

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

РОМАНЮК ПАВЛО БОГДАНОВИЧ

УДК 616.12-008.313+616.127

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

14.01.11 – кардіологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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



П.Б. Романюк

Науковий керівник: Сичов Олег Сергійович, доктор медичних наук, професор

Київ – 2019

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 (ПФФП) неклапанного генезу на основі вивчення переваг та недоліків стратегій контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС), а також впливу вибраної терапії на якість життя (ЯЖ), тяжкість симптомів аритмії (ТСА), толерантність до фізичних навантажень (ТН), структурно-функціональний стан міокарда та внутрішньосерцеву гемодинаміку.

У дослідження послідовно включено 223 пацієнти із ПФФП неклапанної етіології віком від 18 до 65 років (у середньому, $58,5 \pm 5,8$ років; 72 (32,3%) жінки, 151 (67,7%) чоловік). ПФФП неклапанного генезу фіксувалась на фоні: міокардіофіброзу у 15 (6,7%) та ІХС – відповідно у 208 (95,3%). Із них стабільна стенокардія напруги II ФК існувала у 39 (17,5%), III ФК у 24 (10,8%), постінфарктний кардіосклероз у 17 (7,6%), стентування в анамнезі у 3 (1,3%), аортокоронарне шунтування в анамнезі у 5 (2,2%). Гіпертонічна хвороба (ГХ) зустрічалась у 190 (85,2%) людей, із них I стадія у 2 (0,9%), II стадія у 142 (63,7%), а III – у 46 (20,6%). У 65 (21,9%) хворих мав місце I функціональний клас серцевої недостатності за шкалою NYHA, у 111 (49,8%) – II ФК, у 47 (21,1%) – III ФК.

Середня ЧСС за даними електрокардіографії (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%), дигоксин у 81 (36,3%). Висока доза β -адреноблокаторів (ББ), тобто

середньотерапевтична і вища, мала місце у 139 (81,3%) випадках при застосуванні бісопрололу та у 24 (46,2%) при прийому карведилолу. Пацієнтів було розділено на дві групи – серцевою недостатністю із фракцією викиду лівого шлуночка $>45\%$ (СН із ФВ ЛШ $>45\%$) – $n=159$ та фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 45\%$ (СН із ФВ $\leq 45\%$) – $n=64$ за даними ЕхоКГ та підгрупи відповідно до призначеного ББ.

Визначено, що на момент виписки «жорсткого» контролю ЧСС досягнуто у 34,4% при супутній СН із ФВ $\leq 45\%$ та у 63,5% при супутній СН із ФВ ЛШ $>45\%$, а «м'якого» контролю ЧСС – у 65,6% та 36,5% хворих відповідно. Можливість досягнення «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки у хворих із ПФФП неклапанного походження та супутньою СН із ФВ $\leq 45\%$ 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. У пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології та супутньою 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 значущої переваги у порівнянні із терапією карведилолом ($p=0,57$), проте наявний дозозалежний ефект ($p=0,02$).

При формуванні групи для проспективного спостереження встановлено зв'язок із 146 пацієнтами або їх родичами, при чому на момент контакту померло 16 хворих. Виявлено, що 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.

На наступному етапі проведено проспективне спостереження у яке включено 30 пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології. Середній вік хворих складав $56,9 \pm 1,4$ років, жінок було 9 (30%), а чоловіків – 21 (70%). Задokumentований анамнез ФП становив $9,5 \pm 1,0$ років, а власне ПФФП – $7,5 \pm 0,9$ років. ПФФП у хворих існувала на фоні міокардіофіброзу у 4 (13,3%) та ішемічної хвороби серця – відповідно у 26

(86,7%). У 4 (13,3%) пацієнтів фіксувалась стабільна стенокардія напруги, постінфарктний кардіосклероз в анамнезі у 3 (10,0%), стентування в анамнезі у 1 (3,3%). Гіпертонічна хвороба зустрічалась у 27 (90,0%) людей, із них I стадія у 1 (3,3%), II стадія у 1 (3,3%), а III – у 25 (83,3%). У 18 (60,0%) хворих задокументована гіпертонічна хвороба 2 ступеня, а у 9 (90,0%) – 3. У 2 (6,7%) пацієнтів зафіксоване зниження ФВ ЛШ за даними ЕхоКГ. Станом на I візит у 8 (26,7%) хворих мав місце I функціональний клас за шкалою NYHA, у 14 (46,7%) – II ФК, у 4 (26,6%) – III ФК.

На момент I візиту у 9 (30%) пацієнтів досягнуто «жорсткого» контролю ЧСС, у 21 (70,0%) – «м'якого», а на момент II відповідно – у 15 (50%) та 15 (50%). Тривалість спостереження 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 перший та другий візити. $170,6 \pm 17,7$ днів тривав прийом максимальної або максимально переносимої дози ББ, тобто інтервал між другим та заключним візитами. Для контролю ЧСС застосовувались наступні препарати: бісопролол у 27 (96,7%) хворих, дозування: 0 візит – $6,85 \pm 0,45$ мг/д, I і II – $7,5 \pm 0,46$ мг/д; карведилол у 3 (3,3%), дозування: 0 візит – $28,13 \pm 11,8$ мг/д, I і II – $32,3 \pm 12$ мг/д, дигоксин у 6 (20,0%), дозування: 0 візит – $0,29 \pm 0,04$ мг/д, I і II – $0,24 \pm 0,06$ мг/д.

Встановлено, що протягом 6-ти місячного спостереження у пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології застосування ББ має позитивний вплив на ЯЖ за шкалою МАЯЖХСН за рахунок покращення фізичного фактора здоров'я, також відзначається покращення ТН, проте спостерігається наростання діастолічної дисфункції ЛШ, порушення роботи клапанних структур серця та збільшення розмірів його камер через перевантаження їх тиском.

Доведено, що 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.

Показано, що зафіксована під час добового ХМ ЕКГ середньодобова ЧСС > 91 уд/хв є предиктором негативної динаміки ТСА, зниження ТН, погіршення

систолічної функції серця за даними тканниної доплерографії та прогресування розладів внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології протягом 6-ти місячного спостереження.

У даній роботі уперше проведено повноцінне різнобічне вивчення впливу контролю ЧСС на стан здоров'я хворих із ПФФП неклапанного походження. Вивчено особливості досягнення контролю ЧСС у пацієнтів із різною ФВ ЛШ за час госпіталізації у стаціонарі. Визначено предиктори можливості досягнення «жорсткого» контролю у пацієнтів із ПФФП та СН із ФВ $\leq 45\%$ і $>45\%$. Також, на підставі комплексного обстеження, проведено пряме співставлення обох стратегій контролю ЧСС та уточнений їх вплив на ЯЖ, ТСА, ТН, структурно-функціональний стан міокарда та внутрішньосерцевої гемодинаміки. На основі піввічного спостереження виявлено перевагу «жорсткого» контролю ЧСС над «м'яким» щодо впливу на динаміку оцінюваних показників.

Проведення обстеження за використанням у даній роботі протоколом є доцільним у клінічній практиці ведення пацієнтів із ПФФП неклапанного генезу, зокрема для раннього виявлення неефективності вибраної стратегії контролю ЧСС та оптимізації терапії із метою запобігання прогресування симптомів СН.

Показано, що критичне значення ЧСС >91 уд/хв є предиктором негативної динаміки оцінюваних показників, а саме: ТСА за шкалами EHRA і SAF, систолічної дисфункції за даними тканниної доплерографії і ступеня регургітації на мітральному клапані та може слугувати орієнтиром за неможливості досягнення «жорсткого» контролю ЧСС.

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

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 ($p=0.02$).

When forming a prospective follow-up group, we contacted with 146 patients or their relatives from 223 and 16 patients died at the time of contact. For heart rate control, the therapy of BB (bisoprolol and carvedilol) was performed. The endpoint of the study was death from all causes. An assessment of heart rate control on ECG data and echocardiographic parameters were performed at the time of discharge. There was an increase in the size of both atriums, the volume of LV, its moderate hypertrophy, moderate regurgitation on the mitral and tricuspidal valve according to the echocardiography data. At the time of discharge, the dosage for heart rate control was: bisoprolol – $5,6 \pm 2$ mg, carvedilol – $20 \pm 2,3$ mg, digoxin – $0,19 \pm 0,07$ mg. Next we determined the predictors risk increasing of death from all causes. One-factor regression analysis revealed that the risk of death from all causes among patients with PAF significantly increased with a history of COPD in patient anamnesis ($p = 0.01$), as well as increase in the NYHA functional class of HF on the scale for each unit ($p = 0.046$). In multivariate regression analysis, where indicators were selected using stepwise method, the risk of death from all causes in patients with PAF in the presence of COPD in patient anamnesis increased significantly when standardized by other risk factors ($p = 0.01$).

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 2 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. During follow-up period significantly decreased resting heart rate in beats/min and ms by ECG. At the same time, according to Holter ECG data, such a pattern was not found. When assessing LQ and SAS values, the number of points for the Minnesota living with heart failure questionnaire (MLHFQ) was significantly reduced for the physical health factor. When comparing both strategies strict control showed a significant advantage for the duration of the minimum, maximum and average RR intervals in beats/min and consequently, the decrease in heart rate, according to ECG data; decrease, the mean maximum, the mean minimum, the mean in the active period, the mean passive period (1 visit) heart rate in beats/min, circadian index (CI), increase mean daily, the mean maximum, the mean minimum, the mean in the active period, the mean in the passive period (1 visit), heart rate in ms according to the Holter ECG data. After 6 monthes significantly increased submaximal systolic blood pressure, inotropic reserve, reserve double product (DP) and reduced DP index. When comparing both strategies strict control showed a significant advantage for reducing resting heart rate, heart rate at submaximal exercise testing (visits 1 and 2), resting DP, DP index, as well as increased chronotropic reserve (1 visit). 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. Half-year observation showed significant changes, i.e. increase of LV end-diastolic dimension and its index in the general group and in women; of LV end-diastolic volume in women; the increase of LV mass index in the general group and in women; basal and transverse diameters of the RV and its area in diastole; pressure in the LA; early diastolic mitral inflow velocity and its relation to early diastolic mitral annular velocity; diameters of the PA and aorta root, mitral regurgitation. Patients with lenient heart rate control after 6 months had significant increase of the the interventricular septum thickness, basal RV diameter and PA diameter was observed; fractional change of the RV area decreased. At achievement of strict heart rate control fractional change of the RV area significantly increased compared to lenient one. 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 (DP index), 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.

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

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 IX 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).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	15
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	27
1.1 Фібриляція передсердь, як важлива сучасна проблема охорони здоров'я, епідеміологія, поширеність та асоціація із серцевою недостатністю.....	27
1.2 Постійна форма фібриляції передсердь, її співіснування із серцевою недостатністю. Контроль частоти серцевих скорочень, його стратегії та можливості досягнення.....	33
1.3 β -адrenoблокатори у лікуванні постійної форми фібриляції передсердь та їх вплив на частоту серцевих скорочень.....	39
1.4 β -адренорецептори та їх чутливість до β -адrenoблокаторів при лікуванні постійної форми фібриляції передсердь.....	42
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	46
2.1 Клінічна характеристика обстежених пацієнтів.....	45
2.2 Методи дослідження.....	50
РОЗДІЛ 3. КОНТРОЛЬ ЧАСТОТИ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОЇ ЕТІОЛОГІЇ ТА СУПУТНЬОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ.....	59
3.1 Постійна форма фібриляції передсердь та супутня серцева недостатність: клінічні характеристики пацієнтів, показники структурно-функціонального стану міокарда	61
3.2 Предиктори можливості досягнення «жорсткого» контролю ЧСС у хворих із ПФФП та супутньою серцевою недостатністю	73
РОЗДІЛ 4. РИЗИК СМЕРТІ ВІД УСІХ ПРИЧИН У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОЇ ГЕНЕЗУ.....	85
4.1 Постійна форма фібриляції передсердь та ризик смерті від усіх причин: клінічні характеристики пацієнтів, показники структурно-функціонального стану міокарда.....	85
4.2 Предиктори зростання ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології.....	91
РОЗДІЛ 5. ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА ТЯЖКІСТЬ СИМПТОМІВ АРИТМІЇ У ХВОРИХ ІЗ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОЇ ЕТІОЛОГІЇ....	97
5.1 Оцінка показників ЕКГ, добового ХМ ЕКГ, якості життя та тяжкості симптомів аритмії у пацієнтів із постійною формою фібриляції	

передсердь неклапанного генезу.....	97
5.2 Виявлення критичного значення ЧСС, як предиктора негативної динаміки якості життя та тяжкості симптомів аритмії у хворих із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології.....	102
5.3 Порівняння впливу обох стратегій контролю ЧСС на дані ЕКГ, ХМ ЕКГ, якість життя та тяжкості симптомів аритмії у пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанного генезу.....	104
РОЗДІЛ 6. ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ГЕНЕЗУ.....	113
6.1 Вплив контролю ЧСС на толерантність до фізичних навантажень у хворих із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології.....	113
6.2 Виявлення критичного значення ЧСС, як предиктора негативної динаміки толерантності до фізичних навантажень у пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанного генезу.....	118
6.3 Порівняння впливу обох стратегій контролю ЧСС на толерантність до фізичних навантажень у хворих із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології.....	119
РОЗДІЛ 7. СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА ТА ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВА ГЕМОДИНАМІКА У ХВОРИХ ІЗ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОЇ ЕТІОЛОГІЇ.....	128
7.1 Вплив контролю ЧСС на структурно-функціональний стан міокарда та внутрішньосерцеву гемодинаміку у пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанного генезу.....	128
7.2 Виявлення критичного значення ЧСС, як предиктора негативної динаміки структурно-функціонального стану міокарда та внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології.....	135
7.3 Порівняння впливу обох стратегій контролю ЧСС на структурно-функціональний стан міокарда та внутрішньосерцеву гемодинаміку у хворих із постійною формою фібриляції передсердь неклапанного генезу.....	138
РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	149
ВИСНОВКИ.....	156
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	158
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	159
ДОДАТКИ.....	205

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

6MWD – відстань у тесті 6-ти хвилинної ходьби

6XTX – тест 6-ти хвилинної ходьби

E – швидкість раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка

EHRA – The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation

Em – швидкість ранньої діастолічної хвилі на сегментах кільця мітрального клапана

FAC ПШ – фракційна зміна площі правого шлуночка

p ЛП – тиск у лівому передсерді

p ПП – тиск у правому передсерді

ROC – receiver operating curve («операційна крива приймача»)

SAF – Canadian Cardiovascular Society Severity in AF

Sm – швидкість систолічної хвилі на сегментах мітрального клапана

Stc – швидкість систолічної хвилі на латеральному сегменті кільця тристулкового клапана

АГ – артеріальна гіпертензія

АК – антагоністи кальцію

АМР – антагоніст мінералкортикоїдних рецепторів

АТ – артеріальний тиск

БАР – β -адренорецептор

ББ – блокатори β -АР

БРА – блокатори рецепторів ангіотензину

ВТС ЛШ – відносна товщина стінки ЛШ

ВШ – відношення шансів

ГЛШ – гіпертрофія ЛШ

ГМПК – гостре порушення мозкового кровообігу

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДД – діастолічна дисфункція лівого шлуночка

ДІ – довірчий інтервал

дос max VO₂ – досягнуте максимальне споживання кисню

ЕКГ – електрокардіографія

ЕхоКГ – ехокардіографія

ЄТК – Європейське товариство кардіологів

ЗС – задня стінка лівого шлуночка

ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту

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

КДТН – кінцево-діастолічний тиск наповнення 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

ЛГ – легенева гіпертезія

ЛП – ліве передсердя

ЛП інд – індекс лівого передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

М – середнє арифметичне

МАЯЖХСН – Міннесотська анкета якості життя хворих із серцевою недостатністю

МЕТ – метаболічний еквівалент
МК – мітральний клапан
ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка
МШП – міжшлуночкова перетинка
НП – навантажувальна проба
ОНП – одонуклеотидний поліморфізм
оч max VO_2 – очікуване максимальне споживання кисню
ПД – подвійний добуток
ПП – праве передсердя
ПП інд – індекс правого передсердя
ППТ – площа поверхні тіла
ПФФП – постійна форма фібриляції передсердь
ПШ – правий шлуночок
ПШ ст – стінка правого шлуночка
резерв ПД – резерв подвійного добутку
САТ – систолічний артеріальний тиск
СВ – серцевий викид
СІ – серцевий індекс
СН – серцева недостатність
СНзберФВ – СН зі збереженою ФВ ЛШ
СНзнижФВ – СН зі зниженою ФВ ЛШ
ССЗ – серцево-судинні захворювання
СТЛА – систолічний тиск в легеневій артерії
СФ – систолічна функція серця
ТІА – транзиторна ішемічна атака
ТІК – тахііндукована кардіоміопатія
ТК – трикуспідальний (тристулковий) клапан
ТН – толерантність до фізичних навантажень
ТСА – тяжкість симптомів аритмії
ТТ – тредміл-тест

УО – ударний об'єм лівого шлуночка

ФВ – фракція викиду лівого шлуночка

ФК – функціональний клас

ФН – фізичне навантаження

ФП – фібриляція передсердь

ХМ – моніторинг ЕКГ за Холтером

ХН – хронотропна некомпетентність

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ХОК – хвилинний об'єм серця

ХР – хронотропний резерв

ЦД – цукровий діабет

ЦІ – циркадний індекс

ЧСС – частота серцевих скорочень

ЧТ – чутливість

ЧСШ – частота скорочень шлуночків

ШЕ – шлуночкова екстрасистолія

ЯЖ – якість життя

ВСТУП

Актуальність теми. Фібриляція передсердь (ФП) – одне із найбільш частих захворювань серця із поширеністю у популяції до 1-4% [1-4]. Протягом останніх 20-ти років ФП стала однією із найважливіших проблем у галузі охорони здоров'я [4]. Частота її виникнення зростає із року в рік і становить від 0,21 до 0,41 на тис. чол. [1-4]. На даний час у Європі зафіксовано більше ніж 6 млн. пацієнтів із ФП [3]. Передбачається, що до 2060 року їх кількість становитиме майже 18 млн [5]. Поширеність ФП збільшується завдяки зростанню тривалості життя та виживаності пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [9, 10]. Також поширеність зростає разом із можливістю краще лікувати хронічні серцеві та некардіальні захворювання, а також із покращенням діагностики самої ФП [3].

ФП негативно впливає на якість життя (ЯЖ) та фізичну працездатність у порівнянні із загальною популяцією [11-13]. Вона часто асоціюється із симптомами, які знижують працездатність і є стійкими до медикаментозної терапії. Так, незважаючи на адекватне лікування, серцебиття спостерігається у 42-55% пацієнтів, астения у 15-49%, задишка у 24%-49%, біль у грудях у 10-20%. Безсимптомна аритмія спостерігається лише у 12-25% [14-19]. У переважній кількості пацієнтів із ФП спостерігається II-IV клас тяжкості аритмії за шкалою EHRA. [20-22].

ФП є найпоширенішою аритмією серця і пов'язана із підвищенням захворюваності та смертності, включаючи інсульт, прогресування серцевої недостатності (СН), раптову смерть [22-24]. Незважаючи на зусилля, спрямовані на підтримання синусового ритму, ФП є аритмією, що прогресує і у приблизно 50% пацієнтів розвивається ПФФП [229-233]. За даними дослідження RealiseAF поширеність ПФФП становить 46,4%, а EuroHeart Survey on AF, реєстру German AFNET та іспанського і французького перехресних досліджень – відповідно 29,0%, 32,7%, 45,3% та 51,8% відповідно [234-239]. За результатами EuroHeart Failure Survey ПФФП фіксувалась у 24% пацієнтів, у 25% хворих із СНзбережФВ та 23% – із СНзнижФВ [240]. ПФФП є важливим фактором підвищення ризику смерті від

усіх причин [241]. Вживаність серед пацієнтів із ФП найгірша при постійній формі [242].

При лікуванні хворих із ПФФП адекватний контроль ЧСС, достатній для поліпшення симптомів ФП та запобігання розвитку дисфункції ЛШ та СН, має першочергове значення. За даними різних досліджень ЧСС у 49,8% хворих із ПФФП >80 уд/хв [244, 245]. Незважаючи на загальне визнання важливості контролю, цільові показники ЧСС залишаються суперечливими. Досі немає консенсусу щодо оптимальної ЧСС при тривалому контролі [260-262]. Частота скорочень шлуночків при ПФФП незалежно пов'язана із зростанням загальної смертності навіть у пацієнтів без СН [263]. Цільові показники ЧСС, як у спокої так і при фізичних навантаженнях, у хворих на ПФФП залишаються невстановленими величинами та повинні бути адаптованими до симптомів пацієнта [266, 267, 285]. Основними методами спостереження за пацієнтами із ПФФП та контролем ЧСС є оцінка ЯЖ та ТН, а не насамперед зниження ЧСС [286]. Загалом контроль ЧСС спрямований на зменшення симптомів та покращення фізичної працездатності [287].

Основною проблемою високої частоти скорочень шлуночків при ПФФП є розвиток тахііндукованої кардіоміопатії (ТІК), яка призводить до прогресування СН [288-294]. Одним із основних предикторів контролю ЧСС при ПФФП є відсутність прогресуючих симптомів СН. Доведено, що висока ЧСС при ФП несприятливо впливає на роботу шлуночків та загальний стан гемодинаміки [307-313]. І навпаки адекватний контроль ЧСС покращує функцію ЛШ [314, 315]. Оскільки забезпечення контролю ЧСС пов'язане із меншою вираженістю симптомів аритмії і СН, його адекватність – важлива мішень для поліпшення ефективності лікування при ПФФП [316]. Таким чином для хворих із ФП контроль ЧСС важливий для полегшення симптомів та запобігання розвитку СН та зниження скоротливої функції ЛШ [317].

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 [318]. 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 поширеності та інтенсивності симптомів СН [319]. Відомо, що уповільнення реакції шлуночків, як у спокої, так і протягом фізичних навантажень, під впливом ліків, що продовжують рефрактерний період АВ-вузла призведе до поліпшення симптомів і, найімовірніше, зменшить ризик виникнення серцево-судинних подій у майбутньому [321]. ББ є одними із найбільш часто використовуваних препаратів у пацієнтів із ФП [322]. У пацієнтів із ПФФП для контролю ЧСС ББ застосовують у 60-70% випадків [323-325]. ББ вважаються найбільш сильнодіючими препаратами для контролю ЧСС щодо зниження частоти скорочення шлуночків і у спокої і під час фізичних навантажень. ББ – препарати першої лінії для контролю ЧСС при ПФФП виходячи із переконання, що основна причина симптомів аритмії пов'язана саме із ЧСШ [322].

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 ефективного контролю ЧСС. Найбільш доцільно розпочинати лікування із доволі низької дози, щоб мінімізувати несприятливі ефекти, і поступово підвищувати дозу до максимально переносимої пацієнтом, для зниження симптоматики, поліпшення ЯЖ та досягнення контролю ЧСС <100 уд/хв [322]. Для підвищення комплаєнсу краще застосовувати препарати, що приймають один раз на день. ББ, що застосовуються консервативно та обережно, залишаються одним із наріжних каменів терапії хворих із ФП. ББ особливо показані при лікуванні хворих із ФП та СН, вибір конкретного ББ у цьому випадку повинен ґрунтуватися на переносимості, впливі на симптоми і самопочуття та величину ФВ ЛШ [322]. Оскільки всі ББ, що застосовуються для лікування ФП, вважаються такими, що відносяться до одного класу, існує мало доказів ефективності, як-то величини зниження ЧСС і АТ та побічних реакцій окремо взятих ББ [357-361].

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

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 ≤ 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 (Р МК) 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, Тернопільської університетської 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 дисертаційної 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.

РОЗДІЛ 1

ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ ТА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ: ЗАСТОСУВАННЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЧАСТОТИ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Фібриляція передсердь, як важлива сучасна проблема охорони здоров'я, епідеміологія, поширеність та асоціація із серцевою недостатністю

Фібриляція передсердь (ФП) – одне із найбільш частих захворювань серця із поширеністю у популяції до 1-2% [1-4]. Протягом останніх 20-ти років ФП стала однією із найважливіших проблем у галузі охорони здоров'я [3, 5]. Частота її виникнення зростає із року в рік і становить від 0,21 до 0,41 на тис. чол. [1, 3]. Очікується, що захворюваність та поширеність ФП подвоюються у найближчі 20-50 років [6, 7, 8]. На даний час у Європі зафіксовано більше ніж 6 млн. пацієнтів із ФП [6]. Передбачається, що до 2060 року їх кількість становитиме майже 18 млн [8]. Поширеність ФП збільшується завдяки зростанню тривалості життя та виживаності пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [9, 10]. Також поширеність зростає разом із можливістю краще лікувати хронічні серцеві та некардіальні захворювання, а також із покращенням діагностики самої ФП [3].

ФП негативно впливає на якість життя та фізичну працездатність у порівнянні із загальною популяцією [11-13]. Вона часто асоціюється із симптомами, які знижують працездатність і є стійкими до медикаментозної терапії. Так, незважаючи на адекватне її лікування, серцебиття спостерігається у 42-55% пацієнтів, астенія у 15-49%, задишка у 24%-49%, біль у грудях у 10-20%. Безсимптомна аритмія спостерігається лише у 12-25% [14-19]. У переважної кількості пацієнтів із ФП спостерігається II-IV клас тяжкості аритмії за шкалою EHRA. [6, 21].

ФП є найпоширенішою аритмією серця і пов'язана із підвищенням захворюваності та смертності, включаючи інсульт, прогресування серцевої недостатності (СН), раптову смерть [6, 20, 22, 23]. Метааналіз 16 досліджень

показав асоціацію ФП із зростанням смертності на 33% [24]. ФП є незалежним предиктором смерті від усіх причин із двократним підвищенням смертності [25-28]. Встановлено, що у Фремінгемському дослідженні ФП асоціюється із двократним зростанням кардіоваскулярної смертності, а її виникнення пов'язане із зростанням ризику смерті від усіх причин серед чоловіків на 60% та серед жінок майже у три рази [29-31].

ФП є однією із найбільш розповсюджених стійких аритмій, що зустрічається у клінічній практиці і може бути пов'язана із симптомними гемодинамічними порушеннями та тромбоемболічними ускладненнями. Вона пов'язана із зростанням ризику виникнення інсульту у 4-5 разів. [10, 22, 25, 30]. Загалом пацієнти із ФП мають підвищений ризик захворюваності та смертності від інсульту та тромбоемболічних подій [19, 31]. За умови розвитку ФП зростає не тільки ризик смерті від усіх причин та інсульту, а і виникнення СН [32-36]. При поєднанні ФП неклапанної етіології та СН ризик виникнення інсульту зростає ще на 40% [37].

У третини хворих із ФП не менше трьох супутніх захворювань, у тому числі СН фіксується у 22-42% [3]. Однією із основних причин кардіоваскулярної смерті у хворих із ФП є прогресуюча СН, яка зустрічається у 2-3% населення розвинутих країн світу і є однією із найпоширеніших причин госпіталізації [20, 36-40]. При СН 5-ти річна смертність становить приблизно 50%, що гірше ніж у багатьох видів раку [41].

ФП та СН одні із найпоширеніших серцево-судинних захворювань (ССЗ) [42, 43]. Вони визнані епідеміями серед ССЗ ХХІ століття і часто співіснують (у більше ніж 1% від загальної популяції.) [28, 45-48]. У Фремінгемському дослідженні між 1948-1995 рр. у 26% спостережуваних виникли обидві патології [29]. ФП та СН із ризиком виникнення у кожного четвертого та кожного п'ятого відповідно представляють собою значну проблему для охорони здоров'я із точки зору захворюваності, смертності та витрат із передбаченим зростанням у майбутньому [49, 50]. Це дві постійно зростаючі глобальні проблеми зі здоров'ям, що часто співіснують і можуть провокувати виникнення один одного. За даними реєстрів

40% пацієнтів, госпіталізованих із приводу СН, вже мають у анамнезі ФП, у 50% вона фіксується під час госпіталізації, а у майже 20% вона вперше виникає протягом самої госпіталізації [51]. Також у 40% пацієнтів із ФП, що потрапляють до лікарень швидкої допомоги фіксується СН [52]. Поширеність цих захворювань постійно зростає внаслідок старіння популяції та удосконалення діагностики та лікування ССЗ [53]. Ця подвійна епідемія має серйозні наслідки для громадського здоров'я та витрат через прогресування тяжкості симптомів та часті повторні госпіталізації [54, 55]. Епідеміологічна схожість між ФП та СН, а також їх часте співіснування, пояснюються наявністю спільних основних факторів ризику, як-то: вік, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння, хронічне захворювання нирок та ішемічна хвороба серця, а також аналогічні патофізіологічні механізми розвитку [56-57]. Крім того ці захворювання у деяких пацієнтів можуть мати спільну причину (наприклад, генетичну або набуту схильність до кардіальної дисфункції) [57, 58]. Крім того, СН є одночасно і причиною і наслідком ФП [57, 59-64]. За результатами популяційних досліджень відомо, що частота виникнення ФП становить 59%-76% у порівнянні із вперше зафіксованою СН [29, 63, 65]. Пацієнти, у яких ФП розвивається швидше ніж СН, мають відносно доброякісний прогноз у порівнянні із тими, у яких СН розвивається швидше [45].

Показник поширеності ФП серед пацієнтів із СН коливається між 13% та 37% [29, 65-71]. Згідно даних масштабних епідеміологічних досліджень СН може формуватися і при нормальній ФВ ЛШ. Питома вага пацієнтів, що страждають СНзберФВ сягає половини від загальної чисельності хворих із СН [72-74]. Поширеність ФП висока у пацієнтів із СНзберФВ і за різними даними становить від 25% до 41% [34, 73-80]. ФП може виникати у пацієнтів, схильних до розвитку СНзберФВ, внаслідок подібних факторів ризику, таких як старіння та гіпертонія, і може призвести до виникнення СН у осіб із помірними порушеннями серцево-судинної функції як результат впливу ЧСС та атріовентрикулярної дисинхронії. СНзберФВ може спричинити схильність до виникнення ФП у результаті хронічного підвищення тиску у ЛП та ремоделюванню передсердь. Таким чином ФП може являти собою наслідок прогресування СНзберФВ, як це буває при

СНзнизФВ, при якій ФП спостерігається у хворих із більш серйозними функціональними порушеннями та систолічною дисфункцією [32, 55, 75, 81]. У 50-60 % випадків клінічні прояви СН зумовлені зниженням систолічної функції лівого шлуночка, яке виявляється в істотному ($\leq 40\%$) зменшенні його ФВ [82]. Приблизно у 15-30% пацієнтів із СНзнизФВ спостерігається ФП і ця пропорція зростає відповідно до важкості СН [62, 83-85]. Розповсюдженість ФП серед пацієнтів із СНзберФВ становить 40%, а серед СНзнизФВ – 35% відповідно [71]. ФП часто виникає у хворих із високим функціональним класом СН на фоні ішемічної хвороби серця (ІХС) [86, 87]. ФП може спричинити появу або прогресування уже наявної СН, а поширеність ФП у хворих із СН висока, починаючи від 5% у хворих із СН I ФК, ~15% у пацієнтів із II або III і до ~50% із ФК IV по NYHA [23, 54, 55, 82, 88-96]. Виникнення ФП пов'язане із зростанням функціонального класу за шкалою NYHA, зниженням толерантності до фізичних навантажень, зменшенням серцевого індексу та збільшенням мітральної та трикуспідальної недостатності у хворих із СН легкої та середньої тяжкості [82].

