

Метою наступної частини роботи була оцінка предикторів зниженої ЯЖ у хворих на ФП-ТП за даними специфічних опитувальників AFEQT, HeartQol і AF-QoL.

Згідно з результатами дослідження, жінки мали достовірно гірші результати глобального AFEQT ((62,3±19,7) проти (45±17,6); $p<0,001$).

Функціональні класи серцевої недостатності NYHA III-IV також асоціювалися зі зниженим глобальним AFEQT ((42,8±17,4) проти (59,4±20,2); $p<0,001$).

Пацієнти з $CHA_2DS_2VASc\geq2$ також мали достовірно зменшений глобальний AFEQT ((53,1±19,7) проти (62,6±21,9); $p=0,0002$).

Одним з важливих факторів, що асоціювався зі зниженою ЯЖ, був

емоційний стан хворих. Підвищені рівні тривоги та депресії були з високим рівнем достовірності пов'язані зі зниженим глобальним AFEQT: для HADS депресія≥7 – (49,1±18,7) проти (58,9±20,9) для HADS депресія<7 (p<0,001); для HADS тривога≥7 – (48±19,6) проти (61,9±19,5) для HADS тривога<7 (p<0,001).

Стан ЯЖ не залежав від таких традиційних предикторів, як ФВ ЛШ, історія ІМ або інсульту, АГ, діабет, вік.

Форма аритмії значно впливала на ПЗЯЖ.

Пацієнти з пароксизмальною формою достовірно (p<0,05) відрізнялися за рівнем глобального AFEQT (48,15±19,7) від персистентної (55,0±20,7) (p=0,04), тривало персистентної (62,7±21,45) (p=0,014) і постійної (59,9±20,5) (p=0,01) форм. Хворі з тривало персистентною та постійною формами мали однакові значення глобального AFEQT.

Пацієнти з СР після КВ мали достовірно вищі значення глобального показника AFEQT (68,8±20,8) порівняно з іншими формами аритмії.

У моделі мультиваріантної регресії статистично значущими незалежними предикторами ЯЖ за даними AFEQT виявилися функціональний клас NYHA (p<0,001), рівень тривоги за шкалою HADS (p<0,001), жіноча стать (p<0,001) і пароксизмальна форма аритмії (p=0,001).

При аналізі предикторів зниженої ПЗЯЖ AF-QoL були отримані наступні результати. Жінки мали достовірно гірші показники ЯЖ глобального AF-QoL ((38,3±17) проти (49,6±20,0); p<0,001). Функціональні класи серцевої недостатності NYHA III-IV також асоціювалися зі зниженим глобальним AF-QoL ((36,5±17) проти (47,7±19,7) для NYHA I-II; p<0,001). Пацієнти з сумою балів CHA_2DS_2VASc≥2 характеризувалися достовірно нижчим глобальним AF-QoL ((42,0±18,2) проти (53,9±20,9); p<0,001).

Наявність АГ також була пов'язана з меншим глобальним AF-QoL ((43,7±19) проти (52,2±21,1); p=0,002). Історії інсульту й ІМ не позначилися на зниженні ЯЖ пацієнтів. З іншого боку, глобальний AF-QoL був достовірно меншим у хворих на цукровий діабет ((40,0±17,4) проти

(46,2±19,9); p=0,04).

При аналізі впливу віку на ЯЖ було виявлено, що пацієнти ≥75 років мали достовірно знижене значення глобального AF-QoL ((37±16,4) проти (46,1±19,8)) порівняно з хворими молодшого віку (p=0,017).

Підвищений рівень тривоги (HADS тривога≥7 – (38,1±18,2) проти (51,1±18,9); p<0,001) характеризувався зниженням глобального AF-QoL з високим рівнем достовірності. Подібні зміни також відбувалися в пацієнтів зі збільшеним рівнем депресії (HADS депресія≥7 – (36,3±15) проти (49,7±20,1); p<0,001).

Хворі зі зменшеною ФВ ЛШ<40 % і Sm<6 см/с достовірно не відрізнялися ані зниженим глобальним AF-QoL, ані зменшеною сумою балів у жодному з його доменів (p≥0,1 для всіх).

ПЗЯЖ в пацієнтів з різними формами ФП-ТП різнилася. Хворі зі всіма формами аритмії мали однаково знижений рівень глобального AF-QoL порівняно з групою СР після КВ ((55,6±20,0); p<0,05 для всіх).

Пацієнти з пароксизмальною формою ФП-ТП мали найнижчий рівень ПЗЯЖ за результатами AF-QoL ((38,34±17,6); p<0,05) порівняно з персистентною (46,07±19,9), тривало персистентною (48,8±17,7) і постійною (46,0±20,1) формами.

У моделі мультиваріантної регресії незалежними статистично значущими предикторами ЯЖ за даними AF-QoL були функціональний клас NYHA (p<0,001), рівні тривоги та депресії за шкалою HADS (p<0,001), форма аритмії (p=0,001) і сума балів CHA_2DS_2VASc (p=0,002).

При вивченні предикторів ПЗЯЖ за результатами інструменту HeartQoL були отримані наступні результати. Глобальний HeartQoL у жінок був зниженим з високим ступенем достовірності ((1,37±0,67) проти (1,88±0,64); p<0,001). Функціональні класи серцевої недостатності NYHA III-IV також асоціювалися зі зменшенням глобального HeartQoL ((1,14±0,63) проти (1,84±0,64); p<0,001). Підвищені рівні тривоги та депресії були з високим рівнем достовірності пов’язаними зі зниженим глобальним

HeartQoL (p<0,001 для обох). Глобальний HeartQoL дорівнював (1,4±0,7) проти (1,9±0,64) відповідно для HADS тривога≥7 та <7, (1,35±0,62) проти (1,84±0,68) відповідно для HADS депресія≥7 та <7.

Пацієнти з сумою балів CHA_2DS_2VASc≥2 характеризувалися достовірно нижчим (p<0,001) глобальним HeartQoL ((1,57±0,67) проти (2,0±0,69)).

Наявність АГ асоціювалася з достовірним зниженням глобального HeartQoL ((1,64±0,7) проти (1,9±0,77); p=0,008).

За результатами даного опитувальника вік, історія інсульту, анамнез ІМ та наявність цукрового діабету не позначилися на зниженні ЯЖ пацієнтів (p≥0,1 для всіх).

Хворі зі зменшеною систолічною функцією ЛШ достовірно відрізнялися зниженим глобальним HeartQoL. У пацієнтів з ФВ ЛШ<40 % він дорівнював (1,5±0,75) проти (1,7±0,69) у хворих з вищим значенням ФВ ЛШ. В осіб із Sm<6 см/с глобальний HeartQoL становив (1,54±0,73) проти (1,74±0,68) у пацієнтів із Sm≥6 см/с (p=0,015).

На відміну від специфічних опитувальників, ПЗЯЖ за результатами HeartQol у хворих з різними формами ФП-ТП не відрізнялася. Пацієнти зі всіма формами аритмії мали однаково знижений рівень глобального HeartQol (p<0,05) порівняно з групою СР після КВ, в якій він був найвищим і дорівнював (2,03±0,65).

У моделі мультиваріантної регресії незалежними статистично значущими предикторами ЯЖ за даними HeartQol були функціональний клас NYHA (p<0,001), рівні тривоги (p<0,001) і депресії (p=0,002) за шкалою HADS, жіноча стать (p=0,0009).

Отже, дані, отримані в дослідженні, підтверджують результати реєстру ORBIT-AF, згідно з яким жіноча стать і функціональний клас NYHA незалежно асоціювалася зі зниженням ЯЖ. [309] У вивченні пацієнтів з ФП перед радіочастотною абляцією найвагомішими предикторами ЯЖ були високий рівень тривоги, ознаки запалення невеликого ступеня вираженості,

депресія. [119] У нашому дослідженні було продемонстровано, що хворі з пароксизмальною формою ФП мають найбільше навантаження симптомами. Це збігається з даними, отриманими в роботі, в якій рівень ЯЖ порівнювався між пацієнтами з пароксизмальною формою ФП та суправентрикулярною тахікардією, за її результатами саме хворі з пароксизмальною ФП мали достовірно нижчі рівні емоційного, фізичного функціонування, а також вищі – тривоги та депресії. [245] Незважаючи на те, що в нашому дослідженні пацієнти з постійною формою ФП мали кращі показники в навантаженні симптомами та задоволенні лікуванням згідно з опитувальником AFEQT, вони мали такий же значно знижений рівень у домені повсякденна активність AFEQT, як і хворі з часто пароксизмальною та персистентною формами аритмії, а глобальний AFEQT і HeartQol були нижчими за показники групи з СР. Отже, автор не поділяє поглядів про те, що ЯЖ пацієнтів стратегії контролю частоти не є нижчою, ніж у хворих групи контролю ритму. Як продемонстрував субаналіз дослідження RACE II, в пацієнтів з постійною формою ФП спостерігалися нежорсткість контролю частоти, проте навантаження симптомами, жіноча стать, молодий вік і важкість основного захворювання. [185]

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове рішення актуальної наукової та практичної проблеми кардіології: обґрунтування оптимальних підходів до лікування хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь неклапанного походження на основі проведеного проспективного зрізового й обсерваційного спостереження, аналізу демографічних і клініко-інструментальних даних, оцінки впливу стратегії контролю ритму та контролю частоти серцевих скорочень, прихильності до антикоагулянтної терапії на розвиток серцево-судинних ускладнень і створення прогностичних моделей перебігу захворювання.

1. Частота виявлення ознак тромбоутворення за даними черезстравохідної ехокардіографії при фібриляції передсердь та тріпотінні передсердь не відрізняється (5,15 % проти 8,6 % відповідно; p=0,3), а тромби в лівому шлуночку виявляються частіше на рівні тенденції (7,14 % проти 3,3 % відповідно для тріпотіння та фібриляції передсердь; p=0,09), що обумовлює необхідність підготовки хворих з тріпотінням передсердь до кардіоверсії за тими самими принципами, що й осіб з фібриляцією передсердь. Сума балів CHA_2DS_2VASc, фракція викиду лівого шлуночка <40 % дозволяють прогнозувати наявність тромбу або сладжу у вушку лівого передсердя. Модель середньої швидкості вигнання з вушка лівого передсердя =23,8+0,77×Em(см/с)-0,15×ЛП інд (мл/м^2) дозволяє з прийнятними специфічністю (87,4 %) і чутливістю (61,6 %) віднести хворого до групи зі зниженою швидкістю вигнання з вушка лівого передсердя ≤25 см/с.

2. Кардіоверсія, керована черезстравохідною ехокардіографією, або традиційна схема підготовки до відновлення синусового ритму за умови дотримання рекомендацій з антикоагулянтної терапії, що може бути поліпшена при використанні нових оральних антикоагулянтів, є найбільш оптимальним методом відновлення синусового ритму пацієнтам високого ризику. Резидуальні тромби та/або сладж є частою знахідкою при повторній

черезстравохідній ехокардіографії на тлі прийому антикоагулянтів: 33,3 % та 59,1 % відповідно для тромбу та сладжу. Відновлення синусового ритму у хворого з резидуальним, зменшеним у розмірі та нерухомим, пристінковим тромбом у вушку лівого передсердя можливе та безпечне за умови прихильності до сучасних рекомендацій з режиму антикоагулянтної терапії.

3. Об'єм лівого передсердя ≥49 мл/м^2 (ВР 2,14 (95 % ДІ 1,08-4,23); p=0,03) був незалежним предиктором повторного епізоду аритмії, а показник $\Delta ФВ_2$-$ФВ_1$≥10 % – контролю синусового ритму (ВР 0,27 (95 % ДІ 0,09-0,77); p=0,015) протягом спостереження. Застосування аміодарону (ВР 0,16 (95 % ДІ 0,05-0,52); p=0,0017), інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту/блокаторів до рецепторів ангіотензину (ВР 0,2 (95 % ДІ 0,08-0,52); p=0,001) було незалежним предиктором контролю ритму впродовж спостереження. Використання антиаритмічних засобів (ВР 0,21 (95 % ДІ 0,12-0,37); p<0,001) і симптомний перебіг аритмії з класами EHRA III-IV (ВР 0,45 (95 % ДІ 0,24-0,83); p=0,01) були незалежними предикторами зниження розвитку постійної форми фібриляції-тріпотіння передсердь протягом спостереження. Наявність артеріальної гіпертензії (ВШ 2,7 (95 % ДІ 1,08-6,78); p=0,032), помірного-вираженого феномена спонтанного контрастування у вушку лівого передсердя (ВШ 3,74 (95 % ДІ 1,58-7,61); p=0,002) асоціювалася з подальшим розвитком постійної форми фібриляції-тріпотіння передсердь впродовж спостереження.

4. Фібриляція передсердь (ВШ 3,1 (95 % ДІ 1,1-8,8); p=0,03), офісний систолічний тиск ≥160 мм рт. ст. (ВШ 3,3 (95 % ДІ 1,18-9,3); p=0,02) та CHA_2DS_2VASc (ВШ 1,4 (95 % ДІ 1,1-1,86); p=0,009) були незалежно пов'язані з німими інфарктами головного мозку. Причому з фібриляцією передсердь були зв'язані німі інфаркти головного мозку та симптомні інсульти, що характеризувалися розміром ≥15 мм і кортикально-субкортикальною локалізацією.

5. Протягом спостереження в 26 (8,87 %) пацієнтів трапився нефатальний ішемічний інсульт, 6 (2,05 %) – фатальний. Запропонована

шкала ФЕМП (феномен спонтанного контрастування 3-4+ – 1 бал, EHRAm III-IV – 1 бал, товщина міжшлуночкової перетинки ≥1,7 см – 1 бал, індекс об'єму лівого передсердя ≥49 мл/м^2 – 1 бал) стала незалежним предиктором від CHA_2DS_2VASc, віку, статі, діабету, історії інсульту, інфаркту міокарда, NYHA подальшого розвитку ішемічного інсульту (ВР 2,38 (95 % ДІ 1,68-3,37); p<0,001) і краще, ніж CHA_2DS_2VASc, виділяла пацієнтів низького та високого ризику.

6. Хворі з синусовим ритмом наприкінці спостереження мали достовірно нижчу частоту розвитку ішемічного інсульту (5 (4,13 %) проти 27 (15,7 %) пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь) (ВР 0,26 (95 % ДІ 0,1-0,64); p=0,002). У межах моделі, коригованої за віком, статтю, діабетом, інсультом та інфарктом міокарда в анамнезі, класом серцевої недостатності NYHA, незалежним фактором зниження ризику інсульту виявилася прихильність до антикоагулянтної терапії (ВР 0,072 (95 % ДІ 0,016-0,3); p<0,001), а не стратегія контролю ритму.

7. Серцево-судинна смерть трапилася в 20 (6,8 %) пацієнтів протягом спостереження з медіаною 36,8 (НК 24,9 – ВК 64,6) місяців. CHA_2DS_2VASc (ВР 2,12 (95 % ДІ 1,27-3,54); p=0,004) може розглядатися як незалежний предиктор серцево-судинної смерті у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь. Стратегія контролю ритму (ВР 0,06 (95 % ДІ 0,01-0,48); p=0,008) і прихильність до антикоагулянтної терапії (ВР 0,07 (95 % ДІ 0,014-0,34); p=0,001) достовірно знижували ризик серцево-судинної смерті при корекції за віком, статтю, діабетом, інсультом та інфарктом міокарда в анамнезі, фракцією викиду лівого шлуночка, класом серцевої недостатності NYHA.

8. Серцево-судинні події спостерігалися в 56 (19,11 %) випадках. При корекції за віком, статтю, діабетом, інсультом та інфарктом міокарда в анамнезі, фракцією викиду лівого шлуночка, класом серцевої недостатності NYHA незалежними предикторами комбінованої кінцевої точки виявилися жіноча стать (ВР 0,43 (95 % ДІ 0,21-0,88); p=0,02), ФЕМП (ВР 1,75 (95 % ДІ

1,32-2,31); p<0,001) і CHA_2DS_2VASc (ВР 1,66 (95 % ДІ 1,23-2,24); p=0,001). Стратегія контролю ритму (ВР 0,42 (95 % ДІ 0,22-0,82); p=0,011) і прихильність до рекомендацій з антикоагулянтної терапії (ВР 0,17 (95 % ДІ 0,075-0,38); p<0,001), кориговані за віком, статтю, діабетом, інсультом та інфарктом міокарда в анамнезі, класом серцевої недостатності NYHA, були єдиними факторами, що впливали на зниження її ризику.

