

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

РОМАНЮК ПАВЛО БОГДАНОВИЧ

УДК 616.12-008.313+616.127

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ «ЖОРСТКОГО» ТА «М'ЯКОГО»
КОНТРОЛЮ ЧАСТОТИ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ ПРИ ПОСТІЙНІЙ
ФОРМІ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОЇ ЕТІОЛОГІЇ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертація на правах рукопису.

Робота виконана в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України

Науковий керівник – доктор медичних наук, професор **Сичов Олег Сергійович**, Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ, завідувач відділу аритмій серця

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Жарінов Олег Йосипович**, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ, завідувач кафедри функціональної діагностики

доктор медичних наук, професор **Ханюков Олексій Олександрович**, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, завідувач кафедри внутрішньої медицини-3

Захист відбудеться «17» вересня 2019 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03151, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03151, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

Автореферат розісланий « » _____ 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Деяк С.І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Фібриляція передсердь (ФП) – одне із найбільш частих захворювань серця із поширеністю у популяції до 1-4% [Zulkifly H. et al., 2018]. Протягом останніх 20-ти років вона стала однією із найважливіших проблем у галузі охорони здоров'я [Schnabel R. et al., 2015]. Передбачається, що до 2060 року кількість хворих із ФП у Європі становитиме майже 18 млн. [Morillo C. et al., 2017]. ФП пов'язана із підвищенням захворюваності та смертності, включаючи інсульт, прогресування серцевої недостатності (СН), раптову смерть [Conen D., 2018]. Незважаючи на зусилля, спрямовані на підтримання синусового ритму, ФП є аритмією, що прогресує і у приблизно 50% пацієнтів розвивається постійна форма (ПФФП) [Murin J. et al., 2014].

При лікуванні хворих із ПФФП адекватний контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС), достатній для зниження тяжкості симптомів (ТСА) ФП та запобігання розвитку дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) та СН, має першочергове значення. Незважаючи на загальне визнання важливості контролю, цільові показники ЧСС залишаються суперечливими. Основними методами спостереження за пацієнтами із ПФФП та контролем ЧСС є оцінка якості життя (ЯЖ) та толерантності до фізичних навантажень (ТН), а не першочергове зниження ЧСС [Gillis A. et al., 2011].

Основною проблемою високої частоти скорочень шлуночків при ПФФП є розвиток та індукованої кардіоміопатії (ТІК), яка призводить до прогресування СН [Sugumar H. et al., 2018]. Доведено, що висока ЧСС при ФП несприятливо впливає на роботу шлуночків та загальний стан гемодинаміки [Raymond-Raquin A. et al., 2018]. І навпаки адекватний контроль ЧСС покращує функцію ЛШ, а також ЯЖ і прогноз [Huizar J. et al., 2019]. Оскільки забезпечення контролю ЧСС пов'язане із меншою ТАС і СН, його адекватність – важлива мішень для поліпшення ефективності лікування при ПФФП [Murin J. et al., 2014].

Стратегія контролю ЧСС при ПФФП може потребувати адаптації до типу основного захворювання. Необхідна диференціація між різними цільовими показниками ЧСС та засобами їх досягнення у конкретних пацієнтів [Ehrlich J. et al., 2014]. Важливо відзначити, що серед пацієнтів із ПФФП контроль ЧСС досягається лише у половині випадків, проте його досягнення пов'язане із кращим функціональним статусом та зниженням вираженості та інтенсивності симптомів СН [Murin J. et al., 2014].

У пацієнтів із ПФФП для контролю ЧСС β -адреноблокатори (ББ) застосовують у 60-70% випадків [Groenveld H. et al., 2013]. ББ вважаються найбільш сильнодіючими препаратами для контролю ЧСС щодо її зниження як у спокої, так і під час фізичних навантажень (ФН). Однак, відсутні порівняльні дослідження різних ББ щодо їхньої ефективності для контролю ЧСС при ПФФП. Ефективність у регулюванні ЧСС певного лікарського засобу залежить від дози останнього та індивідуальної фармакокінетики і немає спеціальної рекомендованої дози для адекватного контролю ЧСС. Найбільш доцільно розпочинати лікування із низької дози, щоб мінімізувати несприятливі ефекти, і поступово підвищувати дозу до

максимально переносимою пацієнтом, для зниження ТСА, поліпшення ЯЖ та досягнення контролю ЧСС <100 уд/хв [Dorian P. et al., 2014].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України в рамках комплексної науково-дослідної роботи відділу аритмій серця: «Дослідити перебіг фібриляції та тріпотіння передсердь в залежності від стану ренін-ангіотензинової системи та інтенсивності системного запалення» (№ держреєстрації 0114U000025).

Мета і завдання дослідження: оптимізувати лікування пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанного генезу на основі визначення переваг та недоліків стратегій контролю ЧСС, а також вивчення впливу вибраної терапії на ЯЖ, ТСА, ТН, структурно-функціональний стан міокарда та внутрішньосерцеву гемодинаміку.

Для реалізації мети були поставлені наступні **завдання:**

1. Виявити предиктори можливості досягнення «жорсткого» контролю ЧСС у хворих на ПФФП та СН із ФВ ЛШ \leq 45 і ФВ ЛШ $>$ 45% за час госпіталізації в стаціонарі за умов використання бісопрололу та карведилолу.
2. Вивчити вплив контролю ЧСС ББ на динаміку змін показників ЯЖ та ТСА у хворих із ПФФП через 6 місяців амбулаторного спостереження.
3. Дослідити зміни толерантності до фізичних навантажень та дослідити динаміку показників структурно-функціонального стану міокарда і внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів із ПФФП на фоні контролю ЧСС ББ через 6 місяців амбулаторного спостереження.
4. Визначити критичне значення ЧСС, як предиктор негативної динаміки загальноклінічних та інструментальних показників стану здоров'я пацієнтів, їх ЯЖ та ТАС.
5. Виявити предиктори зростання ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із ПФФП;

Об'єкт дослідження: постійна форма фібриляції передсердь неклапанного походження.

Предмет дослідження: демографічні, антропометричні, клінічні характеристики хворих із ПФФП неклапанної етіології, якість життя, тяжкість симптомів аритмії, толерантність до фізичних навантажень, міокард і клапани серця.

Методи дослідження: клінічні; опитувальні (Medical Outcome Study Short-Form Health Survey (SF-36), Міннесотська анкета якості життя хворих із серцевою недостатністю (МАЯЖХСН), The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation (шкала EHRA) та Canadian Cardiovascular Society Severity in AF (шкала SAF)); інструментальні (електрокардіографія [ЕКГ], ехокардіографія [ЕхоКГ], добовий моніторинг ЕКГ за Холтером [ХМ ЕКГ]), тредміл-тест, тест 6-ти хвилинної ходьби за загальноприйнятими методиками; методи статистичної обробки.