ФП – це процес, пов'язаний з електричною, нейрогормональною і структурною перебудовою серця в довготривалій перспективі. Це ремоделювання викликає збільшення розмірів передсердь та шлуночків, погіршення систолічної функції, а також виникнення діастолічної дисфункції (ДД) шлуночків. Хоча остання відома як причина, а не наслідок ФП, на цей момент існує багато доказів взаємного впливу між ФП, СН та ДД у вигляді причинно-наслідкового зв'язку [93]. Зростання об'єму передсердь та тиску у них, активація системи ренін-ангіотензин-альдостерон, а також активація симпатичної нервової системи, що виникає при СН, все може призвести до розтягнення та інтерстиціального фіброзу передсердь [94-98]. Оскільки, у пацієнтів із СНзберФВ спостерігається ДД ЛШ, тому нормальна функція передсердя є особливо важливою для підтримки серцевого викиду. Виникнення ФП призводить до зменшення часу діастолічного наповнення ЛШ, а внесок передсердь має значний вплив на наповнення шлуночків [99]. Крім того, наповнення ЛШ при ФП може порушуватись через втрату скорочення передсердь. Це може бути особливо важливим у пацієнтів із СНзберФВ, оскільки головними

проблемами у даних хворих є порушення релаксації та підвищений тиск наповнення ЛШ [72, 74, 79, 100-104]. Структурне ремоделювання серця під час ФП може сприяти виникненню важливих клінічних наслідків, таких як інсульт та застійна СН [73]. ФП може провокувати виникнення або прогресування СН за рахунок кількох механізмів: через підвищення ЧСС, нерегулярність скорочень шлуночків, втрату передсердно-шлуночкової синхронії та передсердного викиду, зниження діастолічного наповнення шлуночків, провокування виникнення ТІК та широкій мінливості тривалості серцевого циклу і продуктивності роботи шлуночків, зростання мітральної та трикуспідальної регургітації [72, 103-105]. На неї також впливають підвищення частоти скорочення шлуночків (ЧСШ), особливо коли вона не контролюється, та нерегулярність шлуночкового ритму, незалежно від ЧСШ [106, 107]. Стійке підвищення ЧСС >100 уд/хв. може бути шкідливим для серцево-судинної системи і провокувати виникнення тахііндукованої кардіоміопатії, що у свою чергу приводить до дилатації камер серця, пов'язаної із підвищеним тиском наповнення шлуночків, що, зрештою, приводить до виникнення СН із нейрогормональною активацією [108-110]. ТІК – дисфункція серця викликана тахіаритміями, включаючи ФП [32, 95, 111]. Істина поширеність ТІК невідома і, ймовірно, недооцінена [112]. Втрата атривентрикулярної синхронії (втрата передсердного викиду), пришвидшення ЧСШ, нерегулярне скорочення шлуночків (варіабельність R-R) та розвиток ТІК при ФП можуть негативно впливати на роботу шлуночків та загальний стан гемодинаміки [27, 113]. У пацієнтів із ТІК відсутні симптоми притаманні ФП, але наявна клінічна картина СНзнизФВ через неконтрольовану ЧСС протягом тижнів або місяців [114]. ТІК також виникає при поєднанні з основними захворюваннями серця, при яких стійка тахікардія агравує зниження систолічної функції. І навпаки – зниження ЧСС може відновити порушену функцію ЛШ [115]. При ефективному лікуванні ФП цей стан частково або повністю зворотній, залежно від наявності або відсутності інших структурних захворювань серця [116].

Обидва захворювання (ФП і СН) пов'язані із значною захворюваністю та смертністю і мають поганий прогноз [75-77, 117]. У контексті тих, у кого

діагностовано синдром СН, наявність ФП призводить до зростання госпіталізації та смертності незалежно від того, яка із патологій виникла першою [118, 119]. Метааналіз прогностичного значення ФП при СН показав, що наявність ФП пов'язана із зростанням ризику смерті від усіх причин у рандомізованих та обсерваційних дослідженнях [120]. Результати метааналізу, що включав понад 150 тис. хворих на СН, свідчать про несприятливий прогноз, пов'язаний із наявністю ФП [121]. Аналіз результатів дослідження RE-LY показав, що СН є незалежним прогностичним фактором смерті від усіх причин при наявності ФП та найсильнішим предиктором серцево-судинної смертності [32]. Пацієнти із ФП та СН мають значну захворюваність та смертність незалежно від ФВ ЛШ [22, 81, 120-124]. У дослідженні TRACE встановлено, що довгострокова смертність підвищена у всіх підгрупах хворих із ФП та СН, за винятком тих, у кого ФВ ЛШ $<25\%$ [125]. У рамках багатонаціональної когорти із >23 тис. чол. продемонстровано, що вперше зафіксована та існуюча раніше ФП часто зустрічаються у хворих із СН та пов'язані із виникненням серйозних несприятливих серцево-судинних подій. Щойно діагностована ФП, що виникла як ускладнення СН, пов'язана із найвищим ризиком несприятливих ускладнень, проте, ризик виникнення ішемічного інсульту, госпіталізація із приводу СН, госпіталізація та смерть від усіх причин пов'язані із ФП практично не відрізняються у пацієнтів із СНзберФВ та СНзнижФВ [97]. Ризик смерті від усіх причин у хворих із ФП схожий при СНзберФВ та СНзнижФВ [126]. Деякі автори у своїх роботах показують аналогічну смертність, а також більш важкий профіль факторів ризику при СНзберФВ у порівнянні із СНзнижФВ [73, 123]. Як показали численні дослідження при СНзберФВ спостерігається значна річна смертність, яка коливається у межах 10-30% [127]. У пацієнтів із СНзберФВ наявність супутньої ФП пов'язана із зростанням ризику смерті від усіх причин [73, 97, 127-129]. ФП пов'язана із вищим ризиком виникнення серцево-судинних подій у хворих із СНзберФВ ніж із СНзнижФВ [31, 69, 73, 120, 130-132]. Проте, механізми, що лежать в основі відмінностей у прогнозах між СНзберФВ та СНзнижФВ залишаються невідомими. У основі СНзберФВ та СНзнижФВ лежать різні патофізіологічні процеси, отже, гемодинамічні ефекти ФП у обох випадках теж

різні [87, 72, 99-101, 133, 134]. Наявність ФП пов'язана із зростанням ризику серцево-судинної смерті або госпіталізації через прогресування СН у хворих із СНзберФВ [133]. За результатами кількох досліджень виявлено зростання захворюваності та смертності у майже половини хворих на ФП та СН залежно від важкості останньої [26, 31, 69, 72, 87, 135]. Зниження ФВ ЛШ є незалежним предиктором смерті від усіх причин у хворих із ФП [132]. У хворих із СНзнижФВ ФП є супутнім захворюванням, що несприятливо впливає на показники захворюваності та смертності [130]. Наявність ФП при СНзнижФВ пов'язана із зростанням ризику смерті від усіх причин та виникненням серцево-судинних подій [133]. За результатами ретроспективного аналізу дослідження SOLVD, у якому брало участь 6500 пацієнтів із СН та ФВ ЛШ <35%, наявність ФП була незалежним предиктором смерті від усіх причин. Ці дані свідчать про те, що ФП пов'язана із прогресуванням зниження ФВ ЛШ [31]. Існує кілька потенційних факторів, що пояснюють спостережуване зростання смертності пов'язаної із ФП при СН. По-перше, ФП може сприяти розвитку або прогресуванню СН. Зростання ЧСС спокою та при фізичних навантаженнях провокує зменшення часу діастолічного наповнення, що призводить до зменшення серцевого викиду. На це явище також впливають нерегулярність скорочення шлуночків та втрата скоротливої функції передсердь. Поява ФП пов'язана із значним підвищенням функціонального класу за шкалою NYHA, споживання кисню на висоті фізичних навантажень та серцевого індексу, а також зростання мітральної та трикуспідальної недостатності [91]. По-друге, ФП може сприяти зростанню ризику розвитку шлуночкових тахіаритмій [134]. По-третє, ФП збільшує частоту виникнення смертельних тромбоемболічних подій [97]. Виявлено, що помірне та виражене зниження систолічної функції ЛШ за даними ЕхоКГ є фактором ризику виникнення інсульту у хворих із ФП [135]. Ризик виникнення інсульту при СНзберФВ зіставимий із ризиком при СНзнижФВ [136-138].

1.2. Постійна форма фібриляції передсердь, її співіснування із серцевою недостатністю. Контроль частоти серцевих скорочень, його стратегії та можливості досягнення

Незважаючи на зусилля, спрямовані на підтримання синусового ритму, ФП є аритмією, що прогресує і у багатьох хворих зрештою розвивається ПФФП. Вона виникає у приблизно 50% пацієнтів із ФП [5, 139]. За даними дослідження RealiseAF поширеність ПФФП становить 46,4%, а EuroHeart Survey on AF, реєстру German AFNET та іспанського і французького перехресних досліджень – відповідно 29,0%, 32,7%, 45,3% та 51,8% відповідно [68, 140-143]. За результатами EuroHeart Failure Survey ПФФП фіксувалась у 24% пацієнтів, у 25% хворих із СНзбережФВ та 23% – із СНзнижФВ [82]. ПФФП є важливим фактором підвищення ризику смерті від усіх причин [144]. Виживаність серед пацієнтів із ФП найгірша при постійній формі [145]. У пацієнтів із ПФФП без ІХС ЧСШ ≤ 76 уд/хв пов'язана із найкращою виживаністю [146]. Втім, у 49,8% хворих із ПФФП реєструється ЧСС >80 уд/хв [139]. Зростання серцево-судинного ризику внаслідок підвищення ЧСС вперше описане у дослідженні Framingham. У подальшому довгостроковому спостереженні серед загальної популяції відзначалось зростання смертності від серцево-судинних захворювань на 14% при збільшенні ЧСС на 10 уд/хв і це підвищення не залежало від віку, фізичної працездатності, систолічного артеріального тиску, індексу маси тіла та фізичної активності в повсякденному житті [108, 147, 148]. При порушенні скоротливої функції серця, коли воно не в змозі збільшити серцевий викид (СВ), головним механізмом, який забезпечує хвилинний об'єм крові (ХОК), стає підвищення ЧСС, що за наявності у пацієнта застійної СН спостерігають навіть у стані спокою. Результати дослідження BEAUTIFUL показують, що у пацієнтів із СН та синусовим ритмом при ЧСС >70 уд/хв. ризик серцево-судинної смерті зростає на 34%, а госпіталізація на 53% у порівнянні із ЧСС <70 уд/хв. Причому зростання ЧСС на кожні 5 уд/хв підвищує ризик кардіоваскулярної смерті на 8%, а госпіталізацію на 16% [149]. У пацієнтів із СН ЧСС >80 уд/хв у спокої може привести до дисфункції міокарду, яка ще більше погіршує перебіг СН [108]. У дослідженні SHIFT (хворі із синусовим ритмом СН та ФВ ЛШ $<35\%$) у підгрупа із високим показником ЧСС (>87 уд/хв) показала співвідношення ризику 1,86 для смерті від усіх причин, 3,56 смерті від СН та 2,99 для госпіталізації із приводу СН у порівнянні із підгрупою з нижчою ЧСС

(70-72 уд/хв) [150]. Важливість ЧСС у спокої, як фактору ризику для виживання у загальній популяції підтверджена багатьма дослідженнями, наприклад визначено, що у чоловіків працездатного віку ЧСС >83 уд/хв. є фактором ризику раптової та нераптової смерті від інфаркту міокарда та смерті від усіх причин [151]. Аналогічні дані отримані в іншому когортному дослідженні CASS, за результатами якого ЧСС у спокої >83 уд/хв є фактором ризику смерті від усіх причин і серцево-судинної смерті навіть після мультиваріантного аналізу із іншими факторами кардіоваскулярного ризику [152]. У пацієнтів із ФП та СНзнизФВ ЧСС >100 уд/хв у спокої пов'язана із зростанням смертності [153]. За результатами дослідження INVEST виявлено суттєву пряму кореляцію між ЧСС у спокої та смертю від усіх причин, нефатальним інфарктом міокарду та нефатальним інсультом. Рівень смертності у пацієнтів із ЧСС >100 уд/хв був удвічі вищим ніж при ЧСС <100 уд/хв [154]. У загальній популяції та у пацієнтів із ІХС або СН підвищення ЧСС співвідноситься із загальною та серцево-судинною смертністю. Незважаючи на те, що чіткі основні механізми цих аномалій ще не з'ясовані, численні клінічні та експериментальні дані свідчать, що ЧСС пов'язана із атеросклерозом судин, розвитком атеросклеротичних бляшок та внутрішньосудинним запаленням, а також порушенням регуляції внутрішньоклітинного гомеостазу кальцію, передачею сигналів у кардіоміоцитах через β -адренорецептори і смертю клітин міокарда [108]. Зростання ЧСС може сприяти прогресуванню атеросклерозу при ІХС. У кількох дослідженнях ЧСС є значним детермінантом жорсткості стінок артерій у хворих на гіпертензію [155]. Підвищення ЧСС пов'язане із розривом бляшок у вінцевих артеріях та субклінічним запаленням [156, 157]. Навіть без серйозного звуження вінцевих судин зростання ЧСС зумовлює не тільки збільшення потреби міокарду у кисні, але також зниження вінцевого кровотоку. Цей дисбаланс може сприяти ішемії міокарда, виникненню аритмій та дисфункції шлуночків у пацієнтів із ІХС та СН [158].

При лікуванні хворих із ПФФП адекватний контроль ЧСС має першочергове значення. Незважаючи на загальне визнання важливості контролю цільові показники ЧСС залишаються суперечливими. Досі немає консенсусу щодо

оптимальної ЧСС при тривалому контролі [17, 28, 159-162]. ЧСШ при ПФФП незалежно пов'язана із зростанням загальної смертності навіть у пацієнтів без СН [163]. Серед пацієнтів із ПФФП спостерігається J-подібний зв'язок між ЧСС та смертністю [164]. Ретроспективний аналіз результатів досліджень RACE і AFFIRM виявив користь контролю ЧСС, так як хворі із ЧСС >100 уд/хв. швидше досягали комбінованої кінцевої точки – смерті, госпіталізації із приводу ССЗ чи інфаркту міокарда у порівнянні із пацієнтами із ЧСС <100 уд/хв. у спокої [165]. Цільові показники ЧСС, як у спокої так і при фізичних навантаженнях, у хворих на ПФФП залишаються невстановленими величинами [166, 167]. Європейське товариство кардіологів не висловило єдиної думки щодо даної проблеми у останніх рекомендаціях 2016 р., як і у попередніх за 2010 р., причому слід звернути увагу на те, що обидва згадувані перегляди базуються на результатах лише одного дослідження – RACE II. Так, згідно настанови по лікуванню ФП терапію пацієнтів із ПФФП варто розпочинати зі стратегії «м'якого» контролю, що передбачає ЧСС спокою в межах < 110 уд/хв як при збереженій, так і при зниженій ФВ ЛШ, якщо симптоми аритмії не вимагають більш «жорсткого» контролю (ЧСС спокою < 80 уд/хв, а при помірних фізичних навантаженнях ЧСС <110 уд/хв) [166]. Проте експерти з лікування СН вважають більш прийнятним досягнення цільових показників ЧСС у межах 70-100 уд/хв [167]. Варто сказати, що до публікації результатів дослідження RACE II рекомендації, щодо контролю ЧСС базувались на емпіричних даних і не мали доказової бази [168]. Американські рекомендації пропонують «м'який» контроль ЧСС, як початкову стратегію лікування у безсимптомних пацієнтів із ПФФП допоки систолічна функція ЛШ залишається збереженою. Стратегію «жорсткого» контролю ЧСС рекомендується застосовувати хворих із вираженою симптоматикою або при зниженні систолічної функції ЛШ [169]. Згідно рекомендацій Канадського кардіологічного товариства оптимальний контроль ЧСС у пацієнтів із ПФФП становить <100 уд/хв [170]. Першочерговим завданням при стратегії контролю ЧСС у хворих із ПФФП повинно бути досягнення ЧСС <100 уд/хв. у спокої та прийнятне зниження симптомів, що спричинені підвищеною ЧСШ [171]. Результати дослідження RACE II показали,

що стратегія «м'якого» контролю ЧСС не поступається «жорсткому» щодо впливу на серцево-судинну захворюваність та смертність у пацієнтів із ПФФП без вираженої СН [161]. Варто зазначити, що результати лише одного метааналізу вказують на перевагу «м'якого» контролю ЧСС над «жорстким» [172]. Існують дані, що доводять клінічну користь «жорсткого» контролю ЧСС у пацієнтів із ФП та СН [173]. Ефект підвищення ЧСС може бути іншим у хворих із СНзнизФВ. У сучасній клінічній практиці рекомендуються цільові показники ЧСС для пацієнтів із ПФФП та СНзнизФВ у інтервалі від 60 до 70 уд/хв. у спокої, причому варто звернути увагу на можливість уникнення надмірних брадикардії під час відпочинку/сну та тахікардії (вище вікових розрахункових показників) під час фізичних навантажень [17]. Пацієнти із ФП та високою ЧСС у яких також присутня СН та, ймовірно, ТІК можуть мати особливу користь від застосування стратегії «жорсткого» контролю ЧСС [174]. «Жорсткий» контроль ЧСС може бути застосований у хворих із вираженими симптомами ФП, що не піддаються корекції при «м'якому» контролі або при СН на тлі тривалої ішемії, важкій ДД, гіпертрофічній кардіоміопатії, гіпертонії чи дихальній недостатності [28, 47]. Стратегія «жорсткого» контролю ЧСС має наступні переваги: зменшення симптоматики аритмії та СН, покращення ЯЖ, гемодинаміки, ТН та виживання, а також недоліки: більш високі дози препаратів, несприятливі ефекти (брадикардія, синкопе) та імплантація ШВР.

ЧСС та ЯЖ пов'язані між собою. Підвищення ЧСС може спричинити погіршення симптомів ФП [175]. У хворих із ПФФП із контрольованою ЧСС (<80 уд/хв) спостерігається нижча інтенсивність симптомів аритмії та вища ЯЖ [176]. При аналізі результатів дослідження ORBIT-AF встановлено зв'язок між підвищенням ЧСС у спокої та зростанням інтенсивності симптомів за шкалою EHRA у хворих із ПФФП [164]. У переважної кількості пацієнтів із ФП спостерігається II-IV клас тяжкості аритмії за шкалою EHRA. При чому хворі із ПФФП частіше скаржаться на задишку або астенію та підвищену втомлюваність [13, 15]. Пацієнти можуть залишатись симптомними незалежно від того, яка стратегія контролю ЧСС застосовувалась при лікуванні. Вираженість симптомів

також пов'язана із тяжкістю СН, віку та статі. Цільові показники ЧСС повинні бути адаптованими до симптомів пацієнта [177]. Основними методами спостереження за пацієнтами із ПФФП та контролем ЧСС є оцінка якості життя та толерантності до фізичних навантажень, а не насамперед зниження ЧСС [171]. Загалом контроль ЧСС спрямований на зменшення симптомів та покращення фізичної працездатності [176].

Основною проблемою високої ЧСШ при ПФФП є розвиток ТІК, яка призводить до прогресування СН [31, 92, 103, 104, 136]. У хворих із ПФФП найвищий профіль серцево-судинного ризику у порівнянні з іншими формами ФП і у 84,8% пацієнтів фіксується щонайменше одна супутня патологія [14]. Одним із найпоширеніших супутніх захворювань серед пацієнтів із ПФФП є виражена СН (III і IV функціональний клас за шкалою NYHA) [177]. У хворих із ПФФП спостерігається вища поширеність симптомів тяжкості аритмії за шкалою EHRA (III і IV клас), більшу кількість факторів ризику виникнення серцево-судинних подій та вищі показники функціонального класу за шкалою NYHA у порівнянні із пацієнтами з іншими формами ФП [31, 93, 103, 104, 136]. Тобто вираженість симптомів аритмії при ФП напряду пов'язана із тяжкістю супутньої СН [178, 179]. Нелікована ФП зазвичай асоціюється із швидкою, нерегулярною реакцією шлуночків і часто супроводжується такими симптомами, як відчуття серцебиття, втома, задишка та запаморочення. Зниження ЧСС призведе до зменшення інтенсивності симптомів, що пов'язано із покращенням насосної функції серця внаслідок кращого діастолічного наповнення і кращої гемодинаміки та зниженням ризику виникнення ТІК [176]. У хворих із контрольованою ЧСС менш виражена симптоматика аритмії (серцебиття, задишка, стомлюваність, запаморочення, біль у грудях, синкопе) та менша частота госпіталізацій. Одним із основних предикторів контролю ЧСС при ПФФП є відсутність прогресуючих симптомів СН. Доведено, що висока ЧСС при ФП несприятливо впливає на роботу шлуночків та загальний стан гемодинаміки [31, 92, 103, 104, 136]. І навпаки адекватний контроль ЧСС покращує функцію ЛШ [180]. Оскільки забезпечення контролю ЧСС пов'язане із меншою вираженістю симптомів аритмії і СН, його адекватність – важлива мішень

для поліпшення ефективності лікування при ПФФП [139]. Таким чином для хворих із ФП контроль ЧСС важливий для полегшення симптомів та запобігання розвитку СН та систолічної дисфункції ЛШ [17]. 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 [181]. 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 поширеності та інтенсивності симптомів СН [142]. Пацієнтам із ПФФП слід приймати ліки для контролю ЧСС для запобігання виникнення надмірної тахікардії, зниження симптоматики та запобігання розвитку ТІК та/або СН [182].

1.3. β -адреноблокатори у лікуванні постійної форми фібриляції передсердь та їх вплив на частоту серцевих скорочень

Відомо, що уповільнення реакції шлуночків, як у спокої, так і протягом фізичних навантажень, під впливом ліків, що продовжують рефрактерний період АВ-вузла призведе до поліпшення симптомів і, найімовірніше, зменшить ризик виникнення серцево-судинних подій у майбутньому [174]. ББ є одними із найбільш часто використовуваних препаратів у пацієнтів із ФП, які застосовують у 60-70% випадків [182, 183-185]. ББ вважаються найбільш сильнодіючими препаратами для контролю ЧСС щодо зниження ЧСШ і у спокої і під час фізичних навантажень. ББ – препарати першої лінії при ПФФП виходячи із переконання, що основна причина симптомів при ФП пов'язана саме із ЧСШ [183]. ББ є ефективним засобом контролю ЧСС у пацієнтів із ФП так із СН так і без неї [186]. Це стандартна терапія при ХСН. Дигоксин представляє другу лінію, його бажано поєднувати із ББ [83]. ББ ефективні для контролю ЧСС у спокої та під час фізичних навантажень, причому у останньому випадку забезпечують кращий результат ніж дігоксин [187, 188]. Терапія ББ демонструє зв'язок зниження ЧСС із покращенням фізичної

працездатності та функціонального класу за шкалою NYHA, а також виживання [108]. Застосування ББ при лікуванні пацієнтів із ПФФП пов'язане із зниженням ризику смерті від усіх причин [189]. Це найбільш ефективні засоби для контролю ЧСС, які знижують захворюваність і смертність у хворих із СН [190, 191]. Прийом ББ є найефективнішою терапією для тривалого виживання пацієнтів із ХСН [108]. ББ контролюють відповідь шлуночків на ФП і покращують виживаність хворих із СН [55]. Деякі дані також свідчать про те, що сприятливий вплив ББ на довгострокове виживання пацієнтів із ХСН може у значній мірі пов'язане із зниженням ЧСС. Цей факт підтверджується тим, що поліпшення виживання тісно пов'язане саме із зниженням ЧСС, а не дозою ББ [108]. У клінічних дослідженнях CIBIS II (застосування бісопрололу при СН), CAPRICORN (вплив карведилолу на виживання пацієнтів після інфаркту міокарда при дисфункції ЛШ із ФК I-II по NYHA), COPENICUS (вплив карведилолу на тривале виживання у хворих із СН та ФК IV по NYHA) та MERIT-HF (застосування метопрололу при ХСН із ФК II-III по NYHA) бісопролол, карведилол та метопролол продемонстрували значну клінічну користь: зниження ризику смерті від усіх причин становило 38%, 35% та 34% відповідно, а госпіталізація через прогресування СН знизилась на 28% (COPENICUS) та 30% (MERIT-HF) відповідно [192-194]. У сучасних міжнародних рекомендаціях підкреслюється, що лікування пацієнтів СНзберФВ не має доказової бази. Європейське товариство кардіологів рекомендує крім стандартної діуретичної, атигіпертензивної та антиішемічної терапії також контролювати ЧСС (пацієнти із «жорстким міокардом» зазвичай погано переносять тахікардію) [126]. Шведський реєстр хворих із СНзберФВ показав, що використання ББ пов'язане із зниженням смертності від усіх причин за наявності ФП [195]. ББ є препаратами першої лінії для досягнення контролю ЧСС та зниження захворюваності та смертності при СН у тривалій перспективі, особливо серед пацієнтів із СНзнижФВ [196, 197]. Для контролю ЧСС у хворих із ФП та СНзнижФВ слід призначати ББ [71, 194, 198]. ББ показані усім (за відсутності протипоказань) пацієнтам з клінічними проявами ХСН (NYHA II-IV), що мають ФВ ЛШ <40%. Тривалий прийом ББ у хворих з ХСН та СДЛШ знижує ризик

передчасної смерті, сприяє редукції клінічної симптоматики, поліпшує функцію ЛШ, функціональний стан пацієнтів та знижує ризик повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації кровообігу [194, 199]. Існує також тісна кореляція між зниженням ЧСС та підвищенням ФВ ЛШ [200]. Підвищення ФВ ЛШ супроводжується зменшенням об'єму ЛП, що вказує на те, що тривала терапія ББ при ХСН приводить до ремоделювання ЛШ [201]. Ряд досліджень продемонстрували, що зниження ЧСС має ключову роль у терапії ББ ХСН. Так у мета-аналізі 35 досліджень зниження ЧСС сильно корелює із смертністю. Регресійний аналіз показав, що зниження ЧСС на 5 уд/хв може призвести до зниження ризику смертності на 14% при застосуванні ББ [202]. Таким чином, немає ніяких сумнівів, що зниження ЧСС при терапії ББ хворих із ХСН головним чином сприяє клінічній перевазі такого лікування. Хоча існує груба кореляція між дозою ББ та зниженням ЧСС, більш важливим є те, на скільки може бути зниженою ЧСС, ніж на скільки може бути збільшеною доза ББ, щоб досягти кращих клінічних результатів [108, 202]. У пацієнтів, що приймають ББ, може спостерігатись брадикардія у спокої або знижена ТН коли ЧСС надмірно знижена [187]. Навіть у здорових людей застосування ББ знижує фізичну працездатність: на 14% при прийомі бісопрололу, на 15% – карведилолу та 13% – небівололу [203]. Проте фізична працездатність відновлюється під час тривалого лікування ББ [204]. Зниження фізичної працездатності при короткочасному лікуванні ББ зумовлене, в основному, хронотропною некомпетентністю [205]. Проте при тривалому застосуванні ББ хронотропна некомпетентність спостерігається мінімально, що частково пояснюється нейрогормональними змінами [108]. Відсутні порівняльні дослідження різних ББ щодо їхньої ефективності для контролю ЧСС при ФП. Ефективність у регулюванні ЧСС певного лікарського засобу залежить від дози останнього та індивідуальної фармакінетики і немає спеціальної рекомендованої дози для ефективного контролю ЧСС. Найбільш доцільно розпочинати лікування із доволі низької дози, щоб мінімізувати несприятливі ефекти, і поступово підвищувати дозу до такої, що нормально переноситься пацієнтом, для зниження симптоматики, поліпшення якості життя та досягнення контролю ЧСС <100 уд/хв.

Для підвищення комплаєнсу краще застосовувати препарати, що приймають один раз на день. ББ, що застосовуються консервативно та обережно, залишаються одним із наріжних каменів терапії хворих із ФП. ББ особливо показані при лікуванні хворих із ФП та СН, вибір конкретного ББ у цьому випадку повинен ґрунтуватися на переносимості та впливі на симптоми і самопочуття [183]. Оскільки всі ББ, що застосовуються для лікування ФП, вважаються такими, що відносяться до одного класу, існує мало доказів ефективності, як-от зниження ЧСС і АТ та побічних реакцій окремо взятих ББ. Типовим прикладом є бісопролол, який використовується як первинний ББ [206-209]. Відомо, що застосування бісопрололу зменшує смертність серед пацієнтів із СН [210]. Дози бісопрололу, що використовуються в клінічній практиці, відбираються шляхом проб і помилок. Бісопролол знижує середню ЧСС залежно від дози, причому зменшення більш виражене у пацієнтів, які отримували 5 мг у порівнянні із тими, які приймали 2,5 мг без серйозних побічних ефектів. Зниження ЧСС більш виражене у пацієнтів із вищою ЧСС до лікування (>100 уд/хв) у порівнянні із тими, у яких ЧСС до лікування становила – <100 уд/хв. Зменшення ЧСС більш виражене вдень ніж вночі. Ці дані, ймовірно, пов'язані із фармакологічним ефектом бісопрололу. Наприклад, вважається, що симпатичний тонус збільшується у пацієнтів із високою середньою ЧСС протягом дня. Відповідно, видається логічним, що ефект симпатичної блокади найвищий. У цьому відношенні бісопролол значно відрізняється від дигоксину, що посилює нічну брадикардію. У осіб із суб'єктивними симптомами відзначалась тенденція до покращення переносимості ними симптомів під час лікування бісопрололом. Частка хворих, чиї уявлення про їх стан покращились, вищі при використанні вищої дози бісопрололу [177]. Оптимальна терапія для досягнення контролю ЧСС при ПФФП та виявлення цільових діапазонів ЧСС у спокої та при повсякденних фізичних навантаженнях у пацієнтів із СН є прерогативою майбутніх досліджень [32].