9. Результати початкової валідації специфічних інструментів вимірювання пов’язаної зі здоров’ям якості життя Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-life і Quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation, а також генеричного опитувальника Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease свідчать про можливість їх використання для ведення пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь як потенційного маркера якості лікування. Функціональний клас серцевої недостатності, симптоми тривоги, депресії, жіноча стать і пароксизмальна форма аритмії незалежно асоціювалися зі зниженою якістю життя у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь. Пацієнти після кардіоверсії мають достовірно кращий рівень якості життя порівняно з хворими з повторним епізодом аритмії й особами з постійною формою фібриляції-тріпотіння передсердь.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Шкала CHA_2DS_2VASc, що була розроблена для стратифікації ризику тромбоемболічних подій у пацієнтів з фібриляцією передсердь, може використовуватися для оцінки ризику сладжу, тромбу у вушку лівого передсердя та лівому шлуночку, прогнозування утримання синусового ритму, наявності німих інфарктів головного мозку та розвитку комбінованої кінцевої точки, що включає в себе зокрема серцево-судинну смертність і летальність від інших причин.

2. Модель непрямої оцінки середньої швидкості вигнання з вушка лівого передсердя:

23,8+0,77×Em(см/с)-0,15×ЛП інд (мл/м^2)

дозволяє зі специфічністю 87,4 % і чутливістю 61,6 % віднести хворого до групи зі зниженою швидкістю вигнання з вушка лівого передсердя ≤25 см/с.

3. Трансторакальна ехокардіографія з розрахунком фракції викиду лівого шлуночка за методом бі-план Сімпсона може бути рекомендована для стратифікації виявлення ознак тромбоутворення у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь: при значенні фракції викиду лівого шлуночка <40 % пацієнт з фібриляцією-тріпотінням передсердь має високий ризик тромбоутворення.

4. Трансторакальна ехокардіографія з розрахунком фракції викиду лівого шлуночка за методом бі-план Сімпсона до кардіоверсії та протягом місяця після відновлення синусового ритму з розрахунком різниці зі значенням $\Delta ФВ_2$-$ФВ_1 \geq 10$ % та індексу об’єму лівого передсердя за методом бі-план Сімпсона зі значенням індексу об’єму лівого передсердя <49 мл/м^2 рекомендовані для стратифікації утримання синусового ритму в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь.

5. При повторному виявленні тромбу або сладжу у вушку лівого передсердя під час черезстравохідного дослідження відновлення синусового ритму можливе за умов, що резидуальний тромб є зменшеним у розмірі та

нерухливим, а пацієнт прихильний до рекомендацій з антикоагулянтної терапії.

6. Застосування аміодарону та препаратів інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту/блокаторів до рецепторів ангіотензину рекомендоване хворим з персистентною формою фібриляції передсердь та артеріальною гіпертензією для зменшення ризику повторного епізоду фібриляції передсердь після кардіоверсії.

7. Пацієнтам з фібриляцією-тріпотінням передсердь і випадково виявленим інфарктом головного мозку ≥15 мм з кортикально-субкортикальною локалізацією під час магнітно-резонансної томографії або мультизрізової комп'ютерної томографії необхідне призначення довготривалої антикоагулянтної терапії незалежно від суми балів CHA_2DS_2VASc.

8. Шкала ФЕМП (феномен спонтанного контрастування 3-4+ – 1 бал, EHRAm III-IV – 1 бал, товщина міжшлуночкової перетинки ≥1,7 см – 1 бал та індекс об'єму лівого передсердя ≥49 мл/м^2 – 1 бал) рекомендована для стратифікації виникнення ішемічного інсульту та комбінованої кінцевої точки у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь неклапанного походження.

9. Пацієнтам з пароксизмальною та персистентною формами фібриляції-тріпотіння передсердь рекомендовано дотримуватися стратегії контролю ритму для зниження ризику виникнення серцево-судинної смерті та комбінованої кінцевої точки, проте контроль синусового ритму не має застосовуватися в якості заміни антикоагулянтної терапії для зниження ризику ішемічного інсульту.

10. Специфічні для фібриляції-тріпотіння передсердь опитувальники Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-life і Quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation, а також генеричний опитувальник Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease доцільно використовувати для оцінки пов'язаної зі здоров'ям якості життя та ведення

хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь як потенційний маркер якості лікування. Лікування, спрямоване на зменшення навантаження симптомами аритмії, класу серцевої недостатності, рівнів тривоги та депресії, здатне покращити рівень якості життя у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь.

.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бородай АА, Сычев ОС, Федькив СВ, Рыбак АЮ, Гетьман ТВ. Выявление немых инфарктов головного мозга у больных с фибрилляцией предсердий не клапанного происхождения. В: Сб. тез. XI междунар. конгр. Кардиостим; 2014 Фев 27 – Мар 1; Санкт-Петербург. СПб.; 2014. с. 17.

2. Бородай АА, Федькив СВ, Бородай ЭС, Шаповалов ТН, Бачинский АВ, Сычев ОС. Магнитно-резонансная диагностика поражений головного мозга у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. Укр. кардіол. журн. 2015;(4):87-95.

3. Бородай АА, Федькив СВ, Бородай ЭС, Гетьман ТВ, Рыбак АВ. Связь между фибрилляцией предсердий, артериальной гипертензией и немыми инфарктами головного мозга. Укр. кардіол. журн. 2015;(2):71-8.

4. Бунин ЮА, Анфалова ЛК. Эффективность пропафенона при пероральном купировании пароксизмов фибрилляции предсердий. Плацебо-контролируемое исследование. Рос. кардиол. журн. 2005;10(6):57-61.

5. Васильєва ЛІ, Калашникова ОС, Дзяк ВГ. Ефективність та безпечність електричної кардіоверсії у хворих з фібриляцією передсердь. Укр. кардіол. журн. 2015;(1):40-5.

6. Вышлов ЕВ, Баталов РЕ, Марков ВА, Попов СВ. Сравнительная эффективность ферментного препарата с тромболитическим действием при внутрипредсердном тромбозе и спонтанном эхоконтрастировании у больных с фибрилляцией предсердий. Рос. кардиол. журн. 2015;20(9):71-4.

7. Гетьман ТВ, Бородай АА, Сычев ОС. Опыт применения ривароксабана для лизиса тромбов у пациентов с фибрилляцией предсердий. В: Сб. тез. XI междунар. конгр. Кардиостим; 2014 Фев 27 – Мар 1; Санкт-Петербург. СПб.; 2014. с. 17.

8. Давыдкин ИЛ, Золотовская ИА. Возможности снижения риска развития повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Укр. кардиол. журн. 2015;20(6):87-93.

9. Залізна ЮІ, Міхалєв КО, Жарінов ОЙ. Предиктори виникнення рецидиву аритмії після першого епізоду неклапанної фібриляції передсердь при спостереженні протягом 6 місяців. Укр. кардіол. журн. 2017;(6):68-78.

10. Залізна ЮІ, Міхалєв КО, Жарінов ОЙ. Предиктори виникнення ускладнень у пацієнтів з уперше діагностованою фібриляцією передсердь при 6-місячному спостереженні. Укр. кардіол. журн. 2017;(3):40-50.

11. Зинченко ЮВ, Икоркин МР, Поташев СВ. Оценка результатов чреспищеводной эхокардиографии у больных с трепетанием предсердий. Кардиология. 2013;(7):50-5.

12. Зинченко ЮВ, Икоркин МР, Бородай АА. Предикторы эффективной кардиоверсии у больных с трепетанием предсердий. Укр. кардіол. журн. 2013;(5):55-61.

13. Зинченко ЮВ. Течение впервые возникшего трепетания предсердий на протяжении семи лет после кардиоверсии. Укр. кардіол. журн. 2013;(2):70-4.

14. Зинченко ЮВ, Бородай АА, Икоркин МР. Частота выявления признаков тромбообразования у больных с трепетанием предсердий. Кровообіг та гемостаз. 2013;(2):45-51.

15. Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ, Дупляков ДВ. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт: оценка приверженности к антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике (Результаты когортного исследования “Аполлон”). Рос. кардиол. журн. 2017;22(7):105-10.

16. Искендеров БГ, Рахматуллов АФ. Динамика структурно-функциональных и электрофизиологических показателей сердца у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий после аортокоронарного шунтирования в сочетании с радиочастотной аблацией устьев легочных вен. Рос. кардиол. журн. 2014;19(12):19-24.

17. Иткин ДА, Моисеева ЮН, Либов ИА. Применение новых оральных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений при неклапанной форме мерцательной аритмии. Рос. кардиол. журн.

2015;20(2):115-22.

18. Канорский СГ, Коваленко ЮС. Современная фармакотерапия фибрилляции предсердий. Рос. кардиол. журн. 2017;22(7):171-7.

19. Коваленко ВМ, Дзяк ГВ, Сичов ОС, Пархоменко ОМ, Жарінов ОЙ, Багрій АЕ, та ін. Консенсус щодо застосування дронедарону в лікуванні фібриляції передсердь. Укр. кардіол. журн. 2011;(6):94-6.

20. Крылова НС, Демкина АЕ, Хашиева ФМ, Ковалевская ЕА, Потешкина НГ. Фибрилляция и трепетание предсердий у больных с гипертрофической кардиомиопатией. Рос. кардиол. журн. 2015;20(5):64-70.

21. Кудинова МА, Клыков ЛЛ, Сайкин АА, Ромашенко ОВ, Шайдюк ОЮ. Риск кардиоэмболий и проблема индивидуализации подхода: клинический пример. Рос. кардиол. журн. 2018;23(1):63-5.

22. Кузнецов ВВ, Егорова МС. Фибрилляция предсердий как патогенетический механизм развития кардиоэмболического инсульта. Ліки України. 2011;(4):46-9.

23. Міхалєва ТВ, Сичов ОС, Гетьман ТВ, Гур'янов ВГ, Міхалєв КО. Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного генезу після відновлення синусового ритму: місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40. Укр. кардіол. журн. 2017;(6):56-67.

24. Павлик НС, Черняга-Ройко УП, Павлик СС, Жарінов ОЙ. Клінічні характеристики госпіталізованих пацієнтів із безсимптомною фібриляцією і тріпотінням передсердь за даними одноцентрового реєстру. Укр. кардіол. журн. 2015;(6):72-8.

25. Пантелеєнко ЛВ, Соколова ЛІ. Якість життя хворих з ішемічним інсультом за наявності фібриляції передсердь. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. Київ; 2014;(23 Кн 2). с. 267-80.

26. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС. Валідація опитувальника якості життя HeartQol у пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження. Укр. кардіол. журн. 2017;(3):51-7.

27. Сичов ОС, Бородай АО. Валідація російськомовної версії опитувальника AF-QoL у пацієнтів з фібриляцією і тріпотінням передсердь неклапанного походження. Укр. кардіол. журн. 2016;(5):58-66.

28. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС, Романюк ПБ, Міхалєва ТВ, Срібна ОВ. Валідація російськомовної версії опитувальника Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life у пацієнтів з фібриляцією і тріпотінням передсердь неклапанного походження. Укр. кардіол. журн. 2016;(4):97-106.

29. Сичов ОС, Бородай АО, Романова ОМ, Лизогуб СВ, Срібна ОВ, Левчук ОВ, та ін. Гендерні особливості якості життя та емоційного стану у хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження. Укр. кардіол. журн. 2015;(6):64-71.

30. Сичов ОС, Бородай АО, Зінченко ЮВ, Бородай ЕС, Деяк СІ. Динаміка тромбу та/або сладжу у вушку лівого передсердя і відновлення синусового ритму в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь неклапанного походження при повторній черезстравохідній ехокардіографії. Укр. кардіол. журн. 2018;(3):86-92.

31. Сичов ОС, Коваленко ВМ, Дзяк ГВ, Коркушко АВ, Бобров ВО, Гринь ВК, та ін., автори-укладачі. Діагностика та лікування фібриляції передсердь: рек. робочої групи по порушенням серцевого ритму Асоц. кардіологів України. Київ; 2011. 159 с.

32. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС. Контроль синусового ритму, прихильність до рекомендацій з антикоагулянтної терапії та ризик серцево-судинної смерті в пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження. Укр. кардіол. журн. 2018;(2):32-40.

33. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС. Предиктори виникнення серцево-судинних подій у пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження. Укр. кардіол. журн. 2016;(6):64-75.

34. Сичов ОС, Бородай АО. Предиктори якості життя в пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження. Укр. кардіол. журн. 2017;(1):51-8.

35. Сичов ОС, Бородай АО, Вавілова ЛЛ. Ремоделювання міокарда після кардіоверсії та предиктори збереження синусового ритму у хворих із персистентною формою фібриляції передсердь неклапанного походження. Укр. кардіол. журн. 2016;(2):31-7.

36. Сичов ОС, Бородай АО, Федьків СВ, Бородай ЕС, Рибак АЮ, Вавілова ЛЛ. Серцево-судинні події в пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного походження та німими інфарктами головного мозку при спостереженні протягом двох років. Укр. кардіол. журн. 2016;(3):37-43.

37. Сичов ОС, Бородай АО, винахідники; ДУ "Національний науковий центр "Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України, патентовласник. Спосіб віднесення до групи ризику порушення функції вушка лівого передсердя у хворих з епізодом фібриляції передсердь неклапанного походження. Патент України № 109306. 2015 Серп 10.

38. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС. Фактори, що впливають на ризик розвитку ішемічного інсульту в пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження. Укр. кардіол. журн. 2018;(1):45-53.

39. Сичов ОС, Бородай АО. Функція міокарда і якість життя в пацієнтів з уперше виявленою фібриляцією передсердь. Укр. кардіол. журн. 2016;(1):56-62.

40. Соколова АА, Жиленко АВ, Царев ИЛ, Напалков ДА, Сулимов ВА. Практические аспекты применения антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии: данные регистра университетской клиники. Укр. кардиол. журн. 2015;20(9):32-7.

41. Срібна ОВ. Епідеміологія фібриляції-тріпотіння передсердь серед населення України за даними популяційних досліджень [автореферат]. Київ: Нац. наук. центр "Ін-т кардіології ім. М.Д. Стражеска" АМН України; 2009. 21 с.

42. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Выявление признаков тромбообразования у больных с типичным трепетанием предсердий. Кардиология. 2015;55(3):56-60.

43. Сычев ОС, Бородай АА, Федькив СВ, Бородай ЭС. Качество жизни, тревога, депрессия и когнитивная дисфункция у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения и немыми инфарктами головного мозга. Укр. кардіол. журн. 2015;(1):54-64.

44. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Качество жизни, тревога и депрессия у больных с фибрилляцией предсердий. Аритмологія. 2015;(1):44-60.

45. Сычев ОС, Бородай АА, Гетьман ТВ. Клинические предикторы дисфункции ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. Укр. кардіол. журн. 2014;(1):62-6.

46. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Немые инфаркты головного мозга: определение, клиническое значение, прогноз и взаимосвязь с фибрилляцией предсердий. Аритмологія. 2014;(3):26-37.

47. Сычев ОС, Бородай АА, Гетьман ТВ. Определение дисфункции ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. Укр. кардіол. журн. 2014;(2):81-5.

48. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Предикторы возникновения тромба и сладжа у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, связь с предварительной терапией антикоагулянтами. Укр. кардіол. журн. 2015;(3):60-7.

49. Сычев ОС, Бородай АА, Федькив СВ, Бородай ЭС, Гетьман ТВ, Рыбак АЮ. Предикторы немых кардиоэмболических инфарктов головного мозга у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий неклапанной этиологии. Укр. кардіол. журн. 2014;(5):65-73.

50. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС, Гетьман ТВ, Федькив СВ, Рыбак АЮ. Приверженность к длительной антикоагулянтной терапии и ее контроль у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, оценка взаимосвязи данных показателей с немыми инфарктами головного мозга. Укр. кардіол. журн. 2014;(6):17-25.

51. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Прогностические факторы

сохранения синусового ритма и развития постоянной аритмии после кардиоверсии у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий неклапанной этиологии. Укр. кардіол. журн. 2014;(3):68-76.

52. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Тромбоэмболический потенциал трепетания предсердий. Укр. кардіол. журн. 2015;(5):63-70.

53. Сычев ОС, Бородай АА. Эхокардиографические предикторы дисфункции ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. Укр. кардіол. журн. 2013;(6):53-9.

54. Татарский БА. Использование ингибиторов АПФ при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Рос. кардиол. журн. 2005;10(3):58-62.

55. Татарский БА, Попов СВ, Казеннова НВ. Фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность: подходы к антитромботической терапии. Укр. кардиол. журн. 2017;22(7):132-8.

56. Федькив СВ, Сычов ОС, Рыбак АЮ, Бачинский АВ, Ящук ЮИ, Гетьман ТВ, Лизогуб СВ, Бородай АА. МСКТ-диагностика перенесенных нарушений мозгового кровообращения у больных с фибрилляцией предсердий. Укр. кардіол. журн. 2013;(Дод 4, Матеріали XIV Нац. конгр. кардіологів України; 2013 Верес 18-20; Київ):231-232.

57. Фомич АН, Яблучанский НИ. Терапия бета-адреноблокаторами и ортостатические реакции частоты желудочковых сокращений у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий. Укр. кардіол. журн. 2011;(4):63-7.