Наукова новизна отриманих результатів. У даній роботі вперше всебічно вивчено вплив контролю ЧСС на стан здоров'я хворих із ПФФП неклапанного походження. Також, на підставі комплексного обстеження при прямому

співставленні стратегій «жорсткого» та «м'якого» контролю ЧСС встановлено їх вплив на ЯЖ, ТСА, ТН, структурно-функціональний стан міокарда та внутрішньосерцеву гемодинаміку. На основі піврічного спостереження виявлено перевагу «жорсткого» контролю ЧСС над «м'яким» щодо впливу на динаміку оцінюваних показників. Визначено предиктори можливості досягнення «жорсткого» контролю ЧСС у пацієнтів із ПФФП та СН у залежності від ФВ ЛШ.

Доведено, що розроблена у даній роботі тактика ведення пацієнтів із ПФФП неклапанного генезу доцільна для раннього виявлення неефективності вибраної стратегії контролю ЧСС та оптимізації терапії із метою запобігання прогресування симптомів СН.

Встановлено, що середньодобове значення ЧСС $>$ 91 уд/хв є предиктором негативної динаміки оцінюваних показників: ТСА – за шкалами EHRA і SAF, ТН – індексу подвійного добутку (і ПД), структурно-функціонального стану міокарда – швидкості систолічної хвилі на сегментах мітрального клапана (Sm) та внутрішньосерцевої гемодинаміки – ступеня регургітації на мітральному клапані (РМК) та є орієнтиром за неможливості досягнення «жорсткого» контролю ЧСС.

Виявлено незалежні предиктори смерті від усіх причин у пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології: показник функціонального класу СН за шкалою NYHA та наявність ХОЗЛ в анамнезі.

Практичне значення отриманих результатів. Рекомендоване визначення можливості досягнення «жорсткого» контролю ЧСС за час госпіталізації у стаціонарі доцільне у клінічній практиці лікування окремих категорій пацієнтів із ПФФП та супутньою СН, зокрема для коректного вибору препарату для контролю ЧСС у хворих із ФВ ЛШ \leq 45% та оптимального титрування дози ББ при ФВ ЛШ $>$ 45%, а також для індивідуального вибору стратегії при амбулаторному спостереженні.

Запропонований алгоритм обстеження пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології може використовуватись для повноцінного і різностороннього вивчення впливу контролю ЧСС на ЯЖ, ТСА, ТН, структурно-функціональний стан міокарда та внутрішньосерцевої гемодинаміки, а отже, власне і оцінки адекватності контролю ЧСС та вибору правильної стратегії. Крім того, даний підхід дозволяє проводити об'єктивну корекцію терапії щодо дози або заміни препарату, що застосовується для контролю ЧСС.

Виділено критичне значення ЧСС $>$ 91 уд/хв, яке є предиктором негативної динаміки загальноклінічних та інструментальних показників стану здоров'я пацієнтів, їх ЯЖ та ТСА та прогресування симптомів СН.

Впровадження результатів дослідження в клінічну практику і навчальний процес.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практику відділу аритмій серця та поліклінічного відділу ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, відділення хірургічного лікування складних порушень ритму серця із рентген-операційною ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені академіка М.М. Амосова» НАМН України, кардіологічного центру Миколаївської обласної клінічної лікарні.

Теоретичні і практичні аспекти отриманих результатів використовуються у навчальному процесі кафедрою терапевтичного профілю Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно здійснив та проаналізував результати патентно-інформаційного пошуку, що дало змогу обґрунтувати обрану тему дослідження. Мета, завдання дослідження та методичні підходи до їхньої реалізації узгоджено із науковим керівником. Дисертант самостійно розробив поетапний дизайн і програму дослідження, особисто проводив клінічний огляд та приймав участь у проведенні інструментальних обстежень пацієнтів, а також збір даних при динамічному спостереженні, сформував групи порівняння відповідно до поставлених завдань. Автором самостійно створено базу даних дисертаційного роботи, здійснено їх статистичну обробку, проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів. Висновки і практичні рекомендації сформульовані спільно із науковим керівником. Здобувачем самостійно написаний та оформлений текст дисертаційної роботи. Матеріали роботи опубліковані у вигляді статей і тез доповідей на наукових форумах. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал та основний творчий доробок. Здобувачем не були запозичені ідеї та розробки співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на наукових форумах різного рівня: «Інтервенційні та медикаментозні підходи до ведення хворих з порушеннями ритму серця» (Київ, 26-27 травня 2011 р.); II Науково-практична конференція «Інтервенційні та медикаментозні підходи до ведення хворих з порушеннями ритму серця» (Київ, 17-18 травня 2012 р.); XIII Національний конгрес кардіологів (Київ, 26-28 вересня 2012 р.); III Науково-практична конференція «Інтервенційні та медикаментозні підходи до ведення хворих з порушеннями ритму серця» (Київ, 16-17 травня 2013 р.); XIV Національний конгрес кардіологів (Київ, 18-20 вересня 2013 р.); IV Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України з міжнародною участю (Київ, 19-20 травня 2014 р.) (диплом за II місце); XV Національний конгрес кардіологів України (Київ, 23-25 вересня 2014 р.); V Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України (Київ, 19-20 травня 2015 р.) (диплом за III місце); XVI Національний конгрес кардіологів України (Київ, 23-25 вересня 2015 р.); VI Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України (Київ, 19-20 травня 2016 р.) (диплом за II місце); XVII Національний конгрес кардіологів України (Київ, 21-23 вересня 2016 р.) (диплом за I місце); VII Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України (Київ, 18-19 травня 2017 р.) (диплом за I місце); XVIII Національний конгрес кардіологів України (Київ, 20-22 вересня 2017 р.); VIII конференція Української Асоціації фахівців із серцевої недостатності (Київ, 19 квітня 2018 р.) (диплом за II місце); VIII Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України (Київ, 17-18 травня 2018 р.); IX Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України (Київ, 16-17 травня 2019 р.) (диплом за I місце), на засіданні апробаційної ради ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (2019 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, зокрема 5 статей (у журналах, що внесені до переліку наукових фахових видань України і входять до міжнародних наукометричних баз) та 6 тез доповідей на наукових форумах.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Клінічна характеристика обстежених осіб та основні методи дослідження», 5 розділів оригінальних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Робота викладена на 224 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 33 таблицями і 11 рисунками. Список використаних джерел містить 421 найменувань, із них 15 кирилицею та 406 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика обстежених осіб та методи дослідження. У дослідження включено 223 хворих віком від 18 до 65 років із ПФФП неклапанного генезу, що виникла на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ), ішемічної хвороби серця (ІХС), їхнього поєднання, міокардіофіброзу із супутньою СН, які перебували на стаціонарному лікуванні в ДУ ННЦ “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України з 2010 по 2016 рр.