1.4. β -адренорецептори та їх чутливість до β -адреноблокаторів при

лікуванні постійної форми фібриляції передсердь

β -адренорецептори (БАР) – це члени суперсімейства рецепторів, що складається із понад 700 генів, які є мішенями для більш ніж 50% препаратів у клінічній практиці [211, 212]. Фармакологічні ефекти ББ впливають із їхньої здатності бути антагоністами БАР. Таким чином, гени цих рецепторів є основним фокусом у фармакогенетичних дослідженнях ББ [213, 214]. При стимулюванні агоністами БАР переважно активують гетеротримерні гуанін-нуклеотидні зв'язуючі (G) білки сімейства Gs, викликаючи дисоціацію $G\alpha$ -ГТП і $G\beta$ - γ субодиниць. G-білки трансдукують внутрішньоклітинні сигнальні шляхи через активацію аденілатциклази і це призводить до збільшення внутрішньоклітинних рівнів циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) [215, 216]. Цей сигнальний каскад у кінцевому підсумку призводить до позитивного регуляторного впливу на скорочувальний апарат міокарда та зростання хронотропного та інотропного ефектів у ньому. Домінуючими підтипами БАР, що можуть функціонально впливати на фізіологію серця є БАР1 та БАР2, обидва мають добре задокументовані поліморфізми, що існують у людській популяції [217, 218]. Підтипи БАР – БАР1 та БАР2 розподілені і по передсердях і по шлуночках людського серця [219, 220]. Їх активація призводить до потужного зростання скоротливої сили міоциту та пришвидшення його релаксації. Ефекти стимуляції обох БАР на скоротливу здатність опосередковані через ланцюг Gsa-протеїн – аденилілциклаза – цАМФ – протеїн-кіназа із подальшим фосфорилуванням ферментів-мішеней протеїнкінази А (РКА), відповідальних за скорочення і прискорення релаксації, як у здоровому, так і хворому серці [221-223]. У людей виявлено 2 поширені несинонімічні одонуклеотидні поліморфізми (ОНП) БАР1 – це Ser49Gly, коли у положенні 49 в аміно-кінці рецептора серин заміщений гліцином (із частотою алелів 12-16%) та Arg389Gly, коли у положенні 389 у проксимальному відділі карбокси-кінця у цитоплазматичному хвості аргінін замінюється гліцином (із частотою алелів 24-34%) [223, 224]. Серед багатьох ОНП у генах β -адренергічних рецепторів Arg389Gly в гені БАР1 широко досліджений

[225]. Доведено, що вплив на активність аденілатциклази в основному обумовлений алельними варіантами на позиції 389 [226]. Ген БАР має ОНП, що кодує аргінін або гліцин залишок у положенні 389, що, як було показано, змінює молекулярну взаємодію БАР із регуляторними гуанін-нуклеотидними зв'язуючими білками (G-білками) і діє як поліморфізм посилення функції [227]. *In vitro*, БАР1 Arg389 сприяє підвищенню зв'язуку із білком Gs порівняно з Gly389, підвищуючи активність β 1-адренергічного рецептора [228-231]. Версія Arg389 людського БАР помітно відрізняється від версії Gly, а саме: вона має у 3-4 рази вищу пропускну здатність сигналу, вищу ймовірність конститутивної активності та може бути більш чутливою до впливу зворотніх агоністів [232, 233, 234]. У здорових людей відповідь ЧСС на добутамін, агоніст БАР1, вища більш ніж у три рази при генотипі Arg389 порівняно з гомозиготами Gly389 [235, 236]. На відміну від нього, Gly389 БАР1 знижує чутливість рецепторів, якщо він хоча б частково блокується [230-232, 234]. Приблизно 40% представників білої раси є гетерозиготними і близько 7% – гомозиготними для більш рідкісного варіанту Gly389. Цей поліморфізм проявляє значно меншу максимальну стимуляцію синтезу цАМФ, ніж варіант Arg389 [237]. Частота генотипу Arg389Arg у гені БАР для людей білої раси становить 53% [238]. Під час досліджень, у яких оцінювався вплив цих ОНП на показники гемодинаміки у спокої та частоту виникнення гіпертензії, виявилось, що брати і сестри, гомозиготні за алелем Arg389, мали значно вищу ЧСС, діастолічний АТ і були, ймовірно, більш схильними до виникнення гіпертензії порівняно із гомозиготними за алелем Gly389 [239]. Гомозиготний генотип Arg389 асоціюється із численними позитивними ефектами, як-от: кращою відповіддю на ББ, включаючи гіпертензію (зниження АТ), СН (толерантність до початкової терапії ББ, покращення ФВ ЛШ та виживаність) та глаукоми (зниження внутрішньоочного тиску) [123, 1, 229-231, 240-243].

ББ, що знижують ЧСС, а також забезпечують захист міокарда та покращують прогноз, рекомендуються як препарат для контролю ЧСС при лікуванні ФП [169, 238, 239]. Всі ББ, що використовуються для лікування ФП, відносяться до одного класу, мало досліджень щодо їх індивідуального впливу на

зниження ЧСС і АТ та побічних ефектів [206-209]. У даний час не існує загальноприйнятого методу прогнозування того, хто буде адекватно реагувати на терапії контролю ЧСС і хто потребуватиме посилення чи зміни лікування. Звичайно, немає досліджень, які б оцінювали генетичні предиктори терапії контролю ЧСС у пацієнтів із ФП [228]. Відповідь на терапію контролю ЧСС залежить від генотипу. Позитивний ефект конкретних ББ може залежати від поліморфізму *BAR1 Arg389Gly*. Механізм, що лежить в основі цього явища, полягає у тому, що мутація індукує втрату функції *BAR1*, опосередковану зниженою продукцією цАМФ. Крім того, передбачуваний ефект варіанту *Arg389Gly* полягає у сповільненні провідності і підвищенні рефрактерності в АВ-вузлі, знижуючи таким чином ЧСШ при ФП [228, 229]. Враховуючи, що суб'єкти із гомозиготним генотипом *Arg389* потребують більш високих доз ББ, для контролю ЧСС ніж носії із генотипом *Gly389*, вбачається важливою необхідність генотипування пацієнтів для поширених варіантів *BAR1* із метою прогнозування потреби в більш високих дозах препаратів для контролю ЧСС [228, 229]. Таким чином, поліморфізм кодона 389 *BAR* являє собою відправну точку для індивідуалізації терапії ББ у майбутньому. Зокрема, якщо пацієнти навряд чи отримають користь від терапії ББ на основі їх генотипування, то вони можуть уникнути наслідків негативних та побічних ефектів терапії і, можливо, отримати альтернативне лікування, яке буде корисне [229].

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЕЖЕНИХ ОСІБ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

У дослідження включено 223 хворих із ПФФП неклапанного генезу віком від 18 до 65 років, що виникла на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ), 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 2014 рр.

Критеріями невключення у дослідження були наступні: вік молодше 18 і старше 65 років [248, 250-253]; 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 [254-259]; кардіоміопатії (гіпертрофічна, дилатаційна, рестриктивна); пухлини серця; СН IV ФК по NYHA; нестабільна стенокардія/документований гострий інфаркт міокарда (ІМ) упродовж останнього місяця; гостре порушення мозкового кровообігу або ТІА протягом останнього місяця; гострий та підгострий міокардит; наявність додаткових провідних шляхів; постійна форма фібриляції передсердь, брадисистолічний варіант; постійна форма тріпотіння передсердь; некомпенсована гормональна дисфункція щитовидної залози (гіпер- або гіпотиреоз); прийом аміодарону; 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 артриту; 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. Цукровий діабет (ЦД) 2 типу зафіксовано у 43 (19,3%) пацієнтів, гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) мала місце у 21 (9,4%), транзиторна ішемічна атака (ТІА) 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.

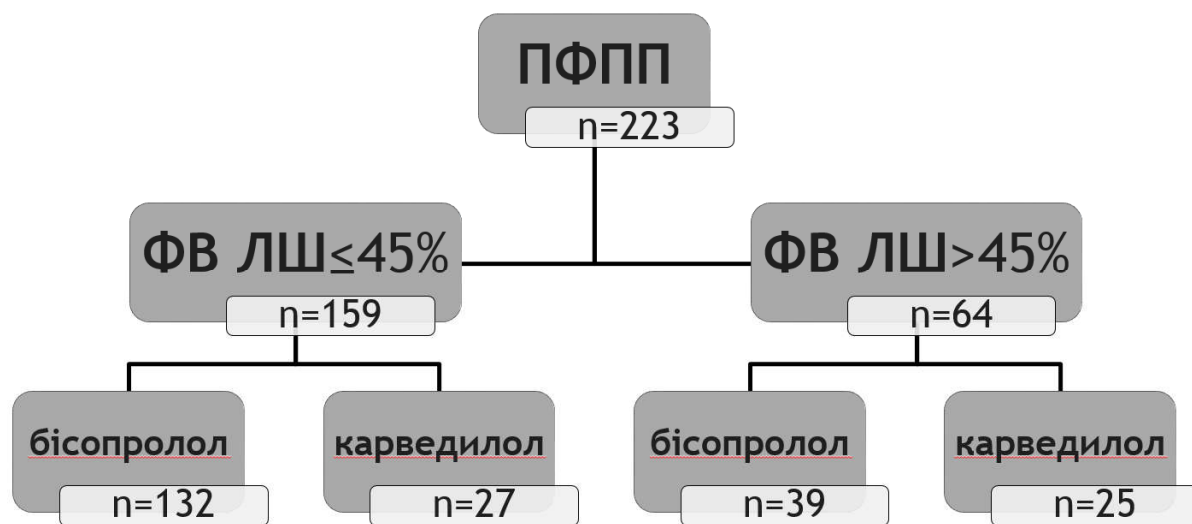


Рис.2.1.1 Групи досліджуваних пацієнтів

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%), 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 – СН із ФВ ЛШ $>45\%$ ($n=159$) та СН із ФВ $\leq 45\%$ ($n=64$) ЛШ за даними ЕхоКГ та підгрупи відповідно до призначеного ББ (див рис.2.1.1).

ЕКГ та ЕхоКГ проводили на момент виписки із стаціонару.

Згодом встановлено зв'язок із 146 хворими (або їх родичами), саме вони підлягали подальшому аналізу (див. рис. 2.1.2).

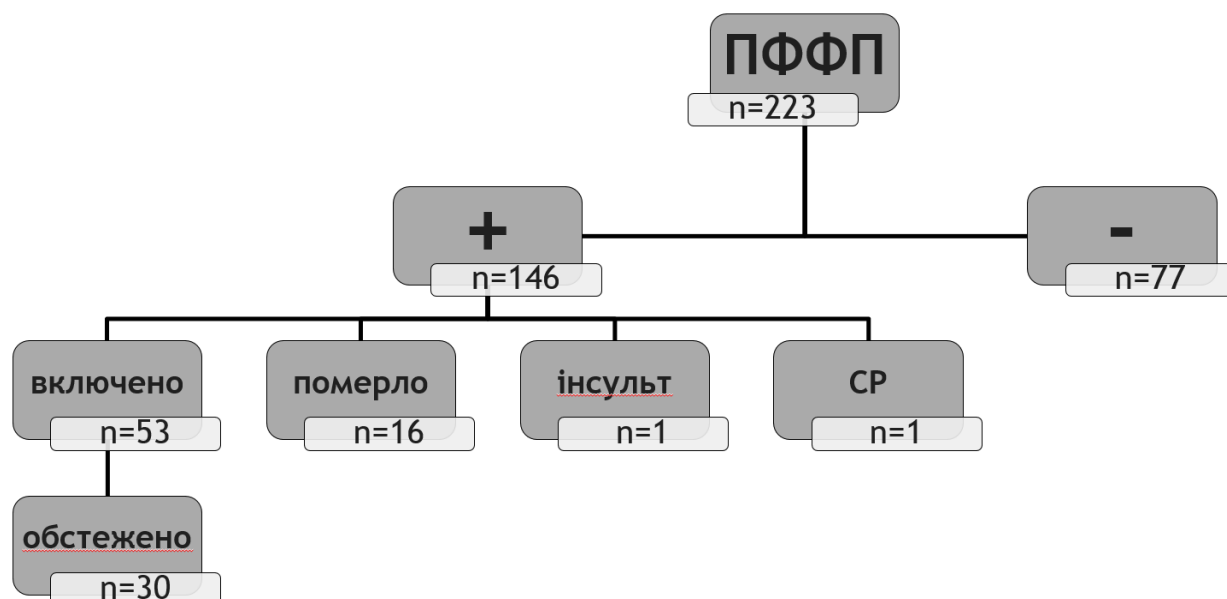


Рис. 2.1.2 Досягнення кінцевих точок хворими із ПФФП

На момент контакту померло 16 чоловік, що становить 10,9%. Середній вік пацієнтів становив $57,9 \pm 6,4$ років, жінок було 46 (31,5%), а чоловіків – 100 (68,5%). ПФФП у хворих існувала на фоні міокардіофіброзу у 19 (13,0%) та ІХС –

відповідно у 127 (86,9%). У 26 (17,8%) пацієнтів фіксувалась стабільна стенокардія напруги, із них II ФК у 23 (15,8%) та III ФК у 15 (10,3%), постінфарктний кардіосклероз у 7 (4,8%), стентування в анамнезі 3 (2,1%), АКШ в анамнезі у 4 (2,7%). ГХ зустрічалась у 122 (83,6%) людей, із них I стадія у 1 (0,7%), II стадія у 68 (46,6%), III – у 53 (36,3%), 1 ступінь у 8 (5,5%), 2 ступінь у 88 (60,3%), 3 ступінь у 26 (17,8%). У 26 (17,8%) хворих зафіксоване зниження систолічної дисфункції ЛШ за даними ЕхоКГ. У 31 (21,2%) хворих мав місце I ФК СН за шкалою NYHA, у 53 (36,3%) – II ФК, у 24 (16,4%) – III ФК. ЦД 2 типу зафіксовано у 27 (18,5%) пацієнтів, ГПМК у 15 (10,3%), ХОЗЛ у 16 (11,0%), шлуночкова екстрасистолія за даними ЕКГ у 30 (20,5%). ІМТ у обстежених хворих становив $32,4 \pm 5,4$ кг/м², тобто мало місце ожиріння I ступеня. Середня ЧСС за даними ЕКГ на момент виписки із стаціонару складала $80,3 \pm 11,2$ уд/хв, у 89 (61,0%) пацієнтів мав місце «жорсткий» контроль ЧСС, а у 57 (39,0%) – «м'який». Для контролю ЧСС застосовувались наступні препарати: бісопролол у 114 (78,1%) хворих, карведилол у 32 (21,9%), дигоксин у 49 (33,6%). Висока доза ББ, тобто середньотерапевтична і вища, мала місце у 94 (64,4%) випадках при застосуванні бісопрололу та у 15 (10,3%) при прийому карведилолу. На момент виписки дозування препаратів для контролю ЧСС було наступним: бісопролол – $6,3 \pm 2,9$ мг, карведилол – $24,0 \pm 17,3$ мг, дигоксин – $0,20 \pm 0,09$ мг. Кінцевою точкою дослідження була смерть від усіх причин.

Кінцевою точкою дослідження була смерть від усіх причин.

Далі проведено проспективне спостереження у яке послідовно включено 30 пацієнтів із ПФФП неклапанного генезу (див. рис. 2.1.3).

У дослідження послідовно включено 30 пацієнтів із ПФФП неклапанного генезу. Середній вік хворих складав $56,9 \pm 1,4$ років, жінок було 9 (30%), а чоловіків – 21 (70%). Задokumentований анамнез ФП становив $9,5 \pm 1,0$ років, а власне ПФФП – $7,5 \pm 0,9$ років. ПФФП у хворих існувала на фоні міокардіофіброзу у 4 (13,3%) та ІХС – відповідно у 26 (86,7%), із них у 4 (15,4%) пацієнтів фіксувалась стабільна стенокардія напруги, постінфарктний кардіосклероз в анамнезі у 3 (11,5%), стентування в анамнезі у 1 (3,8%). ГХ зустрічалась у 27 (90,0%) людей, причому I стадія у 1 (3,7%), II стадія у 1 (3,7%), а III – у 25 (92,6%). У 18 (66,7%) хворих

задокументована ГХ 2 ступеня, а у 9 (33,3%) – 3. У 2 (6,7%) пацієнтів зафіксоване зниження систолічної функції лівого шлуночка за даними ЕхоКГ. Станом на I візит у 8 (26,7%) хворих мав місце I ФК СН за шкалою NYHA, у 14 (46,7%) – II ФК, у 4 (26,6%) – III ФК. ЦД 2 типу зафіксовано у 7 (23,3%) пацієнтів, ГПМК в анамнезі у 3 (10,0%), ХОЗЛ у 1 (3,3%). ІМТ у обстежених хворих на момент I візиту становив $33,3 \pm 1,1$ кг/м², тобто мало місце ожиріння I ступеня. Станом на I візит у 9 (30,0%) пацієнтів досягнуто «жорсткого» контролю ЧСС, у 21 (70,0%) – «м'якого», а на II відповідно – у 15 (50,0%) та 15 (50,0%). Для контролю ЧСС застосовувались наступні препарати: бісопролол у 27 (96,7%) хворих, карведилол у 3 (3,3%), дигоксин у 6 (20,0%), їх дозування відображено у таб. 2.1:

Таблиця 2.1

Характеристика терапії контролю ЧСС

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=30)			
	0 візит	I візит	II візит	p
Бісопролол (мг/д)	$6,85 \pm 0,45$	$7,5 \pm 0,46$	$7,5 \pm 0,46$	0,06
Карведилол (мг/д)	$28,13 \pm 11,8$	$32,3 \pm 12$	$32,3 \pm 12$	0,37
Дигоксин (мг/д)	$0,29 \pm 0,04$	$0,24 \pm 0,06$	$0,24 \pm 0,06$	0,37

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 (див. рис. 2.1.3)

Окрім препаратів для контролю ЧСС пацієнти наступну приймали терапію: діуретики 16 (53,3%), АМР 12 (40%), ІАПФ 8 (26,7%), БРА 14 (46,7%), АК 8 (26,7%), нітрати 2 (6,7%), статини 13 (43,3%), антиагреганти 6 (20,0%), антикоагулянти 24 (80,0%).

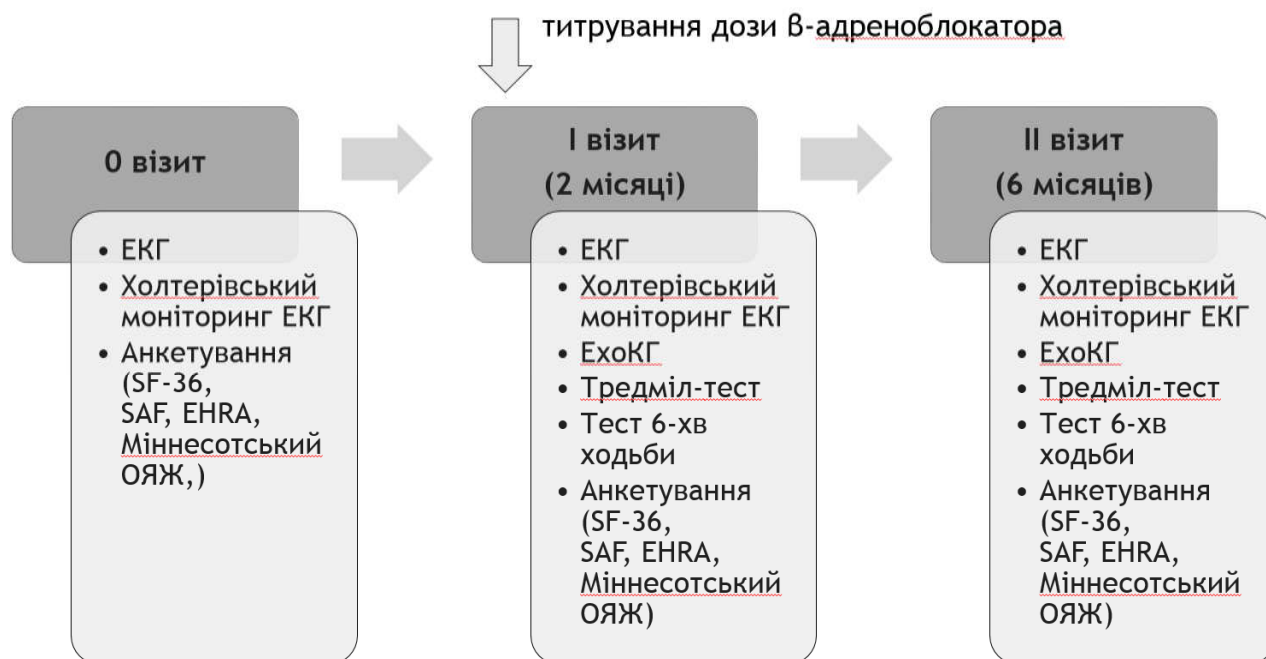


Рис. 2.1.3 Дизайн проспективного спостереження

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Загальне клінічне обстеження пацієнтів

Загальне клінічне обстеження передбачало збирання анамнезу захворювання, життя; оцінювання об'єктивного статусу, а також визначення антропометричних показників (маса тіла, зріст, ІМТ), ЧСС, вимірювання АТ (САТ і ДАТ); реєстрацію ЕКГ у 12-ти стандартних відведеннях.

Фізикальне обстеження включало в себе: огляд; пальпацію грудної клітки, живота; перкусію грудної клітки; аускультацию серця і легень; на кожній руці проводилося 3-кратне вимірювання артеріального тиску методом Короткова з 5-хвилинним інтервалом, за результат приймалося середнє значення АТ; підрахунок індексу маси тіла (ІМТ) за формулою А. Кетеле,

$$I = \frac{m}{h^2} \quad \text{де } m - \text{маса тіла в кілограмах; } h - \text{зріст в метрах.}$$

Нормальний І (ІМТ) – 18,5-24,9 кг/м². Надлишкова маса тіла – 25-29,9 кг/м². Ожиріння І ступеня – 30-34,9 кг/м². Ожиріння ІІ ступеня – 35-39,9 кг/м². Ожиріння

III ступеня – 40 кг/м^2 і більше.

Діагноз ГХ верифікували на підставі даних анамнезу, раніше проведених обстежень, виявлених при включенні в дослідження підвищених значень АТ, ЕКГ і ЕхоКГ ознак гіпертрофії ЛШ. Ступінь та стадію артеріальної гіпертензії встановлювали згідно з рекомендаціями ЄТК із діагностики та лікування АГ [260].

Наявність ІХС підтверджувалося специфічними ознаками: документованим перенесеним інфарктом міокарда та/або даними коронарографії, позитивними результатами навантажувальних проб. Діагностика стабільної ІХС здійснювалась згідно з рекомендаціями ЄТК 2013 р. [313]. Функціональний клас стенокардії визначали відповідно до Канадської класифікацією кардіологів (CCS) [261].

Наявність хронічної СН підтверджували на підставі клінічних даних: задишки при фізичних навантаженнях, вологих хрипів в легенях, набряків гомілок, збільшення печінки і показників ЕхоКГ ФВ ЛШ $< 40\%$ згідно з рекомендаціями ЄТК 2017 року [167]. Функціональний клас СН визначали за класифікацію Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) [167].

Всім хворим при первинному та повторних планових зверненнях у клініку проводили ретельний збір анамнезу. Повне загальноклінічне обстеження, огляд, антропометричні виміри, вимірювання рівня систолічного та діастолічного АТ, ЧСС. При необхідності виконували дообстеження пацієнтів з метою уточнення основного діагнозу і корекції призначеної терапії. В госпітальний період і в подальшому пацієнтам за показаннями проводилася стандартна терапія: нітрати, бета-блокатори, антагоністи кальцію, статини та інші медикаментозні засоби в якості симптоматичної терапії згідно з загальноприйнятими рекомендаціями.

2.2.2. Електрокардіографія

Оцінка контролю ЧСС проводилась станом на момент виписки за даними ЕКГ у 12 відведеннях. Використовувався електрокардіограф «Innomed» HS80G-L (Угорщина), запис проводився зі швидкістю $50 \text{ мм} \cdot \text{с}^{-1}$. 1 мм на паперовій стрічці, що відповідає відрізку часу 0,02 с, 5 мм = 0,1 с, 10 мм = 0,2 с; 50 мм = 1,0 с.

Оцінювався ритм, частота серцевих скорочень, QRS, QT. Також визначалась наявність та кількість супутніх шлуночкових екстрасистол, блокад серця.

Протягом проспективного спостереження ЕКГ із посиленням сигналу реєстрували у 3 стандартних відведеннях в електрофізіологічній лабораторії Bard (Johnson & Johnson, США) для вимірювання інтервалів R-R (в уд/хв і мс) і частоти хвиль f-f (в уд/хв і мс) після 5-ти хв перебування пацієнта в горизонтальному положенні. Аналіз передбачав визначення середнього арифметичного 5 послідовних інтервалів R-R із виключенням найбільшого та найменшого

2.2.3. Холтерівське моніторування ЕКГ

ХМ ЕКГ проводився із використанням реєстраторів «03250В» («Сольвейг», Україна) для оцінки середньодобової, максимальної та мінімальної добової, середньої в активний та пасивний період ЧСС (в уд/хв і мс), циркадного індексу, кількості та тривалості пауз (більше 2000 мс). Циркадний індекс (ЦІ) визначався, як співвідношення середньої ЧСС в активний період до середньої ЧСС у пасивний період ($ЦІ = \text{сер ЧСС а} / \text{сер ЧСС п}$) [262].

2.2.4. Оцінка якості життя і тяжкості симптомів аритмії

Із метою оцінки загальної ЯЖ пацієнти самостійно заповняли опитувальники SF-36. 36 пунктів опитувальника згруповані у 8 шкал: фізичне функціонування, рольове функціонування обумовлене фізичним станом, інтенсивність болю, загальний стан здоров'я, життєва активність, соціальне функціонування, рольове функціонування обумовлене емоційним станом і психічне здоров'я. Показники кожної шкали варіюють між 0 і 100 балами, де 100 – повне здоров'я. Всі шкали формують два показники: фізичний та психологічний фактори здоров'я. Результати представляються у вигляді оцінок у балах по 8 шкалами, складених таким чином, що більш висока оцінка вказує на більш високий рівень ЯЖ [263]. Також

проводилась оцінка якості життя за опитувальником МАЯЖХСН. Він складається із 21 запитання для оцінки впливу СН на ЯЖ респондента протягом останнього місяця. Кожне запитання має 5 варіантів відповіді від 0 до 5 у залежності від вираженості вказаного у ньому симптому. Сумарний діапазон у балах від 0 (відмінна ЯЖ) до 105 (максимально погана ЯЖ). Крім оцінки загальної ЯЖ визначались також фізичний (8 питань, 0-40 балів) емоційний (5 питань, 0-25 балів) фактори ЯЖ [264]. Проводилась оцінка ТСА (серцебиття, задишка, запаморочення, пресинкопе або непритомність, біль у грудях, слабкість або втома), для чого пацієнти самостійно визначали ступінь впливу симптомів ПФФП на повсякденну активність згідно шкал EHRA (4 класи: від 1 (відсутність симптомів) до 4 (симптоми інвалідизації, які унеможливають звичайну щоденну активність)) і SAF (5 класів: від 0 (відсутність симптомів) до 4 (симптоми мають сильний вплив на загальну якість життя пацієнта)) [265].

2.2.5. Проба із дозованим фізичним навантаженням

Для оцінки толерантності до ФН пацієнтам проводилась НП на тредмілі «VALIANT» (Lode BV, Нідерланди) із електрокардіографом «CardioPC Professional» (Innomed Medical inc., Угорщина) згідно уніфікованих протоколів Bruce та Bruce mod до досягнення субмаксимальної ЧСС (85% від очікуваної максимальної ЧСС), розрахованої згідно статі, віку та маси тіла обстежуваного [266]. Проводилось вимірювання ЧСС в уд/хв, систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску в мм.Нг у спокої та на піку ФН. Очікувану максимальну ЧСС (оч max ЧСС, уд/хв) за віком визначали за формулою: оч max ЧСС=(208-0,7×вік) для чоловіків та оч max ЧСС=(206-0,88×вік) для жінок [266, 267]. Формула, що використовувалась для розрахунку очікуваного максимального споживання кисню (оч VO_{2max} =оч max VO_2 , (мл/кг/хв)): оч max VO_2 =(3,542+(-0,014×вік)+(0,015×маса тіла)+(-0,011×ЧСС спокою))×1000/маса тіла [268]. Розрахунковий показник метаболічного еквіваленту (MET_N) визначали за

формулою $MET_N = VO_{2max} / 3,5$ [269]. Толерантність до фізичних навантажень (ТН) визначалась шляхом співвідношення показників досягнутого і розрахункового метаболічних еквівалентів (MET/MET_N). Показник менше 0,6 вказує на дуже низьку (ТН=4), 0,6-0,75 – низьку (ТН=3), 0,75-0,9 – середню (ТН=2), понад 0,9 – високу працездатність (ТН=1) [270]. Перерахунки метаболічних еквівалентів у Вати (Вт) та розрахункових метаболічних еквівалентів у розрахункові Вати (Вт_N) проводилися за формулою: $Вт = (маса\ тіла \times MET - 90) / 3,44$ та $Вт_N = (маса\ тіла \times MET_N - 90) / 3,44$ відповідно [270]. Визначення виконаної роботи протягом фізичного навантаження у кілоджоулях (кДж) та розрахункової виконаної роботи (кДж_N) проводилось за формулою: $кДж = Вт \times t$ нав (час, протягом якого виконувалось фізичне навантаження у с) та $кДж_N = Вт_N \times t$ нав відповідно [271]. Хронотропний резерв міокарду (ХР) оцінювався за формулою: $дос\ ХР = (дос\ max\ ЧСС - ЧСС\ спок) / ЧСС\ спок$ та $оч\ ХР = (оч\ max\ ЧСС - ЧСС\ спок) / ЧСС\ спок$, тобто отримували співвідношення різниці ЧСС на піку навантаження і ЧСС в спокої до ЧСС в спокої [266, 272]. Хронотропна некомпетентність (ХН) визначалась при досягнутому $ХР \leq 62\%$ [266, 273]. Визначався також досягнутий інотропний резерв міокарду, що становить різницю між досягнутим САТ на піку ФН і САТ у спокої: $дос\ ІР = max\ САТ - САТ\ спок$. Оцінка подвійного добутку (ПД) проводилась за формулою: $спок\ ПД = ЧСС\ спок \times САТ\ спок / 100$ і відповідно $max\ ПД = дос\ max\ ЧСС \times max\ САТ / 100$ [270, 271]. Визначення резерву подвійного добутку (резерв ПД) здійснювалось за формулою: $резерв\ ПД = max\ ПД - спок\ ПД$ [274]. Також визначався індекс подвійного добутку за формулою $ІПД = спок\ ПД / max\ ПД$, тобто співвідношення подвійного добутку на піку субмаксимального ФН до такого у спокої. Індекс вважався нормальним і $ІПД \leq 0,5$. Обстежуваним пацієнтам також проводився 6-ти хвилинний тест ходьби (6ХТХ), оцінку пройденої відстані в метрах (6МВД) та інтенсивність задишки по шкалі Borg у балах (задишка Borg (б)) здійснювали за загальновизнаною методикою [275]. Дистанція 6МВД: 426-550 м розцінювалась як еквівалент I функціональному класу, 301-425 м – II, 151-300 – III, 150 м і менше – IV функціональному класу за NYHA [269]. Розрахунковий показник дистанції 6МВД (6МВД_N) проводився за формулами:

$6MWD_N = (7,57 \times \text{зріст в см}) - (5,02 \times \text{вік}) - (1,76 \times \text{маса тіла в кг}) - 309$ м для чоловіків та $6MWD_N = (2,11 \times \text{зріст в см}) - (2,29 \times \text{маса тіла в кг}) - (5,78 \times \text{вік}) + 667$ м – для жінок [276]. Функціональний клас стенокардії оцінювався за стандартною методикою [270]. Індeksi визначались як відношення отриманого до розрахункового показника.