58. Халафян АА. STATISTICA 6. Статистический анализ данных: учеб. пособие. 2-е изд., [перераб. и доп.]. М.: Бином; 2009. 522 с.

59. Хирманов ВН. Влияние ингибирования Ха фактора с помощью ривароксабана на прогрессирование, риск осложнений и смертность при ИБС. Рос. кардиол. журн. 2018;23(3):65-70.

60. Целуйко ВИ, Вашакидзе ЗС, Мотылевская ТВ, Ополонская НА. Галектин-3 у больных с фибрилляцией предсердий. Укр. кардіол. журн.

2012;(3):45-9.

61. Черняга-Ройко УП, Жарінов ОЙ, Павлик НС, Павлик СС. Предиктори раннього рецидиву аритмії в пацієнтів з неклапанною персистентною фібриляцією і тріпотінням передсердь після кардіоверсії. Укр. кардіол. журн. 2017;(5):56-62.

62. Черняга-Ройко УП, Акер АВ, Тумак ІМ, Жарінов ОЙ. Профіль серцево-судинного ризику та показники структурно-функціонального стану міокарда в госпіталізованих пацієнтів з тріпотінням передсердь за даними одноцентрового реєстру. Укр. кардіол. журн. 2017;(2):54-62.

63. Шульман ВА, Аксютина НВ, Никулина СЮ, Назаров БВ, Дудкина КВ, Максимов ВН, и др. Генетические предикторы кадиоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. Рос. кардиол. журн. 2014;19(10):29-33.

64. Abu-El-Haija B, Giudici MC. Predictors of long-term maintenance of normal sinus rhythm after successful electrical cardioversion. Clin Cardiol. 2014 Jun;37(6):381-5.

65. Adams HP Jr, Biller J. Classification of subtypes of ischemic stroke: history of the trial of org 10172 in acute stroke treatment classification. Stroke. 2015 May;46(5):e114-7.

66. Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancari F, et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. J Am Coll Cardiol. 2013 Sep 24;62(13):1187-92.

67. Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2009 Jun 1;103(11):1572-7.

68. Aliot E, Botto GL, Crijns HJ, Kirchhof P. Quality of life in patients with atrial fibrillation: how to assess it and how to improve it. Europace. 2014 Jun;16(6):787-96.

69. Aliot E, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Gulizia M, Heidbuchel H, et al.

The EAST study: redefining the role of rhythmcontrol therapy in atrial fibrillation: EAST, the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. Eur Heart J. 2015 Feb 1;36(5):255-6.

70. Alyeshmerni D, Pirmohamed A, Barac A, Smirniotopoulos J, Xue E, Goldstein S, et al. Transesophageal echocardiographic screening before atrial flutter ablation: is it necessary for patient safety? J Am Soc Echocardiogr. 2013 Sep;26(9):1099-105.

71. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. Eur Heart J. 2013 Apr;34(14):1061-7.

72. Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F, Bunch TJ, Schilling RJ, Hunter RJ, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014 Dec;7(6):1011-8.

73. Anselmino M, Grossi S, Scaglione M, Castagno D, Bianchi F, Senatore G, et al. Long-term results of transcatheter atrial fibrillation ablation in patients with impaired left ventricular systolic function. J Cardiovasc Electrophysiol. 2013 Jan;24(1):24-32.

74. Antonielli E, Pizzuti A, Palinkas A, Tanga M, Gruber N, Michelassi C, et al. Clinical value of left atrial appendage flow for prediction of long-term sinus rhythm maintenance in patients with nonvalvular atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2002 May 1;39(9):1443-9.

75. Aono Y, Ohkubo T, Kikuya M, Hara A, Kondo T, Obara T, et al. Plasma fibrinogen, ambulatory blood pressure, and silent cerebrovascular lesions: the Ohasama study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007 Apr;27(4):963-8.

76. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Trial. Int J Cardiol. 2014 Jan 1;170(3):303-8.

77. Arbelo E, Brugada J, Blomstrom-Lundqvist C, Laroche C, Kautzner J,

Pokushalov E, et al. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. Eur Heart J. 2017 May 1;38(17):1303-16.

78. Arboix A, Alio J. Acute cardioembolic stroke: an update. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011 Mar;9(3):367-79.

79. Arboix A, Alio J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. Curr Cardiol Rev. 2010 Aug;6(3):150-61.

80. Arribas F, Ormaetxe JM, Peinado R, Perulero N, Ramirez P, Badia X. Validation of the AF-QoL, a disease-specific quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation. Europace. 2010 Mar;12(3):364-70.

81. Arsava EM, Bayrlee A, Vangel M, Rost NS, Rosand J, Furie KL, et al. Severity of leukoaraiosis determines clinical phenotype after brain infarction. Neurology. 2011 Jul 5;77(1):55-61.

82. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, Soliman EZ, Zhang X, McClellan W, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011 Feb;4(1):26-32.

83. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. Int J Cardiol. 2013 Sep 1;167(5):1807-24.

84. Ball J, Carrington MJ, Stewart S. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? Heart. 2013 Apr;99(8):542-7.

85. Barber M, Tait RC, Scott J, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. Dementia in subjects with atrial fibrillation: hemostatic function and the role of anticoagulation. J Thromb Haemost. 2004 Nov;2(11):1873-8.

86. Beacock DJ, Watt VB, Oakley GD, Al Mohammad A. Paradoxical embolism with a patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. Eur J Echocardiogr. 2006 Mar;7(2):171-4.

87. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, Longstreth WT Jr, Manolio T, Beauchamp N, et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. Neurology. 2001 Oct 9;57(7):1222-9.

88. Bernstein RA, Passman R. Prevention of stroke in patients with high-risk atrial fibrillation. Curr Neurol Neurosci Rep. 2010 Jan;10(1):34-9.

89. Berry C, Stewart S, Payne EM, McArthur JD, McMurray JJ. Electrical cardioversion for atrial fibrillation: outcomes in “real-life” clinical practice. Int J Cardiol. 2001 Nov;81(1):29-35.

90. Bikkina M, Alpert MA, Mulekar M, Shakoor A, Massey CV, Covin FA. Prevalence of intraatrial thrombus in patients with atrial flutter. Am J Cardiol. 1995 Jul 15;76(3):186-9.

91. Bilge M, Eryonucu B, Guler N, Akdemir I, Asker M. Transesophageal echocardiography assessment of left atrial appendage function in untreated systemic hypertensive patients in sinus rhythm. J Am Soc Echocardiogr. 2000 Apr;13(4):271-6.

92. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. J Psychosom Res. 2002 Feb;52(2):69-77.

93. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. Stroke. 2013 Nov;44(11):3103-8.

94. Black IW, Fatkin D, Sagar KB, Khandheria BK, Leung DY, Galloway JM, et al. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study. Circulation. 1994 Jun;89(6):2509-13.

95. Blackhouse G, Assasi N, Xie F, Gaebel K, Campbell K, Healey JS, et al. Cost-effectiveness of catheter ablation for rhythm control of atrial fibrillation. Int J Vasc Med. 2013;2013:262809.

96. Bogousslavsky J. Topographic patterns of cerebral infarcts. Cerebrovasc Dis. 1991;1(Suppl 1):61-8.

97. Bogousslavsky J, Regli F. Unilateral watershed cerebral infarcts. Neurology. 1986 Mar;36(3):373-7.

98. Bokura H, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Oguro H. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. Stroke. 2008 May;39(5):1607-9.

99. Bollmann A, Tveit A, Husser D, Stridh M, Sornmo L, Smith P, et al. Fibrillatory rate response to candesartan in persistent atrial fibrillation. Europace. 2008 Oct;10(10):1138-44.

100. Bond R, Olshansky B, Kirchhof P. Recent advances in rhythm control for atrial fibrillation. F1000Res. 2017 Oct 3;6:1796.

101. Borodai A, Sychov OS, Romanova EN, Sribnaya OV. Evaluation of CHA2DS2VASc score and it's association with thromboembolic markers in patients with persistent atrial fibrillation. Eur Heart J. 2012 Aug 1;33 Suppl 1:58-9.

102. Borodai A, Sychov O, Borodai E, Fedkiv S, Rybak A. Silent cerebral infarctions and risk of outcomes in patients with non valvular atrial fibrillation. EurHeart J. 2016 Aug 1;37 Suppl 1:1307.

103. Borodai A, Sychov O, Fedkiv S, Rybak A, Getman T, Borodai E. Silent cerebral infarcts and its association with clinical and echocardiographic factors in patients with non valvular atrial fibrillation. Eur Heart J. 2014 Sep 1;35 Suppl 1:1112.

104. Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? Europace. 2011 May;13 Suppl 2:ii13-7.

105. Brun A, Fredriksson K, Gustafson L. Pure subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's Disease): a clinicopathologic study. Cerebrovasc Dis. 1992;2(2):87-92.

106. Bubien RS, Knotts-Dolson SM, Plumb VJ, Kay GN. Effect of radiofrequency catheter ablation on health-related quality of life and activities of daily living in patients with recurrent arrhythmias. Circulation. 1996 Oct 1;94(7):1585-91.

107. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. Eur Respir J.

2003 Jun;21(6):1012-6.

108. Caldeira D, Cruz I, Morgado G, Stuart B, Gomes C, Martins C, et al. Evaluation of time in therapeutic range in anticoagulated patients: a single-center, retrospective, observational study. BMC Res Notes. 2014 Dec 9;7:891.

109. Caldeira D, David C, Sampaio C. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Cardiovasc Dis. 2012 Apr;105(4):226-38.

110. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, et al. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2007 Jun;4(6):816-61.

111. Calvo N, Mont L, Vidal B, Nadal M, Montserrat S, Andreu D, et al. Usefulness of transoesophageal echocardiography before circumferential pulmonary vein ablation in patients with atrial fibrillation: is it really mandatory? Europace. 2011 Apr;13(4):486-91.

112. Cao L, Pokorney SD, Hayden K, Welsh-Bohmer K, Newby LK. Cognitive function: is there more to anticoagulation in atrial fibrillation than stroke? J Am Heart Assoc. 2015 Aug 3;4(8):e001573.

113. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2014 Dec 14;35(47):3346-55.

114. Carlson KD, Herdman AO. Understanding the impact of convergent validity on research results. Organ Res Methods. 2012;15(1):17-32.

115. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. J Am Coll Cardiol. 2003 May 21;41(10):1690-6.

116. Cayli M, Acarturk E, Demir M, Kanadasi M. Systolic tissue velocity is a useful echocardiographic parameter in assessment of left atrial appendage function

in patients with mitral stenosis. Echocardiography. 2007 Sep;24(8):816-22.

117. Cha MJ, Park HE, Lee MH, Cho Y, Choi EK, Oh S. Prevalence of and risk factors for silent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation as determined by brain magnetic resonance imaging. Am J Cardiol. 2014 Feb 15;113(4):655-61.

118. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Heart Rhythm. 2011 Aug;8(8):1160-6.

119. Charitakis E, Barmano N, Walfridsson U, Walfridsson H. Factors predicting arrhythmia-related symptoms and health-related quality of life in patients referred for radiofrequency ablation of atrial fibrillation: an observational study (the SMURF Study). JACC Clin Electrophysiol. 2017 May;3(5):494-502.

120. Chen LY, Lopez FL, Gottesman RF, Huxley RR, Agarwal SK, Loehr L, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline-the role of subclinical cerebral infarcts: the atherosclerosis risk in communities study. Stroke. 2014 Sep;45(9):2568-74.

121. Chiang CE, Naditch-Brule L, Murin J, Goethals M, Inoue H, O'Neill J, et al. 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. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012 Aug 1;5(4):632-9.

122. Choudhury A, Chung I, Blann AD, Lip GYH. Elevated platelet microparticle levels in nonvalvular atrial fibrillation: relationship to p-selectin and antithrombotic therapy. Chest. 2007 Mar;131(3):809-15.

123. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation. 2014 Feb 25;129(8):837-47.

124. Clark CB, Telles Garcia NA, Hackett Renner C, Ryan SM. Correlation of left atrial appendage ejection velocities with the CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores. Echocardiography. 2016 Aug;33(8):1195-201.

125. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an

irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 1997 Oct;30(4):1039-45.

126. Cleophas TJ, Zwinderman AH, Cleophas TF, Cleophas EP. Statistics applied to clinical trials. 4th ed. [Dordrecht]: Springer; 2009. xxi, 559 p.

127. Connock M, Stevens C, Fry-Smith A, Jowett S, Fitzmaurice D, Moore D, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling. Health Technol Assess. 2007 Oct;11(38):iii-iv, ix-66.

128. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, 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 Sep 29;120(13):1174-80.

129. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. Circulation. 2004 Mar 30;109(12):1509-13.

130. Corrado G, Sgalambro A, Mantero A, Gentile F, Gasparini M, Bufalino R, et al. Thromboembolic risk in atrial flutter. The FLASIEC (FLutter Atriale Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare) multicentre study. Eur Heart J. 2001 Jun;22(12):1042-51.

131. Cresti A, García-Fernandez MA, Miracapillo G, Picchi A, Cesareo F, Guerrini F, et al. Frequency and significance of right atrial appendage thrombi in patients with persistent atrial fibrillation or atrial flutter. J Am Soc Echocardiogr. 2014 Nov;27(11):1200-7.

132. Cruz FE, Cheriex EC, Smeets JL, Atie J, Peres AK, Penn OC, et al. Reversibility of tachycardia-induced cardiomyopathy after cure of incessant supraventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol. 1990 Sep;16(3):739-44.

133. Dabrowski R, Smolis-Bak E, Kowalik I, Kazimierska B, Wojcicka M, Szwed H. Quality of life and depression in patients with different patterns of atrial

fibrillation. Kardiol Pol. 2010 Oct;68(10):1133-9.

134. Dagres N, Varounis C, Gaspar T, Piorkowski C, Eitel C, Iliodromitis EK, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. A systematic review and meta-analysis. J Card Fail. 2011 Nov;17(11):964-70.

135. Dagres N, Nieuwlaat R, Vardas PE, Andresen D, Levy S, Cobbe S, et al. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2007 Feb 6;49(5):572-7.

136. Das RR, Seshadri S, Beiser AS, Kelly-Hayes M, Au R, Himali JJ, et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. Stroke. 2008 Nov;39(11):2929-35.

137. De Reuck J, Deramecourt V, Cordonnier C, Leys D, Maurage CA, Pasquier F. The impact of cerebral amyloid angiopathy on the occurrence of cerebrovascular lesions in demented patients with Alzheimer features: a neuropathological study. Eur J Neurol. 2011 Jun;18(6):913-8.

138. Decaminada N, Thaler M, Holler R, Salsa A, Ladiges C, Rammlmair G. Brain fat embolism. A report of two cases and a brief review of neuroimaging findings. Neuroradiol J. 2012 May;25(2):193-9.

139. Deneke T, Jais P, Scaglione M, Schmitt R, Di Biase L, Christopoulos G, et al. Silent cerebral events/lesions related to atrial fibrillation ablation: a clinical review. J Cardiovasc Electrophysiol. 2015 Apr;26(4):455-63.

140. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. J Am Coll Cardiol. 2012 Aug 7;60(6):531-8.

141. Domenicucci S, Bellotti P, Chiarella F, Lupi G, Vecchio C. Spontaneous morphologic changes in left ventricular thrombi: a prospective two-dimensional echocardiographic study. Circulation. 1987 Apr;75(4):737-43.

142. Dorian P, Paquette M, Newman D, Green M, Connolly SJ, Talajic M, et al.

Quality of life improves with treatment in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation. Am Heart J. 2002 Jun;143(6):984-90.

143. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. J Am Coll Cardiol. 2000 Oct;36(4):1303-9.

144. Doukky R, Garcia-Sayan E, Gage H, Nagarajan V, Demopoulos A, Cena M, et al. The value of diastolic function parameters in the prediction of left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Cardiovasc Ultrasound. 2014 Feb 25;12:10.

145. Efremidis M, Letsas KP, Lioni L, Giannopoulos G, Korantzopoulos P, Vlachos K, et al. Association of quality of life, anxiety, and depression with left atrial ablation outcomes. Pacing Clin Electrophysiol. 2014 Jun;37(6):703-11.

146. Ellis ER, Josephson ME. What about tachycardia-induced cardiomyopathy? Arrhythm Electrophysiol Rev. 2013 Nov;2(2):82-90.

147. EuroQol Group. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990 Dec;16(3):199-208.

148. Ezekowitz MD. Apixaban vs conventional therapy in anticoagulation-naive patients with atrial fibrillation undergoing cardioversion: The EMANATE Trial [Internet]. [cited 2018 May 4]. Available from: https://congress365.escardio.org/Presentation/ESCTV/162173?autoplay=1#.Wx03OfV9iVh

149. Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, Davenport J, Broderick JP, Gupta SR, et al. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Circulation. 1995 Oct 15;92(8):2178-82.