Критеріями невключення у дослідження були наступні: вік молодше 18 і старше 65 років; вроджені вади серця; набуті ураження клапанів серця запального чи дегенеративного генезу (помірний/тяжкий мітральний стеноз, тяжка недостатність МК, тяжкий аортальний стеноз, тяжка недостатність аортального клапана); наявність механічних/біологічних протезів клапанів серця; проведення пластики МК; кардіоміопатії (гіпертрофічна, дилатаційна, рестриктивна); пухлини серця; СН ІV ФК по NYHA; нестабільна стенокардія/документований гострий інфаркт міокарда упродовж останніх трьох місяців; гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) або транзиторна ішемічна атака (ТІА) протягом останніх трьох місяців; гострий та підгострий міокардит; наявність додаткових провідних шляхів; брадисистолічний варіант постійної форми ФП; постійна форма тріпотіння передсердь; некомпенсована гормональна дисфункція щитовидної залози (гіпер- або гіпотиреоз); прийом аміодарону; цукровий діабет (ЦД) типу 1, а також тяжкий і декомпенсований типу 2; органічні психічні розлади; злоякісні новоутворення; вагітність; гематологічні захворювання; клінічно виражена патологія опорно-рухового апарату, у т.ч. загострення хронічного подагричного артрити; відмова підписувати інформовану згоди, у т.ч. відсутність комплаєнсу щодо лікування.

Середній вік пацієнтів становив $58,5 \pm 5,8$ років, жінок було 72 (32,3%), а чоловіків – 151 (67,7%). ПФФП неклапанного генезу фіксувалась на фоні міокардіофіброзу у 15 (6,7%) та ІХС – відповідно у 208 (93,3%). Із них стабільна стенокардія напруги II ФК існувала у 39 (18,8%), III ФК у 24 (11,5%), постінфарктний кардіосклероз у 17 (8,2%), дифузний кардіосклероз у 132 (63,5%) стентування в анамнезі у 3 (1,4%), аортокоронарне шунтування (АКШ) в анамнезі у 5 (2,4%). Гіпертонічна хвороба зустрічалась у 190 (85,2%) людей, із них I стадія у 2

(1,1%), II стадія у 142 (74,7%), а III – у 46 (24,2%); 1 ступінь – у 13 (6,8%), 2 – у 140 (73,7%), 3 – 37 (19,5%) відповідно. У 65 (21,9%) хворих мав місце I функціональний клас СН за шкалою NYHA, у 111 (49,8%) – II ФК, у 47 (21,1%) – III ФК, всі обстежувані перебували в еуволемічному стані. ЦД 2 типу зафіксовано у 43 (19,3%) пацієнтів, ГПМК в анамнезі мала місце у 21 (9,4%), ТІА в анамнезі мала місце у 3 (1,3%), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) у 22 (9,9%), шлуночкова екстрасистолія за даними ЕКГ у 41 (18,4%). ІМТ у обстежених хворих становив $32,6 \pm 0,4$ кг/м², тобто мало місце ожиріння I ступеня. Середня ЧСС за даними ЕКГ на момент виписки із стаціонару складала $78,6 \pm 11,1$ уд/хв, у 148 (66,4%) пацієнтів мав місце «жорсткий» контроль ЧСС, а у 75 (33,6%) – «м'який». Для контролю ЧСС застосовувались наступні препарати: бісопролол у 171 (76,7%) хворих, карведилол у 52 (23,3%) та додавався дигоксин у 81 (36,3%). Висока доза β -адреноблокаторів, тобто середньотерапевтична і вища, мала місце у 139 (81,3%) випадках при застосуванні бісопрололу та у 24 (46,2%) при прийому карведилолу. На момент виписки дозування препаратів для контролю ЧСС було наступним: бісопролол – $6,3 \pm 3$ мг, карведилол – $23,7 \pm 15,8$ мг, дигоксин – $0,21 \pm 0,10$ мг.

Пацієнтів було розділено на дві групи – ФВ ЛШ >45% (n=159) та ФВ ЛШ \leq 45% (n=64) ЛШ за даними ЕхоКГ та підгрупи відповідно до призначеного ББ.

Перспективне спостереження проведено за 146 хворими, із них включено 30. На момент контакту померло 16 чоловік, що становить 10,9%. Кінцевою точкою дослідження була смерть від усіх причин.

Загалом тривалість даного етапу дослідження складала $238,3 \pm 17,0$ днів, а дизайн передбачав 3 візити. Титрування дози ББ тривало $67,7 \pm 10,3$ днів, саме на стільки були розведені у часі нульовий та перший візити. $170,6 \pm 17,7$ днів тривав прийом максимальної або максимально переносимої дози ББ, тобто інтервал між першим та другим візитами. Окрім препаратів для контролю ЧСС пацієнти приймали наступну терапію: діуретики 16 (53,3%), антагоністи мінералкортикоїдних рецепторів 12 (40%), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту 8 (26,7%), блокатори рецепторів ангіотензину 14 (46,7%), антагоністи кальцію 8 (26,7%), нітрати 2 (6,7%), статини 13 (43,3%), антиагреганти 6 (20,0%), антикоагулянти 24 (80,0%).

Усім хворим було проведено комплексне обстеження, яке включало визначення цілої низки показників клінічних (у тому числі оцінка ЯЖ, ТАС), та інструментальних методів дослідження (ЕКГ, ХМ ЕКГ, ТТ, 6ХТХ, ЕхоКГ).