2.2.6. Трансторакальна ехокардіографія

Ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ) проводилось із допомогою ультразвукового апарату HD 11 XE (Philips, Нідерланди/США) секторним датчиком 3,5 МГц за допомогою режиму 2D із апікальної та парастернальної позицій. Визначали наступні показники структурно-функціонального стану міокарда: діаметр лівого передсердя (ЛП), індекс об'єму лівого передсердя (ЛП інд), кінцеводіастолічний об'єм ЛШ (КДО) біплан, індекс кінцеводіастолічного об'єму ЛШ (КДО інд), кінцевосистолічний об'єм ЛШ (КСО) біплан, індекс кінцевосистолічного об'єму ЛШ (КСО інд), ударний об'єм ЛШ (УО), фракція викиду ЛШ за Сімпсоном (ФВ ЛШ), товщина міжшлуночкової перетинки (МШП) та задньої стінки ЛШ (ЗС) у діастолу, діаметр кореня аорти (D КА), діаметр легеневої артерії (D ЛА). Індeksi розмірів та об'ємів розраховано шляхом ділення зазначених показників на площу поверхні тіла (ППТ). ППТ обчислено за формулою DuBois [277]. Маса міокарда ЛШ (ММЛШ) визначалась за кубічною формулою R.B. Devereux у модифікації ASE, із її наступною індексацією (ІММЛШ) за ППТ [278, 279]. Відносна товщина стінок лівого шлуночка (ВТС ЛШ) розраховувалась за формулою: $\text{ВТС ЛШ} = (2 \times \text{ЗС ЛШ}) / \text{КДР}$ [279]. Тип гіпертрофії (Г ЛШ) визначався наступним чином: 0 – нормальна геометрія: відносна товщина стінок ЛШ $\leq 0,42$ та ІММ ≤ 95 г/м² у жінок та ≤ 115 г/м² у чоловіків, 1 – концентричне ремоделювання: відносна товщина стінок ЛШ $> 0,42$ та ІММ ≤ 95 г/м² у жінок та ≤ 115 г/м² у чоловіків, 2 – концентрична гіпертрофія: відносна товщина стінок ЛШ $> 0,42$ та ІММ > 95 г/м² у жінок та > 115 г/м² у чоловіків, 3 – ексцентрична гіпертрофія: відносна товщина стінок ЛШ $\leq 0,42$ та ІММ > 95 г/м² у жінок та > 115 г/м² у чоловіків

[279].

Виміри правих відділів серця проводились в апікальній та субкостальній позиціях: індекс об'єму правого передсердя (ПП інд), повздовжній розмір правого шлуночка (ПШ L), базальний діаметр ПШ (ПШ d b), поперечний діаметр ПШ (ПШ d s), кінцеводіастолічна площа ПШ (S ПШ д), фракційна зміна площі ПШ (FAC ПШ), товщина стінки ПШ (ПШ ст), систолічний тиск в легеневій артерії (СТЛА). Тиск у ПП (р ПП) визначався за діаметром нижньої порожнистої вени та наявності її інспіраторного колапсу, а саме: діаметр НПВ $\leq 2,1$ см, що спадається на вдосі $>50\%$ говорить про нормальний тиск у ПП – 3 мм.рт.ст. (діапазон 0-5 мм.рт.ст.), діаметр НПВ $>2,1$ см, що колабує підчас вдиху $<50\%$ свідчить про підвищений тиск в ПП – 15 мм.рт.ст. (діапазон 10-20 мм.рт.ст.), у випадках, коли діаметр НПВ та ступінь її спадання не вміщувались у дану парадигму, використовувалось проміжне значення – 8 мм.рт.ст. (діапазон 5-10 мм.рт.ст.) [280]. Ступінь легеневої гіпертензії (ЛГ) визначався за СТЛА: <36 мм.рт.ст – 0 ст., 37-50 мм.рт.ст – 1 ст., >50 мм.рт.ст – 2 ст. [280, 281].

При оцінці наповнення ЛШ застосовувалась імпульсна доплерографія в апікальній 4-камерній позиції для вимірювання ранньої діастолічної швидкості наповнення ЛШ – хвиля E та тканинна доплерографія для визначення швидкості ранньої діастолічної хвилі (E_m) на латеральному та медіальному сегментах кільця мітрального клапана (МК). Остання також застосовувалась для оцінки швидкості систолічної хвилі на тих же сегментах мітрального клапана (S_m) і швидкості систолічної хвилі на латеральному сегменті кільця тристулкового клапана (S_{tc}) із метою додаткового дослідження систолічної функції ЛШ та міокардіальної функції базальної частини вільної стінки ПШ відповідно [282-284].

Оцінка діастолічної функції ЛШ проводилась за наступним алгоритмом: у пацієнтів із ЗбФВ ЛШ визначались показники: швидкості ранньої діастолічної хвилі на медіальному та латеральному сегментах кільця мітрального клапана – E_m мед <7 см/с та E_m лат <10 см/с відповідно; співвідношення E/E_m (середнє) >14 та індекс об'єму лівого передсердя – ЛП інд >34 мл/м². Якщо 3 із 4 показників відповідали заданим значенням, то у пацієнта мала місце ДД ЛШ. У хворих із

СНзнижФВ уже присутня його ДД. Далі визначався тиск наповнення ЛШ, він вважався підвищеним за умови наявності наступних параметрів: співвідношення E/Em (медіальне) ≥ 11 ; час ізоволюметричного розслаблення ЛШ $IVRT \leq 65$ мс; час сповільнення раннього діастолічного потоку $DT E \leq 150$ мс. На наступному етапі проводилось ранжування ступеня ДД ЛШ: I тип (порушення релаксації) визначався за умови: нормального тиску наповнення ЛШ, співвідношення E/Em (середнє) < 10 , індекс об'єму лівого передсердя (ЛП інд) нормальний або підвищений; II тип (псевдонормальний) визначався за умови: підвищеного тиску наповнення ЛШ, співвідношення E/Em (середнє) 10-14, індекс об'єму лівого передсердя (ЛП інд) підвищений; III тип (рестриктивний) визначався за умови: підвищеного тиску наповнення ЛШ, співвідношення E/Em (середнє) > 14 , індекс об'єму лівого передсердя (ЛП інд) підвищений [284]. Тиск в ЛП (р ЛП) визначався за формулою $p \text{ ЛП} = \text{середній тиск заклинювання легеневих капілярів} = 1,24 \times E/Em + 1,9$ [285]. Оцінка регургітації на мітральному (Р МК) та тристулковому (Р ТК) клапанах проводилась згідно діючих рекомендацій [286].

2.2.7. Статистична обробка результатів

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів MedCalc v.15.8.0 (MedCalc Software, bvba, 1993-2015, Бельгія) та StatSoft Statistica 12.5.192.7 (Dell Software Company, 2014, США).

Кількісні показники подаються у вигляді середнього арифметичного із стандартною похибкою середнього значення – $M \pm m$. Аналіз відповідності розподілу кількісних ознак до закону нормального розподілу проводили за допомогою W-тесту Шапіро-Уїлка. Використано критерій Стюдента 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.

Ступінь зв'язку факторних ознак із досліджуваним клінічним наслідком у моделях логістичної регресії оцінювали за допомогою відношення шансів (ВШ), для якого визначали 95 % довірчий інтервал (ДІ).

Адекватність моделей логістичної регресії оцінювали за допомогою ROC-аналізу з визначенням площі під характеристичною кривою (кривою операційних характеристик моделі [ППК]). Оцінювання якості моделей логістичної регресії проводили за наступною градацією величини ППК: «відмінна» ($\text{ППК} \geq 0,9$); «дуже добра» ($0,8 \leq \text{ППК} \leq 0,9$); «добра» ($0,7 \leq \text{ППК} \leq 0,8$); «задовільна» ($0,6 \leq \text{ППК} \leq 0,7$); і «погана» ($0,5 \leq \text{ППК} \leq 0,6$) [348]. 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 $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

КОНТРОЛЬ ЧАСТОТИ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОЇ ЕТІОЛОГІЇ ТА СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Фібриляція передсердь (ФП) і серцева недостатність (СН) – це дві постійно зростаючі глобальні проблеми охорони здоров'я, що часто співіснують і можуть провокувати виникнення один одного. ФП і СН мають не тільки подібні фактори ризику, а також аналогічні патофізіологічні механізми розвитку [32]. Крім того у деяких пацієнтів вони можуть мати спільну причину (наприклад, генетичну або набуту схильність до кардіальної дисфункції) [37]. СН є одночасно і причиною і наслідком ФП [3, 21, 28, 29, 39, 41]. Обидва захворювання пов'язані із значною захворюваністю та смертністю і мають поганий прогноз [42]. Згідно даних масштабних епідеміологічних досліджень СН може формуватися і при нормальній ФВ ЛШ. Питома вага пацієнтів, що страждають СН із збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзберФВ) сягає половини від загальної чисельності хворих із СН [75, 76]. Поширеність ФП висока у пацієнтів із СНзберФВ і за різними даними становить від 25% до 41% [39, 64, 77, 78, 81-85]. У 50-60 % випадків клінічні прояви СН зумовлені зниженням систолічної функції лівого шлуночка, яке виявляється в істотному ($\leq 40\%$) зменшенні його ФВ (СНзнижФВ) [88]. Приблизно у 15-30% пацієнтів із СНзнижФВ спостерігається ФП і ця пропорція зростає відповідно до важкості СН [33, 63, 65, 89, 90]. Поширеність ФП у хворих із СН висока, починаючи від 5% у хворих із СН I ФК, $\sim 15\%$ у пацієнтів із II або III і до $\sim 50\%$ із ФК IV по NYHA [21, 56, 92, 93, 97]. Ці дані свідчать про те, що ФП пов'язана із прогресуванням зниження ФВ ЛШ [287].

Незважаючи на зусилля, спрямовані на підтримання синусового ритму, ФП є аритмією, що прогресує і у $\sim 50\%$ пацієнтів зрештою розвивається постійна форма фібриляції передсердь (ПФФП) [3, 29, 86, 98, 143]. Виживаність серед пацієнтів із ФП найгірша при ПФФП [149]. Цільові показники ЧСС, як у спокої так і при фізичних навантаженнях, у хворих на ПФФП залишаються невстановленими

величинами [166, 167]. Європейське товариство кардіологів не висловило єдиної думки щодо даної проблеми у останніх рекомендаціях 2016 р., як і у попередніх за 2010 р., причому слід звернути увагу на те, що обидва згадувані перегляди базуються на результатах лише одного дослідження – RACE II. Так, згідно настанови по лікуванню ФП терапію пацієнтів із ПФФП варто розпочинати зі стратегії «м'якого» контролю, що передбачає ЧСС спокою у межах <110 уд/хв як при збереженій, так і при зниженій ФВ ЛШ, якщо симптоми аритмії не вимагають більш «жорсткого» контролю (ЧСС спокою <80 уд/хв, а при помірних фізичних навантаженнях ЧСС <110 уд/хв) [166]. Проте експерти з лікування СН вважають більш прийнятним досягнення цільових показників ЧСС у межах 70-100 уд/хв [167]. Результати дослідження RACE II показали, що стратегія м'якого контролю ЧСС не поступається жорсткому щодо впливу на серцево-судинну захворюваність та смертність у пацієнтів із ПФФП без вираженої СН [162]. Варто зазначити, що результати лише одного метааналізу вказують на перевагу «м'якого» контролю ЧСС над жорстким [172]. Існують дані, що доводять клінічну користь «жорсткого» контролю ЧСС у пацієнтів із ФП та СН [173]. Стратегію «жорсткого» контролю ЧСС рекомендується застосовувати хворих із вираженою симптоматикою або при СНзнизФВ [169]. Одним із основних предикторів контролю ЧСС при ПФФП є відсутність прогресуючих симптомів СН. 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 поширеності та інтенсивності симптомів СН [143].

У пацієнтів із ПФФП для контролю ЧСС β -адреноблокатори (ББ) застосовують у 60-70% випадків [162, 184, 185]. ББ вважаються найбільш сильнодіючими препаратами для контролю ЧСС і у спокої і під час фізичних навантажень. [183]. Застосування ББ при лікуванні пацієнтів із ПФФП пов'язане із зниженням ризику смерті від усіх причин [189]. У сучасних міжнародних рекомендаціях підкреслюється, що лікування пацієнтів СНзберФВ не має доказової бази. Європейське товариство кардіологів рекомендує крім стандартної діуретичної, атигіпертензивної та антиішемічної терапії також контролювати ЧСС

(пацієнти із «жорстким міокардом» зазвичай погано переносять тахікардію) [288]. Шведський реєстр хворих із СНзберФВ показав, що використання ББ пов'язане із зниженням смертності від усіх причин за наявності ФП [195]. ББ є препаратами першої лінії для досягнення контролю ЧСС та зниження захворюваності та смертності при СН у тривалій перспективі, особливо серед пацієнтів із СНзнижФВ [196, 197]. Тривалий прийом ББ у хворих із СНзнижФВ знижує ризик передчасної смерті, сприяє редукції клінічної симптоматики, поліпшує функцію ЛШ, функціональний стан пацієнтів та знижує ризик повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації кровообігу [39, 134, 194, 199].

3.1. Постійна форма фібриляції передсердь та супутня серцева недостатність: клінічні характеристики пацієнтів, показники структурно-функціонального стану міокарда

Проведено ретроспективне дослідження 223 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в ДУ ННЦ “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України з 2010 по 2014 рр. Середній вік пацієнтів становив $(58,5 \pm 5,8)$ року, жінок було 72 (32,29 %), а чоловіків – 151 (67,71 %). ПФФП неклапанного генезу існувала на фоні: міокардіофіброзу, ІХС, артеріальної гіпертензії, супутньої СН ФК I-III по NYHA. Пацієнтів було розділено на дві групи – СН із ФВ ЛШ $>45\%$ ($n=159$) та СН із ФВ ЛШ $\leq 45\%$ ($n=64$) ЛШ за даними ЕхоКГ та підгрупи відповідно до призначеного ББ. Середня ЧСС за даними ЕКГ на момент виписки із стаціонару складала $78,6 \pm 11,1$ 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%), дигоксин у 81 (36,3%). Висока доза ББ, тобто середньотерапевтична і вища, мала місце у 139 (81,3%) випадках при застосуванні бісопрололу та у 24 (46,2%) при прийому карведилолу.

Досліджувані підгрупи хворих із ПФФП неклапанного генезу і супутньою СН значуще не відрізнялись за основними демографічними та клінічними показниками

(див. таб. 3.1.1 – 3.1.4). Оцінку даних ЕКГ та ЕхоКГ проводили на момент виписки із стаціонару. Показники значуще не відрізнялись окрім ЧСС у пацієнтів із СН із ФВ ЛШ $\leq 45\%$ (див. таб. 3.1.1 – 3.1.6). Підсумовуючи вищесказане можна стверджувати, що підгрупи обстежуваних хворих співставимі ($p > 0,05$), а отже, можуть підлягати подальшому статистичному аналізу.

Таблиця 3.1.1

Порівняльна характеристика підгруп при СН із ФВ ЛШ $\leq 45\%$

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=64)		p
	Бісопролол (n=39)	Карведілол (n=25)	
вік (років)	57,01 $\pm$ 0,96	58,96 $\pm$ 1,11	0,21
ІМТ (кг/м ²)	32,05 $\pm$ 0,81	31,21 $\pm$ 1,08	0,20
ЧСС (уд/хв)	77,69$\pm$1,94	84,64$\pm$2,48	0,02*
дигоксин (мг)	0,27 $\pm$ 0,02	0,22 $\pm$ 0,02	-

Таблиця 3.1.2

Порівняльна характеристика підгруп при СН із ФВ ЛШ $> 45\%$

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=159)		p
	Бісопролол (n=132)	Карведілол (n=27)	
вік (років)	58,71 $\pm$ 0,52	59,26 $\pm$ 0,98	0,50
ІМТ (кг/м ²)	33,00 $\pm$ 0,50	32,37 $\pm$ 1,32	0,68
ЧСС (уд/хв)	79,70 $\pm$ 0,94	76,85 $\pm$ 1,67	0,25
дигоксин (мг)	0,19 $\pm$ 0,01	0,19 $\pm$ 0,03	-

Таблиця 3.1.3

Порівняльна характеристика підгруп при СН із ФВ ЛШ $\leq 45\%$

Показник (одиниці виміру)		Абс. Число (%) (n=64)		p
		Бісопролол (n=39)	Карведілол (n=25)	
стать	ч	30 (76,9)	20 (80,0)	>0,9
	ж	9 (23,1)	5 (20,0)	

Продовження табл. 3.1.3

Показник (одиниці виміру)		Абс. Число (%) (n=64)		p
		Бісопролол (n=39)	Карведілол (n=25)	
основне захворювання	МІО	2 (5,1)	1 (4,0)	0,69
	ІХС	37 (94,9)	24 (96,0)	
стенокардія напруги ФК 2, 3	3	5 (12,8)	5 (20,0)	0,73
	2	6 (15,4)	4 (16,0)	
	Немає	28 (71,8)	16 (64,0)	
постінфарктний кардіосклероз	Так	3 (7,7)	6 (24,0)	0,14
	Ні	36 (92,3)	19 (76,0)	
стентування в анамнезі	Так	–	–	>0,9
	Ні	39 (100)	25 (100)	
АКІШ в анамнезі	Так	1 (2,6)	2 (8,0)	0,69
	Ні	38 (97,4)	23 (92,0)	
ГХ ст. 1, 2, 3 (стадія)	3	8 (20,5)	7 (28,0)	0,38
	2	24 (61,5)	11 (44,0)	
	1	–	1 (4,0)	
	Немає	7 (17,9)	6 (24,0)	
ГХ ст. 1, 2, 3 (ступінь)	3	6 (18,46)	2 (12,50)	0,55
	2	23 (60,00)	15 (62,50)	
	1	5 (4,62)	2 (12,50)	
	Немає	5 (16,92)	6 (12,50)	
ЦД 2 тип	Так	7 (17,9)	2 (8,0)	0,46
	Ні	32 (82,1)	23 (92,0)	
ожиріння (ступінь)	3	4 (10,5)	1 (4,5)	0,86
	2	4 (10,5)	2 (9,1)	
	1	12 (31,6)	8 (36,4)	
	0	18 (47,4)	11 (50,0)	

Продовження табл. 3.1.3

Показник (одиниці виміру)		Абс. Число (%) (n=64)		p
		Бісопролол (n=39)	Карведілол (n=25)	
ГПМК (1), ТІА (2) в анамнезі	2	–	1 (4,0)	0,59
	1	3 (7,7)	1 (4,0)	
	Немає	36 (92,3)	23 (92,0)	
ХОЗЛ	Так	6 (15,4)	1 (4,0)	0,31
	Ні	33 (84,6)	24 (96,0)	
ФК по NYHA	3	17 (43,6)	16 (64,0)	0,19
	2	20 (51,3)	9 (36,0)	
	1	2 (5,1)	–	
шлуночкова екстрасистолія	Так	8 (20,5)	5 (20,0)	0,79
	Ні	31 (79,5)	20 (80,0)	
контроль	ж	28 (61,54)	14 (56,25)	0,20
	м	11 (38,46)	11 (43,75)	
дигоксин	Так	20 (32,31)	8 (43,75)	0,13
	Ні	19 (67,69)	17 (56,25)	

Таблиця 3.1.4

Порівняльна характеристика підгруп при СН із ФВ ЛШ >45%

Показник (одиниці виміру)		Абс. Число (%) (n=159)		p
		Бісопролол (n=132)	Карведілол (n=27)	
стать	ч	81 (61,4)	20 (74,1)	0,30
	ж	51 (38,6)	7 (25,9)	
основне захворювання	МІО	9 (6,8)	3 (11,1)	0,71
	ІХС	123 (93,2)	24 (88,9)	
стенокардія напруги ФК 2, 3	3	13 (9,8)	1 (3,7)	0,56
	2	24 (18,2)	5 (18,5)	
	Немає	95 (61,4)	21 (77,8)	

Продовження табл. 3.1.4

Показник (одиниці виміру)		Абс. Число (%) (n=159)		p
		Бісопролол (n=132)	Карведілол (n=27)	
постінфарктний кардіосклероз	Так	8 (6,1)	–	0,41
	Ні	124 (93,9)	27 (100)	
стентування в анамнезі	Так	2 (1,5)	1 (3,7)	>0,9
	Ні	130 (98,5)	26 (96,3)	
АКШ в анамнезі	Так	1 (0,8)	1 (3,7)	0,15
	Ні	131 (99,2)	26 (96,3)	
ГХ ст. 1, 2, 3 (стадія)	3	27 (20,5)	4 (14,8)	0,14
	2	91 (68,9)	16 (59,3)	
	1	1 (0,8)	–	
	Немає	13 (9,8)	7 (25,9)	
ГХ ст. 1, 2, 3 (ступінь)	3	29 (18,46)	13 (12,50)	0,40
	2	78 (60,00)	24 (62,50)	
	1	6 (4,62)	0 (12,50)	
	Немає	18 (16,92)	6 (12,50)	
ЦД 2 тип	Так	27 (20,5)	7 (25,9)	0,71
	Ні	105 (79,5)	20 (64,1)	
ожиріння (ступінь)	3	14 (11,2)	3 (11,5)	0,63
	2	25 (20,0)	6 (23,1)	
	1	50 (40,0)	7 (26,9)	
	0	36 (28,8)	10 (38,5)	
ГПМК (1), ТІА (2) в анамнезі	2	2 (1,5)	–	0,81
	1	14 (10,6)	3 (11,1)	
	Немає	116 (87,9)	24 (88,9)	
ХОЗЛ	Так	11 (8,3)	4 (14,8)	0,49
	Ні	121 (91,7)	23 (85,2)	

Продовження табл. 3.1.4

Показник (одиниці виміру)		Абс. Число (%) (n=159)		p
		Бісопролол (n=132)	Карведілол (n=27)	
ФК по NYHA	3	12 (9,1)	2 (7,4)	0,68
	2	66 (50,0)	16 (59,3)	
	1	54 (40,9)	9 (33,3)	
шлуночкова екстрасистоія	Так	25 (18,9)	3 (11,1)	0,49
	Ні	107 (81,1)	24 (88,9)	
контроль	ж	86 (61,54)	20 (56,25)	0,37
	м	46 (38,46)	7 (43,75)	
дигоксин	Так	47 (32,31)	6 (43,75)	0,18
	Ні	85 (67,69)	21 (56,25)	

Таблиця 3.1.5

**Порівняльна характеристика показників ЕхоКГ у підгрупах при СН із ФВ
ЛШ $\leq 45\%$**

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=64)		p
	Бісопролол (n=39)	Карведілол (n=25)	
ЛП d (см)	5,03 $\pm$ 0,12	4,92 $\pm$ 0,16	0,27
ЛП d ж (см)	4,76 $\pm$ 0,14	4,40 $\pm$ 0,21	0,21
ЛП d ч (см)	5,10 $\pm$ 0,14	5,00 $\pm$ 0,18	0,67
S ЛП (см ²)	33,09 $\pm$ 2,05	31,52 $\pm$ 1,56	0,92
S ЛП ж (см ²)	25,65 $\pm$ 1,55	25,00 $\pm$ 0,00	-
S ЛП ч (см ²)	34,94 $\pm$ 2,33	32,82 $\pm$ 1,56	0,51
I S ЛП (см ² /м ²)	15,18 $\pm$ 0,81	14,52 $\pm$ 0,82	0,60
I S ЛП ж (см ² /м ²)	11,79 $\pm$ 1,11	12,21 $\pm$ 1,28	-
I S ЛП ч (см ² /м ²)	15,98 $\pm$ 0,86	15,03 $\pm$ 0,89	0,49
ЛП інд (см/м ²)	58,88 $\pm$ 5,53	45,88 $\pm$ 3,60	0,17
ПП (см)	4,95 $\pm$ 0,30	4,73 $\pm$ 0,18	0,65

Продовження табл. 3.1.5

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=64)		p
	Бісопролол (n=39)	Карведілол (n=25)	
ПП ж (см)	-	5,00±0,00	-
ПП ч (см)	4,95±0,30	4,60±0,20	-
S ПП (см ²)	31,68±2,08	26,43±2,14	0,13
S ПП ж (см ²)	23,00±1,87	23,00±2,00	-
S ПП ч (см ²)	33,72±2,28	27,29±2,59	0,10
I S ПП (см ² /м ²)	14,48±0,92	11,95±0,95	0,11
I S ПП ж (см ² /м ²)	10,56±1,11	11,13±0,20	-
I S ПП ч (см ² /м ²)	15,41±0,98	12,18±1,23	0,08
ПП інд (см/м ²)	51,33±9,84	33,60±1,60	-
КСР (см)	4,84±0,13	5,16±0,21	0,20
КСР ж (см)	4,81±0,18	4,88±0,29	-
КСР ч (см)	4,85±0,16	5,22±0,25	0,22
КСР інд (см/м ²)	2,25±0,08	2,48±0,13	0,58
КСР інд ж (см/м ²)	2,23±0,13	2,60±0,09	-
КСР інд ч (см/м ²)	2,25±0,09	2,45±0,15	0,26
КДР (см)	6,21±0,13	6,40±0,21	0,42
КДР ж (см)	6,17±0,28	6,10±0,20	-
КДР ч (см)	6,22±0,15	6,46±0,25	0,39
КДР інд (см/м ²)	2,88±0,08	3,05±0,13	0,53
КДР інд ж (см/м ²)	2,87±0,20	3,25±0,07	-
КДР інд ч (см/м ²)	2,89±0,08	3,00±0,15	0,31
КСО (мл)	96,00±4,59	109,87±6,60	0,10
КСО ж (мл)	87,91±15,09	99,50±17,50	-
КСО ч (мл)	97,62±4,73	111,75±7,34	0,11
КСО інд (мл/м ²)	44,88±1,97	49,78±2,81	0,18
КСО інд ж (мл/м ²)	44,52±4,57	47,69±3,46	-

Продовження табл. 3.1.5

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=64)		p
	Бісопролол (n=39)	Карведілол (n=25)	
КСО інд ч (мл/м ²)	44,94 $\pm$ 2,20	50,19 $\pm$ 3,34	0,21
КДО (мл)	158,96 $\pm$ 5,83	172,16 $\pm$ 8,41	0,20
КДО ж (мл)	136,83 $\pm$ 18,36	134,67 $\pm$ 16,90	0,94
КДО ч (мл)	163,38 $\pm$ 5,75	180,81 $\pm$ 8,04	0,09
КДО інд (мл/м ²)	74,75 $\pm$ 2,63	83,31 $\pm$ 3,26	0,53
КДО інд ж (мл/м ²)	68,16 $\pm$ 4,85	71,35 $\pm$ 1,23	-
КСО інд ч (мл/м ²)	44,94 $\pm$ 2,20	50,19 $\pm$ 3,34	0,21
КДО (мл)	158,96 $\pm$ 5,83	172,16 $\pm$ 8,41	0,20
КДО ж (мл)	136,83 $\pm$ 18,36	134,67 $\pm$ 16,90	0,94
КДО ч (мл)	163,38 $\pm$ 5,75	180,81 $\pm$ 8,04	0,09
КДО інд (мл/м ²)	74,75 $\pm$ 2,63	83,31 $\pm$ 3,26	0,53
КДО інд ж (мл/м ²)	68,16 $\pm$ 4,85	71,35 $\pm$ 1,23	-
КДО інд ч (мл/м ²)	75,80 $\pm$ 2,92	85,15 $\pm$ 3,48	0,35
УО (мл)	66,45 $\pm$ 3,95	68,39 $\pm$ 5,10	0,77
СВ (л/хв)	5,27 $\pm$ 0,37	5,69 $\pm$ 0,38	0,81
СІ (л/хв/м ²)	2,40 $\pm$ 0,15	2,68 $\pm$ 0,17	0,26
ФВ (%)	39,92 $\pm$ 1,03	36,85 $\pm$ 1,36	0,39
ММЛШ (г)	304,90 $\pm$ 18,14	280,29 $\pm$ 12,28	0,36
ММЛШ ж (г)	261,12 $\pm$ 30,47	249,23 $\pm$ 14,51	-
ММЛШ ч (г)	316,69 $\pm$ 21,18	284,44 $\pm$ 13,52	0,29
ІММЛШ (г/м ²)	140,15 $\pm$ 7,92	131,38 $\pm$ 5,69	0,06
ІММЛШ ж (г/м ²)	121,15 $\pm$ 14,61	132,99 $\pm$ 9,26	-
ІММЛШ ч (г/м ²)	145,26 $\pm$ 9,12	131,17 $\pm$ 6,41	0,31
МШП (см)	1,17 $\pm$ 0,04	1,04 $\pm$ 0,04	0,12
МШП ж (см)	1,02 $\pm$ 0,08	0,91 $\pm$ 0,07	0,72
МШП ч (см)	1,19 $\pm$ 0,04	1,08 $\pm$ 0,03	0,06

Продовження табл. 3.1.5

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=64)		p
	Бісопролол (n=39)	Карведілол (n=25)	
ЗС (см)	1,12 $\pm$ 0,03	1,03 $\pm$ 0,03	0,06
ЗС ж (см)	0,98 $\pm$ 0,06	0,99 $\pm$ 0,05	0,29
ЗС ч (см)	1,17 $\pm$ 0,04	1,04 $\pm$ 0,03	0,06
ВТС ЛШ	0,38 $\pm$ 0,02	0,34 $\pm$ 0,02	0,12
Г ЛШ (0-N, 1, 2, 3)	2,24 $\pm$ 0,20	2,43 $\pm$ 0,29	0,78
Г ЛШ ж (0-N, 1, 2, 3)	2,43 $\pm$ 0,43	3,00 $\pm$ 0,00	-
Г ЛШ ч (0-N, 1, 2, 3)	2,18 $\pm$ 0,22	2,33 $\pm$ 0,33	0,50
ПШ L (см)	7,91 $\pm$ 0,33	7,74 $\pm$ 0,40	0,77
ПШ d s (см)	3,39 $\pm$ 0,15	3,22 $\pm$ 0,12	0,42
ПШ ст (см)	0,52 $\pm$ 0,04	0,59 $\pm$ 0,05	0,27
D ЛА (см)	2,30 $\pm$ 0,15	2,37 $\pm$ 0,20	0,81
D КА (см)	3,62 $\pm$ 0,12	3,60 $\pm$ 0,15	0,89
СТЛА (мм.рт.ст.)	42,12 $\pm$ 2,87	43,16 $\pm$ 3,15	0,81
ЛГ (0-N, 1, 2)	1,24 $\pm$ 0,16	1,18 $\pm$ 0,23	0,18
IVRT(мс)	75,00 $\pm$ 5,00	84,67 $\pm$ 7,86	-
DT E (мс)	100,00 $\pm$ 10,00	120,00 $\pm$ 10,00	-
P ТК (0-N, 1, 2, 3)	1,67 $\pm$ 0,16	1,63 $\pm$ 0,15	0,46
P МК (0-N, 1, 2, 3)	1,62 $\pm$ 0,12	1,88 $\pm$ 0,15	0,22