150. Fabritz L, Kirchhof P. Predictable and less predictable unwanted cardiac drugs effects: individual pre-disposition and transient precipitating factors. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2010 Mar;106(3):263-8.

151. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people

with nonvalvular atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2008 Feb 26;51(8):810-5.

152. Fanning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. BMC Med. 2014 Jul 9;12:119.

153. Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, Feneley MP. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for “atrial stunning” as a mechanism of thromboembolic complications. J Am Coll Cardiol. 1994 Feb;23(2):307-16.

154. Fayers PM, Machin D. Quality of life: the assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes. 2nd ed. Chichester: John Wiley; 2007. xxi, 544 p.

155. Fazekas F, Schmidt R, Scheltens P. Pathophysiologic mechanisms in the development of age-related white matter changes of the brain. Dement Geriatr Cogn Disord. 1998 Jul;9 Suppl 1:2-5.

156. Feng C, Bai X, Xu Y, Hua T, Liu XY. The ‘silence’ of silent brain infarctions may be related to chronic ischemic preconditioning and nonstrategic locations rather than to a small infarction size. Clinics (Sao Paulo). 2013;68(3):365-9.

157. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. Neurology. 1965 Aug;15:774-84.

158. Flaker GC, Belew K, Beckman K, Vidaillet H, Kron J, Safford R, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. Am Heart J. 2005 Apr;149(4):657-63.

159. Flaker GC, Pogue J, Yusuf S, Pfeffer MA, Goldhaber SZ, Granger CB, et al. Cognitive function and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010 May;3(3):277-83.

160. Florkowski CM. Sensitivity, specificity, receiver-operating characteristic (ROC) curves and likelihood ratios: communicating the performance of diagnostic tests. Clin Biochem Rev. 2008 Aug;29 Suppl 1:S83-7.

161. Fonseca N, Caetano F, Santos J, Seixo F, Bernardino L, Silvestre I, et al. Transesophageal echocardiography-guided cardioversion of atrial fibrillation. Selection of a low-risk group for immediate cardioversion. Rev Port Cardiol. 2004 Mar;23(3):365-75.

162. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M, Khairy P, Dorian P, O'Meara E, et al. Anxiety sensitivity moderates prognostic importance of rhythm-control versus rate-control strategies in patients with atrial fibrillation and congestive heart failure: insights from the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Trial. Circ Heart Fail. 2012 May 1;5(3):322-30.

163. Frasure-Smith N, Lesperance F, Habra M, Talajic M, Khairy P, Dorian P, et al. Elevated depression symptoms predict long-term cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation and heart failure. Circulation. 2009 Jul 14;120(2):134-40.

164. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Association between atrial fibrillation symptoms, quality of life, and patient outcomes: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2015 Jul;8(4):393-402.

165. Friberg L, Skeppholm M, Terent A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1. J Am Coll Cardiol. 2015 Jan 27;65(3):225-32.

166. Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y. Silent cerebral infarctions in patients with late-onset mania. Stroke. 1995 Jun;26(6):946-9.

167. Fukuda K, Takashima Y, Hashimoto M, Uchino A, Yuzuriha T, Yao H. Early menopause and the risk of silent brain infarction in community-dwelling elderly subjects: the Sefuri brain MRI study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014 May-Jun;23(5):817-22.

168. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA. 2001 Jun 13;285(22):2864-70.

169. Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, Raimondo C, Pianelli M, Toso E, et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. J Am Coll Cardiol. 2013 Nov 19;62(21):1990-7.

170. Gallagher MM, Hennessy BJ, Edvardsson N, Hart CM, Shannon MS, Obel OA, et al. Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion. J Am Coll Cardiol. 2002 Sep 4;40(5):926-33.

171. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2007 Feb 6;49(5):565-71.

172. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol. 1998 Nov;51(11):1171-8.

173. Garg A, Khunger M, Seicean S, Chung MK, Tchou PJ. Incidence of thromboembolic complications within 30 days of electrical cardioversion performed within 48 hours of atrial fibrillation onset. JACC Clin Electrophysiol. 2016 Aug;2(4):487-494.

174. Garkina SV, Vavilova TV, Lebedev DS, Mikhaylov EN. Compliance and adherence to oral anticoagulation therapy in elderly patients with atrial fibrillation in the era of direct oral anticoagulants. J Geriatr Cardiol. 2016 Sep;13(9):807-10.

175. Gehi AK, Sears S, Goli N, Walker TJ, Chung E, Schwartz J, et al. Psychopathology and symptoms of atrial fibrillation: implications for therapy. J Cardiovasc Electrophysiol. 2012 May;23(5):473-8.

176. Gentlesk PJ, Sauer WH, Gerstenfeld EP, Lin D, Dixit S, Zado E, et al Reversal of left ventricular dysfunction following ablation of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2007 Jan;18(1):9-14.

177. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, et al. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after

cardiac surgery. N Engl J Med. 2016 May 19;374(20):1911-21.

178. Goette A, Schon N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Hausler KG, et al. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012 Feb;5(1):43-51.

179. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet. 2016 Oct 22;388(10055):1995-2003.

180. Goldman MJ. The management of chronic atrial fibrillation: Indications for and method of conversion to sinus rhythm. Prog Cardiovasc Dis. 1960 Mar;2(5):465-79.

181. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, Olshansky B, Singh B, Collard HR, et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. Heart Rhythm. 2007 Sep;4(9):1250-9.

182. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011 Feb;42(2):517-84.

183. Grewal GK, Klosterman TB, Shrestha K, Yarmohammadi H, Zurick AO, Varr BC, et al. Indications for TEE before cardioversion for atrial fibrillation: implications for appropriateness criteria. JACC Cardiovasc Imaging. 2012 Jun;5(6):641-8.

184. Grimm RA, Stewart WJ, Maloney JD, Cohen GI, Pearce GL, Salcedo EE, et al. Impact of electrical cardioversion for atrial fibrillation on left atrial appendage function and spontaneous echo contrast: characterization by simultaneous transesophageal echocardiography. J Am Coll Cardiol. 1993 Nov 1;22(5):1359-66.

185. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JG, et al. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. J Am Coll Cardiol. 2011 Oct

18;58(17):1795-803.

186. Guttmann OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. Heart. 2014 Mar;100(6):465-72.

187. Guttmann OP, Pavlou M, O'Mahony C, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). Eur J Heart Fail. 2015 Aug;17(8):837-45.

188. Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. J Am Coll Cardiol. 2004 Jan 21;43(2):241-7.

189. Hahne K, Monnig G, Samol A. Atrial fibrillation and silent stroke: links, risks, and challenges. Vasc Health Risk Manag. 2016 Mar 7;12:65-74.

190. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. J Am Heart Assoc. 2015 Jan 21;4(1):e001486.

191. Hajjiri M, Bernstein S, Saric M, Benenstein R, Aizer A, Dym G, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with known sludge in the left atrial appendage. J Interv Card Electrophysiol. 2014 Aug;40(2):147-51.

192. Hamatani Y, Ogawa H, Takabayashi K, Yamashita Y, Takagi D, Esato M, et al. Left atrial enlargement is an independent predictor of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. Sci Rep. 2016 Aug 3;6:31042.

193. Hara M, Ooie T, Yufu K, Tsunematsu Y, Kusakabe T, Ooga M, et al. Silent cortical strokes associated with atrial fibrillation. Clin Cardiol. 1995 Oct;18(10):573-4.

194. Haugland JM, Asinger RW, Mikell FL, Elsperger J, Hodges M. Embolic potential of left ventricular thrombi detected by two-dimensional echocardiography. Circulation. 1984 Oct;70(4):588-98.

195. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2005 Jun 7;45(11):1832-9.

196. Health Quality Ontario. Point-of-care International Normalized Ratio (INR) monitoring devices for patients on long-term oral anticoagulation therapy: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2009;9(12):1-114.

197. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. Eur Heart J. 2017 Jul 14;38(27):2137-49.

198. Heidt ST, Kratz A, Najarian K, Hassett AL, Oral H, Gonzalez R, et al. Symptoms in atrial fibrillation: a contemporary review and future directions. J Atr Fibrillation. 2016 Jun 30;9(1):1422.

199. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. Heart. 1997 May;77(5):407-11.

200. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Alexander JH, Atar D, et al. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. J Am Coll Cardiol. 2014 Jan 7-14;63(1):52-61.

201. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Christersson C, Ezekowitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol. 2013 Jun 4;61(22):2274-84.

202. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2016 May 21;37(20):1582-90.

203. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. Circulation. 2005 Jul 19;112(3):307-13.

204. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Feb 12;360(7):668-78.

205. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. Lancet. 2000 Nov 25;356(9244):1789-94.

206. Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, Cooper L, Kraut MA, Toole JF. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. Stroke. 1998 May;29(5):913-7.

207. Howes CJ, Reid MC, Brandt C, Ruo B, Yerkey MW, Prasad B, et al. Exercise tolerance and quality of life in elderly patients with chronic atrial fibrillation. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2001 Jan;6(1):23-9.

208. Huang J, Wu SL, Xue YM, Fei HW, Lin QW, Ren SQ, et al. Association of CHADS(2) and CHA(2)DS(2)-VASc scores with left atrial thrombus with nonvalvular atrial fibrillation: a single center based retrospective study in a cohort of 2695 chinese subjects. Biomed Res Int. 2017;2017:6839589.

209. Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, Chung M, Rocco T Jr, Lader E, et al. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. Am Heart J. 2005 Jan;149(1):112-20.

210. Johannessen KA, Nordrehaug JE, von der Lippe G, Vollset SE. Risk factors for embolisation in patients with left ventricular thrombi and acute myocardial infarction. Br Heart J. 1988 Aug;60(2):104-10.

211. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2013 May 7;61(18):1894-903.

212. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G. Ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1: systematic review and meta-analysis. Stroke. 2016 May;47(5):1364-7.

213. Kalantarian S, Ay H, Gollub RL, Lee H, Retzepi K, Mansour M, et al. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2014 Nov 4;161(9):650-8.

214. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. Biochim Biophys Acta. 2016 May;1862(5):915-25.

215. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, Redfield MM, Jenkins LS, Mianulli M, et al. The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. APT Investigators. J Interv Card Electrophysiol. 1998 Jun;2(2):121-35.

216. Kempster PA, Gerraty RP, Gates PC. Asymptomatic cerebral infarction in patients with chronic atrial fibrillation. Stroke. 1988 Aug;19(8):955-7.

217. Kerr CR, Boone J, Connolly SJ, Dorian P, Green M, Klein G, et al. The Canadian Registry of Atrial Fibrillation: a noninterventional follow-up of patients after the first diagnosis of atrial fibrillation. Am J Cardiol. 1998 Oct 16;82(8A):82N-5N.

218. Kew GS, Tan M, Lim TW. Poor adherence to anticoagulation guidelines in patients with non-valvular atrial fibrillation treated in a tertiary cardiology unit. Heart Asia. 2015 Apr 21;7(1):18-22.

219. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. N Engl J Med. 2008 Oct 23;359(17):1778-85.

220. Kim BJ, Lee SH. Prognostic impact of cerebral small vessel disease on stroke outcome. J Stroke. 2015 May;17(2):101-10.

221. Kim EJ, Lyass A, Wang N, Massaro JM, Fox CS, Benjamin EJ, et al. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). Am Heart J. 2014 Jan;167(1):123-6.

222. Kim KW, MacFall JR, Payne ME. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. Biol Psychiatry. 2008 Aug 15;64(4):273-80.

223. Kim SJ, Shin HY, Ha YS, Kim JW, Kang KW, Na DL, et al. Paradoxical embolism as a cause of silent brain infarctions in healthy subjects: the ICONS study (Identification of the Cause of Silent Cerebral Infarction in Healthy Subjects). Eur J Neurol. 2013 Feb;20(2):353-60.

224. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europace. 2016 Nov;18(11):1609-78.

225. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2014 Feb;45(2):520-6.

226. Klein AL, Murray RD, Grimm RA. Role of transesophageal echocardiography-guided cardioversion of patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2001 Mar 1;37(3):691-704.

227. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2001 May 10;344(19):1411-20.

228. Klem I, Wehinger C, Schneider B, Hartl E, Finsterer J, Stollberger C. Diabetic atrial fibrillation patients: mortality and risk for stroke or embolism during a 10-year follow-up. Diabetes Metab Res Rev. 2003 Jul-Aug;19(4):320-8.

229. Kobayashi A, Iguchi M, Shimizu S, Uchiyama S. Silent cerebral infarcts and cerebral white matter lesions in patients with nonvalvular atrial fibrillation. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012 May;21(4):310-7.

230. Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. Stroke. 1997 Oct;28(10):1932-9.

231. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic

review and meta-analysis of death and adverse outcomes. Int J Cardiol. 2016 Jan 15;203:660-6.

232. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? Eur Heart J. 2015 Dec 7;36(46):3250-7.

233. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. Lancet. 2014 Dec 20;384(9961):2235-43.

234. Kovari E, Herrmann FR, Hof PR, Bouras C. The relationship between cerebral amyloid angiopathy and cortical microinfarcts in brain ageing and Alzheimer's disease. Neuropathol Appl Neurobiol. 2013 Aug;39(5):498-509.

235. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. Am J Med. 1995 May;98(5):476-84.

236. Kristensen MS, Zwisler AD, Berg SK, Zangger G, Gronset CN, Risom SS, et al. Validating the HeartQoL questionnaire in patients with atrial fibrillation. Eur J Prev Cardiol. 2016 Sep;23(14):1496-503.

237. Kuppahally SS, Foster E, Shoor S, Steimle AE. Short-term and long-term success of electrical cardioversion in atrial fibrillation in managed care system. Int Arch Med. 2009 Dec 12;2:39.

238. Lakkireddy D, Atkins D, Pillarisetti J, Ryschon K, Bommana S, Drisko J, et al. Effect of yoga on arrhythmia burden, anxiety, depression, and quality of life in paroxysmal atrial fibrillation: the YOGA My Heart Study. J Am Coll Cardiol. 2013 Mar 19;61(11):1177-82.

239. Lane DA, Langman CM, Lip GY, Nouwen A. Illness perceptions, affective response, and health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. J Psychosom Res. 2009 Mar;66(3):203-10.

240. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, 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 Am Soc Echocardiogr. 2015

Jan;28(1):1-39.e14.

241. Lange HW, Herrmann-Lingen C. Depressive symptoms predict recurrence of atrial fibrillation after cardioversion. J Psychosom Res. 2007 Nov;63(5):509-13.

242. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 22;64(3):281-9.

243. Lee YS, Hyun DW, Jung BC, Cho YK, Lee SH, Shin DG, et al. Left atrial volume index as a predictor for occurrence of atrial fibrillation after ablation of typical atrial flutter. J Cardiol. 2010 Nov;56(3):348-53.

244. Li TJ, Zang WD, Chen YL, Geng N, Ma SM, Li XD. Renin-angiotensin system inhibitors for prevention of recurrent atrial fibrillation: a meta-analysis. Int J Clin Pract. 2013 Jun;67(6):536-43.

245. Lioni L, Vlachos K, Letsas KP, Efremidis M, Karlis D, Asvestas D, et al. Differences in quality of life, anxiety and depression in patients with paroxysmal atrial fibrillation and common forms of atrioventricular reentry supraventricular tachycardias. Indian Pacing Electrophysiol J. 2014 Oct 6;14(5):250-7.

246. Lip GY, Kamath S, Jafri M, Mohammed A, Bareford D. Ethnic differences in patient perceptions of atrial fibrillation and anticoagulation therapy: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. Stroke. 2002 Jan;33(1):238-42.

247. Lip GY, Laroche C, Popescu MI, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Dan GA, et al. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry. Europace. 2015 Dec;17(12):1777-86.

248. Lip GY, Hammerstingl C, Marin F, Cappato R, Meng IL, Kirsch B, et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). Am Heart J. 2016 Aug;178:126-34.

249. Lip GY, Skjoth F, Nielsen PB, Larsen TB. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score. A comprehensive net clinical benefit analysis for warfarin, aspirin, or no therapy.

Thromb Haemost. 2015 Oct;114(4):826-34.

250. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 2010 Feb;137(2):263-72.

251. Liu S, Li X, Shi Q, Hamilton M, Friend K, Zhao Y, et al. Outcomes associated with warfarin time in therapeutic range among US veterans with nonvalvular atrial fibrillation. Curr Med Res Opin. 2018 Mar;34(3):415-21.

252. Lo Coco D, Lopez G, Corrao S. Cognitive impairment and stroke in elderly patients. Vasc Health Risk Manag. 2016 Mar 24;12:105-16.

253. Lo LW, Chen SA. Cardiac remodeling after atrial fibrillation ablation. J Atr Fibrillation. 2013 Jun 30;6(1):877.

254. Longstreth WT Jr, Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. Arch Neurol. 1998 Sep;55(9):1217-25.

255. Lonnerholm S, Blomstrom P, Nilsson L, Oxelbark S, Jideus L, Blomstrom-Lundqvist C. Effects of the maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. Circulation. 2000 Jun 6;101(22):2607-11.