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів MedCalc v.15.8.0 (MedCalc Software, bvba, 1993-2015, Бельгія) та StatSoft Statistica 12.5.192.7 (Dell Software Company, 2014, США). Використано критерій Стьюдента для незалежних та пов'язаних вибірок (у випадку нормального закону розподілу), критерій Т Вілкоксона (у випадку закону розподілу, відмінного від нормального). Для аналізу динамічних спостережень застосовано ANOVA для повторних вимірювань (у випадку нормального закону розподілу), критерій Фрідмана (у випадку закону розподілу, відмінного від нормального). Порівняння абсолютної і відносної (%) частоти виявлення якісних показників (номінальних і рангових) у незалежних вибірках проводили за таблицями спряження (кростабуляції) з оцінюванням критерію χ^2 Пірсона (у т.ч. із поправками Йейтса та на правдоподібність), а у таблицях формату «2x2» – з урахуванням статистичної

значущості точного критерію Фішера. Адекватність моделей логістичної регресії оцінювали за допомогою ROC-аналізу з визначенням площі під характеристичною кривою (кривою операційних характеристик моделі [ППК]). Порівняння ППК здійснювали за методом J. Hanley і В. McNeil (у пакеті MedCalc). У процесі ROC-аналізу визначали межу (порогову) «ймовірність» («cut-off value» [«точка відсікання (ТВ)»]) виникнення (наявності) досліджуваного «наслідку» (за показником імовірності у моделі логістичної регресії) – асоційовану з J-індексом Юдена, чи обрану з метою досягнення «компромісу» між окремими операційними характеристиками моделей або методом покрокового включення та відкидання (Stepwise). Дискримінаційну здатність моделей відносно ТВ оцінювали за такими показниками, як: чутливість (ЧТ), специфічність (СП), діагностична точність (ДТ) (з 95% ДІ), а також відсоток правильної класифікації (для моделі логістичної регресії). Кількісне оцінювання ймовірності («ризик») виникнення події чи критичного стану базувалось на величині Y та її відношенні до порогового значення ($Y_{\text{крит}}$). При цьому, у випадку $Y > Y_{\text{крит}}$, робили висновок про умовно високу ймовірність («ризик») виникнення події чи критичного стану, а при $Y \leq Y_{\text{крит}}$ – умовно низьку ймовірність («ризик») виникнення події чи критичного стану. Для всіх тестів рівень статистичної значущості був $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Досліджувані групи хворих (ФВ ЛШ $> 45\%$ та ФВ ЛШ $\leq 45\%$) із ПФФП неклапанного генезу і супутньою СН значуще не відрізнялись за основними демографічними та клінічними показниками, даними ЕКГ та ЕхоКГ.

Визначено, що на момент виписки «жорсткого» контролю ЧСС досягнуто у 34,4% при супутній СН із ФВ ЛШ $\leq 45\%$ та у 63,5% при супутній СН із ФВ ЛШ $> 45\%$, а «м'якого» контролю ЧСС – у 65,6% та 36,5% хворих відповідно.

При проведенні однофакторного аналізу у хворих із СН та ФВ ЛШ $\leq 45\%$ для жодної факторної ознаки не було виявлено статистично значущого її зв'язку із можливістю досягнення «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки ($p > 0,05$ у всіх випадках). У хворих із ПФФП та СН із ФВ ЛШ $> 45\%$ для досягнення «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки статистично значуще ($p = 0,01$) потрібно використання високих доз ББ ВШ = 0,25 (95% 0,08 – 0,71).

Під час проведення багатофакторного аналізу визначено, що при стандартизації за іншими факторами, за умови прийому карведилолу можливість досягнення «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки для хворих із СН із ФВ ЛШ $\leq 45\%$ статистично значуще ($p = 0,049$) знижується (ВШ = 4,0 (95% ДІ 1,01 – 16,7)) у порівнянні з групою пацієнтів, де застосовувався бісопролол. У хворих із ПФФП та СН із ФВ ЛШ $> 45\%$ використання високих доз ББ статистично значуще ($p = 0,02$) необхідне для досягнення «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки (ВШ = 3,1 (95% ДІ 1,2 – 8,1)). Крім того, не виявлено зв'язку можливості досягнення «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки для хворих із ПФФП та СН із ФВ ЛШ $> 45\%$ із застосуванням конкретного ББ – бісопрололу чи карведилолу ($p = 0,57$). Тобто, для пацієнтів даної підгрупи не виявлено переваги якогось із досліджуваних препаратів, проте чітко відслідковується зв'язок із їх дозуванням.

Протягом проспективного піврічного спостереження під час оцінки даних ЕКГ із інтервалографією у стані спокою та добового ХМ ЕКГ виявлено статистично значуща різниця: середньої ЧСС спокою в уд/хв результатами ЕКГ: у хворих на

ПФФП через 6 місяців на фоні постійного прийому відтитрованої дози ББ ЧСС, зафіксована на ЕКГ, знизилась із $91,8 \pm 3,5$ уд/хв до $84,4 \pm 2,3$ уд/хв ($p=0,004$). При цьому під час ХМ ЕКГ подібної закономірності не виявлено: $93,2 \pm 2,6$ уд/хв і $93,0 \pm 2,4$ уд/хв.

Встановлено, що протягом 6-ти місячного спостереження у пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології застосування ББ має позитивний вплив на ЯЖ за рахунок зменшення інтенсивності симптомів СН згідно загальної шкали МАЯЖХСН – із $35,5 \pm 3,6$ балів до $31,4 \pm 3,2$ балів ($p=0,008$) та по фізичному фактору здоров'я – із $14,6 \pm 1,4$ балів до $12,7 \pm 1,2$ балів ($p=0,03$).

Отримані у даному дослідженні дані щодо покращення ЯЖ за рахунок зменшення інтенсивності симптомів СН за загальною шкалою МАЯЖХСН та за фізичним фактором здоров'я є абсолютно новими. Високий ступінь статистичної значущості отриманих результатів дає підставу для використання даної шкали у пацієнтів із ПФФП при використанні медикаментозної терапії ББ.

Також проводилось виявлення критичного значення ЧСС, як предиктора негативної динаміки ЯЖ та ТСА у пацієнтів із ПФФП неклапанного генезу протягом піврічного проспективного спостереження. Виявилось, що при середньодобовій ЧСС >91 уд/хв за даними ХМ ЕКГ прогнозується погіршення ТСА (ЕНРА >1 бала), а при середньодобовій ЧСС ≤ 91 уд/хв прогнозується кількість балів за шкалою ЕНРА = 1. Для обраного порогу чутливість тесту становить 65,9% (95% ДІ 50,1% – 79,5%), специфічність – 67,4% (95% ДІ 52,0% – 80,5%). Також при середньодобовій ЧСС >91 уд/хв за даними ХМ ЕКГ прогнозується погіршення симптомів ТСА (SAF >1 бала), а при середньодобовій ЧСС ≤ 91 уд/хв прогнозується кількість балів за шкалою SAF = 1. Для обраного порогу чутливість тесту становить 57,4% (95% ДІ 43,2% – 70,8%), специфічність – 63,9% (95% ДІ 46,2% – 79,2%).