Таблиця 3.1.6

**Порівняльна характеристика показників ЕхоКГ у підгрупах при СН із ФВ
ЛШ >45%**

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=159)		
	Бісопролол (n=132)	Карведілол (n=27)	p
ЛП d (см)	4,67 $\pm$ 0,05	4,76 $\pm$ 0,12	0,51
ЛП d ж (см)	4,58 $\pm$ 0,07	4,62 $\pm$ 0,17	0,84

Продовження табл. 3.1.6

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=159)		
	Бісопролол (n=132)	Карведілол (n=27)	p
ЛП d ч (см)	4,73 $\pm$ 0,07	4,81 $\pm$ 0,16	0,72
S ЛП (см ²)	29,2 $\pm$ 0,6	30,8 $\pm$ 1,9	0,92
S ЛП ж (см ²)	30,05 $\pm$ 0,94	25,40 $\pm$ 0,89	0,09
S ЛП ч (см ²)	28,74 $\pm$ 0,76	32,95 $\pm$ 2,40	0,08
I S ЛП (см ² /м ²)	13,25 $\pm$ 0,27	14,20 $\pm$ 0,73	0,15
I S ЛП ж (см ² /м ²)	14,05 $\pm$ 0,36	12,87 $\pm$ 0,54	0,19
I S ЛП ч (см ² /м ²)	12,79 $\pm$ 0,35	13,74 $\pm$ 0,96	0,14
ЛП інд (см/м ²)	47,79 $\pm$ 3,19	44,00 $\pm$ 4,04	-
ПП (см)	4,32 $\pm$ 0,14	3,77 $\pm$ 0,51	0,41
ПП ж (см)	4,18 $\pm$ 0,11	3,48 $\pm$ 1,03	-
ПП ч (см)	4,39 $\pm$ 0,20	4,06 $\pm$ 0,56	-
S ПП (см ²)	25,63 $\pm$ 0,87	27,95 $\pm$ 2,11	0,69
S ПП ж (см ²)	25,80 $\pm$ 1,81	22,88 $\pm$ 1,30	-
S ПП ч (см ²)	25,54 $\pm$ 0,93	27,20 $\pm$ 2,70	0,19
I S ПП (см ² /м ²)	11,59 $\pm$ 0,40	12,91 $\pm$ 0,86	0,69
I S ПП ж (см ² /м ²)	12,16 $\pm$ 0,81	11,33 $\pm$ 0,73	-
I S ПП ч (см ² /м ²)	11,28 $\pm$ 0,44	13,61 $\pm$ 1,15	0,18
ПП інд (см/м ²)	34,57 $\pm$ 1,66	40,50 $\pm$ 3,50	-
КСР (см)	3,77 $\pm$ 0,06	3,99 $\pm$ 0,16	0,17
КСР ж (см)	3,65 $\pm$ 0,09	3,32 $\pm$ 0,19	0,29
КСР ч (см)	3,87 $\pm$ 0,08	4,21 $\pm$ 0,15	0,35
КСР інд (см/м ²)	1,72 $\pm$ 0,03	1,80 $\pm$ 0,07	0,32
КСР інд ж (см/м ²)	1,72 $\pm$ 0,05	1,56 $\pm$ 0,08	0,25
КСР інд ч (см/м ²)	1,72 $\pm$ 0,04	1,89 $\pm$ 0,08	0,08
КДР (см)	5,45 $\pm$ 0,07	5,58 $\pm$ 0,18	0,46
КДР ж (см)	5,24 $\pm$ 0,08	4,96 $\pm$ 0,23	0,26

Продовження табл. 3.1.6

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=159)		
	Бісопролол (n=132)	Карведілол (n=27)	p
КДР ч (см)	5,61 $\pm$ 0,09	5,78 $\pm$ 0,19	0,41
КДР інд (см/м ²)	2,48 $\pm$ 0,03	2,51 $\pm$ 0,07	0,70
КДР інд ж (см/м ²)	2,47 $\pm$ 0,04	2,53 $\pm$ 0,06	0,24
КДР інд ч (см/м ²)	2,49 $\pm$ 0,04	2,58 $\pm$ 0,08	0,36
КСО (мл)	57,5 $\pm$ 1,8	64,7 $\pm$ 5,5	0,15
КСО ж (мл)	52,75 $\pm$ 2,50	38,65 $\pm$ 3,47	0,07
КСО ч (мл)	60,62 $\pm$ 2,49	72,71 $\pm$ 5,46	0,35
КСО інд (мл/м ²)	26,25 $\pm$ 0,80	29,23 $\pm$ 2,35	0,68
КСО інд ж (мл/м ²)	24,98 $\pm$ 1,18	19,17 $\pm$ 1,82	0,13
КСО інд ч (мл/м ²)	27,13 $\pm$ 1,08	32,55 $\pm$ 2,39	0,24
КДО (мл)	134 $\pm$ 3,1	135,9 $\pm$ 9,6	0,86
КДО ж (мл)	123,72 $\pm$ 3,80	103,60 $\pm$ 9,70	0,08
КДО ч (мл)	140,68 $\pm$ 4,35	147,38 $\pm$ 11,24	0,53
КДО інд (мл/м ²)	61,11 $\pm$ 1,27	61,09 $\pm$ 3,63	0,11
КДО інд ж (мл/м ²)	58,48 $\pm$ 1,73	49,55 $\pm$ 3,18	0,08
КДО інд ч (мл/м ²)	62,90 $\pm$ 1,76	65,21 $\pm$ 4,33	0,58
УО (мл)	75,94 $\pm$ 1,84	74,37 $\pm$ 5,33	0,75
СВ (л/хв)	6,05 $\pm$ 0,15	5,85 $\pm$ 0,47	0,61
СІ (л/хв/м ²)	2,74 $\pm$ 0,07	2,72 $\pm$ 0,19	0,86
ФВ (%)	55,32 $\pm$ 0,62	54,96 $\pm$ 1,02	0,27
ММЛШ (г)	268,06 $\pm$ 8,73	262,35 $\pm$ 27,91	0,72
ММЛШ ж (г)	233,13 $\pm$ 11,78	186,48 $\pm$ 16,79	0,20
ММЛШ ч (г)	291,13 $\pm$ 11,22	295,23 $\pm$ 29,56	0,67
ІММЛШ (г/м ²)	120,55 $\pm$ 3,63	119,32 $\pm$ 9,95	0,88
ІММЛШ ж (г/м ²)	110,13 $\pm$ 5,36	90,65 $\pm$ 3,72	0,23
ІММЛШ ч (г/м ²)	127,71 $\pm$ 4,68	129,91 $\pm$ 10,04	0,61

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=159)		
	Бісопролол (n=132)	Карведілол (n=27)	p
МШП (см)	1,2 $\pm$ 0,02	1,17 $\pm$ 0,03	0,36
МШП ж (см)	1,13 $\pm$ 0,03	1,14 $\pm$ 0,02	0,89
МШП ч (см)	1,24 $\pm$ 0,02	1,18 $\pm$ 0,04	0,19
ЗС (см)	1,11 $\pm$ 0,02	1,11 $\pm$ 0,03	0,99
ЗС ж (см)	1,05 $\pm$ 0,03	1,07 $\pm$ 0,04	0,84
ЗС ч (см)	1,15 $\pm$ 0,02	1,12 $\pm$ 0,04	0,33
ВТС ЛШ	0,42 $\pm$ 0,01	0,42 $\pm$ 0,02	0,90
Г ЛШ (0-N, 1, 2, 3)	1,51 $\pm$ 0,13	1,43 $\pm$ 0,33	0,89
Г ЛШ ж (0-N, 1, 2, 3)	1,47 $\pm$ 0,20	1,28 $\pm$ 0,49	-
Г ЛШ ч (0-N, 1, 2, 3)	1,55 $\pm$ 0,17	1,78 $\pm$ 0,40	0,11
ПШ L (см)	7,21 $\pm$ 0,14	7,43 $\pm$ 0,35	0,63
ПШ d s (см)	3,25 $\pm$ 0,06	3,38 $\pm$ 0,18	0,64
ПШ ст (см)	0,50 $\pm$ 0,03	0,38 $\pm$ 0,08	-
D ЛА (см)	2,37 $\pm$ 0,11	2,10 $\pm$ 0,00	-
D КА (см)	3,45 $\pm$ 0,05	3,46 $\pm$ 0,11	0,92
СТЛА (мм.рт.ст.)	39,34 $\pm$ 1,64	40,56 $\pm$ 4,84	0,77
ЛГ (0-N, 1, 2)	1,03 $\pm$ 0,12	1,11 $\pm$ 0,39	-
IVRT(мс)	84,50 $\pm$ 4,87	-	-
DT E (мс)	158,77 $\pm$ 9,59	144,00 $\pm$ 0,00	-

3.2. Предиктори можливості досягнення «жорсткого» контролю ЧСС у хворих із постійною формою фібриляції передсердь та серцевою недостатністю

3.2.1 Предиктори можливості досягнення «жорсткого» контролю ЧСС у хворих із постійною формою фібриляції передсердь та СН із ФВ ЛШ $\leq 45\%$

Для виявлення предикторів, пов'язаних із можливістю досягнення «жорсткого» контролю ЧСС у хворих із ПФФП та СН із ФВ ЛШ $\leq 45\%$ на момент виписки були використані методи побудови та аналізу логістичних моделей регресії. При проведенні аналізу в якості факторних ознак, вивчено зв'язок із можливістю досягнення «жорсткого» контролю на момент виписки для 14 показників (див. таб. В.1). У якості результуючої ознаки при побудові моделі прогнозувалося досягнення «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки: $Y = 0$ – при досягненні «жорсткого» контролю; $Y = 1$ – при досягненні «м'якого» контролю. Проводився аналіз терапії 64 пацієнтів із ПФФП неклапанного генезу із супутньою СН із ФВ ЛШ $\leq 45\%$, які проходили лікування в умовах стаціонару. Терапія передбачала обов'язкове використання одного із ББ: бісопрололу або карведілолу. У 22 пацієнтів на момент виписки було досягнуто «жорсткого» контролю ЧСС і у 42 пацієнтів контроль ЧСС проводився згідно стратегії «м'якого» контролю.

На першому етапі проведення аналізу були побудовані однофакторні логістичні моделі регресії (див. таб. В.1). При проведенні аналізу моделей 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).

На другому етапі аналізу для вивчення можливості спільного впливу факторних ознак на можливість «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки для хворих із ПФФП та супутньою СН із ФВ ЛШ $\leq 45\%$ було використано метод побудови і аналізу багатфакторної моделі логістичної регресії, де в якості факторних ознак були використані показники, для яких при проведенні однофакторного аналізу статистичних розбіжностей не було ($p \leq 0,2$), окрім показника стадії ГХ, який у багатфакторній моделі дав рівень значущості $p > 0,7$). Крім того, у модель було додано показник «висока доза» для стандартизації за дозою препарату. Таким чином було побудовано 6-и факторну модель прогнозування можливості досягнення «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки для хворих із СН із ФВ ЛШ $\leq 45\%$ (див. таб. В.2).

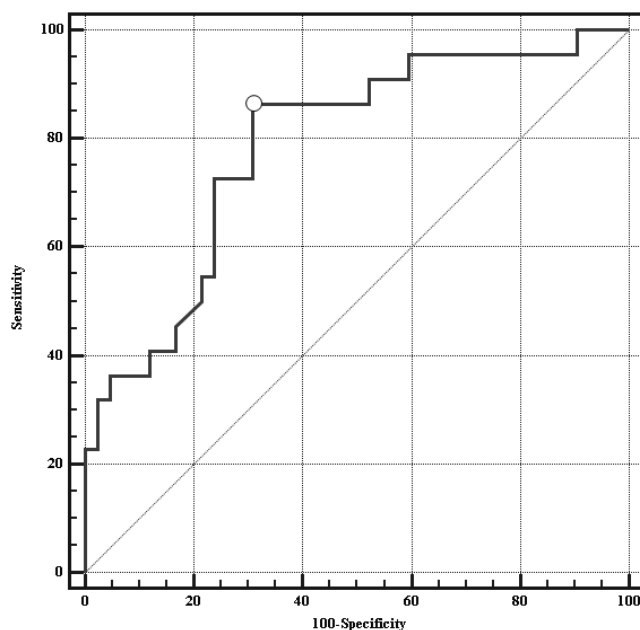


Рис. 3.2.1 ROC-крива 6-и факторної моделі прогнозування можливості досягнення «жорсткого» контролю на момент виписки для хворих із СН із ФВ ЛШ $\leq 45\%$ (о – позначено показники чутливості і специфічності для оптимального порогу прийняття рішення).

На рис. 3.2.1 наведена крива операційних характеристик для цієї моделі. Модель адекватна ($\chi^2 = 17,0$, $p = 0,009$). При проведенні аналізу встановлено, що площа під ROC ППК = $0,79 \pm 0,06$, статистично значущо ($p < 0,001$) перевищує 0,5. При виборі оптимального порогу чутливості і специфічності (за методом максимізації індекса Юдена) значення чутливості моделі склало 86,4% (95% ВІ 65,1% – 97,1%), специфічності – 69,1% (95% ВІ 52,9% – 82,4%).

Проведений аналіз свідчить, що при стандартизації за іншими факторами за умови прийому карведилолу можливість досягнення «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки для хворих із СН із ФВ ЛШ $\leq 45\%$ статистично значуще ($p = 0,049$) знижується, ВШ = 4,0 (95% ВІ 1,01 – 16,7) у порівнянні з групою пацієнтів, де застосовувався бісопролол.

Варто відзначити, що обидва досліджувані препарати ефективні і застосовуються для контролю ЧСС. Отримані результати щодо переваги бісопрололу над карведилолом при контролі ЧСС співпадають із даними

літератури [290]. Прикладом може слугувати CIBIS-ELD – рандомізоване подвійне сліпе дослідження, під час якого порівнювалась переносимість бісопрололу та карведилолу у літніх пацієнтів із СН. Основні висновки дослідження CIBIS-ELD – наступні: загальна переносимість ББ відносно низька, лише ~ 25% пацієнтів похилого віку із СН досягли первинної кінцевої точки (орієнтовна цільова доза ББ) із зазначеним графіком титрування, при цьому за умови використання бісопрололу спостерігалось більш значне зниження ЧСС і частіше фіксувалась брадикардія [291, 292]. Менший вплив карведилолу на зниження ЧСС у пацієнтів із ФП узгоджується із результатами ще двох досліджень. Під час першого із них виявлено формальне зростання ЧСС після монотерапії карведилолом у хворих із СН та ФП [293]. За результатами іншого у хворих із СН карведилол показує значно гірший вплив на зниження ЧСС у порівнянні із бісопрололом як у загальній когорті, так і у підгрупі із супутньою ФП [294]. У пацієнтів із ПФФП при прямому співставленні виявилось, що карведилол у дозі 5 мг має відносно «м'який» ефект (зниження середньої ЧСС становить 6,6 уд/хв) у порівнянні з початковою дозою бісопрололу 2,5 мг (зниження середньої ЧСС становить 12,2 уд/хв) [177]. Хоча карведилол і має свої плюси при терапії пацієнтів із СН за рахунок своєї α 1-адреноблокуючої дії та периферичного вазодилаторного ефекту, відсутність кардіоселективності (чутливість до β 1-адренорецепторів) та нижчий ніж у бісопрололу період напіввиведення (відповідно 6 та 12 год) і як наслідок 2 разовий прийом, нівелюють його переваги за наявності супутньої ПФФП і необхідності контролю ЧСС при порівнянні з бісопрололом [295]. Можливою причиною переваги бісопрололу над карведилолом щодо зниження ЧСС у хворих із ФП вважається генетичний поліморфізм. Результати кількох досліджень дозволяють припустити, що терапевтичний вплив генотипу BAR1 відрізняється залежно від селективності та дози ББ [296]. Вплив карведилолу на зниження ЧСС у хворих із СН та ФП модулюється Arg389Gly поліморфізмом BAR1. По-суті ~ 50% пацієнтів із СН та ФП це гомозиготи за алелем BAR1 Arg389 і у них спостерігається незначне зниження ЧСС у відповідь на дози карведилолу, що зазвичай використовуються. Цей ефект спостерігається лише при наявності супутньої ФП. У Arg389-

гомозиготних пацієнтів із ФП зниження ЧСС у порівнянні із базовим рівнем майже не відбувається за умови застосування карведилолу навіть при використанні цільових доз згідно рекомендацій. Ця, специфічна для генотипу, різниця у ефекті від застосування ББ виникає підгостро, судячи із того, що негайний ефект зниження ЧСС від першої прийнятої дози не відрізняється у пацієнтів із різними генотипами та за умови прийому різних ББ. Поліморфізм *BAR1* не впливає на зниження ЧСС при використанні бісопрололу, незалежно від того, чи у хворого спостерігається синусовий ритм чи ФП. У пацієнтів із ФП існують значні відмінності у толерантності до ББ, що ґрунтуються на генотипі. Різниця у зниженні ЧСС при прийомі карведилолу між носіями *Arg/Arg* та пацієнтами *Gly/X* становить 12 уд/хв. Подібний рівень різниці спостерігається при порівнянні ефекту зниження ЧСС між карведилолом та бісопрололом у пацієнтів із генотипом *Arg/Arg* та ФП – 13 уд/хв (при СР відповідно – 6 уд/хв) [249]. На даний час молекулярний механізм, що лежить в основі взаємодії генотипу *Arg389Gly* та конкретного ББ залишається невідомим, проте існує кілька досить переконливих гіпотез. Наприклад, відомо, що бісопролол характеризується як високоселективний антагоніст *BAR1*, який не впливає на інші типи рецепторів, на противагу йому карведилол – частковий агоніст *BAR1* та *BAR2*. Цей термін введено для опису розбіжностей у активації внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, викликаних зв'язуванням із тим же рецептором. Карведилол є антагоністом по відношенню до класичних β_1 - та β_2 -шляхів (без зростання продукування цАМФ). Однак, коли карведилол зв'язується із рецептором, він активує арестин-залежні, некласичні, β_1 -залежні сигнальні шляхи, наприклад, активацію та інтерналізацію рецепторів епідермального фактору росту із подальшим фосфорилуванням мітоген-активованих протеїнкіназ [297, 298]. Ініціація вищезгаданих шляхів відбувається також під впливом ізопреналіну та норадреналіну, тому і має місце термін – частковий агонізм [299]. Початок збудження цих сигнальних процесів швидкий, але наслідки можуть проявитись лише із часом. Функціональні наслідки активації цих некласичних β -адренергічних шляхів у міоцитах передсердь і шлуночків у значній мірі невідомі, хоча активація рецептора епідермального фактора росту вважається корисною

[300]. Частковий агонізм карведилолу може модулювати фенотип АВ-вузла та/або міокарду передсердь у гомозигот Arg389, що приводить до зниження функції АВ-вузлового фільтру та/або зростання частот скорочення передсердь у пацієнтів із ФП. Ці зміни нівелюють гострі ефекти β -блокади після прийому першої дози [299]. Тобто, ймовірно, має місце генетично зумовлена, так звана, внутрішня симпатоміметична активність, яка проявляється на фоні існуючої ФП. Разом ці дослідження демонструють вагомість генотипу Arg389Gly для контролю ЧСС у пацієнтів із ФП [301].

Варто звернути увагу, що для даної підгрупи (СН із ФВ ЛШ $\leq 45\%$) пацієнтів з ПФФП не виявлено зв'язку можливості досягнення «жорсткого» контролю ЧСС із дозою препарату ($p > 0,05$), що можна пояснити неможливістю тривалого титрування доз ББ в умовах стаціонару через обмеження у часі [302]. При цьому, як наслідок, значуще зростає (ВШ = 0,23 (95% ВІ 0,06 – 0,83)) застосування дигоксину ($p = 0,03$), як допоміжного препарату для контролю ЧСС. Використання дигоксину пов'язано із недостатньою ефективністю монотерапії ББ для зниження ЧСС та/або неможливістю підвищення дози через їх побічні ефекти, наприклад, гіпотензію [303]. Препарати дигіталісу знижують ЧСС двома шляхами: перший – результат прямої дії на АВ-вузол, що проявляється подовженням ефективного рефрактерного періоду (ЕФП), внаслідок чого менша кількість імпульсів, що виникають у передсердях досягають шлуночків, тому і спостерігається зниження ЧСС, цей ефект є вторинним по відношенню до впливу на підвищення тону блукаючого нерву і вивільнення ацетилхоліну з парасимпатичних термінальних закінчень у тому ж АВ-вузлі та, як наслідок, зниження впливу симпатичної нервової системи [248]. Проте, препарати дигіталісу знижують ЧСС лише в пасивний період доби і практично не впливають на ЧСС в активний. [177]. Тому за умови вибору стратегії «жорсткого» контролю ЧСС варто надавати перевагу ББ, які працюють однаково ефективно протягом доби і уникати їх виражених побічних ефектів шляхом поступового титрування дози [188].

3.2.2 Предиктори можливості досягнення «жорсткого» контролю ЧСС у

хворих із постійною формою фібриляції передсердь та СН із ФВ ЛШ >45%

Для виявлення факторів, пов'язаних із можливістю досягнення «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки для хворих із СН із ФВ ЛШ > 45% були використані методи побудови та аналізу логістичних моделей регресії. У якості факторних ознак, було вивчено зв'язок із можливістю досягнення «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки для 13 показників (див. таб. В.3). У якості результуючої ознаки при побудові моделі прогнозувалося досягнення «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки: $Y = 0$ – при досягненні «жорсткого» контролю; $Y = 1$ – при досягненні «м'якого» контролю. Проводився аналіз терапії 159 пацієнтів із ПФФП неклапанного генезу із СН із ФВ ЛШ > 45%, які проходили лікування в умовах стаціонару. Терапія передбачала обов'язкове використання одного із ББ: бісопрололу або карведілолу. У 101 пацієнтів на момент виписки було досягнуто «жорсткого» контролю ЧСС і у 58 пацієнтів контроль ЧСС проводився згідно стратегії «м'якого» контролю.

На першому етапі проведення аналізу було вивчено зв'язок кожної з факторних ознак із можливістю досягнення «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки, для чого були побудовані однофакторні логістичні моделі регресії (див. таб. В.3). Проведений аналіз свідчить, що для досягнення «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки для хворих із ПФФП та СН із ФВ ЛШ > 45% статистично значуще ($p=0,01$) потрібно використання високих доз ББ ВШ = 0,25 (95% 0,08 – 0,71).

Цей факт можна пояснити наступним чином: пацієнти із ПФФП значно відрізняються щодо чутливості до дії ББ і ця відмінність зумовлена генетичною схильністю [304]. Відповідь на терапію контролем ЧСС залежить від генотипу. Позитивний ефект конкретних ББ може залежати від поліморфізму *BAR1 Arg389Gly*. Механізм, що лежить в основі цього явища, полягає у тому, що мутація індукує втрату функції *BAR1*, опосередковану зниженою продукцією цАМФ. Крім того, передбачуваний ефект варіанту *Arg389Gly* полягає у сповільненні провідності і підвищенні рефрактерності в АВ-вузлі, знижуючи таким чином частоту

скорочення шлуночків при ФП [248, 249]. Суб'єкти із гомозиготним генотипом Arg389 потребують більш високих доз ББ, для контролю ЧСС ніж носії із генотипом Gly389. Це свідчить про важливу роль генотипування пацієнтів для поширених варіантів BAR1 із метою прогнозування потреби в більш високих дозах препаратів для контролю ЧСС [248, 249]. Це відображає тільки індивідуальну чутливість різних пацієнтів до ББ і жодною мірою не суперечить дозозалежному ефекту препаратів. Дози бісопрололу, що використовуються у клінічній практиці, відбираються методом проб та помилок. Вплив даного ББ на хворих із ПФФП наступний: по-перше, бісопролол демонструє дозозалежне зниження середньої ЧСС, причому із більш вираженим зниженням у пацієнтів, які отримують 5 мг на день у порівнянні з 2,5 мг на день (17,3 проти 11,4 уд/хв) без значних побічних явищ. Серед пацієнтів, у яких ЧСС не знижується <80 уд/хв, або які залишаються симптомними, підвищення дози бісопрололу до 5 мг на добу є більш ефективним із точки зору зниження ЧСС у порівнянні із продовженням прийому 2,5 мг протягом наступних 2 тижнів. Крім того, ЯЖ у пацієнтів із ПФФП вища при прийомі більшої дози бісопрололу (5 мг проти 2,5 мг). По-друге, зниження ЧСС більш виражене у пацієнтів із базовою високою шлуночковою активністю, тобто $\text{ЧСС} \geq 100$ уд/хв, ніж у хворих із повільною – $\text{ЧСС} < 100$ уд/хв. По-третє, зниження ЧСС більш виражене протягом дня, ніж уночі. Ці дані, ймовірно, пов'язані із фармакологічними ефектами бісопрололу. Наприклад вважається, що симпатичний тонус підвищений у пацієнтів із високою середньою ЧСС і протягом дня. Відповідно, видається логічним, що блокуючий ефект бісопрололу найкраще проявляється у цих умовах [177].

Карведилол є неселективним ББ із периферичною судинорозширювальною активністю і знижує ЧСС шляхом блокування BAR1. Основні наслідки застосування даного ББ у лікуванні хворих із ПФФП наступні: по-перше, карведилол демонструє значуще дозозалежне зниження середньої ЧСС за даними 24-год Холтер-ЕКГ. Частка пацієнтів, які досягають цільової $\text{ЧСС} < 80$ уд/хв за даними Холтер ЕКГ становить 31,0% при використанні 5 мг карведилолу, 38,1% – при 10 мг та 46,3% – при 20 мг. Причому частка пацієнтів із базовим рівнем ЧСС

≥ 110 уд/хв, які досягають зниження ЧСС < 110 уд/хв, становить: 57,1% при застосуванні 5 мг препарату, 66,7% – при 10 мг та 100% – при 20 мг. По-друге, при використанні дози 20 мг спостерігається значуще більш виражене зниження ЧСС через 6 тижнів. По-третє, у пацієнтів із недостатнім зниженням ЧСС у відповідь на 5 чи 10 мг карведилолу можна очікувати подальше зниження ЧСС при підвищенні дози до 10 чи 20 мг відповідно. Карведилол проявляє дозозалежний ефект зниження ЧСС у денний час, коли спостерігається підвищення симпатичного тону. Тим не менше він незначно знижує ЧСС (навіть при підвищенні дози) уночі, коли вона і так знижується через підвищення тону парасимпатичної системи. Крім того, максимальна ЧСС знижується значно більше у порівнянні із мінімальною. Тобто, для контролю ЧСС у хворих із ПФФП дозу карведилолу слід починати із 5 мг і поступово підвищувати до 10/20 мг, якщо ефективність недостатня [305].

На другому етапі аналізу було використано метод побудови і аналізу багатофакторної моделі логістичної регресії, де в якості факторних ознак були використані показники, для яких при проведенні однофакторного аналізу статистичних розбіжностей не було ($p \leq 0,3$). Було побудовано 4-и факторну модель прогнозування можливості досягнення «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки для хворих із ПФФП та СН із ФВ ЛШ $> 45\%$ (див. таб В.4). На рис. 3.1.2 наведена крива операційних характеристик для цієї моделі. Модель була адекватна ($\chi^2 = 12,4$, $p = 0,01$). При проведенні аналізу встановлено, що площа під ROC ППК $= 0,68 \pm 0,05$, статистично значущо ($p < 0,001$) перевищує 0,5. При виборі оптимального порогу чутливості і специфічності (за методом максимізації індекса Юдена) значення чутливості моделі склало значення чутливості моделі склало 75,5% (95% ВІ 61,1% – 86,7%), специфічності – 56,9% (95% ВІ 46,7% – 66,6%). Отже із можливістю досягнення «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки для хворих із ПФФП та СН із ФВ ЛШ $> 45\%$ виявлено зв'язок ($p < 0,001$) для наступних факторів (див. таб. А8).

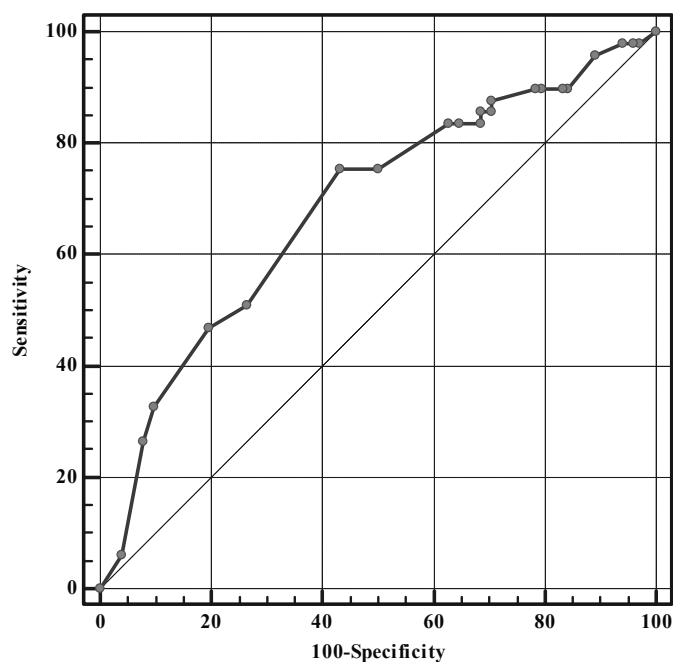


Рис. 3.2.2 ROC-крива 4-ох факторної моделі прогнозування можливості досягнення «жорсткого» контролю на момент виписки для хворих СН із ФВ ЛШ $>45\%$ (о – позначено показники чутливості і специфічності для оптимального порогу прийняття рішення).

Проведений аналіз свідчить, що використання високих доз ББ статистично значуще ($p=0,02$) необхідне для досягнення «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки для хворих із ПФФП та СН із ФВ ЛШ $>45\%$ (ВШ = 3,1 (95% ВІ 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 – біспрололу чи карведилолу ($p=0,57$). Тобто, для пацієнтів даної підгрупи (СН із ФВ ЛШ $>45\%$) не виявлено переваги якогось із досліджуваних препаратів, проте чітко відслідковується зв'язок із їх дозуванням.