256. Lowe BS, Kusunose K, Motoki H, Varr B, Shrestha K, Whitman C, et al. Prognostic significance of left atrial appendage “sludge” in patients with atrial fibrillation: a new transesophageal echocardiographic thromboembolic risk factor. J Am Soc Echocardiogr. 2014 Nov;27(11):1176-83.

257. Lown B, Perlroth MG, Kaidbey S, Abe T, Harken DE. “Cardioversion” of atrial fibrillation. A report on the treatment of 65 episodes in 50 patients. N Engl J Med. 1963 Aug 15;269:325-31.

258. Maltagliati A, Galli CA, Tamborini G, Celeste F, Muratori M, Pepi M. Incidence of spontaneous echocontrast, ‘sludge’ and thrombi before cardioversion in patients with atrial fibrillation: new insights into the role of transesophageal echocardiography. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2009 Jul;10(7):523-8.

259. Maltagliati A, Galli CA, Tamborini G, Calligaris A, Doria E, Salehi R, et al.

Usefulness of transoesophageal echocardiography before cardioversion in patients with atrial fibrillation and different anticoagulant regimens. Heart. 2006 Jul;92(7):933-8.

260. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2009 Jul;11(7):676-83.

261. Manning WJ, Silverman DI, Keighley CS, Oettgen P, Douglas PS. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study. J Am Coll Cardiol. 1995 May;25(6):1354-61.

262. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, Yang S, Pogue J, Brueckmann M, et al. 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. Circulation. 2013 Nov 12;128(20):2192-201.

263. Marott SC, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. Eur Heart J. 2014 May;35(18):1205-14.

264. Masawa N, Yoshida Y, Yamada T, Joshita T, Ooneda G. Diagnosis of cardiac thrombosis in patients with atrial fibrillation in the absence of macroscopically visible thrombi. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1993;422(1):67-71.

265. Mavaddat N, Roalfe A, Fletcher K, Lip GY, Hobbs FD, Fitzmaurice D, et al. Warfarin versus aspirin for prevention of cognitive decline in atrial fibrillation: randomized controlled trial (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study). Stroke. 2014 May;45(5):1381-6.

266. Mayer PL, Kier EL. The controversy of the periventricular white matter circulation: a review of the anatomic literature. AJNR Am J Neuroradiol. 1991 Mar-Apr;12(2):223-8.

267. McCabe PJ, Barnason SA, Houfek J. Illness beliefs in patients with recurrent symptomatic atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol. 2011 Jul;34(7):810-20.

268. McHorney CA. Health status assessment methods for adults: past accomplishments and future challenges. Annu Rev Public Health. 1999;20:309-35.

269. Mearns ES, White CM, Kohn CG, Hawthorne J, Song JS, Meng J, et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. Thromb J. 2014 Jun 24;12:14.

270. Meltzer RS, Visser CA, Fuster V. Intracardiac thrombi and systemic embolization. Ann Intern Med. 1986 May;104(5):689-98.

271. Mohanty S, Santangeli P, Mohanty P, Di Biase L, Holcomb S, Trivedi C, et al. Catheter ablation of asymptomatic longstanding persistent atrial fibrillation: impact on quality of life, exercise performance, arrhythmia perception, and arrhythmia-free survival. J Cardiovasc Electrophysiol. 2014 Oct;25(10):1057-64.

272. Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, Bai R, Dixon A, Burkhardt D, et al. Influence of body mass index on quality of life in atrial fibrillation patients undergoing catheter ablation. Heart Rhythm. 2011 Dec;8(12):1847-52.

273. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016 Apr;29(4):277-314.

274. Nakano S, Yokogami K, Ohta H, Goya T, Wakisaka S. CT-defined large subcortical infarcts: correlation of location with site of cerebrovascular occlusive disease. AJNR Am J Neuroradiol. 1995 Sep;16(8):1581-5.

275. Neumann T, Wojcik M, Berkowitsch A, Erkapic D, Zaltsberg S, Greiss H, et al. Cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome after single procedure and predictors of success. Europace. 2013 Aug;15(8):1143-9.

276. Noheria A, Shrader P, Piccini JP, Fonarow GC, Kowey PR, Mahaffey KW, et al. Rhythm control versus rate control and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation: results from the ORBIT-AF Registry. JACC Clin Electrophysiol. 2016 Apr;2(2):221-9.

277. Noseworthy PA, Kapa S, Deshmukh AJ, Madhavan M, Van Houten H,

Haas LR, et al. Risk of stroke after catheter ablation versus cardioversion for atrial fibrillation: A propensity-matched study of 24,244 patients. Heart Rhythm. 2015 Jun;12(6):1154-61.

278. Nozawa T, Inoue H, Hirai T, Iwasa A, Okumura K, Lee JD, et al. D-dimer level influences thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2006 Apr 28;109(1):59-65.

279. Oh S, Kim SJ, Ryu SK, Kim GM, Chung CS, Lee KH, et al. The determinants of stroke phenotypes were different from the predictors (CHADS2 and CHA2DS2-VASc) of stroke in patients with atrial fibrillation: a comprehensive approach. BMC Neurol. 2011 Aug 24;11:107.

280. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. Circulation. 2014 Apr 15;129(15):1568-76.

281. Oldridge N, Hofer S, McGee H, Conroy R, Doyle F, Saner H. The HeartQoL: part II. Validation of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease. Eur J Prev Cardiol. 2014 Jan;21(1):98-106.

282. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. Thromb Haemost. 2012 Jun;107(6):1172-9.

283. Ong L, Cribbie R, Harris L, Dorian P, Newman D, Mangat I, et al. Psychological correlates of quality of life in atrial fibrillation. Qual Life Res. 2006 Oct;15(8):1323-33.

284. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, et al. 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 Aug;126(2):476-86.

285. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, et al.

Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. N Engl J Med. 2006 Mar 2;354(9):934-41.

286. Oto E, Okutucu S, Katircioglu-Öztürk D, Guvenir HA, Karaagaoglu E, Borggrefe M, et al. Predictors of sinus rhythm after electrical cardioversion of atrial fibrillation: results from a data mining project on the Flec-SL trial data set. Europace. 2017 Jun 1;19(6):921-928.

287. Pagano M, Gauvreau K. Principles of biostatistics. 2nd ed. Pacific Grove, CA: Duxbury; 2000. [584] p.

288. Page RL, Tilsch TW, Connolly SJ, Schnell DJ, Marcello SR, Wilkinson WE, et al. Asymptomatic or “silent” atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. Circulation. 2003 Mar 4;107(8):1141-5.

289. Palinkas A, Varga A, Nyuzo B, Gruber N, Forster T, Nemes A, et al. [Clinical role of flow velocity of left atrial auricle for prediction of short and long term success of cardioversion in patients with non-valvular atrial fibrillation]. Orv Hetil. 2002 Sep 1;143(35):2035-41. Hungarian.

290. Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. Stroke. 1997 Mar;28(3):652-9.

291. Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. J Am Coll Cardiol. 2003 Jul 16;42(2):185-97.

292. Paquette M, Roy D, Talajic M, Newman D, Couturier A, Yang C, et al. Role of gender and personality on quality-of-life impairment in intermittent atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2000 Oct 1;86(7):764-8.

293. Parikh MG, Aziz Z, Krishnan K, Madias C, Trohman RG. Usefulness of transesophageal echocardiography to confirm clinical utility of CHA2DS2-VASc and CHADS2 scores in atrial flutter. Am J Cardiol. 2012 Feb 15;109(4):550-5.

294. Park K, Yasuda N, Toyonaga S, Tsubosaki E, Nakabayashi H, Shimizu K. Significant associations of metabolic syndrome and its components with silent

lacunar infarction in middle aged subjects. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Jun;79(6):719-21.

295. Park SM, Kim YH, Choi JI, Pak HN, Kim YH, Shim WJ. Left atrial electromechanical conduction time can predict six-month maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion in persistent atrial fibrillation by Doppler tissue echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2010 Mar;23(3):309-14.

296. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Kober L, Torp-Pedersen C. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. Circulation. 2001 Jul 17;104(3):292-6.

297. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Flachskampf FA, Athanassopoulos G, Colonna P, et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). Eur J Echocardiogr. 2010 Jul;11(6):461-76.

298. Petersen P, Madsen EB, Brun B, Pedersen F, Gyldensted C, Boysen G. Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. Stroke. 1987 Nov-Dec;18(6):1098-100.

299. Piccini JP, Simon DN, Steinberg BA, Thomas L, Allen LA, Fonarow GC, et al. Differences in clinical and functional outcomes of atrial fibrillation in women and men: two-year results from the ORBIT-AF Registry. JAMA Cardiol. 2016 Jun 1;1(3):282-91.

300. Pokorney SD, Kim S, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Gersh BJ, et al. Cardioversion and subsequent quality of life and natural history of atrial fibrillation. Am Heart J. 2017 Mar;185:59-66.

301. Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, Chappell FM, Sudlow CL, Dennis MS, et al. Enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease. Int J Stroke. 2015 Apr;10(3):376-81.

302. Potter GM, Marlborough FJ, Wardlaw JM. Wide variation in definition, detection, and description of lacunar lesions on imaging. Stroke. 2011

Feb;42(2):359-66.

303. Proietti M, Marra AM, Tassone EJ, De Vuono S, Corrao S, Gobbi P, et al. Frequency of left ventricular hypertrophy in non-valvular atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2015 Sep 15;116(6):877-82.

304. Providencia R, Botelho A, Trigo J, Quintal N, Nascimento J, Mota P, et al. Possible refinement of clinical thromboembolism assessment in patients with atrial fibrillation using echocardiographic parameters. Europace. 2012 Jan;14(1):36-45.

305. Puwanant S, Varr BC, Shrestha K, Hussain SK, Tang WH, Gabriel RS, et al. Role of the CHADS2 score in the evaluation of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation undergoing transesophageal echocardiography before pulmonary vein isolation. J Am Coll Cardiol. 2009 Nov 24;54(22):2032-9.

306. Queiroga A, Marshall HJ, Clune M, Gammage MD. Ablate and pace revisited: long term survival and predictors of permanent atrial fibrillation. Heart. 2003 Sep;89(9):1035-8.

307. Raiha I, Tarvonen S, Kurki T, Rajala T, Sourander L. Relationship between vascular factors and white matter low attenuation of the brain. Acta Neurol Scand. 1993 Apr;87(4):286-9.

308. Raitt MH, Volgman AS, Zoble RG, Charbonneau L, Padder FA, O'Hara GE, et al. Prediction of the recurrence of atrial fibrillation after cardioversion in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. Am Heart J. 2006 Feb;151(2):390-6.

309. Randolph TC, Simon DN, Thomas L, Allen LA, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Patient factors associated with quality of life in atrial fibrillation. Am Heart J. 2016 Dec;182:135-43.

310. Rastegar R, Harnick DJ, Weidemann P, Fuster V, Coller B, Badimon JJ, et al. Spontaneous echo contrast videodensity is flow-related and is dependent on the relative concentrations of fibrinogen and red blood cells. J Am Coll Cardiol. 2003 Feb 19;41(4):603-10.

311. Reant P, Lafitte S, Jais P, Serri K, Weerasooriya R, Hocini M, et al. Reverse remodeling of the left cardiac chambers after catheter ablation after 1 year in a

series of patients with isolated atrial fibrillation. Circulation. 2005 Nov 8;112(19):2896-903.

312. Reynolds MR, Walczak J, White SA, Cohen DJ, Wilber DJ. Improvements in symptoms and quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation treated with radiofrequency catheter ablation versus antiarrhythmic drugs. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010 Nov;3(6):615-23.

313. Reynolds MR, Lavelle T, Essebag V, Cohen DJ, Zimetbaum P. Influence of age, sex, and atrial fibrillation recurrence on quality of life outcomes in a population of patients with new-onset atrial fibrillation: the Fibrillation Registry Assessing Costs, Therapies, Adverse events and Lifestyle (FRACTAL) study. Am Heart J. 2006 Dec;152(6):1097-103.

314. Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Hagens VE, Ranchor AV, Veeger NJ, Crijns HJ, et al. Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation: data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. J Am Coll Cardiol. 2005 Oct 4;46(7):1298-306.

315. Ringelstein EB, Koschorke S, Holling A, Thron A, Lambertz H, Minale C. Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarctions. Ann Neurol. 1989 Dec;26(6):759-65.

316. Ritter MA, Brach S, Rogalewski A, Dittrich R, Dziewas R, Weltermann B, et al. Discrepancy between theoretical knowledge and real action in acute stroke: self-assessment as an important predictor of time to admission. Neurol Res. 2007 Jul;29(5):476-9.

317. Rodriguez Y, Althouse AD, Adelstein EC, Jain SK, Mendenhall GS, Saba S, et al. Characteristics and outcomes of concurrently diagnosed new rapid atrial fibrillation or flutter and new reduced ejection fraction. Pacing Clin Electrophysiol. 2016 Dec;39(12):1394-403.

318. Roijer A, Eskilsson J, Olsson B. Transoesophageal echocardiography-guided cardioversion of atrial fibrillation or flutter. Selection of a low-risk group for immediate cardioversion. Eur Heart J. 2000 May;21(10):837-47.

319. Roldan V, Marín F, Marco P, Martinez JG, Calatayud R, Sogorb F.

Hypofibrinolysis in atrial fibrillation. Am Heart J. 1998 Dec;136(6):956-60.

320. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med. 2008 Jun 19;358(25):2667-77.

321. Russmann H, Vingerhoets F, Ghika J, Maeder P, Bogousslavsky J. Acute infarction limited to the lenticular nucleus: clinical, etiologic, and topographic features. Arch Neurol. 2003 Mar;60(3):351-5.

322. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013 Jul;44(7):2064-89.

323. Saeed M, Rahman A, Afzal A, Agoston I, Jammula P, Birnbaum Y, et al. Role of transesophageal echocardiography guided cardioversion in patients with atrial fibrillation, previous left atrial thrombus and effective anticoagulation. Int J Cardiol. 2006 Nov 18;113(3):401-5.

324. Sahin T, Ural D, Kilic T, Bildirici U, Kozdag G, Agacdiken A, et al. Evaluation of left atrial appendage functions according to different etiologies of atrial fibrillation with a tissue Doppler imaging technique by using transesophageal echocardiography. Echocardiography. 2009 Feb;26(2):171-81.

325. Saini M, Ikram K, Hilal S, Qiu A, Venketasubramanian N, Chen C. Silent stroke: not listened to rather than silent. Stroke. 2012 Nov;43(11):3102-4.

326. Sang CH, Chen K, Pang XF, Dong JZ, Du X, Ma H, et al. Depression, anxiety, and quality of life after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Clin Cardiol. 2013 Jan;36(1):40-5.

327. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. Circulation. 2016 Feb 2;133(5):484-92.

328. Saric M, Armour AC, Arnaout MS, Chaudhry FA, Grimm RA, Kronzon I, et al. Guidelines for the use of echocardiography in the evaluation of a cardiac source

of embolism. J Am Soc Echocardiogr. 2016 Jan;29(1):1-42.

329. Schaechter JD, Fricker ZP, Perdue KL, Helmer KG, Vangel MG, Greve DN, et al. Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. Hum Brain Mapp. 2009 Nov;30(11):3461-74.

330. Schnabel RB, Michal M, Wilde S, Wiltink J, Wild PS, Sinning CR, et al. Depression in atrial fibrillation in the general population. PLoS One. 2013 Dec 4;8(12):e79109.

331. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010 May 25;55(21):2299-307.

332. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. Physiol Rev. 2011 Jan;91(1):265-325.

333. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Olsen AM, Madsen JC, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. BMJ. 2012 Nov 27;345:e7895.

334. Sethi NJ, Safi S, Nielsen EE, Feinberg J, Gluud C, Jakobsen JC. The effects of rhythm control strategies versus rate control strategies for atrial fibrillation and atrial flutter: a protocol for a systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. Syst Rev. 2017 Mar 6;6(1):47.

335. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, Rigby AS, Houghton T, Kaye GC, 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 Jun;95(11):924-30.

336. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, Corley SD, Dimarco JP, Hart RG, et al. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. Arch Intern Med. 2005 May 23;165(10):1185-91.

337. Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, Kato I, Sueishi K, Tsuneyoshi M, et al.

Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan. The Hisayama Study. Stroke. 1995 Mar;26(3):380-5.

338. Silent brain infarction in nonrheumatic atrial fibrillation. EAFT Study Group. European Atrial Fibrillation Trial. Neurology. 1996 Jan;46(1):159-65.

339. Singh SN, Tang XC, Singh BN, Dorian P, Reda DJ, Harris CL, et al. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy. J Am Coll Cardiol. 2006 Aug 15;48(4):721-30.

340. Song IU, Kim JS, Kim YI, Eah KY, Lee KS. Clinical significance of silent cerebral infarctions in patients with Alzheimer disease. Cogn Behav Neurol. 2007 Jun;20(2):93-8.