Проведено порівняння показників, отриманих при застосуванні кожної із стратегій контролю ЧСС. При «жорсткому» контролі ЧСС через 6 місяців не виявлено статистично значимих змін як досліджуваних показників ЕКГ і ХМ ЕКГ, так і ЯЖ та ТСА. У пацієнтів, які підлягали стратегії «м'якого» контролю ЧСС, протягом періоду спостережень значимих змін досліджуваних показників як ЕКГ і ХМ ЕКГ, так і ЯЖ і ТСА також не виявлено. При співставленні впливу обох стратегій на ЯЖ та ТСА статистично значимих переваг не виявлено у жодної, тобто вони однаково безпечні і ефективні у даному контексті.

Обстеженим пацієнтам проводились парні проби із дозованим ФН: ТТ та 6ХТХ під час обох візитів. При порівнянні результатів НП у хворих за період 6-ти місячного спостереження значимо зросли: систолічний артеріальний тиск на висоті субмаксимального ФН (max САТ), інотропний резерв (дос ІР) та резерв ПД (резерв ПД), а також зменшився індекс ПД (і спок ПД/max ПД). Варто відзначити, що нами також введений новий показник – індекс ПД, тобто співвідношення ПД у спокої до ПД при субмаксимальних ФН. Він виявився більш чутливим ніж резерв ПД і єдиним показником, що має прямий кореляційний зв'язок із ЧСС.

Далі було проведено визначення критичної ЧСС, як предиктора негативної динаміки функціонального стану пацієнтів із ПФФП при 6-місячному спостереженні за даними НП.

Визначено, що при середньодобовій ЧСС >91 уд/хв за даними 24-ох год ХМ ЕКГ прогнозується зниження індексу ПД і відповідно зниження ТН, а при ЧСС ≤ 91

уд/хв дані зміни не спостерігаються. Для обраного порогу чутливість тесту становить 78,3% (95% ДІ 56,3%-92,5%), специфічність – 65,6% (95% ДІ 46,8%-81,4%).

Одним із завдань даного дослідження було порівняння функціонального стану пацієнтів на кожному візиті при обох стратегіях контролю ЧСС.

У досліджуваній групі при «жорсткому» контролі ЧСС протягом періоду спостереження значимо зменшилась відстань, пройдена пацієнтами при 6ХТХ, втім, хворі залишались у межах того ж ФК СН по NYHA.

За час спостереження у хворих із «м'яким» контролем ЧСС статистично значимо змінились наступні показники: інотропний резерв (дос ІР), що можна розцінити, як покращення толерантності до ФН та час реституції після ФН (t рест), що нівелює вищезгаданий позитивний ефект при «м'якому» контролі ЧСС у досліджуваної групи пацієнтів.

При співставленні отриманих показників ТТ та 6ХТХ при обох стратегіях контролю ЧСС по візитах за умови досягнення «жорсткого» контролю ЧСС протягом періоду спостереження були значимо нижчі ЧСС спокою (ЧСС спок), ЧСС на висоті субмаксимального ФН (дос max ЧСС) (2 і 3 візити) та подвійний добуток у спокої (спок ПД) (2 візит), індекс подвійного добутку (і спок ПД/max ПД) (2 візит), а також були вищими хронотропний резерв міокарду (дос ХР) (2 візит), час тривалості субмаксимальної ЧСС (t max ЧСС) (2 візит) та час тривалості субмаксимального подвійного добутку (t max ПД) (2 візит).

Доведено, що при піврічному спостереженні у хворих із ПФФП неклапанного генезу «жорсткий» контроль ЧСС має перевагу перед м'яким щодо покращення ТН, а вплив терапії ББ як на ЧСС спокою, так і на ЧСС при ФН зберігається протягом всього періоду спостережень.

У проспективній групі спостереження ми спостерігали наступні значимі зміни показників ЕхоКГ: зросли кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка (КДР) і його індекс (КДР інд); маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) й індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ); базальний (ПШ d b) і поперечний (ПШ d s) діаметри ПШ та його площа в діастолу (S ПШ д); збільшились діаметри легеневої артерії (D ЛА) та кореня аорти (D КА); зріс тиск у лівому передсерді (р ЛП); зросла ранньодіастолічна швидкість наповнення лівого шлуночка (E) та її відношення до швидкості систолічної хвилі на сегментах мітрального клапана (E/Em); наросла регургітація на мітральному клапані (Р МК).

Далі проведено визначення критичне значення ЧСС, як предиктора негативної динаміки показників структурно-функціонального стану міокарда та внутрішньосерцевої гемодинаміки за даними ЕхоКГ у пацієнтів із ПФФП протягом піврічного спостереження. Проведений аналіз виявив, що при ЧСС>91 уд/хв прогнозується зниження СФ ЛШ, а саме – $Sm < 7,0$ см/с, а при ЧСС≤91 уд/хв – відповідно $Sm \geq 7,0$ см/с. Для обраного порогу чутливість тесту становить 56,8% (95% ДІ 39,5% – 72,9%), специфічність – 68,2% (95% ДІ 45,1% – 86,1%). Під час аналізу також було виявлено зв'язок ступеня регургітації на мітральному клапані Р МК із показником ЧСС. Тобто при ЧСС>91 уд/хв прогнозується посилення регургітації (Р МК=2 або 3), а при ЧСС≤91 уд/хв – відповідно спостерігається Р МК=0 або 1, тобто її мінімальні прояви або відсутність. Для обраного порогу

чутливість тесту становить 56,8% (95% ДІ 39,5%-72,9%), специфічність – 68,2% (95% ДІ 45,1%-86,1%).

Також проводилось порівняння отриманих показників ЕхоКГ по візитах при кожній із стратегій контролю ЧСС.

При «жорсткому» контролі ЧСС у досліджуваній групі пацієнтів протягом періоду спостереження статистично значимих змін показників ЕхоКГ не виявлено.

У хворих, при лікуванні яких застосовувалась стратегія «м'якого» контролю ЧСС через 6 місяців спостереження зафіксовано наступні значимі зміни показників ЕхоКГ: збільшилась товщина міжшлуночкової перетинки (МШП); збільшився базальний діаметр правого шлуночка (ПШ d b); зменшилась фракційна зміна площі правого шлуночка (FAC ПШ) та зріс діаметр легеневої артерії (D ЛА). Тобто спостерігалось наростання гіпертрофії лівого та збільшення розмірів правого шлуночка, механізми виникнення цих змін описані вище.

Крім того, проводилось співставлення отриманих показників ЕхоКГ при обох стратегіях контролю ЧСС по візитах.