Основні результати розділу 3 дисертаційного дослідження висвітлені у наступних публікаціях:

1. 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):128-142. *(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).*

2. 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. Укр. кардіол. журн. 2012;(Дод 1, Матеріали XIII Нац. конгр. кардіологів України; 2012 Верес 26-28; Київ):139-140. *(Дисертантом здійснені обстеження пацієнтів, статистична обробка даних, формулювання висновків (спільно з науковим керівником), підготовка тез до друку).*

3. 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. Укр. кардіол. журн. 2013;(Дод 4, Матеріали XIV Нац. конгр. кардіологів України; 2013 Верес 18-20; Київ):228-9. *(Здобувач самостійно здійснив обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних, узагальнення результатів (спільно з науковим керівником), підготував тези до друку).*

4. Романюк ПБ. Можливості досягнення «жорсткого» та «м'якого» м контролю ЧСС на тлі застосування β -адреноблокаторів у пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології. Укр. кардіол. журн. 2014;(Дод 4, Матеріали XV Нац. конгр. кардіологів України; 2014 Верес 23-25; Київ):136-7. *(Здобувач самостійно здійснив обстеження пацієнтів, статистичну*

обробку даних, узагальнення результатів (спільно з науковим керівником), підготував тези до друку).

5. Романюк ПБ. Досягнення жорсткого та м'якого контролю ЧСС на тлі застосування β -адроблокаторів 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).*

РОЗДІЛ 4

РИЗИК СМЕРТІ ВІД УСІХ ПРИЧИН У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОЇ ГЕНЕЗУ

ФП – одна із найбільш поширених аритмій серця, також вона є потужним фактором ризику розвитку ССЗ та смерті від усіх причин [20, 143, 306-309]. Виживаність серед пацієнтів із ФП найгірша при ПФФП [149]. ПФФП є важливим предиктором підвищення ризику смерті від усіх причин [310]. Серед хворих із ПФФП існує J-подібна залежність між ЧСС і смертністю [164]. ЧСС при ФП впливає на зростання смертності від інсульту, ССЗ і ризику смерті від усіх причин серед населення [150, 311]. Відомо, що у пацієнтів із ПФФП без ІХС $ЧСС \leq 76$ уд/хв пов'язана із найкращою виживаністю [163].

Прийом ББ для контролю ЧСС сприяє значному зниженню ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із ПФФП [189]. У хворих із ФП та СН лікування ББ самотійно, або у комбінації із дигоксином, пов'язане зі зменшенням ризику смерті від ССЗ [136]. Відомим є факт зниження загальної смертності при терапії ББ у пацієнтів із ФП та супутньою СН [197]. За результатами ретроспективного аналізу дослідження U.S. Carvedilol Heart Failure Trial відомо, що ББ покращують віддалені клінічні наслідки в групі високого ризику хворих із СН і супутньою ФП [312]. Крім того лікування ББ також пов'язано із кращим прогнозом у пацієнтів із ФП без супутньої СН [279].

4.1. Постійна форма фібриляції передсердь та ризик смерті від усіх причин: клінічні характеристики пацієнтів, показники структурно-функціонального стану міокарда

Ретроспективно проаналізовано 223 історії хвороб пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології, що перебували на стаціонарному лікуванні в ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. академіка М.Д.

Стражеска» НАМНУ із 2010 по 2014 рр. На наступному етапі встановлено зв'язок із 146 хворими або їх родичами, саме вони підлягали подальшому аналізу (див. таб. 4.1.1, 4.1.2). На момент контакту померло 16 чоловік, що становить 10,9%.

При порівнянні демографічних, клінічних показників та даних ЕхоКГ у живих та померлих пацієнтів (див. таб. 4.1.1 – 4.1.3). Виявилось, що у померлих значуще частіше фіксувалось ХОЗЛ в анамнезі ($p=0,006$). Згідно даних ЕхоКГ у померлих мали місце значущі відмінності: більший індекс площі ЛП – І S ЛП, у тому числі у чоловіків – І S ЛП ч; більший КДР, у тому числі у жінок – КДР ж; вищий індекс КДО у чоловіків – КДО інд ч; вищий КСО і його індекс у чоловіків – КСО ч та КСО інд ч; більш тонша МШП, у тому числі у чоловіків – МШП ч. Також у померлих мали місце зміни на рівні тенденцій: більший КДР та його індекс у чоловіків – КДР ч та КДР інд ч; нижча ФВ ЛШ; тонша МШП у жінок – МШП ж; менша ВТС ЛШ; вищий показник гіпертрофії – Г ЛШ. На нашу думку всі, перелічені вище, зміни свідчать про те, що у померлих мали місце більш виражені прояви СН, що і відобразилось на даних ЕхоКГ.

Таблиця 4.1.1

Порівняльна характеристика демографічних та клінічних показників у досліджуваних пацієнтів

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=146)		p
	Живі (n=130)	Померлі (n=16)	
вік (років)	58,01 $\pm$ 0,55	56,63 $\pm$ 1,87	0,94
ІМТ (кг/м ²)	32,43 $\pm$ 0,48	31,69 $\pm$ 1,47	0,73
ЧСС (уд/хв)	80,08 $\pm$ 0,98	81,81 $\pm$ 2,99	0,57
бісопролол (мг)	6,42 $\pm$ 0,29	5,57 $\pm$ 0,62	0,40
карведилол (мг)	24,78 $\pm$ 3,54	20,00 $\pm$ 4,59	0,79
дигоксин (мг)	0,20 $\pm$ 0,01	0,18 $\pm$ 0,03	-

**Порівняльна характеристика демографічних та клінічних показників у
досліджуваних пацієнтів**

Показник (одиниці виміру)		Абс. число (%) (n=146)		p
		Живі (n=130)	Померлі (n=16)	
стать	ч	91 (70,00)	9 (56,25)	0,26
	ж	39 (30,00)	7 (43,75)	
основне захворювання	МІО	16 (53,30)	3 (11,11)	0,47
	ІХС	14 (46,70)	24 (88,89)	
стенокардія напруги ФК 2, 3	3	13 (10,00)	2 (12,50)	0,54
	2	22 (16,9)	1 (6,25)	
	Немає	95 (73,07)	13 (81,25)	
постінфарктний кардіосклероз	Так	5 (3,84)	2 (12,50)	0,13
	Ні	125 (96,15)	14 (87,50)	
стентування в анамнезі	Так	3 (2,31)	0 (0,00)	0,54
	Ні	127 (97,69)	16 (100,00)	
АКІШ в анамнезі	Так	3 (2,31)	1 (6,25)	0,36
	Ні	127 (97,69)	15 (93,75)	
ГХ ст. 1, 2, 3 (стадія)	3	45 (34,61)	8 (15,00)	0,67
	2	62 (47,69)	6 (37,50)	
	1	1 (0,77)	—	
	Немає	22 (16,93)	2 (12,50)	
ГХ ст. 1, 2, 3 (ступінь)	3	24 (18,46)	2 (12,50)	0,56
	2	78 (60,00)	10 (62,50)	
	1	6 (4,62)	2 (12,50)	
	Немає	22 (16,92)	2 (12,50)	
ЦД 2 тип	Так	23 (17,69)	4 (25,00)	0,48
	Ні	107 (82,31)	12 (75,00)	

Продовження табл. 4.1.2

Показник (одиниці виміру)		Абс. число (%) (n=146)		p
		Живі (n=130)	Померлі (n=16)	
ожиріння (ступінь)	3	10 (7,81)	3 (21,43)	0,15
	2	23 (17,97)	0 (0,00)	
	1	51 (39,84)	5 (35,71)	
	0	44 (34,38)	6 (42,86)	
ГПМК, в анамнезі	Так	14 (10,77)	1 (6,25)	0,58
	Ні	116 (89,23)	15 (93,75)	
ХОЗЛ	Так	11 (8,46)	5 (31,25)	0,006*
	Ні	119 (91,54)	11 (68,75)	
ФК по NYHA	3	20 (21,05)	4 (30,77)	0,72
	2	47 (49,47)	6 (46,15)	
	1	28 (29,48)	3 (23,08)	
шлуночкова екстрасистолія	Так	28 (21,54)	2 (12,50)	0,40
	Ні	102 (78,46)	14 (87,50)	
контроль	ж	80 (61,54)	9 (56,25)	0,68
	м	50 (38,46)	7 (43,75)	
дигоксин	Так	42 (32,31)	7 (43,75)	0,36
	Ні	88 (67,69)	9 (56,25)	
зниження ФВ ЛШ	Так	21 (16,15)	5 (31,25)	0,14
	Ні	109 (83,85)	11 (68,75)	

Таблиця 4.1.3

Порівняльна характеристика показників ЕхоКГ у досліджуваних пацієнтів

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=146)		
	Живі (n=130)	Померлі (n=16)	p
ЛП d (см)	4,81±0,06	4,87±0,20	0,73

Продовження табл. 4.1.3

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=146)		p
	Живі (n=130)	Померлі (n=16)	
ЛП d ж (см)	4,64±0,07	4,80±0,23	0,72
ЛП d ч (см)	4,88±0,07	4,93±0,31	0,86
S ЛП (см ²)	28,42±1,02	32,00±0,00	-
S ЛП ж (см ²)	25,43±0,99	25,65±1,55	-
S ЛП ч (см ²)	30,23±0,91	33,60±2,64	0,34
I S ЛП (см²/м²)	13,50±0,32	16,20±0,85	0,02*
I S ЛП ж (см ² /м ²)	13,39±0,46	14,95±1,80	-
I S ЛП ч (см²/м²)	13,55±0,42	17,03±0,68	0,03*
ЛП інд (см/м ²)	49,21±3,13	66,05±28,05	-
ПП (см)	4,38±0,15	4,59±0,28	0,55
ПП ж (см)	4,09±0,27	4,30±0,70	-
ПП ч (см)	4,52±0,18	4,73±0,31	0,61
S ПП (см ²)	27,26±0,97	27,43±1,27	-
S ПП ж (см ²)	27,21±1,72	25,00±0,00	-
S ПП ч (см ²)	27,28±1,19	28,65±0,65	-
I S ПП (см ² /м ²)	12,37±0,45	13,38±1,77	-
I S ПП ж (см ² /м ²)	12,82±0,79	10,27±0,00	-
I S ПП ч (см ² /м ²)	12,18±0,55	14,93±1,47	-
ПП інд (см/м ²)	37,49±2,98	67,05±31,05	-
КДР (см)	5,68±0,07	6,32±0,29	0,01*
КДР ж (см)	5,40±0,11	6,23±0,46	0,02*
КДР ч (см)	5,79±0,09	6,38±0,41	0,08
КДР інд (см/м ²)	2,60±0,04	2,95±0,19	0,18
КДР інд ж (см/м ²)	2,58±0,06	2,67±0,33	0,66
КДР інд ч (см/м²)	2,60±0,05	3,12±0,22	0,07

Продовження табл. 4.1.3

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=146)		p
	Живі (n=130)	Померлі (n=16)	
КДО (мл)	143,65±3,63	147,88±10,79	0,74
КДО ж (мл)	127,77±5,36	116,00±4,26	0,46
КДО ч (мл)	150,46±4,44	169,13±10,78	0,25
КДО інд (мл/м ²)	66,18±1,76	74,32±6,30	0,26
КДО інд ж (мл/м ²)	61,97±3,52	56,50±2,19	0,65
КДО інд ч (мл/м²)	67,98±2,00	83,23±6,84	0,03*
КСР (см)	4,14±0,09	4,71±0,33	0,12
КСР ж (см)	3,93±0,14	4,57±0,74	0,17
КСР ч (см)	4,23±0,11	4,80±0,36	0,18
КСР інд (см/м ²)	1,89±0,05	2,21±0,19	0,17
КСР інд ж (см/м ²)	1,87±0,07	1,97±0,41	0,68
КСР інд ч (см/м ²)	1,90±0,06	2,35±0,19	0,18
КСО (мл)	70,56±3,03	76,65±11,57	0,21
КСО ж (мл)	59,18±4,26	41,83±2,13	0,18
КСО ч (мл)	75,54±3,82	94,07±11,77	0,046*
КСО інд (мл/м ²)	32,19±1,36	37,47±5,89	0,16
КСО інд ж (мл/м ²)	27,85±1,81	19,88±0,49	0,18
КСО інд ч (мл/м²)	34,09±1,74	46,26±6,07	0,046*
УО (мл)	74,52±1,81	78,89±4,18	0,86
СВ (л/хв)	6,06±0,17	6,42±0,40	0,68
СІ (л/хв/м ²)	2,77±0,07	2,99±0,20	-
ФВ (%)	52,32±0,90	47,75±3,34	0,09
ММЛШ (г)	286,11±9,04	287,80±15,60	0,74
ММЛШ ж (г)	246,95±15,37	260,45±13,85	0,76
ММЛШ ч (г)	300,58±10,51	304,21±21,08	0,47

Продовження табл. 4.1.3

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=146)		p
	Живі (n=130)	Померлі (n=16)	
ІММЛШ (г/м ²)	129,59±3,86	134,92±10,67	0,69
ІММЛШ ж (г/м ²)	117,91±7,00	110,76±6,95	0,73
ІММЛШ ч (г/м ²)	133,90±4,53	149,41±12,82	-
МШП (см)	1,20±0,02	1,04±0,07	0,004*
МШП ж (см)	1,15±0,03	1,00±0,12	0,09
МШП ч (см)	1,23±0,02	1,08±0,08	0,04*
ЗС (см)	1,13±0,02	1,05±0,05	0,29
ЗС ж (см)	1,08±0,03	0,99±0,07	0,26
ЗС ч (см)	1,16±0,02	1,09±0,07	0,46
ВТС ЛШ	0,41±0,01	0,36±0,03	0,07
Г ЛШ (0-N, 1, 2, 3)	1,77±0,13	2,63±0,18	0,07
Г ЛШ ж (0-N, 1, 2, 3)	1,74±0,25	2,67±0,24	-
Г ЛШ ч (0-N, 1, 2, 3)	1,78±0,16	2,60±0,24	0,18
ПШ L (см)	7,33±0,15	7,88±0,69	0,25
ПШ d s (см)	3,17±0,08	3,45±0,23	0,14
D КА (см)	3,49±0,05	3,49±0,14	0,96
СТЛА (мм.рт.ст.)	40,69±1,58	41,50±5,78	0,89
ЛГ (0-N, 1, 2)	1,04±0,09	1,00±0,41	-
IVRT(мс)	83,13±6,35	80,00±0,00	-
DT E (мс)	152,30±12,35	130,00±40,00	-
P ТК (0-N, 1, 2, 3)	1,52±0,08	1,80±0,49	-
P МК (0-N, 1, 2, 3)	1,45±0,07	1,80±0,37	0,18

4.2. Предиктори зростання ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології

Далі проведено визначення предикторів зростання ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології. Для цього були використані методи побудови та аналізу логістичних моделей регресії. Аналіз проводився на віддалених результатах лікування 146 пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології, на момент контакту встановлено 16 випадків смерті від усіх причин. При проведенні аналізу в якості факторних ознак вивчено зв'язок зростання ризику смерті від усіх причин у хворих на ПФФП із наступними 16 показниками: стратегія контролю ЧСС («жорсткий», «м'який»), стать, вік, ступінь ожиріння, ФК стенокардії в анамнезі, постінфарктний кардіосклероз в анамнезі, стадія ГХ, ФК СН за шкалою NYHA, зниження ФВ ЛШ за даними ЕхоКГ, ЦД 2 типу в анамнезі, ХОЗЛ в анамнезі, шлуночкова екстрасистолія за даними ЕКГ, бісопролол vs карведилол, застосування високої дози (середньотерапевтична і вище) ББ, використання дигоксину, як допоміжного засобу для контролю ЧСС. У якості результуючої ознаки при побудові моделі прогнозувався ризик смерті від усіх причин: $Y=1$ – при смерті пацієнта; $Y=0$ – в іншому випадку.

На першому етапі проведення аналізу було побудовано однофакторні логістичні моделі регресії (див. таб. Д.1). При проведенні аналізу виявлено, що ризик смерті від усіх причин серед пацієнтів із ПФФП статистично значуще ($p=0,046$) зростає при підвищенні показника ФК СН за шкалою NYHA: ВШ = 2,17 (95% ВІ 1,01 – 4,6) на кожну одиницю. Виявлено також зростання ($p=0,01$) ризику смерті від усіх причин при наявності в анамнезі у пацієнта ХОЗЛ: ВШ = 4,9 (95% ВІ 1,4 – 16,7).

Відомо, що СН є серйозним синдромом і пов'язана з високими захворюваністю і смертністю. ФП і СН часто співіснують і пов'язані зі зростанням загальної смертності [313, 314]. Приєднання СН – незалежний предиктор несприятливих клінічних наслідків у пацієнтів із ФП і структурно нормальним серцем [90, 142]. ФП однаково поширена у пацієнтів із СНзнизФВ та СНзберФВ. При СНзберФВ ФП незалежно пов'язана зі зростанням ризику смерті від усіх причин [81]. Хворі із ФП та СНзберФВ мають таку ж високу смертність у

порівнянні з пацієнтами із СНзнизжФВ [315]. Мета-аналіз 16 досліджень, куди входило 53969 хворих показав, що наявність ФП підвищує загальну смертність у пацієнтів із СН приблизно на 40% незалежно від показника ФВ ЛШ [25]. У хворих із ФП та СН ризик госпіталізації із приводу СН та ризик смерті від усіх причин вищі, коли ФП існує у вигляді ПФФП [313]. У пацієнтів із ПФФП спостерігається СН із більш вираженою симптоматикою [70]. Прогноз хворих із клінічними проявами СН дуже негативний, більше половини таких пацієнтів помирає протягом наступних 5 років [88].

ФК за шкалою NYHA – це маркер госпіталізації, прогресування захворювання та смертності у широкого спектру хворих із хронічною СН [309]. Також клас за шкалою NYHA являється сильним предиктором смерті від усіх причин у пацієнтів із СН незалежно від величини ФВ ЛШ [316]. Відомим є той факт, що у хворих із СН ФК за шкалою NYHA разом із ПФФП є незалежними предикторами смерті від усіх причин [317]. Підвищення ФК за шкалою NYHA пов'язане із значимим зростанням ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із ПФФП [55, 303]. Пояснити даний факт можна наступним чином: високий показник ФК NYHA свідчить про важкий клінічний стан пацієнта та більш симптомний перебіг СН, а його зростання – про її прогресування. Саме цим, на нашу думку, можна пояснити зростання ризику смерті від усіх причин у хворих із даною нозологією, що підтверджується наведеними вище даними інших досліджень.

Отримані результати також тотожні даним літератури щодо підвищення ризику смерті від усіх причин серед пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології за умови наявності ХОЗЛ, як супутнього захворювання [304]. Серед супутніх захворювань ХОЗЛ є одним із тих, що найбільшою мірою сприяє підвищенню ризику смерті від усіх причин у хворих із ФП [317-319]. Наявність ХОЗЛ у пацієнтів із ФП також є незалежним предиктором ризику смерті від усіх причин протягом наступного року [320].

Одними із вірогідних причин підвищення ризику смерті від усіх причин серед досліджуваної групи пацієнтів були застосування некардіоселективних ББ

(карведилол) та недосягнення цільової дози ББ. Наприклад відомо, що бісопролол у порівнянні з карведилолом, знижує частоту посилення клінічних проявів СН і/або ХОЗЛ [321]. Хоча у померлих на момент виписки із стаціонару переважав «жорсткий» контроль ЧСС дозування ББ було далеким від максимальних доз згідно існуючих рекомендацій (10 мг для бісопрололу та 50 мг для карведилолу на добу), [189]. Крім того у лікуванні померлих застосовувались нижчі дози ББ в абсолютних цифрах (див таб. 4.1). Можливо низькі дози застосованих ББ були достатні для контролю ЧСС, проте не забезпечували потрібного терапевтичного ефекту при лікуванні супутньої СН, що могла бути власне причиною підвищеного ризику смерті від усіх причин у даної групи пацієнтів [322]. Також можливою причиною може бути засторога щодо застосування високих доз ББ при терапії хворих із супутньою ХОЗЛ для профілактики виникнення загострень останньої і відповідно погіршення загального стану здоров'я пацієнтів. Згідно даних літератури ХОЗЛ присутня приблизно у третини пацієнтів із застійною СН і є основною причиною недопризначення і недотитрування ББ, в основному через побоювання, пов'язані з прогресуванням погіршенням функції дихання [321]. ББ в основному недовикористовуються, що, ймовірно, є основною причиною більш високої смертності, що спостерігається у пацієнтів із супутньою хронічною СН і ХОЗЛ [323]. Тобто дані літератури підтверджують описані вище гіпотези.

На другому етапі аналізу було використано метод побудови і аналізу багатфакторної моделі логістичної регресії, де в якості факторних ознак були використані показники, які були відібрані методом покрокового включення та відкидання (Stepwise) із 16 показників, що використовувались при однофакторному аналізі. Таким чином відібрано 3 показники, які пов'язані з ризиком смерті від усіх причин серед хворих із ПФФП, це: стать пацієнта, зниження ФВ ЛШ за даними ЕхоКГ, ХОЗЛ в анамнезі. Модель адекватна ($\chi^2=9,6$; $p=0,022$). На рис. 4.2 наведена крива операційних характеристик для цієї моделі. При проведенні аналізу встановлено, що площа під ROC ППК=0,71±0,08, статистично значуще ($p=0,009$) перевищує 0,5. При виборі оптимального порогу чутливості і специфічності (за методом максимізації індекса Юдена) значення чутливості моделі склало 50,0%

(95% ВІ 24,7% – 75,3%), специфічності – 87,7% (95% ВІ 80,8% – 92,8%). Таким чином виявлено зростання ($p=0,01$) ризику смерті від усіх причин у хворих із ПФФП за наявності ХОЗЛ в анамнезі пацієнта при стандартизації за іншими факторами ризику: ВШ=4,8 (95% ВІ 1,4 – 16,7). У таб. Д.2 наведено значення коефіцієнтів цієї моделі регресії.

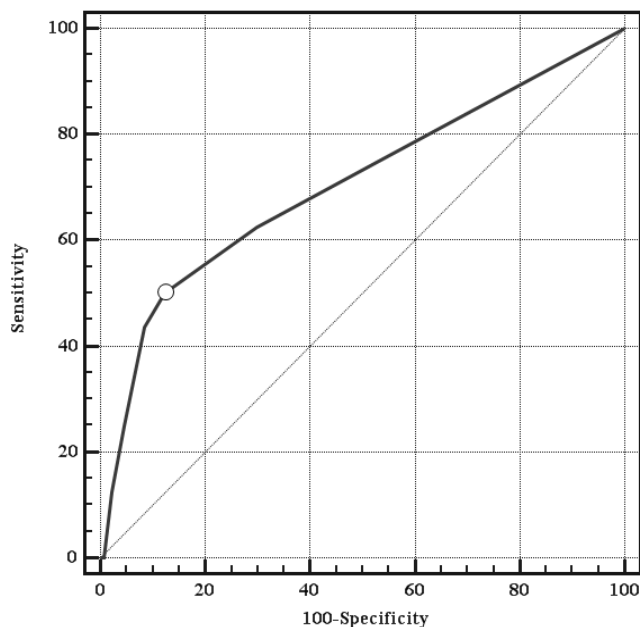


Рис. 4.2 ROC-крива 3-ох факторної моделі модель прогнозування ризику смерті від усіх причин (o – позначено показники чутливості і специфічності для оптимального порогу прийняття рішення).

Основні результати розділу 4 дисертаційного дослідження висвітлені у наступних публікаціях:

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. *(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).*

2. Романюк ПБ. Можливості досягнення «жорсткого» та «м'якого» м контролю ЧСС на тлі застосування β -адреноблокаторів у пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології. Укр. кардіол. журн. 2014;(Дод 4, Матеріали XV Нац. конгр. кардіологів України; 2014 Верес 23-25; Київ):136-7. *(Здобувач самостійно здійснив обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних, узагальнення результатів (спільно з науковим керівником), підготував тези до друку).*

3. 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).*

РОЗДІЛ 5

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА ТЯЖКІСТЬ СИМПТОМІВ АРИТМІЇ У ХВОРИХ ІЗ ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОЇ ЕТІОЛОГІЇ

ФП зазвичай асоціюється із погіршенням ЯЖ [324-332]. Саме тому її поліпшення – одне із основних завдань при лікуванні даної патології [333]. Для оцінки ЯЖ у хворих на ПФФП застосовують опитувальник Medical Outcome Study Short-Form Health Survey (SF-36) [330, 331]. Він зарекомендував себе, як надійний і перевірений інструмент у хворих із ФП [334]. Проте SF-36 служить для оцінки загальної ЯЖ, але не тяжкості пов'язаних із ФП симптомів, що займає центральне місце в діагностиці та лікуванні хворих із ПФФП і впливає на їх прогноз [335]. Існують більш нові та специфічні опитувальники та шкали для оцінки власне ТСА, як от The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation (шкала EHRA) та Canadian Cardiovascular Society Severity in AF (шкала SAF) [170, 265, 336, 337]. Обидві шкали можуть бути цінними як для оцінки впливу симптомів ФП на ЯЖ так і для допомоги у виборі відповідного лікування [338].

ФП є найпоширенішою аритмією при СН, незалежно від значення ФВ ЛШ; вона може порушувати функцію серця, призводячи до погіршення симптомів СН [143, 166]. Вплив останніх на ЯЖ також має важливе значення, а оцінку їх слід проводити за допомогою The Minnesota living with heart failure questionnaire (МАЯЖХСН), як однієї із найбільш широко використовуваних у даної когорти хворих [339, 340]. МАЯЖХСН застосовується у пацієнтів із СН незалежно від рівня ФВ ЛШ [264, 341]. Обґрунтоване визначення не тільки загальної оцінки ЯЖ, але і фізичного та психологічного факторів здоров'я за МАЯЖХСН [341].

Основним критерієм ефективності лікування пацієнтів із ПФФП повинна бути ретельна оцінка впливу препаратів для контролю ЧСС на якість життя ЯЖ і ТН, а не першочергове зниження ЧСШ [171].

5.1. Оцінка показників ЕКГ, добового ХМ ЕКГ, якості життя та тяжкості симптомів аритмії у пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанного генезу

Під час оцінки даних ЕКГ із інтервалографією у стані спокою та добового ХМ ЕКГ виявлена статистично значуща різниця наступних показників: середня ЧСС спокою в уд/хв та мс за результатами ЕКГ (див. таб. 5.1.1 та 5.1.2). Тобто 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 ($p=0,004$) і відповідно із 682 ± 26 мс до 725 ± 19 мс ($p=0,004$). 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 та відповідно 658 ± 18 мс і 657 ± 16 мс.

Отримані дані узгоджуються із результатами інших досліджень. За даними літератури тільки довгострокові (6-ти год і більше) записи ЕКГ забезпечують високу кореляцію із 24-ох год за середнім значенням ЧСС [329]. Також встановлено, що у 21,3% пацієнтів із ПФФП цільова ЧСС у спокої не корелює із такою при 24-ох год ХМ ЕКГ [330]. Варто мати на увазі, що у дослідженні RACE II ХМ ЕКГ проводився лише хворим, які підлягали стратегії «жорсткого» контролю ЧСС, а при формуванні рекомендованих показників ЧСС оцінювались дані записів ЕКГ [162].

При оцінці показників ЯЖ та ТСА (див. таб. 5.1.3) виявлено наступні результати: статистично значимо зменшилась кількість балів за МАЯЖХСН, а також зменшилась кількість балів по фізичному фактору здоров'я у цій же анкеті. Отже, у пацієнтів із ПФФП на фоні постійного прийому цільової дози ББ через 6 місяців спостерігається покращення 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 ($p=0,03$) [342].

Згідно даних літератури у всіх пацієнтів із СН відзначається помітне зниження ЯЖ, як за загальними, так і за діагноз-специфічними опитувальниками (МАЯЖХСН). При чому ЯЖ пацієнтів із зниженою та збереженою ФВ ЛШ не

відрізняється [341]. Відомо, що пацієнти СНзберФВ мають схожі, хоча і не такі важкі патофізіологічні характеристики, подібні клінічні симптоми, ЯЖ, оцінену самостійно згідно опитувальника МАЯЖХСН, терміни повторної госпіталізації, а також 6-місячну смертність у порівнянні із хворими СНзнижФВ [341, 343, 344]. Оцінка за МАЯЖХСН є надійною, достовірною і чутливою мірою несприятливого впливу на ЯЖ пацієнтів із СНзберФВ [345]. Показник МАЯЖХСН у балах є незалежним предиктором як серцево-судинних подій, так і смерті серед пацієнтів із СН [346]. Загальний стан здоров'я і фізичне функціонування, оцінене за допомогою опитувальника МАЯЖХСН, забезпечує додаткову прогностичну інформацію про виживання у даної групи пацієнтів [347]. Орієнтація на поліпшення переносимості симптомів і ЯЖ є важливою метою лікування всіх хворих із СН [348]. Інтенсивне лікування, у тому числі ББ, поліпшує якість життя пацієнтів (по МАЯЖХСН), а також знижує ймовірність госпіталізації пацієнтів із СН [349]. Доведено ефективність використання бісопрололу у максимально рекомендованих дозах для амбулаторного лікування хворих СН, при цьому значно покращується ЯЖ (опитувальник МАЯЖХСН) [350-352]. Також визначено позитивний вплив карведилолу на функцію серця у хворих із СН та якість життя цих пацієнтів, що виражається зменшенням кількості балів за опитувальником МАЯЖХСН [350, 353].

При аналізі хворих на ПФФП згідно МАЯЖХСН дані літератури присвячені впливу на ЯЖ або абляції атріовентрикулярного вузла із наступною імплантацією штучного водія ритму, або імплантації кардіо-ресинхронізуючого пристрою, або абляції гирла легеневих вен. Нами знайдено лише одне джерело, у якому висвітлено оцінку ЯЖ по МАЯЖХСН у хворих із ПФФП при медикаментозній терапії. При цьому за умови досягнення «жорсткого» контролю ЧСС ЯЖ за опитувальником МАЯЖХСН при лікуванні ББ протягом 3 місяців спостереження не покращувалась [354]. Варто відзначити, що оцінка ЯЖ проводилась у пацієнтів із СНзнижФВ. У обстежуваній нами групі таких було лише 2. На момент проведення дослідження даних літератури щодо оцінки ЯЖ у хворих із ПФФП та супутньою СНзберФВ не виявлено.

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 [355].