341. Spertus J, Dorian P, Bubien R, Lewis S, Godejohn D, Reynolds MR, et al. Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life (AFEQT) Questionnaire in patients with atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011 Feb;4(1):15-25.

342. Spritzer K. SF12V2-1.SAS: SAS code for scoring 12-item health survey version 2.0 [Internet]. 2003 Jun 23 [cited 2018 May 21]. Available from: http://gim.med.ucla.edu/FacultyPages/Hays/utils/sf12v2-1.sas

343. Stefansdottir H, Arnar DO, Aspelund T, Sigurdsson S, Jonsdottir MK, Hjaltason H, et al. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts. Stroke. 2013 Apr;44(4):1020-5.

344. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). Am Heart J. 2014 May;167(5):735-42.e2.

345. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. Eur Heart J. 2015 Feb 1;36(5):288-96.

346. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the

long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. Am J Med. 2002 Oct 1;113(5):359-64.

347. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Longaker RA. Transesophageal echocardiographic guidance of cardioversion in patients with atrial fibrillation. Am Heart J. 1995 Jun;129(6):1204-15.

348. Strandberg M, Marttila RJ, Helenius H, Hartiala J. Transoesophageal echocardiography in selecting patients for anticoagulation after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Jul;73(1):29-33.

349. Streiner DL, Norman GR. Health measurement scales: a practical guide to their development and use. 2nd ed. Oxford; New York: Oxford University Press; 1995. viii, 231 p.

350. Sud S, Massel D, Klein GJ, Leong-Sit P, Yee R, Skanes AC, et al. The expectation effect and cardiac pacing for refractory vasovagal syncope. Am J Med. 2007 Jan;120(1):54-62.

351. Sugioka K, Takagi M, Sakamoto S, Fujita S, Ito A, Iwata S, et al. Predictors of silent brain infarction on magnetic resonance imaging in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A transesophageal echocardiographic study. Am Heart J. 2015 Jun;169(6):783-90.

352. Sychov O, Borodai A, Fedkiv S, Borodai E, Getman T, Rybak A. Clinical and echocardiographic predictors of silent cerebral infarctions in patients with persistent atrial fibrillation. Semin Cardiovasc Med. 2014;20(2):10-7.

353. Szummer K, Gasparini A, Eliasson S, Arnlov J, Qureshi AR, Barany P, et al. Time in therapeutic range and outcomes after warfarin initiation in newly diagnosed atrial fibrillation patients with renal dysfunction. J Am Heart Assoc. 2017 Mar 1;6(3).pii:e004925.

354. Tabata T, Oki T, Fukuda N, Iuchi A, Manabe K, Kageji Y, et al. Influence of aging on left atrial appendage flow velocity patterns in normal subjects. J Am Soc Echocardiogr. 1996 May-Jun;9(3):274-80.

355. Takashima S, Nakagawa K, Hirai T, Dougu N, Taguchi Y, Sasahara E, et al. Transesophageal echocardiographic findings are independent and relevant

predictors of ischemic stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. J Clin Neurol. 2012 Sep;8(3):170-6.

356. Tenekecioglu E, Karabulut A, Yilmaz M. Comparison of tissue Doppler dynamics with Doppler flow in evaluating left atrial appendage function by transesophageal echocardiography in prehypertensive and hypertensive patients. Echocardiography. 2010 Jul;27(6):677-86.

357. Terwee CB, Dekker FW, Wiersinga WM, Prummel MF, Bossuyt PM. On assessing responsiveness of health-related quality of life instruments: guidelines for instrument evaluation. Qual Life Res. 2003 Jun;12(4):349-62.

358. Thompson TS, Barksdale DJ, Sears SF, Mounsey JP, Pursell I, Gehi AK. The effect of anxiety and depression on symptoms attributed to atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol. 2014 Apr;37(4):439-46.

359. Thrall G, Lip GY, Carroll D, Lane D. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation. Chest. 2007 Oct;132(4):1259-64.

360. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Am J Med. 2006 May;119(5):448.e1-19.

361. Toyoda G, Bokura H, Mitaki S, Onoda K, Oguro H, Nagai A, et al. Association of mild kidney dysfunction with silent brain lesions in neurologically normal subjects. Cerebrovasc Dis Extra. 2015 Feb 27;5(1):22-7.

362. Trovato GM, Pace P, Cangemi E, Martines GF, Trovato FM, Catalano D. Gender, lifestyles, illness perception and stress in stable atrial fibrillation. Clin Ter. 2012 Jul;163(4):281-6.

363. Tsadok MA, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Humphries KH, et al. Rhythm versus rate control therapy and subsequent stroke or transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. Circulation. 2012 Dec 4;126(23):2680-7.

364. Tsai LM, Chen JH, Tsao CJ. Relation of left atrial spontaneous echo contrast with prethrombotic state in atrial fibrillation associated with systemic hypertension, idiopathic dilated cardiomyopathy, or no identifiable cause (lone). Am J Cardiol. 1998 May 15;81(10):1249-52.

365. Tziakas DN, Chalikias GK, Papanas N, Stakos DA, Chatzikyriakou SV, Maltezos E. Circulating levels of collagen type I degradation marker depend on the type of atrial fibrillation. Europace. 2007 Aug;9(8):589-96.

366. U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. Health Qual Life Outcomes. 2006 Oct 11;4:79.

367. Uretsky S, Shah A, Bangalore S, Rosenberg L, Sarji R, Cantales DR, et al. Assessment of left atrial appendage function with transthoracic tissue Doppler echocardiography. Eur J Echocardiogr. 2009 May;10(3):363-71.

368. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007 Jan;28(2):230-68.

369. Valdes Hernandez Mdel C, Maconick LC, Munoz Maniega S, Wang X, Wiseman S, Armitage PA, et al. A comparison of location of acute symptomatic vs. ‘silent’ small vessel lesions. Int J Stroke. 2015 Oct;10(7):1044-50.

370. van den Ham HA, Klungel OH, Singer DE, Leufkens HG, van Staa TP. Comparative performance of ATRIA, CHADS2, and CHA2DS2-VASc risk scores predicting stroke in patients with atrial fibrillation: results from a National Primary Care Database. J Am Coll Cardiol. 2015 Oct 27;66(17):1851-9.

371. van Walraven C, Oake N, Wells PS, Forster AJ. Burden of potentially avoidable anticoagulant-associated hemorrhagic and thromboembolic events in the elderly. Chest. 2007 May;131(5):1508-15.

372. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, Healey JS, Hart RG, Alings M, 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

Feb 1;36(5):281-7a.

373. Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. Stroke. 2003 Feb;34(2):392-6.

374. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. Stroke. 2002 Jan;33(1):21-5.

375. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. Lancet Neurol. 2007 Jul;6(7):611-9.

376. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med. 2003 Mar 27;348(13):1215-22.

377. Vermond RA, Crijns HJ, Tijssen JG, Alings AM, Van den Berg MP, Hillege HL, et al. Symptom severity is associated with cardiovascular outcome in patients with permanent atrial fibrillation in the RACE II study. Europace. 2014 Oct;16(10):1417-25.

378. Vincelj J, Sokol I, Jaksic O. Prevalence and clinical significance of left atrial spontaneous echo contrast detected by transesophageal echocardiography. Echocardiography. 2002 May;19(4):319-24.

379. von Eisenhart Rothe A, Hutt F, Baumert J, Breithardt G, Goette A, Kirchhof P, et al. Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a longitudinal analysis – data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation. Europace. 2015 Sep;17(9):1354-62.

380. Vural A, Agacdiken A, Ural D, Sahin T, Kozdag G, Kahraman G, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left atrial appendage function and pulmonary venous flow pattern. Int J Cardiol. 2005 Jun 22;102(1):103-9.

381. Walters SJ. Quality of life outcomes in clinical trials and health-care evaluation: a practical guide to analysis and interpretation. Chichester, U.K.: John Wiley & Sons; 2009. xii, 365 p.

382. Wang S, Xue H, Zou Y, Sun K, Fu C, Wang H, et al. Left ventricular hypertrophy, abnormal ventricular geometry and relative wall thickness are associated with increased risk of stroke in hypertensive patients among the Han Chinese. Hypertens Res. 2014 Sep;37(9):870-4.

383. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. Circulation. 2003 Jun 17;107(23):2920-5.

384. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. Brain. 2003 Jun;126(Pt 6):1430-48.

385. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. Lancet Neurol. 2013 Aug;12(8):822-38.

386. Ware JE. SF-36 health survey: manual and interpretation guide [Internet]. Boston, MA: New England Medical Center, Health Institute; 1993 [cited 2018 May 22]. Available from: https://www.researchgate.net/profile/John_Ware/publication/247503121_SF36_Health_Survey_Manual_and_Interpretation_Guide/links/56a0e80b08ae21a5642d5ad3/SF36-Health-Survey-Manual-and-Interpretation-Guide.pdf

387. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. JAMA. 2005 Jun 1;293(21):2634-40.

388. Weber R, Weimar C, Wanke I, Moller-Hartmann C, Gizewski ER, Blatchford J, et al. Risk of recurrent stroke in patients with silent brain infarction in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) imaging substudy. Stroke. 2012 Feb;43(2):350-5.

389. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, et

al. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). J Am Coll Cardiol. 2003 May 21;41(10):1697-702.

390. Weiller C, Ringelstein EB, Reiche W, Thron A, Buell U. The large striatocapsular infarct. A clinical and pathophysiological entity. Arch Neurol. 1990 Oct;47(10):1085-91.

391. Wessels T, Rottger C, Jauss M, Kaps M, Traupe H, Stolz E. Identification of embolic stroke patterns by diffusion-weighted MRI in clinically defined lacunar stroke syndromes. Stroke. 2005 Apr;36(4):757-61.

392. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018 May 15;71(19):e127-248.

393. WHOQOL Group. Development of the WHOQOL: Rationale and current status. Int J Ment Health. 1994;23(3):24-56.

394. Wieczorek M, Hoeltgen R, Brueck M. Does the number of simultaneously activated electrodes during phased RF multielectrode ablation of atrial fibrillation influence the incidence of silent cerebral microembolism? Heart Rhythm. 2013 Jul;10(7):953-9.

395. Willens HJ, Gomez-Marin O, Nelson K, DeNicco A, Moscucci M. Correlation of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores with transesophageal echocardiography risk factors for thromboembolism in a multiethnic United States population with nonvalvular atrial fibrillation. J Am Soc Echocardiogr. 2013 Feb;26(2):175-84.

396. Wilson SJ, Wells PS, Kovacs MJ, Lewis GM, Martin J, Burton E, et al. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. CMAJ. 2003 Aug 19;169(4):293-8.

397. Wilton SB, Fundytus A, Ghali WA, Veenhuyzen GD, Quinn FR,

Mitchell LB, et al. Meta-analysis of the effectiveness and safety of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with versus without left ventricular systolic dysfunction. Am J Cardiol. 2010 Nov 1;106(9):1284-91.

398. Wodchis WP, Bhatia RS, Leblanc K, Meshkat N, Morra D. A review of the cost of atrial fibrillation. Value Health. 2012 Mar-Apr;15(2):240-8.

399. Wokhlu A, Monahan KH, Hodge DO, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM, et al. Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation the impact of recurrence, symptom relief, and placebo effect. J Am Coll Cardiol. 2010 May 25;55(21):2308-16.

400. Wood-Dauphinee S. Assessing quality of life in clinical research: from where have we come and where are we going? J Clin Epidemiol. 1999 Apr;52(4):355-63.

401. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2002 Dec 5;347(23):1825-33.

402. Yamashita H, Fujikawa T, Takami H, Yanai I, Okamoto Y, Morinobu S, et al. Long-term prognosis of patients with major depression and silent cerebral infarction. Neuropsychobiology. 2010 Aug;62(3):177-81.

403. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. J Am Heart Assoc. 2016 Feb 23;5(2).pii:e003074.

404. Yarmohammadi H, Varr BC, Puwanant S, Lieber E, Williams SJ, Klostermann T, et al. Role of CHADS2 score in evaluation of thromboembolic risk and mortality in patients with atrial fibrillation undergoing direct current cardioversion (from the ACUTE Trial Substudy). Am J Cardiol. 2012 Jul 15;110(2):222-6.

405. Yoon YE, Oh IY, Kim SA, Park KH, Kim SH, Park JH, et al. Echocardiographic predictors of progression to persistent or permanent atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation (E6P Study). J Am Soc

Echocardiogr. 2015 Jun;28(6):709-17.

406. Yu SB, Hu W, Zhao QY, Qin M, Huang H, Cui HY, et al. Effect of anxiety and depression on the recurrence of persistent atrial fibrillation after circumferential pulmonary vein ablation. Chin Med J (Engl). 2012 Dec;125(24):4368-72.

407. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. J Am Coll Cardiol. 1998 Jun;31(7):1622-6.

408. Zhao QX, Zhao YM, Mao L, Shen DL, Zhao XY. Atrial fibrillation prevalence and atrial vulnerability analysis in paroxysmal supraventricular tachycardia patients after radiofrequency ablation. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017 Feb;21(3):584-9.

409. Zhao Y, Ji L, Liu J, Wu J, Wang Y, Shen S, et al. Intensity of left atrial spontaneous echo contrast as a correlate for stroke risk stratification in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Sci Rep. 2016 Jun 9;6:27650.

410. Zhu YC, Dufouil C, Tzourio C, Chabriat H. Silent brain infarcts: a review of MRI diagnostic criteria. Stroke. 2011 Apr;42(4):1140-5.

411. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983 Jun;67(6):361-70.

412. Zimmermann AJ, Bossard M, Aeschbacher S, Schoen T, Voellmin G, Suter Y, et al. Effects of sinus rhythm maintenance on left heart function after electrical cardioversion of atrial fibrillation: implications for tachycardia-induced cardiomyopathy. Can J Cardiol. 2015 Jan;31(1):36-43.

413. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clin Epidemiol. 2014 Jun 16;6:213-20.

414. Zoppo F, Brandolino G, Berton A, Frigato N, Michieletto M, Zanocco A, et al. Predictors of left atrium appendage clot detection despite on-target warfarin prevention for atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol. 2012 Nov;35(2):151-8.

Додаток А

Список публікацій здобувача

1. Бородай АА, Федькив СВ, Бородай ЭС, Гетьман ТВ, Рыбак АВ. Связь между фибрилляцией предсердий, артериальной гипертензией и немыми инфарктами головного мозга. *Укр. кардіол. журн.* 2015;(2):71-78. *(Автор розробив проект і дизайн дослідження, проведено збір та опрацювання матеріалу, статистичне опрацювання та їх аналіз, написання статті)*
2. Бородай АА, Федькив СВ, Бородай ЭС, Шаповалов ТН, Бачинский АВ, Сычев ОС. Магнитно-резонансная диагностика поражений головного мозга у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. *Укр. кардіол. журн.* 2015;(4):87-95. *(Автор розробив проект і дизайн дослідження, здійснював набір матеріалу, його статистичну обробку, написання та редагування статті)*
3. Зинченко ЮВ, Икоркин МР, Бородай АА. Предикторы эффективной кардиоверсии у больных с трепетанием предсердий. *Укр. кардіол. журн.* 2013;(5):55-61. *(Здобувач приймав участь у наборі пацієнтів, проведена його статистична обробка, автор приймав участь у написанні статті)*
4. Зинченко ЮВ, Бородай АА, Икоркин МР. Частота выявления признаков тромбообразования у больных с трепетанием предсердий. *Кровообіг та гемостаз.* 2013;(2):45-51. *(Здобувач приймав участь у наборі пацієнтів, проведена його статистична обробка, автор приймав участь у написанні статті та формулюванні висновків)*
5. Сычев ОС, Бородай АА. Эхокардиографические предикторы дисфункции ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. *Укр. кардіол. журн.* 2013;(6):53-59. *(Автором проведений збір та опрацювання матеріалу, виконана статистична обробка даних та її аналіз, підготовлений текст до друку)*
6. Сычев ОС, Бородай АА, Гетьман ТВ. Клинические предикторы дисфункции ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. *Укр. кардіол. журн.* 2014;(1):62-66. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, підготовлено текст статті до друку)*
7. Сычев ОС, Бородай АА, Гетьман ТВ. Определение дисфункции ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. *Укр. кардіол. журн.* 2014;(2):81-85. *(Автором розроблено дизайн дослідження, здійснено відбір та обстеження пацієнтів, проведена статистична обробка, сформульовані висновки, здійснено редагування статті)*
8. Сычев ОС, Бородай АА, Федькив СВ, Бородай ЭС, Гетьман ТВ, Рыбак АЮ. Предикторы немых кардиоэмболических инфарктов головного мозга у

больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий неклапанной этиологии. *Укр. кардіол. журн.* 2014;(5):65-73. *(Автор приймав участь у наборі пацієнтів, виконував статистичне опрацювання даних, підготував статтю до друку)*

9. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС, Гетьман ТВ, Федькив СВ, Рыбак АЮ. Приверженность к длительной антикоагулянтной терапии и ее контроль у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, оценка взаимосвязи данных показателей с немыми инфарктами головного мозга. *Укр. кардіол. журн.* 2014;(6):17-25. *(Здобувач приймав участь у розробки концепції дослідження, провів обстеження пацієнтів, виконав статистичне опрацювання даних, аналіз літературних посилань, написання та редагування статті)*

10. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Прогностические факторы сохранения синусового ритма и развития постоянной аритмии после кардиоверсии у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий неклапанной этиологии. *Укр. кардіол. журн.* 2014;(3):68-76. *(Автор розробив концепцію і дизайн дослідження, здійснював набір матеріалу, його статистичну обробку, написання та редагування статті)*

11. Сычев ОС, Бородай АА, Федькив СВ, Бородай ЭС. Качество жизни, тревога, депрессия и когнитивная дисфункция у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения и немыми инфарктами головного мозга. *Укр. кардіол. журн.* 2015;(1):54-64. *(Здобувачем розроблено аналіз наукової літератури з проблеми, здійснено набір матеріалу, виконана його статистична обробка, написання та редагування статті)*

12. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Предикторы возникновения тромба и сладжа у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, связь с предварительной терапией антикоагулянтами. *Укр. кардіол. журн.* 2015;(3):60-67. *(Автором проведений збір матеріалу, його статистична обробка, виконано написання та редагування статті)*

13. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Тромбоэмболический потенциал трепетания предсердий. *Укр. кардіол. журн.* 2015;(5):63-70. *(Автором розроблено дизайн дослідження, проведено набір переважної частини пацієнтів, виконане його статистичне опрацювання та написання статті із формулюванням висновків)*

14. Сичов ОС, Бородай АО, Романова ОМ, Лизогуб СВ, Срібна ОВ, Левчук ОВ, Бородай ЕС. Гендерні особливості якості життя та емоційного стану у хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн.* 2015;(6):64-71. *(Автор розробив проект і дизайн дослідження, здійснював набір матеріалу, його статистичну обробку, написання та редагування статті)*

15. Сичов ОС, Бородай АО. Валідація російськомовної версії опитувальника

AF-QoL у пацієнтів з фібриляцією і тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн.* 2016;(5):58-66. *(Автор розробив концепцію дослідження, здійснив збір та опрацювання матеріалу, написано та підготовано до друку статтю)*

16. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС, Романюк ПБ, Міхалєва ТВ, Срібна ОВ. Валідація російськомовної версії опитувальника Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life у пацієнтів з фібриляцією і тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн.* 2016;(4):97-106. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, підготовлено текст статті до друку з його редагуванням та формулюванням висновків)*

17. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС. Предиктори виникнення серцево-судинних подій у пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн.* 2016;(6):64-75. *(Автором розроблено дизайн дослідження, проведено набір переважної частини пацієнтів, виконане його статистичне опрацювання та написання статті із формулюванням висновків)*

18. Сичов ОС, Бородай АО, Вавілова ЛЛ. Ремоделювання міокарда після кардіоверсії та предиктори збереження синусового ритму у хворих із персистентною формою фібриляції передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн.* 2016;(2):31-37. *(Автор розробив концепцію дослідження, здійснив збір та опрацювання матеріалу, написано та підготовано до друку статтю)*

19. Сичов ОС, Бородай АО, Федьків СВ, Бородай ЕС, Рибак АЮ, Вавілова ЛЛ. Серцево-судинні події в пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного походження та німими інфарктами головного мозку при спостереженні протягом двох років. *Укр. кардіол. журн.* 2016;(3):37-43. *(Автор розробив проект і дизайн дослідження, здійснював набір матеріалу, його статистичну обробку, написання та редагування статті)*

20. Сичов ОС, Бородай АО. Функція міокарда і якість життя в пацієнтів з уперше виявленою фібриляцією передсердь. *Укр. кардіол. журн.* 2016;(1):56-62. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, проаналізовані літературні джерела, статистичне опрацювання та аналіз даних, підготовлено текст статті до друку з його редагуванням та формулюванням висновків)*

21. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС. Валідація опитувальника якості життя HeartQol у пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн.* 2017;(3):51-57. *(Автор розробив проект і дизайн дослідження, здійснював набір матеріалу, його статистичну обробку, написання та редагування статті)*

22. Сичов ОС, Бородай АО. Предиктори якості життя в пацієнтів з

фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн.* 2017;(1):51-58. *(Здобувачем проаналізовані літературні джерела, проведено збір матеріалу, статистична обробка, підготування тексту статті до друку)*

23. Сичов ОС, Бородай АО, Зінченко ЮВ, Бородай ЕС, Деяк СІ. Динаміка тромбу та/або сладжу у вушку лівого передсердя і відновлення синусового ритму в пацієнтів із фібриляцією-тріпотінням передсердь неклапанного походження при повторній черезстравохідній ехокардіографії. *Укр. кардіол. журн.* 2018;(3):86-92. *(Автор розробив проект і дизайн дослідження, здійснював набір матеріалу, його статистичну обробку, написання та редагування статті)*

24. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС. Контроль синусового ритму, прихильність до рекомендацій з антикоагулянтної терапії та ризик серцево-судинної смерті в пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн.* 2018;(2):32-40. *(Здобувачем проаналізовані літературні джерела, проведено збір матеріалу, статистична обробка даних, підготування статті до друку)*

25. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС. Фактори, що впливають на ризик розвитку ішемічного інсульту в пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн.* 2018;(1):45-53. *(Автором проведений збір матеріалу, його статистична обробка, виконано написання та редагування статті)*

26. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Выявление признаков тромбообразования у больных с типичным трепетанием предсердий. *Кардиология.* 2015;55(3):56-60. *(Автор розробив проект і дизайн дослідження, здійснював набір матеріалу, його статистичну обробку, написання та редагування статті)*

27. Sychov O, Borodai A, Fedkiv S, Borodai E, Getman T, Rybak A. Clinical and echocardiographic predictors of silent cerebral infarctions in patients with persistent atrial fibrillation. *Seminars in Cardiovascular Medicine.* 2014;20(2):10-17. *(Автор розробив проект і дизайн дослідження, здійснював набір матеріалу, його статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання та редагування статті)*

28. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Немые инфаркты головного мозга: определение, клиническое значение, прогноз и взаимосвязь с фибрилляцией предсердий. *Аритмологія.* 2014;(3):26-37. *(Автор розробив концепцію дослідження, проводив аналіз даних літератури та включення пацієнтів, написав текст та проводив редагування статті, формулював висновки)*

29. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Качество жизни, тревога и депрессия у больных с фибрилляцией предсердий. *Аритмологія.* 2015;(1):44-60. *(Автор розробив концепцію дослідження, провів всебічний аналіз*

літературних джерел, написав та проводив редагування статті, сформулював висновки)

30. Федькив СВ, Сычов ОС, Рыбак АЮ, Бачинский АВ, Ящук ЮИ, Гетьман ТВ, Лизогуб СВ, Бородай АА. МСКТ-диагностика перенесенных нарушений мозгового кровообращения у больных с фибрилляцией предсердий. *Укр. кардіол. журн.* 2013;(Дод 4, Матеріали XIV Нац. конгр. кардіологів України; 2013 Верес 18-20; Київ):231-232. *(Автор приймав участь у наборі пацієнтів, виконував статистичне опрацювання даних, готував текс тез до друку)*

31. Бородай АА, Сычев ОС, Федькив СВ, Рыбак АЮ, Гетьман ТВ. Выявление немых инфарктов головного мозга у больных с фибрилляцией предсердий не клапанного происхождения. В: Сб. тез. XI междунар. конгр. Кардиостим; 2014 Фев 27 – Мар 1; Санкт-Петербург. СПб.; 2014. с. 17. *(Здобувачем проаналізовані літературні джерела, проведено збір матеріалу, статистична обробка даних, підготовлено тези до друку)*

32. Гетьман ТВ, Бородай АА, Сычев ОС. Опыт применения ривароксабана для лизиса тромбов у пациентов с фибрилляцией предсердий. В: Сб. тез. XI междунар. конгр. Кардиостим; 2014 Фев 27 – Мар 1; Санкт-Петербург. СПб.; 2014. с. 17. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, статистична обробка даних, проведено редагування тексту тез до друку)*

33. Borodai A, Sychov OS, Romanova EN, Sribnaya OV. Evaluation of CHA2DS2VASc score and it's association with thromboembolic markers in patients with persistent atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2012 Aug 1;33 Suppl 1:58-59. *(Автор розробив дизайн дослідження, проводив набір матеріалу, його статистичну обробку, написання тексту тез)*

34. Borodai A, Sychov O, Fedkiv S, Rybak A, Getman T, Borodai E. Silent cerebral infarcts and its association with clinical and echocardiographic factors in patients with non valvular atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2014 Sep 1;35 Suppl 1:1112. *(Автор розробив дизайн дослідження, проводив набір матеріалу, його статистичну обробку, написання тексту тез)*

35. Borodai A, Sychov O, Borodai E, Fedkiv S, Rybak A. Silent cerebral infarctions and risk of outcomes in patients with non valvular atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2016 Aug 1;37 Suppl 1:1307. *(Автор розробив дизайн дослідження, проводив набір матеріалу, його статистичну обробку з аналізом отриманих результатів, підготовлено текст тез)*

36. Сичов ОС, Бородай АО, винахідники; ДУ "Національний науковий центр "Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України, патентовласник. Спосіб віднесення до групи ризику порушення функції вушка лівого передсердя у хворих з епізодом фібриляції передсердь неклапанного походження. Патент України № 109306. 2015 Серп 10. *(Автор розробив проект і дизайн дослідження, здійснював набір матеріалу, його статистичну обробку, написання та редагування)*

Додаток Б
Апробація результатів дисертації

Матеріали дисертаційної роботи були представлені на: Європейському конгресі кардіологів (м. Мюнхен, Німеччина, 25-29 серпня 2012 р.); III науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України “Інтервенційні та медикаментозні підходи до ведення хворих з порушеннями ритму серця” (м. Київ, 15-17 травня 2013 р.); XIV Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 18-20 вересня 2013 р.); Міжнародному конгресі спільно з семінаром Євразійської аритмологічної асоціації “Организационные аспекты профилактики внезапной сердечной смерти” (м. Москва, Російська Федерація, 22 листопада 2013 р.); Конгресі “Кардиостим-2014” (м. Санкт-Петербург, 27 лютого – 1 березня 2014 р.); Науковій підсумковій сесії ДУ ННЦ “Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска”, присвяченій пам’яті академіка М.Д. Стражеска “Актуальні питання сучасної кардіології” (м. Київ, 5-6 березня 2014 р.); IV науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України (м. Київ, 19-20 травня 2014 р.); Європейському конгресі кардіологів (м. Барселона, 30 серпня – 3 вересня 2014 р.); XV Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 23-25 вересня 2014 р.); V науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України (м. Київ, 19-20 травня 2015 р.); XVI Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 23-25 вересня 2015 р.); VI науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України (м. Київ, 19-20 травня 2016 р.); Європейському конгресі кардіологів (м. Рим, Італія, 27-31 серпня 2016 р.); XVII Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 21-23 вересня 2016 р.); VII науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України (м. Київ, 18-19 травня 2017 р.); XVIII Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 20-22 вересня 2017 р.); VIII науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України (м. Київ, 17-18 травня 2018 р.).

Додаток В

Акти впровадження результатів дослідження

З А Т В Е Р Д Ж У Ю

В.о. головного лікаря Миколаївської обласної клінічної лікарні

_____ Н. М. Романюк

_2/03_ 2018 р.

1.Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:

Попередження тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з тріпотінням передсердь неклапанного походження.

2.Ким запропоновано, адреса, виконавці:

відділ аритмій серця (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Сичов О.С., Бородай А.О.

3.Джерело інформації:

Стаття – Сычёв О.С. Тромбоэмболический потенциал трепетания предсердий / О.С. Сычёв, А.А. Бородай, Э.С. Бородай // Укр. кардіол. журнал. – 2015. – № 5. – С. 63–70.

4.Де впроваджено: кардіологічний центр Миколаївської обласної клінічної лікарні

5.Строки впровадження: березень 2017 р. – березень 2018 р.

6.Загальна кількість спостережень: 105 випадків.

7.Ефективність впровадження відповідно критеріям: пацієнтам з тріпотінням передсердь неклапанного походження та епізодом аритмії ≥ 48 годин виконання кардіоверсії можливе або при виключенні наявності ознак тромбоутворення за допомогою черезстравохідної ехокардіографії або після антикоагулянтної терапії протягом щонайменше трьох тижнів.

Відповідальний за впровадження,
завідувач кардіологічним центром МОКЛ,
к.мед.н Шабільянов О.В.

З А Т В Е Р Д Ж У Ю

В.о. головного лікаря Миколаївської обласної клінічної лікарні

_____Н. М. Романюк

_____20_18_ р.

1.Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:

Оцінка дисфункції вушка лівого передсердя.

2.Ким запропоновано, адреса, виконавці:

відділ аритмій серця (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Сичов О.С., Бородай А.О.

3.Джерело інформації:

Патент – Патент України № 109306. Спосіб віднесення до групи ризику порушення функції вушка лівого передсердя у хворих з епізодом фібриляції передсердь неклапанного походження / Сичов О. С., Бородай А. О.; заявник та патентовласник ДУ ННЦ "Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска". – Заявл. 11.09.2013 ; опубл. 10.08.2015, Бюл. № 15.

4.Де впроваджено: кардіологічний центр Миколаївської обласної клінічної лікарні

5.Строки впровадження: березень 2017 р. – березень 2018 р.

6.Загальна кількість спостережень: 130 випадків.

7.Ефективність впровадження відповідно критеріям: модель Середня швидкість вигнання лівого передсердя = 23,8 + 0,77 × Em -0,15 × ЛПінд, де Em – рання діастолічна швидкість на латеральному сегменті мітрального клапана, а ЛПінд – індекс об'єму лівого передсердя, дозволяє з прийнятними специфічністю 87,4% та чутливістю 61,6%, віднести хворого до групи із зниженою швидкістю вигнання з вушка лівого передсердя ≤25 см/с.

Відповідальний за впровадження,

завідувач кардіологічним центром МОКЛ,

к.мед.н Шабільянов О.В.

«Затверджую»
заступник головного лікаря
ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС
_____В.М.Безпрозванна
«14» 03 _____2018 р.

Акт впровадження

інновації в практику роботи ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС

1. Назва пропозиції: Покращення прогнозу утримання синусового ритму у пацієнтів з персистентною формою фібриляції передсердь.

2. Джерело інформації та вид інновації: *Стаття* : Сичов О.С. Ремоделювання міокарда після кардіоверсії та предиктори збереження синусового ритму у хворих із персистентною формою фібриляції передсердь неклапанного походження / О.С. Сичов, А.О. Бородай, Л.Л. Вавілова // Укр. кардіол. журнал. – 2016. – № 2. – С. 31–37.

3. Автори інновації: Сичов О.С., Бородай А.О.

Установи-розробники: відділ аритмій серця (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5)

4. Місце впровадження: Державна науково установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами

Назва структурного **підрозділу:** терапевтичний стаціонар з інфарктними ліжками

5. Термін **впровадження:** 2018 рік

Загальна кількість спостережень: 110

7. Ефективність впровадження: призначення групи препаратів ІАПФ/БРА пацієнтам з персистентною формою фібриляції передсердь артеріальною гіпертензією та/або хронічною серцевою недостатністю покращує прогноз утримання синусового ритму протягом року.

8. Зауваження, пропозиції: немає

Дата 14« »03 **2018р**

Відповідальний за впровадження,
Завідувач структурного підрозділу Сопко О.О.

«Затверджую»

заступник головного лікаря

ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС

_____ В.М.Безпрозванна

«14» 03 _____2018 р.

Акт впровадження

інновації в практику роботи ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС

1. Назва пропозиції: Оцінка якості життя у пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь неклапанного походження.

2. Джерело інформації та вид інновації: *Стаття* : Сичов О.С. Валідація опитувальника якості життя HeartQol у пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь неклапанного походження/ О.С. Сичов, А.О. Бородай, Е.С.Бородай // Укр. кардіол. журнал. – 2017. – № 3. – С. 51–57.

3. Автори інновації: Сичов О.С., Бородай А.О.

Установи-розробники: відділ аритмій серця (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5)

4. Місце впровадження: Державна науково установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами

Назва **структурного підрозділу:** терапевтичний стаціонар з інфарктними ліжками

5. Термін впровадження: 2018 рік

Загальна кількість спостережень: 120

7. Ефективність впровадження: пацієнти з глобальним HeartQol ≤1,3 мають значно знижений рівень якості життя. Зростання ефекту Кохена менш ніж на 0,5 при повторному опитуванні відповідає невеликим клінічним змінам.