Показано, що у досліджуваній групі пацієнтів при співставленні даних ЕхоКГ за умови досягнення «жорсткого» контролю ЧСС через півроку значимо зростає фракційна зміна площі ПШ (FAC ПШ). Отже, «жорсткий» контроль ЧСС стримує розвиток негативних змін функції ПШ тим самим попереджуючи наростання проявів застою у малому колі кровообігу і прогресування симптомів СН та цим демонструє свою перевагу над «м'яким» що впливу на структурно-функціональний стан міокарда.

У ході спостереження померло 16 чоловік. Виявлено, що при порівнянні демографічних, клінічних показників та даних ЕхоКГ у живих та померлих пацієнтів у останніх значуще частіше фіксувалось ХОЗЛ в анамнезі ($p=0,006$).

Далі проведено визначення предикторів зростання ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології. При однофакторному аналізі визначено, що ризик смерті від усіх причин серед пацієнтів із ПФФП статистично значимо ($p=0,046$) зростає при підвищенні показника ФК СН за шкалою NYHA: ВШ = 2,17 (95% ДІ 1,01 – 4,6) на кожному одиницю. Виявлено також зростання ($p=0,01$) ризику смерті від усіх причин при наявності в анамнезі у пацієнта ХОЗЛ: ВШ = 4,9 (95% ДІ 1,4 – 16,7). Під час багатофакторного аналізу виявлено зростання ($p=0,01$) ризику смерті від усіх причин у хворих із ПФФП за наявності ХОЗЛ в анамнезі пацієнта при стандартизації за іншими факторами ризику: ВШ=4,8 (95% ДІ 1,4 – 16,7).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішена актуальна науково-практичного задача кардіології, а саме – оптимізація тактики лікування пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології шляхом вибору індивідуальної стратегії контролю частоти серцевих скорочень та виявлення її критичного значення для попередження розвитку і прогресування серцевої недостатності.

1. На момент виписки із стаціонару «жорсткого» контролю ЧСС у пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології досягнуто у 34,4% при СН із ФВ ЛШ \leq 45% та у 63,5% при СН із ФВ ЛШ $>$ 45%, а «м'якого» контролю ЧСС – у 65,6% та 36,5%

хворих відповідно.

2. Можливість досягнення «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки із стаціонару у хворих із ПФФП неклапанного генезу при СН із ФВ ЛШ \leq 45% знижується за умови використання карведилолу у порівнянні з терапією бісопрололом ($p=0,049$) при стандартизації за іншими факторами. При цьому, як наслідок, зростає застосування дигоксину ($p=0,03$), як допоміжного препарату для контролю ЧСС.

3. У пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології та СН із ФВ ЛШ $>$ 45% можливість досягнення «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки пов'язана із використанням високих доз (середня терапевтична і вище) ББ ($p<0,001$), причому, при стандартизації за іншими факторами, використання бісопрололу не має значимої переваги у порівнянні із терапією карведилолом ($p=0,57$).

4. Протягом 6-ти місячного спостереження у пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології застосування ББ має позитивний вплив на ЯЖ шляхом зниження інтенсивності симптомів СН за шкалою МАЯЖХСН, у тому числі за рахунок покращення фізичного фактора здоров'я, також відзначається покращення толерантності до фізичних навантажень, внаслідок адекватного контролю ЧСС, проте спостерігається наростання діастолічної дисфункції ЛШ, порушення роботи клапанних структур серця та збільшення розмірів його камер через перевантаження їх тиском, більш виражене у жінок.

5. При піврічному спостереженні у хворих із ПФФП неклапанного генезу «жорсткий» контроль ЧСС має перевагу перед «м'яким» щодо покращення функціонального стану пацієнтів, а також поліпшення структурно-функціонального стану міокарда, розмірів та скоротливості правих відділів серця.

6. Зафіксована під час добового ХМ ЕКГ середньодобова ЧСС $>$ 91 уд/хв є предиктором негативної динаміки ТСА за шкалами EHRA і SAF, зниження толерантності до фізичних навантажень, погіршення систолічної функції серця та прогресування розладів внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології протягом 6-ти місячного спостереження.

7. Незалежними предикторами зростання ризику смерті від усіх причин у хворих із ПФФП неклапанного генезу є показник функціонального класу СН за шкалою NYHA та наявність ХОЗЛ в анамнезі, у тому числі при стандартизації за іншими факторами.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При лікуванні пацієнтів із ПФФП неклапанного генезу та СН із ФВ ЛШ \leq 45% для контролю ЧСС перевагу слід надати бісопрололу. Якщо у хворого ФВ ЛШ $>$ 45% дозу β -адреноблокатора необхідно титрувати до максимально переносимої.

2. Корекцію дози β -адреноблокатора або зміну стратегії контролю ЧСС, а також оцінку ефективності та безпечності терапії при ПФФП неклапанної етіології треба проводити під контролем: добового ХМ ЕКГ, анкетування ЯЖ та ТСА, навантажувальних проб, ЕхоКГ, незважаючи на вибрану стратегію контролю ЧСС.

3. При лікуванні пацієнтів із ПФФП неклапанного генезу слід застосовувати стратегію «жорсткого» контролю ЧСС, а за неможливості його

досягнення варто, принаймні, не перевищувати показник ЧСС>91 уд/хв за даними добового ХМ ЕКГ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Романюк ПБ. Предиктори зростання ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології. Вісник наукових досліджень. 2018;(2):59-65. *(Здобувач здійснив пошук літературних джерел, особисто обстежив пацієнтів і зібрав дані у процесі спостереження, брав участь у статистичній обробці даних, опрацював й узагальнив отримані результати, сформулював висновки спільно з науковим керівником, підготував статтю до друку).*

2. Сичов ОС, Романюк ПБ, Гур'янов ВГ. Вплив частоти серцевих скорочень на якість життя та тяжкість симптомів аритмії у пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанного генезу. Вісник наукових досліджень. 2017;(3):39-52. *(Автором здійснено літературний пошук, обстеження пацієнтів, узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків спільно з науковим керівником, підготовлено статтю до друку).*

3. Сичов ОС, Романюк ПБ, Срібна ОВ, Гур'янов ВГ. Вплив частоти серцевих скорочень на толерантність до фізичних навантажень у пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанного походження. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2017;(3):122-36. *(Дисертантом проведені аналіз літературних джерел, обстеження та спостереження за пацієнтами, узагальнення результатів, формулювання висновків спільно з науковим керівником, підготовка матеріалів до друку).*