Таблиця 5.1.1

Характеристика показників ЕКГ та ХМ ЕКГ

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=30)			
	0 візит	I візит	II візит	p
R-R min (мс)	952,00±42,00	934,00±33,00	999,00±32,00	0,30
R-R min (уд/хв)	66,70±2,90	67,40±3,30	61,90±2,10	0,30
R-R max (мс)	495,00±24,00	501,00±18,00	522,00±19,00	0,17
R-R max (уд/хв)	128,20±5,20	124,00±4,20	119,10±4,10	0,17
R-R сер (мс)	682,00±26,00	687,00±21,00	725,00±19,00*#	0,004
R-R сер (уд/хв)	91,80±3,50	90,30±3,40	84,40±2,30*#	0,004
f-f сер (мс)	140,50±2,80	138,10±2,80	137,90±2,80	0,20
f-f сер (уд/хв)	432,10±8,70	440,10±9,80	440,80±9,70	0,20
сер ЧСС (мс)	658,00±18,00	655,00±19,00	657,00±16,00	>0,9
сер ЧСС (уд/хв)	93,20±2,60	93,80±2,80	93,00±2,40	>0,9
сер ЧСС max (мс)	568,00±17,00	573,00±17,00	576,00±14,00	0,56
сер ЧСС max (уд/хв)	108,50±3,30	107,30±3,10	106,10±2,70	0,56
сер ЧСС min (мс)	730,00±21,00	722,00±20,00	735,00±18,00	0,79
сер ЧСС min (уд/хв)	84,20±2,50	85,20±2,60	83,30±2,40	0,79
сер ЧЧС а (мс)	625,00±17,00	619,00±18,00	619,00±16,00	0,74
сер ЧЧС а (уд/хв)	98,30±2,80	99,50±3,00	98,90±2,70	0,74
сер ЧСС п (мс)	753,00±25,00	738,00±22,00	760,00±20,00	0,54

Продовження табл. 5.1.1

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=30)			
	0 візит	I візит	II візит	p
сер ЧСС п (уд/хв)	82,30 $\pm$ 2,70	83,30 $\pm$ 2,50	80,60 $\pm$ 2,20	0,54
Ці	1,19 $\pm$ 0,03	1,17 $\pm$ 0,03	1,20 $\pm$ 0,03	0,23
паузи к-сть	13,70 $\pm$ 3,90	9,80 $\pm$ 3,90	10,30 $\pm$ 3,90	0,24
паузи max (мс)	1507,00 $\pm$ 216,00	1330,00 $\pm$ 219,00	1142,00 $\pm$ 215,00	0,24

Таблиця 5.1.2

Характеристика показників ЕКГ та ХМ ЕКГ

Показник (одиниці виміру)		Частота, абс. (%), (n=30)			p
		0 візит	I візит	II візит	
ШЕ (поодинокі)	Так	12 (40,00)	7 (23,33)	5 (16,67)	0,11
	Ні	18 (60,00)	23 (76,77)	25 (83,33)	
ШТ (нестійка)	Так	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (3,33)	0,36
	Ні	30 (100,00)	30 (100,00)	29 (96,67)	

Таблиця 5.1.3

Характеристика показників ЯЖ та ТСА

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=30)		
	I візит	II візит	p
SAF клас (бали)	1,93 $\pm$ 0,16	1,90 $\pm$ 0,16	0,75
EHRA клас (бали)	1,53 $\pm$ 0,10	1,53 $\pm$ 0,11	>0,9
Міннесота (бали)	35,53$\pm$3,55	31,40$\pm$3,18	0,008*

Продовження табл. 5.1.3

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=30)		
	I візит	II візит	p
Міннесота, фіз. ф-р (бали)	14,56±1,38	12,70±1,22	0,03*
Міннесота, ем. ф-р (бали)	5,30±0,86	4,77±0,87	0,25
RF (фіз. ф-ння) (бали)	60,00±3,87	55,50±4,58	0,08
RP (рол. фіз. ф-ння) (бали)	30,83±6,53	30,83±7,46	0,97
BP (інтен. болю) (бали)	58,40±4,31	61,13±4,53	0,62
GH (заг. стан здор.) (бали)	44,33±2,24	46,77±2,59	0,35
VT (жит. акт.) (бали)	50,67±3,17	52,50±2,73	0,54
SF (соц. ф-ння) (бали)	67,50±3,47	70,83±3,95	0,61
RE (рол. ем. ф-ння) (бали)	37,77±7,45	33,30±7,67	0,56
MH (пс. здор.) (бали)	60,93±2,41	62,93±2,28	0,41
RH (фіз. к-нт. здор.) (бали)	39,39±1,58	39,47±1,75	0,96
MH (псих. к-нт. здор.) (бали)	40,01±1,64	40,71±1,55	0,58

5.2. Виявлення критичного значення ЧСС, як предиктора негативної динаміки якості життя та тяжкості симптомів аритмії у хворих із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології

Також проводилось виявлення критичного значення ЧСС, як предиктора негативної динаміки ЯЖ та ТСА у пацієнтів із ПФФП неклапанного генезу протягом піврічного проспективного спостереження. При проведенні

кореляційного аналізу було виявлено зв'язок кількості балів за шкалами ТСА ЕНРА та SAF із середньодобовою ЧСС за даними 24-ох год ХМ ЕКГ. Для вибору порогу ЧСС, при якому спостерігається погіршення ТСА за означеними вище шкалами було використано метод побудови та аналізу кривих операційних характеристик (ROC-крива).

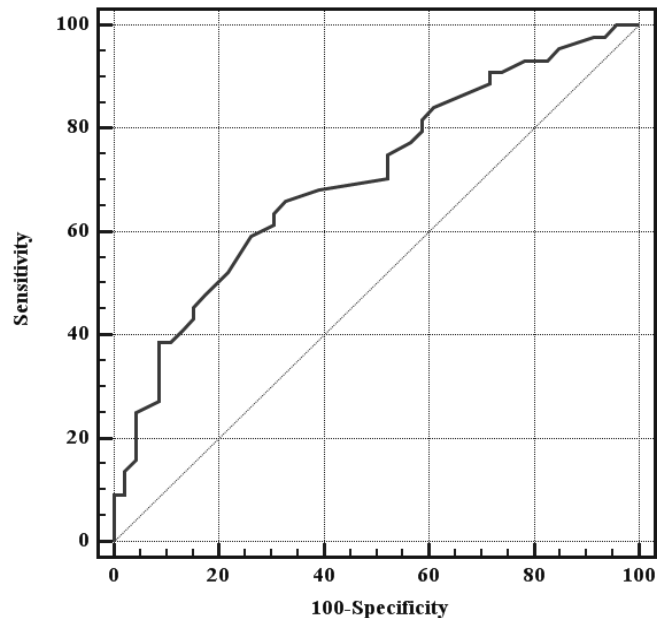


Рис. 5.2.1 ROC-крива прогнозування ТСА за шкалою ЕНРА по показнику ЧСС за даними ХМ ЕКГ, ППК= 0,71 (95% ВІ 0,60 – 0,80).

При проведенні аналізу ТСА за шкалою ЕНРА за погіршення стану вважали кількість балів більше 1. На рис. 5.2.1 наведена ROC-крива цього тесту. При проведенні аналізу встановлено наявність зв'язку кількості балів за шкалою ТСА ЕНРА із середньодобовою ЧСС за даними 24-ох год ХМ ЕКГ, площа під кривою ППК= 0,71 (95% ВІ 0,60 – 0,80), статистично значуще більше 0,5 ($p < 0,001$). У таб. Е.1 наведено прогностичні характеристики тесту при різних порогових значеннях середньодобової ЧСС за даними 24-ох год ХМ ЕКГ. Під час вибору значення порогу середньодобової ЧСС, при якому показник чутливості та специфічності тесту будуть близькі між собою, отримуємо ЧСС crit=91 уд/хв. Тобто, 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 EHRA=1. Для обраного порогу чутливість тесту становить 65,9% (95% BI 50,1% – 79,5%), специфічність – 67,4% (95% BI 52,0% – 80,5%).

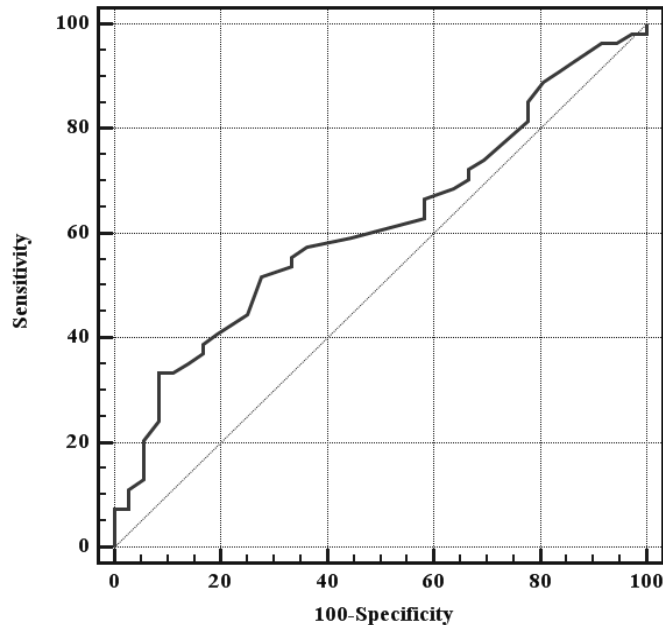


Рис. 5.2.2 ROC-крива прогнозування тяжкості симптомів аритмії за шкалою SAF ЧСС за даними ХМ ЕКГ, ППК= 0,62 (95% BI 0,51 – 0,72).

Для проведення аналізу ТСА за шкалою SAF за погіршення стану вважали кількість балів більше 1. На рис. 5.2.2 наведена ROC-крива для цього випадку. При проведенні аналізу встановлено наявність зв'язку кількості балів за шкалою ТСА SAF із середньодобовою ЧСС за даними 24-ох год ХМ ЕКГ, площа під кривою ППК= 0,62 (95% BI 0,51 – 0,72), статистично значуще більше 0,5 ($p=0,049$). У таб. Е.2 наведено прогностичні характеристики тесту при різних порогових значеннях середньодобової ЧСС за даними 24-ох год ХМ ЕКГ. Під час вибору значення порогу середньодобової ЧСС, при якому показник чутливості та специфічності тесту будуть близькі між собою, отримуємо середньодобову ЧСС $\text{crit}=91$ уд/хв. Тобто, при середньодобовій ЧСС >91 уд/хв за даними ХМ ЕКГ прогнозується погіршення симптомів ТСА ($\text{SAF}>1$ бала), а при середньодобовій ЧСС ≤ 91 уд/хв прогнозується кількість балів за шкалою $\text{SAF}=1$. Для обраного порогу чутливість тесту становить 57,4% (95% BI 43,2% – 70,8%), специфічність – 63,9% (95% BI 46,2% – 79,2%).

5.3. Порівняння впливу обох стратегій контролю ЧСС на дані ЕКГ, ХМ ЕКГ, якість життя та тяжкість симптомів аритмії у пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанного ґенезу

Далі проводилось 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 (див. таб. 5.3.1-5.3.3). 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 (див. таб. 5.3.1-5.3.3).

Під час співставлення отриманих показників ЕКГ, ХМ ЕКГ, ЯЖ та ТАС при обох стратегіях контролю ЧСС по візитах виявилось, що «жорсткий» контроль показав очікувану значиму перевагу щодо зниження тривалості мінімального (R-R min), максимального (R-R max) та середнього інтервалів R-R (R-R сер) в уд/хв та підвищення їх тривалості в мс, а отже і відповідне зниження ЧСС за даними ЕКГ (0, I, II візити), зниження середньої за добу (сер ЧСС) (0, I, II візити), середньої максимальної (сер ЧСС max) (0, I, II візити), середньої мінімальної (сер ЧСС min) (0, I, II візити), середньої в активний період (сер ЧСС а) (0, I, II візити), середньої в пасивний період (0 візит) (сер ЧСС п) ЧСС в уд/хв, циркадного індексу (ЦІ) (0, I візити) та підвищення середньої за добу (сер ЧСС) (0, I, II візити), середньої максимальної (сер ЧСС max) (0, I, II візити), середньої мінімальної (сер ЧСС min) (0, I, II візити), середньої в активний період (сер ЧСС а) (I, II візити), середньої в пасивний період (сер ЧСС п) (0 візит) ЧСС у мс за даними ХМ ЕКГ.

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.

Таблиця 5.3.1

Характеристика показників ЕКГ та ХМ ЕКГ при «жорсткому» та «м'якому»

контролі ЧСС

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, M±m, (n=30)						p
	Жорсткий контроль			М'який контроль			
	0 візит	I візит	II візит	0 візит	I візит	II візит	
R-R min (мс)	1185,11 ±58,04	1074,00 ±29,35	1122,40 ±33,91	852,57 ±38,42	874,29 ±38,78	875,20 ±30,81	1 – 0,16 2 – 0,32 3 – 0,008* 4 – 0,004* 5 – <0,001*
R-R min (уд/хв)	51,55 ±2,38	56,20 ±1,52	54,14 ±1,63	73,07 ±3,02	72,25 ±4,35	69,77 ±2,49	1 – 0,19 2 – 0,32 3 – <0,001* 4 – 0,02* 5 – <0,001*
R-R max (мс)	632,44 ±48,82	609,56 ±32,61	582,40 ±24,43	436,57 ±14,66	454,86 ±12,69	462,40 ±18,43	1 – 0,67 2 – 0,32 3 – <0,001* 4 – <0,001* 5 – <0,001*
R-R max (уд/хв)	99,64± 7,80	100,84 ±5,65	105,77 ±4,78	140,44 ±4,57	134,02 ±3,81	132,33 ±4,69	1 – 0,81 2 – 0,37 3 – <0,001* 4 – <0,001* 5 – <0,001*
R-R сер (мс)	852,33 ±26,26	810,34 ±16,07	809,07 ±14,23	607,95 ±19,72	634,38 ±20,96	640,67 ±10,08	1 – 0,10 2 – 0,42 3 – 0,008* 4 – 0,008* 5 – <0,001*
R-R сер (уд/хв)	70,90± 2,07	74,27± 1,41	74,46± 1,24	100,80 ±3,27	97,16± 4,00	94,48± 2,37	1 – 0,10 2 – 0,42 3 – 0,008* 4 – 0,04* 5 – <0,001*
f-f сер (мс)	139,56 ±6,55	139,56 ±6,81	139,20 ±4,86	140,95 ±3,05	137,52 ±2,85	136,53 ±2,76	1 – 0,38 2 – 0,33 3 – 0,83 4 – 0,53 5 – 0,64

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, M±m, (n=30)						p
	Жорсткий контроль			М'який контроль			
	0 візит	I візит	II візит	0 візит	I візит	II візит	
f-f сер (уд/хв)	437,29 ±19,68	440,10 ±29,34	439,61 ±17,77	429,73 ±9,42	440,00 ±9,01	441,92 ±8,78	1 – 0,59 2 – 0,33 3 – 0,83 4 – 0,58 5 – 0,65
сер ЧСС (мс)	714,23 ±28,36	743,70 ±31,58	691,80 ±18,53	633,79 ±20,68	617,02 ±17,64	619,06 ±19,86	1 – 0,25 2 – 0,63 3 – 0,04* 4 – <0,001* 5 – 0,01*
сер ЧСС (уд/хв)	85,08 ±3,39	81,83 ±3,42	87,55 ±2,20	96,67 ±3,13	99,00 ±3,13	98,60 ±3,80	1 – 0,34 2 – 0,63 3 – 0,04* 4 – 0,03* 5 – 0,015*
сер ЧСС max (мс)	617,89 ±24,45	650,04 ±29,16	604,17 ±18,30	546,29 ±19,81	540,17 ±15,72	545,09 ±17,18	1 – 0,31 2 – 0,78 3 – 0,046* 4 – 0,001* 5 – 0,03*
сер ЧСС max (уд/хв)	98,33 ±3,90	93,77 ±4,12	100,51 ±2,84	112,73 ±4,07	112,98 ±3,33	111,78 ±3,93	1 – 0,38 2 – 0,80 3 – 0,04* 4 – 0,002* 5 – 0,03*
сер ЧСС min (мс)	802,33 ±33,47	817,08 ±34,44	772,41 ±19,12	698,89 ±23,06	681,42 ±19,61	693,53 ±25,31	1 – 0,42 2 – 0,62 3 – 0,02* 4 – 0,001* 5 – 0,02*
сер ЧСС min (уд/хв)	75,83 ±3,18	74,42 ±2,95	78,32 ±1,86	87,78 ±2,98	89,73 ±2,98	88,47 ±3,91	1 – 0,54 2 – 0,82 3 – 0,02* 4 – 0,02* 5 – 0,02*
сер ЧЧС акт (мс)	674,58 ±25,53	708,54 ±27,60	656,35 ±17,70	603,22 ±20,58	580,25 ±17,10	578,62 ±18,85	1 – 0,22 2 – 0,31 3 – 0,06

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, M±m, (n=30)						p
	Жорсткий контроль			Жорсткий контроль			
	0 візит	I візит	II візит	0 візит	I візит	II візит	
							4 – <0,001* 5 – 0,006*
сер ЧЧС акт (уд/хв)	89,92 ±3,24	85,72 ±3,36	92,29 ±2,34	101,83 ±3,49	105,38 ±3,40	105,58 ±4,21	1 – 0,29 2 – 0,63 3 – 0,048* 4 – 0,002* 5 – 0,008*
сер ЧСС пас (мс)	833,70 ±47,41	810,08 ±46,53	786,43 ±21,32	717,96 ±26,32	707,23 ±21,24	729,03 ±29,22	1 – 0,64 2 – 0,56 3 – 0,03* 4 – 0,26 5 – 0,12
сер ЧСС пас (уд/хв)	73,84 ±4,15	75,84 ±3,89	77,07 ±2,07	85,84 ±3,17	86,55 ±2,92	84,26 ±3,55	1 – 0,65 2 – 0,63 3 – 0,04* 4 – 0,31 5 – 0,09
Ці	1,09 ±0,06	1,10 ±0,06	1,15 ±0,03	1,23 ±0,04	1,20 ±0,04	1,24 ±0,05	1 – 0,94 2 – 0,98 3 – 0,04* 4 – 0,04* 5 – 0,28
паузи (к- сть)	24,00 ±8,91	23,78 ±11,78	16,80 ±6,94	9,29 ±3,86	3,86 ±1,45	9,47 ±6,10	1 – 0,92 2 – 0,77 3 – 0,09 4 – 0,58 5 – 0,18
паузи max (мс)	1895,33 ± 369,80	1875,89 ± 365,18	1535,47 ± 297,24	1340,05 ± 262,62	1095,33 ± 258,87	932,33 ± 308,38	1 – 0,29 2 – 0,92 3 – 0,16 4 – 0,48 5 – 0,13

Примітка:

- 1 – порівняння даних при «жорсткому» контролі по візитах;
 2 – порівняння даних при «м'якому» контролі по візитах;
 3 – порівняння даних по стратегіях при 0 візиті;
 4 – порівняння даних по стратегіях при I візиті;
 5 – порівняння даних по стратегіях при II візиті;

Таблиця 5.3.2

**Характеристика показників ЕКГ та ХМ ЕКГ при «жорсткому» та «м'якому»
контролі ЧСС**

Показник (одиниці виміру)		Частота, абс. (%), (n=30)						р
		Жорсткий контроль			М'який контроль			
		0	I	II	0	I	II	
ШЕ (п)	Так	5 (50,00)	1 (11,11)	2 (13,33)	7 (35,00)	6 (28,57)	3 (20,00)	1 – 0,06 2 – 0,62
	Ні	5 (50,00)	8 (88,89)	13 (86,67)	13 (65,00)	15 (71,43)	12 (80,00)	3 – 0,43 4 – 0,30 5 – 0,63
ШТ (н)	Так	0 (00,00)	0 (0,00)	1 (06,67)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 – 0,52 2 – >0,90 3 – >0,90
	Ні	10 (100,0)	9 (100,0)	14 (93,33)	20 (100,0)	21 (100,0)	15 (100,0)	4 – >0,90 5 – 0,31

Таблиця 5.3.3

**Характеристика показників ЯЖ та ТСА при «жорсткому» та «м'якому»
контролі ЧСС**

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, M±m, (n=30)				p
	Жорсткий контроль		М'який контроль		
	I візит	II візит	I візит	II візит	
SAF клас (бали)	1,70 ±0,26	1,67 ±0,19	2,05 ±0,20	2,13 ±0,26	1 – 0,36 2 – 0,78 3 – 0,13 4 – 0,24
EHRA клас (бали)	1,30 ±0,15	1,27 ±0,12	1,65 ±0,13	1,80 ±0,17	1 – 0,59 2 – 0,22 3 – 0,21 4 – 0,06
Міннесота (бали)	36,30 ±7,72	29,73 ±4,24	35,15 ±3,83	33,07 ±4,85	1 – 0,43 2 – 0,85 3 – 0,65 4 – 0,61

Продовження табл. 5.3.3

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, M±m, (n=30)				p
	Жорсткий контроль		М'який контроль		
	I візит	II візит	I візит	II візит	
Міннесота, фіз. ф-р (бали)	14,10 ±3,00	11,93 ±1,82	14,80 ±1,49	13,47 ±1,65	1 – 0,66 2 – 0,88 3 – 0,82 4 – 0,48
Міннесота, ем. ф-р (бали)	5,20 ±1,66	4,33 ±1,11	5,35 ±1,03	5,20 ±1,37	1 – 0,34 2 – 0,94 3 – 0,72 4 – 0,48
PF (фіз. ф-ння) (бали)	62,00 ±7,72	60,67 ±6,88	59,00 ±4,47	50,33 ±5,97	1 – 0,90 2 – 0,24 3 – 0,72 4 – 0,27
RP (рол. фіз. ф-ння) (бали)	42,50 ±12,39	44,00 ±11,39	25,00 ±7,48	21,67 ±9,41	1 – 0,40 2 – 0,21 3 – 0,91 4 – 0,33
BP (інтен. болю) (бали)	59,70 ±8,85	60,93 ±6,49	57,75 ±4,89	61,33 ±6,54	1 – 0,69 2 – 0,66 3 – 0,95 4 – 0,83
GH (заг. стан здор.) (бали)	42,40 ±4,38	47,73 ±3,58	45,30 ±2,61	45,80 ±3,85	1 – 0,44 2 – 0,91 3 – 0,55 4 – 0,93
VT (жит. акт.) (бали)	56,00 ±5,21	54,33 ±2,92	48,00 ±3,93	50,67 ±4,68	1 – 0,77 2 – 0,66 3 – 0,24 4 – 0,51
SF (соц. ф-ння) (бали)	66,25 ±6,98	72,50 ±6,00	68,13 ±4,00	69,17 ±5,30	1 – 0,64 2 – >0,99 3 – 0,62 4 – 0,73
RE (рол. ем. ф-ння) (бали)	53,33 ±14,23	51,11 ±10,72	30,00 ±8,34	15,55 ±9,12	1 – 0,40 2 – 0,05 3 – 0,40 4 – 0,06

Продовження табл. 5.3.3

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, M±m, (n=30)				p
	Жорсткий контроль		М'який контроль		
	I візит	II візит	I візит	II візит	
МН (пс. здор.) (бали)	62,00 ±3,64	63,20 ±2,51	60,40 ±3,18	62,67 ±3,92	1 – 0,78 2 – 0,65 3 – 0,76 4 – 0,91
РН (фіз. к-нт. здор.) (бали)	40,43 ±3,39	40,84 ±2,73	38,87 ±1,73	38,09 ±2,24	1 – 0,93 2 – 0,78 3 – 0,65 4 – 0,44
МН (псих. к-нт. здор.) (бали)	42,24 ±3,11	42,98 ±2,01	38,90 ±1,91	38,44 ±2,27	1 – 0,84 2 – 0,88 3 – 0,34 4 – 0,15

Основні результати розділу 5 дисертаційного дослідження висвітлені у наступних публікаціях:

1. 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. *(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).*

2. Романюк ПБ. Досягнення жорсткого та м'якого контролю ЧСС на тлі застосування β -адроблокаторів 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).*

3. 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, узагальнено отримані результати та сформульовано висновки спільно з науковим керівником, підготовлено тези до друку).*

4. Романюк ПБ. Ефективність контролю частоти серцевих скорочень при постійній формі фібриляції передсердь неклапанної етіології. В: Матеріали IX 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).*

РОЗДІЛ 6

ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ГЕНЕЗУ

Основним завданням лікування хворих із ПФФП є контроль ЧСС у стані спокою і під час ФН [272, 356-358]. Зниження ЧСС спокою у таких пацієнтів асоційоване із покращеною реакцією гемодинаміки під час ФН [359]. Оптимальна ЧСС у хворих із СН та ПФФП не з'ясована, але може становити <110 уд/хв при помірних ФН [165]. Цільові показники контролю ЧСС при ПФФП у пацієнтів із СНзберФВ, у тому числі при ФН ще не встановлено [357]. Існують дані, що хворі із ПФФП мають кращу переносимість ФН при ЧСС спокою в межах 80-100 уд/хв [356].

При досягненні «жорсткого» контролю важлива не тільки ЧСС спокою, але й максимальна ЧСС при ФН. Взаємодія між ними ніколи раніше не досліджувалась. Вплив терапії на ЧСС під час ФН та її клінічні прояви у пацієнтів із ПФФП залишаються невідомими [360].

ББ, як правило, використовуються для контролю ЧСС у хворих із ПФФП, у тому числі під час ФН. Проте, мало відомо про їх вплив на ТН у цих пацієнтів [165]. Ефективний контроль ЧСС у спокої не обов'язково свідчить про адекватний контроль ЧСС під час ФН, тому НП дозволяє полегшити титрування ББ для досягнення цих завдань [270]. Критерієм ефективності терапії пацієнтів із ПФФП повинна бути ретельна оцінка впливу препаратів для контролю ЧСС на ЯЖ і ТН, а не першочергове зниження ЧСШ [171].

6.1. Вплив контролю ЧСС на толерантність до фізичних навантажень у хворих із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології

Обстеженим пацієнтам проводились парні проби із дозованим ФН: ТТ та 6ХТХ під час обох візитів (див. таб. 6.1.1 і 6.1.2). При порівнянні результатів НП у хворих за період 6-ти місячного спостереження значимо зросли: систолічний артеріальний тиск на фоні субмаксимального ФН ($\max \text{САТ}$), інотропний резерв (дос ІР) та резерв ПД (резерв ПД), а також зменшився індекс ПД (і спок ПД/ $\max$ ПД).

Відомо, що АТ залежить від СВ і периферичного судинного опору. САТ підвищується зі збільшенням динамічної роботи в результаті збільшення СВ, у той час як ДАТ, зазвичай, залишається на тому ж рівні або помірно знижується внаслідок вазодилатації судинного русла [266]. Тобто, реакція САТ на ФН відображає зростання СВ. Варто зазначити, що знижена реакція САТ на ФН пов'язана з несприятливим прогнозом. Наприклад, у хворих із СН реакція САТ на ФН є незалежним предиктором негативного прогнозу та смертності [361-363]. Важливими є дані про те, що в амбулаторних пацієнтів на ІХС із найбільшим зростанням САТ і ЧСС у відповідь на ФН найнижчий ризик виникнення інфаркту міокарда, СН, інсульту або ТІА і смерті [364]. Максимальні ЧСС та САТ на фоні ФН являються значущими предикторами максимального споживання кисню $\text{VO}_{2\max}$ у хворих із ПФФП [358]. Серед обстежених пацієнтів якраз мало місце саме збільшення САТ при повторному проведенні ТТ, що може свідчити про зростання СВ і як наслідок підвищення толерантності до ФН та покращення прогнозу. САТ у хворих із ПФФП при ФН ревалентно зростає при більш низькій ЧСС спокою до навантаження [350, 359]. Саме тому важливо прагнути до кращого контролю ЧСС у даної категорії пацієнтів.

Зростання САТ на фоні ФН було настільки значущим, що привело до позитивної динаміки у інших показниках, де він використовується для розрахунків. Мається на увазі збільшення інотропного резерву (ІР). ІР це різниця САТ при ФН та у спокої, що збільшується за умови підвищення САТ при ФН і відсутності зростання САТ у спокої.

ПД – добуток САТ та ЧСС відомий маркер споживання кисню міокардом [365]. В основному він використовується у якості індексу ТН під час реабілітації

або для оцінки ефективності препаратів, які одночасно впливають на САТ і ЧСС [366]. ПД прямо пропорційний роботі, що виконується серцем і може розглядатися як непрямий показник споживання міокардом кисню, а також як показник оцінки реакції коронарного кровообігу на метаболічні потреби організму як у пацієнтів із ІХС так і в здорових осіб. ПД у спокої в значній мірі пов'язаний зі смертністю у загальній популяції. Зв'язок між ПД і смертністю більш виражений у порівнянні із САТ і ЧСС спокою [367]. У досліджуваній групі пацієнтів протягом періоду спостереження ПД у спокої зменшився, а на фоні ФН навпаки збільшився. Зафіксовані зміни статистично незначущі, проте значимо зріс резерв ПД, тобто різниця вищезгаданих ПД. Відомо, що під час проведення The Duke Treadmill Score для стратифікації ризику у пацієнтів без СН резерв ПД виявився найсильнішим предиктором серцево-судинної смертності [368]. Також підвищення резерву ПД пов'язане із підвищення виживаності. Резерв ПД є прогностично більш потужним фактором у порівнянні із виконанням ФН (у MET), максимальною ЧСС, САТ або ЧСС у реституції. Резерв ПД – предиктор прогнозу незалежний від традиційних клінічних факторів ризику та реакції на ФН [274]. Варто нагадати, що усі пацієнти, що підлягали спостереженню, регулярно приймали ББ, при чому у дозах вище середньої (див таб. 2.1). ББ знижують ЧСС і САТ як у спокої, так і при ФН. Саме тому у спостережуваних хворих фіксувалась знижений хронотропний резерв (ХР) [352]. Також вони знижують ПД під час ФН [171], тому звичайні нормативні показники оцінки ПД не можуть застосовуватись щодо пацієнтів із терапією ББ [270]. Доза ББ протягом періоду спостереження значимо не змінювалась, тобто не могла вплинути на зростання САТ, ІР та резерву ПД. На нашу думку зростання САТ на висоті субмаксимального ФН та ІР пов'язане із збільшенням СВ, настільки значущим, що нівелює знижений ХР і хронотропну некомпетентність (ХН) на фоні постійного прийому високих доз ББ і таким чином спричиняє підвищення резерву ПД [355]. Раніше визначено, що досягнення цільового рівня ЧСС < 90 уд/хв у пацієнтів із ФП у стані спокою може привести до контролю ЧСС із найменш скомпрометованим СВ [369]. Тобто запропонована нами терапія ББ при адекватному зниженні ЧСС не погіршувала СВ і було досягнуто компромісу між

контролем ЧСС та толерантністю хворих із ПФФП до ФН. Ймовірно таким чином також покращується прогноз таких пацієнтів.

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 [370] див. розділ 6.2).