8. Зауваження, пропозиції: немає

Дата «14» 03 **2018р**

Відповідальний за впровадження,

Завідувач структурного підрозділу **Сопко О.О.**

«З А Т В Е Р Д Ж У Ю»
Головний лікар ДУ «Національний Інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова» НАМН України
к.мед.н., Сіромаха С.О._____
«лютого» 2018 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:
Оцінка пов'язаної із здоров'ям якості життя у пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь неклапанного походження. Пропонується новий спосіб оцінки якості життя для пацієнтів з ФП-ТП неклапанного походження. Спосіб відрізняється надійністю та простотою. Для оцінки якості життя використовується опитувальник AFQOL, який є специфічним для фібриляції-тріпотіння передсердь валідованим опитувальником.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:
відділ порушень ритму та провідності серця (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Сичов О.С., Бородай А.О.

3. Джерело інформації:
Стаття – О.С. Сичов /Валідація російськомовної версії опитувальника Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life у пацієнтів з фібриляцією і тріпотінням передсердь неклапанного походження / О.С. Сичов, А.О. Бородай, Е.С. Бородай, П.Б. Романюк, Т.В. Міхалєва, О.В. Срібна // Український кардіологічний журнал.- 2016.- №4.- С. 97-106.

4. Де впроваджено:
Відділення хірургії складних порушень серцевого ритму та електрокардіостимуляції з рентгенопераційною Державної установи «Національний Інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова» НАМН України.

5. Строки впровадження: січень 2017 р. – січень 2018 р.

6. Загальна кількість спостережень: 270 випадків.

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: Застосування інструменту AF-QOL дозволяє оцінити ступінь впливу аритмії на різні аспекти пов'язаної із здоров'ям якості життя, та визначитись із оптимальною стратегією лікування у складних випадках, та оцінити ефективність лікування у довгостроковій перспективі.

Відповідальний за впровадження,
Завідувач відділенням хірургії складних порушень серцевого ритму та електрокардіостимуляції з рентгенопераційною _____ Залевський В.П.

«28» лютого 2018 р.

З А Т В Е Р Д Ж У Ю

Директор ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України», чл.-кор. НАМН України, професор

Бойко В. В.

20 18 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:
Прогнозування тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь неклапанного походження.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:
відділ порушень ритму та провідності серця (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Сичов О.С., Бородай А.О.

3. Джерело інформації:
Стаття – Сичов О.С. Предиктори виникнення серцево-судинних подій пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження / О.С. Сичов, А.О. Бородай, Е.С. Бородай // Укр. кардіол. журнал. – 2016. – № 6. – С. 64–75.

4. Де впроваджено:
Відділення ультразвукової і клініко-інструментальної діагностики та мініінвазивних втручань.

5. Строки впровадження: березень 2017 р. – березень 2018 р.

6. Загальна кількість спостережень: 120 випадків.

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: пацієнти з ФСК 3-4+, який виявлений під час черезстравохідної ехокардіографії та/або, класом EHRA III-IV, та/або товщиною міжшлуночкової перетинки ≥1,7 см, та/або індексом лівого передсердя ≥ 49 мл/м² мають високий ризик подальших тромбоемболічних подій та потребують довготривалої антикоагулянтної терапії незалежно від CHA_2DS_2VASc.

Відповідальний за впровадження,
завідувач відділенням ультразвукової і
клініко-інструментальної діагностики та
мініінвазивних втручань к.мед.н. Волков Д.Є.

З А Т В Е Р Д Ж У Ю

Перший проректор
НМАПО імені П. Л. Шупика
чл.-кор. НАМН України
професор
_____Ю. П. Вдовиченко
14 XII 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи наукового співробітника відділу порушень ритму та провідності серця
ДУ "ННЦ "Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України

Бородая Артема Олександровича

на тему: «Предиктори ризику серцево-судинних подій, ефективність лікування та якість життя у хворих на фібриляцію- тріпотіння передсердь неклапанного походження» на кафедрі кардіології. Впродовж 2016-2017 рр. у навчальний процес кафедри кардіології, а саме на циклах «ПАЦ» та «спеціалізація з кардіології» у матеріали лекцій та семінарських занять, результати дисертаційної роботи на тему: «Предиктори ризику серцево-судинних подій, ефективність лікування та якість життя у хворих на фібриляцію- тріпотіння передсердь неклапанного походження» при викладанні кардіології. На практичних заняттях і в матеріалах лекцій висвітлювались питання:

1. Значення клінічних та ехокардіографічних предикторів утримання синусового ритму після кардіоверсії у пацієнтів з ФП неклапанного походження.
2. Використання показників трансторакальної та черезстравохідної ехокардіографії у стратифікації ризику ішемічного інсульту та серцево-судинної смерті у пацієнтів з ФП-ТП неклапанного походження.
3. Застосування специфічних та генеричних опитувальників вимірювання пов'язаної із здоров'ям якості життя у пацієнтів з ФП-ТП неклапанного походження.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри кардіології,
професор _____ Долженко М.М.

Куратор циклу, доцент _____ Давидова І.В.

«З А Т В Е Р Д Ж У Ю»
Заступник директора з лікувальної роботи ДУ «Національний Інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова» НАМН України
к.мед.н., Сіромаха С.О.
«___» _____ 2017 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:
Оцінка якості життя у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного походження. Пропонується новий спосіб оцінки якості життя, специфічний для пацієнтів з ФП неклапанного походження. Спосіб відрізняється простотою та високою надійністю. Для оцінки якості життя пов'язаної із здоров'ям пацієнтів, слід використовувати опитувальник AFEQT, який є специфічним для фібриляції передсердь і валідованим англомовним та російськомовним опитувальником. Він розроблявся для використання в різних умовах, включаючи наукові дослідження або клінічну практику, для оцінки впливу фібриляції передсердь на пов'язану із здоров'ям якість життя та оцінки ефективності лікування.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:
відділ порушень ритму та провідності серця (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Сичов О.С., Бородай А.О.
3. Джерело інформації:
Стаття : Валідація російськомовної версії опитувальника Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life у пацієнтів з фібриляцією і тріпотінням передсердь неклапанного походження / О.С. Сичов, А.О. Бородай, Е.С. Бородай, П.Б. Романюк, Т.В. Міхалєва, О.В. Срібна // Український кардіологічний журнал.- 2016.- №4.- С. 97-106.
4. Де впроваджено:
лабораторія електрофізіологічних, гемодинамічних та ультразвукових методів дослідження з рентгенопераційною Державної установи «Національний Інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова» НАМН України.
5. Строки впровадження: січень 2017 р. – січень 2018 р.
6. Загальна кількість спостережень: 274 випадків.
7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: Застосування опитувальника AFEQT дозволяє визначитися із ступенем впливу аритмії на різні аспекти пов'язаної із здоров'ям якості життя, а отже визначитись із найбільш оптимальною стратегією у складних випадках. Головною перевагою опитувальника є можливість оцінити вплив методу лікування ФП на пов'язану із здоров'ям якість життя за допомогою специфічного інструменту.

Відповідальний за впровадження,
завідувач лабораторії електрофізіологічних,
гемодинамічних та ультразвукових методів
дослідження з рентгенопераційною, к.мед.н. _____ Кравчук Б.Б.

«20» 01 2017р.

«З А Т В Е Р Д Ж У Ю»

Головний лікар Київської міської клінічної лікарні № 12
д.мед.н., Лобода Т.В. _____

«06» 12 2017р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:
Зниження ризику серцево-судинної смерті у пацієнтів фібриляцією - тріпотінням передсердь неклапанного походження.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:
відділ аритмій серця (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Сичов О.С., Бородай А.О.

3. Джерело інформації:
Стаття – Сичов О.С. Предиктори виникнення серцево-судинних подій пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження / О.С. Сичов, А.О. Бородай, Е.С. Бородай // Укр. кардіол. журнал. – 2016. – № 6. – С. 64–75.

4. Де впроваджено:
Кардіологічне відділення Київської міської клінічної лікарні № 12

5. Строки впровадження: грудень 2017 р. – грудень 2018 р.

6. Загальна кількість спостережень: 160 випадків.

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: пацієнти з вперше діагностованою, пароксизмальною та персистентною формами ФП-ТП при впровадженні стратегії контролю синусового ритму мають нижчий ризик серцево-судинної смерті порівняно з пацієнтами групи контролю серцевих скорочень. Таким чином, пацієнтам з ФП-ТП рекомендовано дотримуватись стратегії контролю ритму для зниження ризику виникнення серцево-судинної смерті.

Відповідальний за впровадження,
Завідувач кардіологічним відділенням,
к.мед.н.Голуб Н.С. _____

«06» 12 2017р.

«З А Т В Е Р Д Ж У Ю»

Головний лікар Київської міської клінічної лікарні № 12
д.мед.н., Лобода Т.В. _____

«24» 01 2018р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:

Визначення джерела німих інфарктів головного мозку.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

відділ порушення ритму та провідності серця (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Сичов О.С., Бородай А.О.

3. Джерело інформації:

Стаття – Бородай А.О. Магнітно-резонансна діагностика уражень головного мозку у хворих з фібриляцією передсердь неклапанного походження / А.О. Бородай, С.В. Федьків, Е.С. Бородай, Т.М. Шаповалов, О.В. Бачинський, О.С. Сичов // Укр. кардіол. журнал. – 2015. – № 2. – С. 71-78.

4. Де впроваджено:

Кардіологічне відділення Київської міської клінічної лікарні № 12

5. Строки впровадження: січень 2017 р. – січень 2018 р.

6. Загальна кількість спостережень: 160 випадків.

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: німі інфаркти головного мозку ≥ 15 мм з кортикально -субкортикальною локалізацією виявлені у пацієнтів з фібриляцією- тріпотінням передсердь без історії інсульту та вираженого стенозу сонних артерій мають кардіо-емболічне походження.

Відповідальний за впровадження,
Завідувач кардіологічним відділенням,
к.мед.н.Голуб Н.С.

_____

«24» 01 2018р.

«З А Т В Е Р Д Ж У Ю»
Головний лікар ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
д.мед.н., проф. Корнацький В.М.

«2» 02 2018р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:
Оцінка якості життя у пацієнтів з фібрилляцією-тріпотінням передсердь неклапанного походження.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:
відділ порушення ритму та провідності серця (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Сичов О.С., Бородай А.О.

3. **Джерело інформації**.
Стаття – Сичов О.С. Валідація опитувальника якості життя HeartQol у пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь неклапанного походження/ О.С. Сичов, А.О. Бородай, Е.С.Бородай // Укр. кардіол. журнал. – 2017. – № 3. – С. 51–57.

4. Де впроваджено: поліклініка Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України

5. **Строки впровадження:**
лютий 2017 р. – лютий 2018 р.

6. **Загальна кількість спостережень**: 203 випадки

7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям**: Пропонується новий спосіб оцінки якості життя за допомогою застосування генеричного опитувальника HeartQol, що був валідований на пацієнтах з фібриляцією-тріпотінням передсердь. Він розроблявся для використання у клінічній практиці, при проведенні наукових досліджень для оцінки впливу фібриляції передсердь на пов'язану із здоров'ям якість життя. Застосування опитувальника HeartQol дозволяє оцінити вплив аритмії та її лікування на глобальний, фізичний та психологічний компоненти пов'язаної із здоров'ям якості життя.

Відповідальний за впровадження,
завідувач відділенням аритмій серця, к.мед.н Заяць М.А.

«2» 02 2018р.

«З А Т В Е Р Д Ж У Ю»
Головний лікар ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
д.мед.н., проф. Корнацький В.М.

«19» 01 2017р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:

Попередження порушень мозкового кровообігу у пацієнтів з тріпотінням передсердь неклапанного походження. Спосіб заснований на застосування черезстравохідної ехокардіографії пацієнтам з епізодом типового тріпотіння передсердь тривалістю ≥ 48 годин перед кардіоверсією з метою попередження кардіоемболічного інсульту.

2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**

відділ порушення ритму та провідності серця (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Сичов О.С., Бородай А.О.

3. **Джерело інформації**. *Стаття* – Сычёв О.С., Бородай А.А., Бородай Э.С. Выявление признаков тромбообразования у больных с типичным трепетанием предсердий. Кардиология, ежемесячный научно-практический журнал № 3 2015 стр.56 - 60

4. **Де впроваджено**: поліклініка Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України

5. **Строки впровадження:** січень 2017 р. – січень 2018 р.

6. **Загальна кількість спостережень**: 190 випадків

7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям**: У пацієнтів з типовим тріпотінням передсердь частота виявлення ознак тромбоутворення у порожнинах серця не відрізняється від такої при фібриляції передсердь, отже пацієнти з типовим тріпотінням передсердь, епізодом аритмії≥ 48 годин та неадекватною попередньою антикоагуляцією потребують проведення черезстравохідної ехокардіографії з метою попередження інсульту пов'язаного з кардіоверсією.

Відповідальний за впровадження, Паращенюк Л.П.
завідувач відділенням серцевої недостатності, к.мед.н.

«19» 01 2017р.

«З А Т В Е Р Д Ж У Ю»
Головний лікар Броварської
центральної районної лікарні
Багнюк В.В. _____
« 26 » 11 2018 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:
Визначення частоти застосування, ефективність контролю і прихильність до антикоагулянтної терапії у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного походження.

2. ***Ким запропоновано, адреса, виконавці:***
відділ порушень ритму та провідності серця (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5); Сичов О.С, Бородай А.О.

3. ***Джерело інформації.***
Стаття – Сичов О.С. Предиктори виникнення серцево-судинних подій пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження / О.С. Сичов, А.О. Бородай, Е.С. Бородай // Укр. кардіол. журнал. – 2016. – № 6. – С. 64–75.

4. ***Де впроваджено***: поліклініка Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України

5. ***Строки впровадження:***
січень 2017 р. – січень 2018 р.

6. **Загальна кількість спостережень**: 135 випадків

7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям**: Детальне вивчення та заохочення прихильності до сучасних рекомендацій з антикоагулянтної терапії рекомендовано проводити під час візиту пацієнту з ФП-ТП з метою зниження ризику виникнення ішемічного інсульту та комбінованої кінцевої точки.

Відповідальний за впровадження,
завідувач кардіологічним відділенням
Броварської центральної районної лікарні _____ Бабич І.Й.
« 26 » 11 2018 р.

З А Т В Е Р Д Ж У Ю

Перший проректор
НМАПО імені П. Л. Шупика
чл.-кор. НАМН України
професор
_____ Ю. П. Вдовиченко
19 X 2017 р.

Акт впровадження
в навчальний процес кафедри кардіології
НМАПО ім. П.Л. Шупика

результатів, що отримані при виконанні дисертаційної роботи, поданої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, Бородая Артема Олександровича «Предиктори ризику серцево-судинних подій, ефективність лікування та якість життя у хворих на фібриляцію- тріпотіння передсердь неклапанного походження», впроваджені в лекції та практичні заняття кафедри кардіології НМАПО ім. П.Л. Шупика на циклі «Спеціалізація з кардіології».

№ п/п	Назва наукового досягнення, автор, рік, місце та вид видання	Форма впровад-ження	Дата впровад-ження
1.	Сичов О.С. Предиктори виникнення серцево-судинних подій пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження / О.С. Сичов, А.О. Бородай, Е.С. Бородай // Укр. кардіол. журнал. – 2016. – № 6. – С. 64–75.	Лек. Сем.	17.10.2017 16.10.2017

Завідувач кафедри кардіології, професор _____ М.М. Долженко

Куратор циклу, асистент, к.мед.н. _____ Т.В.Сімагіна

З А Т В Е Р Д Ж У Ю

Головний лікар КУ «Обласний медичний консультативно-діагностичний центр» Житомирської обласної ради

_____ Дімова В.Ф.

_____ 20 17 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:

Ведення малосимптомних пацієнтів з персистентною формою фібриляції передсердь.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

відділ порушення ритму та провідності серця (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Сичов О.С., Бородай А.О.

3. **Джерело інформації**. *Стаття* – Сичов О.С. Ремоделювання міокарда після кардіоверсії та предиктори збереження синусового ритму у хворих із персистентною формою фібриляції передсердь неклапанного походження / О.С. Сичов, А.О. Бородай, Л.Л. Вавілова// Укр. кардіол. журнал. – 2016. – № 2. – С. 31–37.

4. **Де впроваджено**: кардіодиспансерне відділення КУ «Обласний медичний консультативно-діагностичний центр» Житомирської обласної ради

5. **Строки впровадження:** грудень 2017 р. – грудень 2018 р.

6. **Загальна кількість спостережень**: 110 випадків

7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям**: пацієнти з об'ємом лівого передсердя ≥ 49 мл/м^2, не контрольованою артеріальною гіпертензією та малосимптомним перебігом аритмії з класом EHRA I-II не мають переваг від стратегії контролю ритму.

Відповідальний за впровадження,
завідувач кардіодиспансерним відділенням _____ Ільчишина О.В.