4. Сичов ОС, Романюк ПБ, Бородай АО, Гур'янов ВГ. Вплив частоти скорочень серця на структурно-функціональний стан міокарда та внутрішньосерцеву гемодинаміку в пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології. Український кардіологічний журнал. 2018;(1):60-72. *(Автор здійснив пошук літературних джерел, особисто обстежив пацієнтів і зібрав дані у процесі спостереження, брав участь у статистичній обробці даних, опрацював й узагальнив отримані результати, сформулював висновки спільно з науковим керівником, підготував статтю до друку).*

5. Сичов ОС, Романюк ПБ, Гур'янов ВГ. Можливості досягнення жорсткого контролю частоти серцевих скорочень у хворих із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології та супутньою серцевою недостатністю. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2018;(4):128-42. *(Здобувач здійснив літературний пошук, брав участь в обстеженні пацієнтів, статистичній обробці даних, узагальнив результати, сформулював висновки спільно з науковим керівником, підготував матеріал до друку).*

6. Романюк ПБ, Лизогуб СВ, Могильницький ЄВ, Бабій ТВ, Марченко ОЮ. Порівняльна характеристика застосування бісопрололу та карведилолу для контролю частоти скорочень серця у пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь. Український кардіологічний журнал. 2012;(Дод 1, Матеріали XIII Нац. конгр. кардіологів України; 2012 Верес 26-28; Київ):139-40.

(Дисертантом здійснені обстеження пацієнтів, статистична обробка даних, формулювання висновків спільно з науковим керівником, підготовка тез до друку).

7. Романюк ПБ, Бабій ТВ, Марченко ОЮ. Досягнення жорсткого та м'якого контролю ЧСС на фоні застосування β -адреноблокаторів у пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології. Український кардіологічний журнал. 2013;(Дод 4, Матеріали XIV Нац. конгр. кардіологів України; 2013 Верес 18-20; Київ):228-9. *(Здобувач самостійно проводив обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних, узагальнення результатів, сформулював висновки спільно з науковим керівником, підготував тези до друку).*

8. Романюк ПБ. Можливості досягнення жорсткого та м'якого контролю ЧСС на тлі застосування β -адреноблокаторів у пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології. Український кардіологічний журнал. 2014;(Дод 4, Матеріали XV Нац. конгр. кардіологів України; 2014 Верес 23-25; Київ):136-7. *(Дисертантом набрано фактичний матеріал, виконано його опрацювання, сформульовано висновки спільно з науковим керівником, підготовлено тези до друку).*

9. Романюк ПБ. Досягнення жорсткого та м'якого контролю ЧСС на тлі застосування β -адреноблокаторів у пацієнтів з постійною формою ФП неклапанної етіології за даними 5-річного ретроспективного дослідження. Український кардіологічний журнал. 2015;(Дод 1, Матеріали XVI Нац. конгр. кардіологів України; 2015 Верес 23-25; Київ):158. *(Здобувач самостійно здійснив обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних, узагальнення результатів, формулювання висновків спільно з науковим керівником, підготував тези до друку).*

10. Романюк ПБ. Ефективність контролю частоти серцевих скорочень при постійній формі фібриляції передсердь неклапанної етіології. Український кардіологічний журнал. 2016;(Дод 1, Матеріали XVII Нац. конгр. кардіологів України; 2016 Верес 21-23; Київ):179. *(Автором сформовано досліджувану вибірку пацієнтів, опрацьовано фактичний матеріал, узагальнено отримані результати та сформульовано висновки спільно з науковим керівником, підготовлено тези до друку).*

11. Романюк ПБ. Ефективність контролю частоти серцевих скорочень при постійній формі фібриляції передсердь неклапанної етіології. В: Матеріали ІХ наук.-практ. конф. Асоц. аритмологів України. Аритмологія. 2019;(2):54. *(Дисертантом проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних, узагальнено результати, сформульовано висновки спільно з науковим керівником, підготовлено тези до друку).*

АНОТАЦІЯ

Романюк П.Б. Ефективність та безпечність «жорсткого» та «м'якого» контролю частоти серцевих скорочень при постійній формі фібриляції передсердь неклапанної етіології. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 «Кардіологія» – Державна установа «Національний

науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2019.

Дана дисертаційна робота присвячена оптимізації лікування пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанного генезу на основі вивчення переваг та недоліків стратегій контролю частоти серцевих скорочень, а також впливу вибраної терапії на якість життя, тяжкість симптомів аритмії, толерантність до фізичних навантажень, структурно-функціональний стан міокарда та внутрішньосерцеву гемодинаміку.

Ключові слова: постійна форма фібриляції передсердь, контроль частоти серцевих скорочень, якість життя.

АННОТАЦИЯ

Романюк П.Б. Эффективность и безопасность «жесткого» и «мягкого» контроля частоты сердечных сокращений при постоянной форме фибрилляции предсердий неклапанной этиологии. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 «Кардиология» – Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика М.Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, 2019.

Данная диссертационная работа посвящена оптимизации лечения пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий неклапанного генеза на основе изучения достоинств и недостатков стратегий контроля частоты сердечных сокращений, а также влияния выбранной терапии на качество жизни, тяжесть симптомов аритмии, толерантность к физическим нагрузкам, структурно-функциональное состояние миокарда и внутрисердечной гемодинамики.

Ключевые слова: постоянная форма фибрилляции предсердий, контроль частоты сердечных сокращений, качество жизни.

SUMMARY

Romaniuk P.B. Efficiency and safety of «strict» and «lenient» heart rate control in patients with permanent atrial fibrillation non-valvular etiology. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for scientific degree of Candidate 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 Nationale Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2019.

This dissertation is devoted to the optimization of the treatment of patients with permanent atrial fibrillation of non-valvular genesis (PAF) based on the advantages and disadvantages of heart rate control (HR) strategies, effects of the selected therapy on life quality (LQ), severity of arrhythmia symptoms (SAS) tolerance to physical activity, structural and functional state of myocardium and intracardiac hemodynamic.

The study included 223 patients with PAF non-valvular etiology aged 18 to 65 years (on average (58.5 ± 5.8) years, 72 (32.3%) females, 151 (67.7%) males). PAF non-valvular genesis was recorded against the background: myocardial fibrosis in 15 (6.7%) and coronary artery disease – in 208 (95.3%) respectively. Of these, stable angina grade II existed in 39 (17.5%), grade III in 24 (10.8%), postinfarction cardiosclerosis in 17 (7.6%), stenting in 3 (1.3%), coronary artery bypass in 5 (2.2%). Hypertension was found in 190 (85.2%) people, of which stage I was 2 (0.9%), stage II in 142 (63.7%), and III in 46 (20.6%). In the 65 (21.9%) patients there was an I functional class NYHA scale of heart failure, in 111 (49.8%) – II functional class, in 47 (21.1%) – III functional class.

The average heart rate for ECG data at the time of discharge from the hospital was 78.6 ± 11.1 beats / min, in 148 (66.4%) patients had strict control of heart rate, and in 75 (33.6%) – lenient. For the heart rate control the following drugs were used: bisoprolol in 171 (76.7%) patients, carvedilol in 52 (23.3%), digoxin in 81 (36.3%). A high dose of β -adrenoblockers (BB), that is, median-therapeutic and higher, occurred in 139 (81.3%) cases with bisoprolol and in 24 (46.2%) when receiving carvedilol. Patients were divided into two groups: heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF) – $n=159$ and reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF) – $n=64$ according to echocardiography and subgroups according to the prescribed BB. At the time of discharge, strict control of heart rate was achieved at 34.4% with concomitant HFrEF and 63.5% with concomitant HFpEF, and lenient – in 65.6% and 36.5% of patients respectively. Possibility of achieving strict heart rate control at discharge in patients with PAF non-valvular etiology and concomitant HFrEF subcutaneously decreased with the use of carvedilol compared with bisoprolol ($p=0.049$) standardized by other factors. At the same time, as a consequence, the use of digoxin ($p=0.03$) as additional drug for heart rate control increases. In patients with PAF non-valvular etiology and concomitant HFpEF, the possibility of achieving strict heart rate control at discharge is associated with the use of high doses (mean therapeutic and higher) ($p<0.001$), standardized by other factors, the use of bisoprolol has no significant advantages compared with carvedilol therapy ($p=0.57$), but there is a dose-dependent effect ($p=0.02$).

Then we performed prospective observation in which 30 patients with PAF non-valvular etiology were included. Duration of observation was 238.3 ± 17.0 days, and design provided 3 visits. Titration of BB lasted 67.7 ± 10.3 days, and the null and first visits were dissolved in time. 170.6 ± 17.7 days, receiving the maximum or maximum tolerated dose of BB, that is interval between first and second visits.

We established that during 6 months of observation in patients with PAF non-valvular aetiology usage of BB has a positive effect on LQ by decreasing the intensity of HF symptoms on the MLHFQ scale by improving physical health factor, as well as improving tolerance to physical activity due to adequate heart rate control, however, diastolic LV dysfunction is increased, violation of functioning heart valvular structures and an increase its cameras sizes due to overloading with their pressure.

We proved that during semi-annual observation in patients with PAF non-valvular genesis strict heart rate control has the advantage over the lenient to improve the patients functional state as well as improving the structural and myocardial functional state, size and contraction of the right heart.

We show that critical value of heart rate >91 beats/min is a predictor of negative dynamics of estimated indicators: SAS – on the scale of EHRA and SAF, physical

tolerance – the index of double product (i DP), systolic dysfunction – speed systolic waves on the segments of the mitral valve (Sm) and the degree of regurgitation on the mitral valve (R MV) and can serve as a benchmark for the impossibility of achieving a strict heart rate control.

During the observation, 16 people died. We found that comparing demographic, clinical and echocardiographic data in live and dead patients in the latter significantly more often recorded COPD in the history ($p=0.006$).

We found that independent predictors of the risk of death from all causes in patients with PAF non-valvular genesis are a measure of the NYHA heart failure functional class and the presence of COPD in the anamnesis, including standardization by other factors.

Key words: permanent atrial fibrillation, heart rate control, life quality.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

6ХТХ – тест 6-ти хвилинної ходьби

ББ – блокатори β -адренорецепторів, β -адреноблокатори

ВШ – відношення шансів

ГМПК – гостре порушення мозкового кровообігу

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДІ – довірчий інтервал

ЕКГ – електрокардіографія

ЕхоКГ – ехокардіографія

ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІМТ – індекс маси тіла

і ПД – індекс подвійного добутку

ІР – інотропний резерв

ІХС – ішемічна хвороба серця

КА – корінь аорти

КДО – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка

КДО інд – індекс кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка

КДР – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка

КДР інд – індекс кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка

КСО – кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка

КСО інд – індекс кінцево-систолічного об'єму лівого шлуночка

КСР – кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка

КСР інд – індекс кінцево-систолічного розміру лівого шлуночка

ЛА – легенева артерія

ЛШ – лівий шлуночок

МАЯЖХСН – Міннесотська анкета якості життя хворих із серцевою недостатністю

ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка

НП – навантажувальна проба

ПД – подвійний добуток

ППК – площа під характеристичною кривою

ПФФП – постійна форма фібриляції передсердь

ПШ – правий шлуночок

резерв ПД – резерв подвійного добутку

САТ – систолічний артеріальний тиск
СН – серцева недостатність
СНзберФВ – СН зі збереженою ФВ ЛШ
СНзнижФВ – СН зі зниженою ФВ ЛШ
СФ – систолічна функція серця
ТІА – транзиторна ішемічна атака
ТН – толерантність до фізичних навантажень
ТСА – тяжкість симптомів аритмії
ТТ – тредміл-тест
ФВ – фракція викиду лівого шлуночка
ФК – функціональний клас
ФН – фізичне навантаження
ФП – фібриляція передсердь
ХМ – моніторинг ЕКГ за Холтером
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень
ХР – хронотропний резерв
ЦД – цукровий діабет
ЧСС – частота серцевих скорочень
ЯЖ – якість життя
EHRA – The European Heart Rhythm Association symptom classification in atrial fibrillation (класифікація симптомів фібриляції передсердь Європейської асоціації ритму серця, тяжкість симптомів аритмії за шкалою EHRA)
FAC ПШ – фракційна зміна площі правого шлуночка
ROC – receiver operating curve («операційна крива приймача»)
SAF – Canadian Cardiovascular Society Severity in atrial fibrillation (тяжкість при фібриляції передсердь Канадського товариства кардіологів, тяжкість симптомів аритмії за шкалою SAF)
Sm – швидкість систолічної хвилі на сегментах мітрального клапана

Підписано до друку 06.08.2019 р. Формат 60x90/16.
Друк цифровий. Папір офісний. Гарнітура Таймс Нью Роман.
Ум. др. арк. 0,9. Тираж 100. Зам. № 1097

Надруковано ФОП «Черенок К.В.»
Свідоцтво В02 №353856 від 25.09.2006 р.
м. Київ, вул. Пушкінська, 45/2
тел.: (044) 235-81-92, 228-45-05