Таблиця 6.1.1

Характеристика показників ТТ та 6ХТХ

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=30)		p
	I візит	II візит	
ЧСС спок (уд/хв)	99,80±4,00	94,30±2,60	0,11
САТ спок (мм.рт.ст.)	134,80±3,40	134,70±2,80	0,52
ДАТ спок (мм.рт.ст.)	95,60±2,30	93,80±1,90	0,64
MET	4,87±0,38	5,79±0,38	0,11
MET_N	9,00±0,23	9,30±0,25	0,11
i MET/MET_N (N=1)	0,54±0,04	0,63±0,04	0,14
ТН (1, 2, 3, 4) (N=1)	3,37±0,21	3,00±0,23	0,39
W (Вт)	119,00±13,00	144,00±12,00	0,10
W_N (Вт)	239,40±6,60	242,10±5,20	0,11
i W/W_N (N=1)	0,49±0,04	0,58±0,04	0,16
A (кДж)	25,90±5,80	36,50±7,00	0,08
A_N (кДж)	41,90±5,40	52,40±6,70	0,10
i A/A_N (N=1)	0,49±0,04	0,58±0,04	0,16
дос max VO2 (мл/кг/хв)	17,10±1,30	20,30±1,30	0,11

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=30)		p
	I візит	II візит	
оч max VO ₂ (мл/кг/хв)	33,00±1,10	33,10±0,90	0,37
i дос max VO ₂ /оч max VO ₂ (N=1)	0,54±0,04	0,63±0,04	0,14
оч max ЧСС (уд/хв)	165,10±1,40	165,10±1,60	>0,9
дос max ЧСС (уд/хв)	150,90±3,30	147,40±3,00	0,50
дос ХР (N>0,62)	0,56±0,06	0,59±0,05	0,44
оч ХР (N>0,62)	0,73±0,07	0,79±0,05	0,21
i дос ХР/оч ХР (N=1)	0,79±0,06	0,76±0,04	0,73
max CAT (мм.рт.ст.)	160,40±3,60	169,40±4,20	0,02*
max ДАТ (мм.рт.ст.)	96,10±2,40	96,00±2,90	0,87
дос IP	27,70±2,10	37,30±2,80	0,043*
max ПД	241,00±6,00	250,00±8,00	0,19
спок ПД	135,00±6,00	127,00±5,00	0,23
i спок ПД/max ПД	0,56±0,03	0,52±0,02	0,03*
резерв ПД	106,4±7,00	122,50±6,80	0,047*
t наві (с)	171,00±20,00	211,00±26,00	0,14
t рест (с)	176,00±12,00	189,00±13,00	0,30
задишка Borg (бали 1-10) (N=0)	1,68±0,25	1,90±0,23	0,50
6MWD (м)	391,00±14,00	374,00±19,00	0,47

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=30)		p
	I візит	II візит	
6MWD_N (м)	483,20 $\pm$ 11,40	483,00 $\pm$ 11,50	0,64
i 6MWD/6MWD_N (N=1)	0,82 $\pm$ 0,04	0,78 $\pm$ 0,04	0,19

Таблиця 6.1.2

Характеристика показників ТТ та 6ХТХ

Показник (одиниці виміру)		Частота, абс. (%), (n=30)		
		I візит	II візит	p
ХН (так-1, ні-0)	Так	15 (55,6)	18 (64,3)	0,23
	Ні	12 (44,4)	10 (35,7)	

6.2. Виявлення критичного значення ЧСС, як предиктора негативної динаміки толерантності до фізичних навантажень у пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанного генезу

Далі було проведено визначення критичної ЧСС, як предиктора негативної динаміки функціонального стану пацієнтів із ПФФП при 6-місячному спостереженні за даними НП. Здійснений кореляційний аналіз виявив зв'язок і спок ПД/тах ПД із показником середньодобової ЧСС за даними 24-ох год ХМ ЕКГ. При виборі порогу ЧСС, при якому спостерігається зниження і спок ПД/тах ПД використано метод побудови та аналізу кривих операційних характеристик (ROC-кривих). Під час оцінки і спок ПД/тах ПД позитивним вважали співвідношення $\geq 0,5$, а негативним відповідно – $< 0,5$. На рис. 6.2 наведена ROC-крива для даного аналізу. При проведенні аналізу встановлено наявність зв'язку і спок ПД/тах ПД та ЧСС, площа під кривою ППК=0,77 (95% ВІ 0,63-0,87),

статистично значуще більша 0,5 ($p < 0,001$). У таб. Ж.1 наведено прогностичні характеристики тесту при різних порогових значеннях показника ЧСС. При виборі порогового показника ЧСС виявлено $ЧСС_{crit} = 90,5$ уд/хв. Тобто при середньодобовій $ЧСС > 91$ уд/хв за даними 24-ох год ХМ ЕКГ прогнозується зниження і спок ПД/тах ПД і відповідно зниження ТН, а при $ЧСС \leq 91$ уд/хв дані зміни не спостерігаються. Для обраного порогу чутливість тесту становить 78,3% (95% ВІ 56,3%-92,5%), специфічність – 65,6% (95% ВІ 46,8%-81,4%).

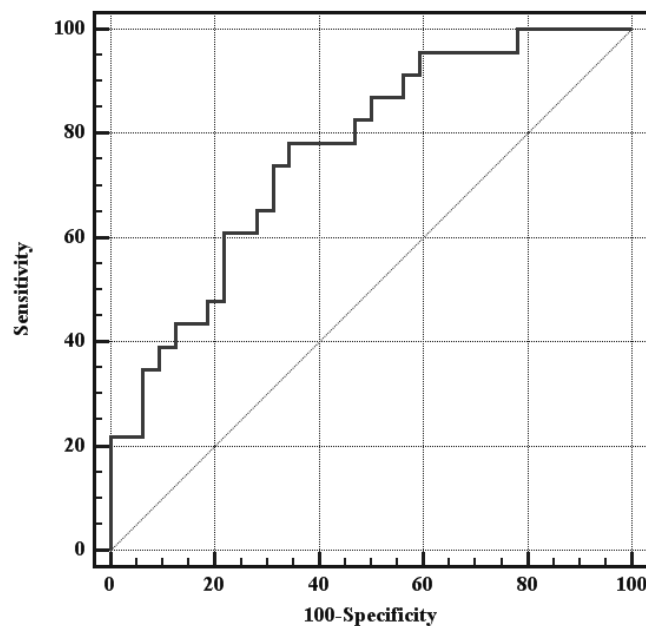


Рис. 6.2 ROC-крива прогнозування показника і спок ПД/тах ПД по ЧСС за даними ХМ ЕКГ, ППК= 0,77 (95% ВІ 0,63 – 0,87).

6.3. Порівняння впливу обох стратегій контролю ЧСС на толерантність до фізичних навантажень у хворих із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології

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. (див. таб. 6.3.1-6.3.2).

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 (причини описані вище) та час реституції після фізичних навантажень ($t_{\text{рест}}$), що нівелює вищезгаданий позитивний ефект при «м'якому» контролі ЧСС у досліджуваній групі пацієнтів (див. таб. 6.3.1-6.3.2). Варто звернути увагу, що також мало місце зменшення відстані, пройденої під час 6ХТХ, не значуще, але на рівня тенденції.

При співставленні отриманих показників ТТ та 6ХТХ при обох стратегіях контролю ЧСС по візитах за умови досягнення «жорсткого» контролю ЧСС протягом періоду спостереження значимо нижчі ЧСС спокою (ЧСС спок), ЧСС на фоні субмаксимального ФН (дос max ЧСС) (1 і 2 візити) та подвійний добуток у спокої (спок ПД) (1 візит), індекс подвійного добутку ($i_{\text{спок ПД/max ПД}}$) (1 візит), а також вищий хронотропний резерв міокарду (дос ХР) (2 візит) (див. таб. Г.2-Г.3). Виявлені зміни розрахункових величин очікуваних ФН у Ватах (V_{t_N}) та хронотропного резерву (оч ХР) нами до уваги не брались, так як їхній вплив на індекси досліджуваних показників відсутній. Отримані дані можна інтерпретувати наступним чином: нижча ЧСС у спокої та при ФН – очікуваний результат, який власне і визначав стратегію контролю. Відомо, що відповідь ЧСС на навантаження при ФП характеризується початковим зменшенням ЧСС, сповільненням її зростання на ранніх стадіях НП і посиленою відповіддю при подовженні навантаження [17]. На нашу думку прийом ББ нівелював фізіологічне підвищення ЧСС на піку субмаксимального ФН, причому більш виражено при жорсткому контролі ЧСС. Зниження ЧСС було настільки значущим, що привело до позитивної динаміки у інших показниках, де він використовується для розрахунків. Мається на увазі підвищення резерву (ХР). ХР – похідна величина від згаданих показників ЧСС, тому його зростання свідчить про адекватний контроль ЧСС.

Згідно даних літератури низький ХР є незалежним предиктором серцево-судинних подій [371]. ХН, а отже і низький ХР, пов'язана із вищою серцево-судинною смертністю, нижчою толерантністю до ФН та є більш сильними прогностичним маркером ніж клінічні дані та традиційні маркери ризику. ББ

мають мінімальний вплив на прогностичну силу ХН [372]. ХН пов'язана із підвищеним ризиком смерті у здорових жінок [267]. Також відомо, що ХН значно частіше зустрічається у пацієнтів із СНзнизФВ у порівнянні із здоровими людьми [373]. У пацієнтів із СНзнизФВ та низькою толерантністю до ФН або нездатністю пройти НП на 34 % менший розмір порожнини ЛШ, у порівнянні із пацієнтами із збереженою толерантністю до ФН. Це зменшення розміру камери ЛШ пов'язане із концентричною гіпертрофією та зворотним збільшенням ЧСС спокою. Крім того, резерв СВ додатково знижується через ХН та індуковане тахікардією зменшення об'єму ЛШ [374]. Наявність ХН є основним предиктором низької толерантності до ФН у хворих на СН та синусовим ритмом [375]. ХН, а саме низький ХР, є сильним предиктором тяжкості функціонального класу СН за шкалою NYHA і $\max \text{VO}_2$ незалежно від терапії ББ та їх дози [376]. Важливим є той факт, що у хворих на СН, які отримують ББ у оптимальних дозах, зниження $\text{ХР} < 0,6$ пов'язане з несприятливими клінічними наслідками [377]. Щодо пацієнтів із ПФФП, то у тих із них, які підлягають жорсткому контролю ЧСС зниження $\text{ХР} \leq 0,4$ є важливим предиктором 4-ох річної виживаності без госпіталізації із приводу СН [16]. У обстежуваних нами пацієнтів ХР був вищим саме при застосуванні стратегії «жорсткого» контролю ЧСС, тому можна стверджувати, що вона більш прийнятна для покращення прогнозу у даної категорії пацієнтів. Враховуючи те, що попередження прогресування СН є одним із основних завдань при лікуванні ПФФП «жорсткий» контроль показує свою перевагу перед «м'яким» і у цьому аспекті.

Отже, за умови досягнення «жорсткого» контролю ЧСС має місце покращення ТН, а вплив терапії ББ як на ЧСС спокою, так і на ЧСС при ФН зберігається протягом всього періоду спостережень.

Таблиця 6.3.1

**Характеристика показників ТТ та 6ХТХ при «жорсткому» та «м'якому»
контролі ЧСС**

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, M±m, (n=30)				p
	Жорсткий контроль		М'який контроль		
	I візит	II візит	I візит	II візит	
ЧСС спок (yд/хв)	81,56 ±3,18	88,57 ±3,13	108,89 ±4,32	100,07 ±3,47	1 – 0,28 2 – 0,33 3 – <0,001 4 – 0,02
САТ спок (мм.рт.ст.)	135,11 ±5,87	134,36 ±3,48	134,61 ±4,23	135,00 ±4,56	1 – 0,79 2 – 0,56 3 – 0,95 4 – 0,91
ДАТ спок (мм.рт.ст.)	90,44 ±3,61	91,43 ±2,24	98,17 ±2,80	96,14 ±3,11	1 – 0,47 2 – 0,80 3 – 0,12 4 – 0,23
MET	5,82 ±0,86	5,95 ±0,61	4,39 ±0,34	5,63 ±0,48	1 – 0,40 2 – 0,18 3 – 0,50 4 – 0,83
MET_N	9,58 ±0,54	9,56 ±0,43	8,69 ±0,19	9,02 ±0,24	1 – 0,48 2 – 0,30 3 – 0,31 4 – 0,38
i MET/ MET_N (N=1)	0,61 ±0,09	0,62 ±0,06	0,50 ±0,03	0,63 ±0,05	1 – 0,54 2 – 0,30 3 – 0,18 4 – 0,93
TH (1, 2, 3, 4) (N=1)	2,89 ±0,51	3,00 ±0,31	3,61 ±0,16	3,00 ±0,38	1 – 0,58 2 – 0,69 3 – 0,50 4 – 0,78
W (Вт)	153,88 ±29,85	145,37 ±17,88	102,10 ±10,91	142,76 ±17,00	1 – 0,45 2 – 0,26 3 – 0,50 4 – 0,92
W_N (Bm)	263,36 ±9,23	246,11 ±6,17	227,41 ±7,44	237,99 ±8,37	1 – 0,14 2 – 0,77 3 – 0,01 4 – 0,44
i W/ W_N (N=1)	0,58 ±0,10	0,58 ±0,06	0,44 ±0,04	0,59 ±0,06	1 – 0,53 2 – 0,30 3 – 0,16 4 – 0,95

Продовження табл. 6.3.1

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, M±m, (n=30)				p
	Жорсткий контроль		М'який контроль		
	I візит	II візит	I візит	II візит	
A (кДж)	44,34 ±14,34	39,62 ±10,77	16,68 ±3,75	33,29 ±9,23	1 – 0,21 2 – 0,37 3 – 0,31 4 – 0,81
A_N (кДж)	61,41 ±11,72	57,50 ±10,60	32,20 ±4,19	47,22 ±8,52	1 – 0,21 2 – 0,69 3 – 0,40 4 – 0,65
i A/ A_N (N=1)	0,58 ±0,10	0,58 ±0,06	0,44 ±0,04	0,59 ±0,06	1 – 0,53 2 – 0,30 3 – 0,16 4 – 0,95
дос max VO ₂ (мл/кг/хв)	20,38 ±3,02	20,83 ±2,13	15,38 ±1,20	19,73 ±1,69	1 – 0,40 2 – 0,18 3 – 0,50 4 – 0,83
оч max VO ₂ (мл/кг/хв)	33,55 ±1,87	33,84 ±1,44	32,78 ±1,43	32,29 ±1,07	1 – 0,31 2 – 0,95 3 – 0,95 4 – 0,46
i дос max VO ₂ / оч max VO ₂ (N=1)	0,61 ±0,09	0,62 ±0,06	0,50 ±0,03	0,63 ±0,05	1 – 0,54 2 – 0,30 3 – 0,18 4 – 0,93
оч max ЧСС (уд/хв)	166,30 ±2,01	164,76 ±1,87	164,53 ±1,93	165,48 ±2,54	1 – 0,13 2 – 0,35 3 – 0,57 4 – 0,82
<i>дос max ЧСС (уд/хв)</i>	<i>141,67 ±5,74</i>	<i>141,07 ±4,37</i>	<i>155,44 ±3,67</i>	<i>153,71 ±3,36</i>	1 – 0,63 2 – 0,99 3 – <i>0,046</i> 4 – <i>0,03</i>
<i>дос ХР (N>0,62)</i>	<i>0,76 ±0,10</i>	0,62 ±0,08	<i>0,46 ±0,06</i>	0,55 ±0,05	1 – 0,36 2 – 0,45 3 – <i>0,008</i> 4 – 0,48

Продовження табл. 6.3.1

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, М±m, (n=30)				р
	Жорсткий контроль		М'який контроль		
	І візит	ІІ візит	І візит	ІІ візит	
оч ХР (N>0,62)	0,96 ±0,09	0,90 ±0,08	0,55 ±0,06	0,67 ±0,05	1 – 0,19 2 – 0,55 3 – <0,001 4 – 0,03
і дос ХР/ оч ХР (N=1)	0,70 ±0,09	0,69 ±0,06	0,85 ±0,07	0,84 ±0,06	1 – 0,88 2 – 0,73 3 – 0,19 4 – 0,09
max САТ (мм.рт.ст.)	164,00 ±7,41	166,86 ±5,24	158,67 ±4,08	171,86 ±6,67	1 – 0,58 2 – 0,09 3 – 0,50 4 – 0,56
max ДАТ (мм.рт.ст.)	90,67 ±3,04	91,29 ±3,14	98,83 ±3,10	100,79 ±4,56	1 – 0,11 2 – 0,63 3 – 0,11 4 – 0,10
дос ІР	28,89 ±4,81	32,50 ±5,56	24,06 ±2,69	36,86 ±3,09	1 – 0,73 2 – 0,03 3 – 0,35 4 – 0,50
max ПД	230,98 ±11,27	235,90 ±11,36	245,83 ±7,16	263,36 ±10,36	1 – 0,80 2 – 0,14 3 – 0,26 4 – 0,09
спок ПД	110,45 ±6,74	119,40 ±5,75	146,57 ±7,16	134,91 ±6,59	1 – 0,46 2 – 0,39 3 – 0,004 4 – 0,28
і спок ПД/ max ПД	0,48 ±0,03	0,52 ±0,03	0,60 ±0,03	0,51 ±0,02	1 – 0,48 2 – 0,15 3 – 0,02 4 – 0,92
резерв ПД	120,54 ±10,70	116,50 ±11,49	99,26 ±8,82	128,44 ±7,21	1 – 0,62 2 – 0,09 3 – 0,31 4 – 0,39

Продовження табл. 6.3.1

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, M±m, (n=30)				p
	Жорсткий контроль		М'який контроль		
	I візит	II візит	I візит	II візит	
t нав (с)	233,89 ±45,03	229,07 ±45,03	139,72 ±15,55	192,86 ±31,95	1 – 0,26 2 – 0,86 3 – 0,61 4 – 0,65
<i>t_{рест}</i> (с)	195,33 ±27,29	167,43 ±18,34	166,33 ±11,48	210,00 ±17,75	1 – 0,75 2 – 0,02 3 – 0,26 4 – 0,11
задишка Borg (бали 1-10) (N=0)	1,50 ±0,46	1,47 ±0,30	1,76 ±0,30	2,33 ±0,33	1 – 0,14 2 – 0,11 3 – - 4 – 0,17
6MWD (м)	403,89 ±23,42	393,33 ±28,40	385,95± 17,98	354,95 ±25,77	1 – 0,02 2 – 0,06 3 – 0,57 4 – 0,32
6MWD_N (м)	499,61 ±30,71	488,98 ±19,28	476,18 ±9,91	476,95 ±13,04	1 – 0,64 2 – 0,80 3 – 0,35 4 – 0,61
i 6MWD/ 6MWD_N (N=1)	0,84 ±0,09	0,82 ±0,06	0,81 ±0,04	0,75 ±0,06	1 – 0,05 2 – 0,08 3 – 0,75 4 – 0,44

Примітка:

- 1 – порівняння даних при «жорсткому» контролі по візитах;
- 2 – порівняння даних при «м'якому» контролі по візитах;
- 3 – порівняння даних по стратегіях при I візиті;
- 4 – порівняння даних по стратегіях при II візиті;

**Характеристика показників ТТ та 6ХТХ при «жорсткому» та «м'якому»
контролі ЧСС**

Показник (одиниці виміру)		Частота, абс. (%), (n=30)				р
		Жорсткий контроль		М'який контроль		
		I	II	I	II	
ХН	Так	2 (22,22)	8 (57,14)	13 (65,00)	10 (71,43)	1 – 0,25 2 – 0,07
	Ні	7 (77,7)	6 (42,86)	5 (25,00)	4 (28,57)	3 – 0,52 4 – 0,66

Основні результати розділу 6 дисертаційного дослідження висвітлені у наступних публікаціях:

1. 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;1(3):122-136. *(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).*

2. Романюк ПБ. Досягнення жорсткого та м'якого контролю ЧСС на тлі застосування β -адроблокаторів 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 самотійно здійснив обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних, узагальнення результатів, формулювання висновків спільно з науковим керівником, підготував тези до друку).*

3. 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, узагальнено отримані результати та сформульовано висновки спільно з науковим керівником, підготовлено тези до друку).*

4. Романюк ПБ. Ефективність контролю частоти серцевих скорочень при постійній формі фібриляції передсердь неклапанної етіології. В: Матеріали IX 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).*

РОЗДІЛ 7

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА ТА ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВА ГЕМОДИНАМІКА У ХВОРИХ ІЗ ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОЇ ЕТІОЛОГІЇ

ФП являє собою процес, який пов'язаний із електричною, нейрогормональною і структурною перебудовою серця у довготривалій перспективі. Це ремоделювання викликає збільшення розмірів камер серця, зниження систолічної функції (СФ), а також виникнення ДД шлуночків. Хоча остання відома як причина, а не наслідок ФП, на даний момент існує багато доказів взаємного впливу між ФП, СН та ДД у вигляді причинно-наслідкового зв'язку [99]. Структурне ремоделювання серця під час ФП може сприяти виникненню важких клінічних наслідків, таких як інсульт та застійна СН [378]. ФП знижує функцію серця за допомогою кількох механізмів, таких як втрата скоротливості передсердь, атріовентрикулярна асинхронія, зниження діастолічного наповнення шлуночків, провокування ТІК та широка мінливість у тривалості серцевого циклу і продуктивності роботи шлуночків [379-382]. На неї також впливають підвищення ЧСШ, особливо коли вона не контролюється, та нерегулярність шлуночкового ритму, незалежна від ЧСШ [110-112, 383, 384]. Зниження ЧСШ при ПФФП приводить до більш тривалого діастолічного періоду наповнення ЛШ і збільшення його УО, але нівелюється зниженням його скоротливості. Контроль ЧСШ при ФП присутній за умови, коли співвідношення: СВ/ЧСШ позитивне і неконтрольований – коли негативне. Досягнення цільового рівня ЧСШ <90 уд/хв у пацієнтів із ФП у стані спокою може привести до контролю ЧСС із найменш скомпроментованим СВ [369]. «Жорсткий» контроль ЧСС (<80 уд/хв у спокої) у хворих із ПФФП може сприяти зменшенню об'ємів камер серця [385].

7.1. Вплив контролю ЧСС на структурно-функціональний стан міокарда та внутрішньосерцеву гемодинаміку у пацієнтів із постійною

формою фібриляції передсердь неклапанного генезу

У проспективній групі спостереження, у яку було включено 30 пацієнтів (їх клінічна характеристика представлена у розділі 2.1) ми спостерігали наступні значимі зміни показників ЕхоКГ: зросли кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка (КДР) і його індекс (КДР інд) у загальній групі та у жінок (КДР ж; КДР інд ж); кінцеводіастолічний об'єм лівого шлуночка у жінок (КДО ж); маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) й індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) у загальній групі та у жінок (ММЛШ ж; ІММЛШ ж); базальний (ПШ d b) і поперечний (ПШ d s) діаметри ПШ та його площа в діастолу (S ПШ d); збільшились діаметри легеневої артерії (D ЛА) та кореня аорти (D КА); зріс тиск у лівому передсерді (р ЛП); зросла ранньодіастолічна швидкість наповнення лівого шлуночка (Е) та її відношення до швидкості систолічної хвилі на сегментах мітрального клапана (Е/Em); наросла регургітація на мітральному клапані (Р МК) (див. таб. 7.1).

Зростання у динаміці розмірів порожнини ЛШ (КДР, КДР інд) та його об'єму (КДО) слід вважати проявами ремоделювання міокарду. Причому описані вище зміни зафіксовані у жінок. Відомо, що у пацієнтів, які брали участь у дослідженні RACE II, саме жіноча стать була фактором, який значимо пов'язаний із прогресуванням ремоделювання структур серця. Дослідники пояснюють це можливими відмінностями у наявності або відсутності певних біологічних факторів, особливо у жінок постклімактеричного періоду, у яких відсутні потенційні захисні ефекти естрогенів. Відомо, що профілі експресії генів у пацієнтів із вперше діагностованою СН також різняться між чоловіками і жінками [386]. У жінок із обстежуваної групи пацієнтів протягом періоду спостереження мало місце прогресування зростання ІММЛШ аж до виникнення проявів Г ЛШ (ІММЛШ > 95 г/м²). Г ЛШ – це ненормальне збільшення маси (ММЛШ) або товщини міокарда (МШП та/або ЗС) ЛШ, що вважається патологічною відповіддю на гемодинамічне перевантаження (перед- або післянавантаження). Г ЛШ, визначена за допомогою ЕхоКГ, є незалежним предиктором смерті від усіх

причин та інсульту у пацієнтів із ФП [387]. Згідно даних літератури підвищення ІММЛШ асоційоване із зростанням співвідношення E/E_m , що використовується для оцінки ДД ЛШ [355]. Також зростання ІММЛШ функціонально пов'язане із високим тиском у лівому передсерді (р ЛП) [388]. У досліджуваної групи хворих у динаміці зростали обидва вище згадані показники, що свідчить про негативний вплив ПФФП на перебіг основного захворювання.

Пік E , зафіксований за допомогою імпульсної доплерографії, являє собою швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ, що відбувається із моменту закриття МК у діастолу [389]. Визначено, що висока швидкість піку E спостерігається у пацієнтів із помітно підвищеним тиском у ЛП при наявності аномальної релаксації і підвищеної жорсткості стінок ЛШ [350, 390]. Також встановлено, що при ФП пік E помірно корелює із тиском наповнення ЛШ [391]. Описані вище факти підтверджують отримані нами дані про підвищення тиску в ЛП у динаміці і частково пояснюють механізм збільшення ІММЛШ, зростання КДР і КДР інд, а також наростання регургітації на МК і збільшення D КА через підвищення кінцево-діастолічного тиску наповнення (КДТН) ЛШ. Для більш точної оцінки тиску в ЛШ застосовується показник E/E_m , тобто відношення швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ до швидкості ранньої діастолічної хвилі на сегментах МК. Підтверджено можливість застосування цього відношення у пацієнтів із ПФФП [392]. У пацієнтів із ФП існує тісний взаємозв'язок E/E_m із функціональними можливостями організму (відстань, пройдена під час 6ХТХ, тобто ФК СН за шкалою NYHA) та ЯЖ (SF-36) [393]. Отже, визначення E/E_m дозволяє опосередковано оцінити функціональний стан організму та прогнозувати його динаміку. Також, за даними літератури, у даної когорти пацієнтів виявлено незалежний зв'язок E/E_m із ТН (VO_{2max}) [394, 395]. Відношення E/E_m корелює із тиском заклинювання легеневих капілярів (а отже тиском у ЛП) у пацієнтів з ФП та СНзберФВ, $E/E_m \geq 11$ – предиктор підвищення тиску у ЛП ≥ 15 мм.рт.ст. [395]. Варто нагадати, що у обстежуваної групи пацієнтів під час II візиту показник E/E_m становив у середньому 10,69, тобто наближався до 11 і спостерігалась негативна динаміка, що дає змогу прогнозувати подальше

підвищення тиску в ПП (який станом на II візит уже був підвищений – $p_{PP} = 11,41$ мм.рт.ст.), а отже і зростання розмірів ПШ, що уже зафіксовано. Також існує висока степінь кореляції E/Em і СТЛА із КДТН у хворих на ПФФП. $E/Em > 16$ та $CDLA > 32$ мм.рт.ст. можуть свідчити про $KDTH > 15$ мм.рт.ст. у пацієнтів із ПФФП [396]. Зростання КДТН супроводжується гіпертрофією стінок ЛШ, а отже і збільшенням ІММЛШ та зростанням КДР і КДР інд, а також може провокувати наростання регургітації на МК і збільшення діаметру D КА, що спостерігалось у досліджуваної групи хворих. Відомо, що співвідношення E/Em є предиктором смертності у хворих на ПФФП [397-400]. Тому його негативна динаміка у обстежуваних пацієнтів також має важливе прогностичне значення.

У пацієнтів із ПФФП у порівнянні із персистуючою формою ФП та синусовим ритмом більш виражене ремоделювання структур серця, що проявляється значимою дилатацією ЛП, зниженням СФ та ДД ЛШ, а також підвищеним систолічним (СТЛА) та діастолічним тиском у ЛА [401]. Відомо, що ДД ЛШ, проявом якої є підвищення піка Е та зростання співвідношення E/Em , сприяє ремоделюванню ЛП [350]. Зростання індексу його об'єму, як вираження тяжкості ДД пов'язане із Г ЛШ, зниженням СФ і КДТН ЛШ [384]. Описані вище зміни зафіксовані у досліджуваної групи хворих, вони створюють патологічне замкнуте коло. Механізми взаємозв'язку та взаємного впливу викладені вище.

Визначено, що ФП неклапанної етіології, на відміну від клапанної, впливає на розміри обох передсердь однаково. Таким чином, оцінка функції ПП та ЛП важлива у хворих із ПФФП [402]. Дилатація ЛП і ПП що пов'язана із дилатацією кілець мітрального та тристулкового клапанів розташованих на їх нижньому краї [282, 403-405]. Дилатація останніх спричиняє виникнення Р МК і Р ТК [406-408] навіть не зважаючи на нормальну анатомію клапанів та рухливість їх стулок [403]. Також відомо, що ПФФП пов'язана із Р ТК [108, 409-411] і меншою мірою із Р МК. Розмір ЛП і діаметр мітрального кільця зростають у пацієнтів за умов наявності Р ТК [412]. Всі описані вище зміни мали місце у обстежуваних пацієнтів. Негативну динаміку саме Р МК можна пояснити, на нашу думку, приєднанням до згаданих вище механізмів ще і підвищення тиску в ЛП та КДТН

ЛШ, які докладно описані при оцінці ДД.

Функціонування ПШ у пацієнтів із ФП не дуже добре вивчене, хоча значення серцевого ритму для нього добре відомо [413]. При ПФФП функція ПШ, виражена фракційною зміною площі, залежить від тривалості інтервалу R-R, що передував виміру та середньої ЧСС [414, 415]. При порівнянні розмірів ПШ у пацієнтів із ФП діаметр ПШ помітно більший, ніж у осіб без аритмії [416]. Отримані нами дані співпадають із результатами наведених вище досліджень. На нашу думку механізм описаних явищ наступний: ПШ перевантажений об'ємом за рахунок Р ТК, крім того паралельно іде перевантаження тиском зі сторони ПП, де він вищий ніж у нормі, а також за рахунок малого кола кровообігу (підвищення тиску в ЛП, зростання СТЛА). У ПШ фізіологічно відсутній такий потужний компенсаційний механізм, як гіпертрофія, тому на описані вище зміни він може реагувати лише збільшенням розмірів, що і спостерігається у досліджуваної групи хворих.

Таблиця 7.1

Характеристика показників ЕхоКГ

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=30)		p
	I візит	II візит	
ЛП d (см)	5,13 $\pm$ 0,11	5,12 $\pm$ 0,09	0,48
ЛП d ж (см)	4,91 $\pm$ 0,17	4,96 $\pm$ 0,16	0,28
ЛП d ч (см)	5,23 $\pm$ 0,13	5,19 $\pm$ 0,11	0,12
ЛП інд (мл/м ²)	46,50 $\pm$ 2,26	49,45 $\pm$ 2,29	0,06
ПП інд (см/м ²)	40,47 $\pm$ 1,98	43,39 $\pm$ 2,01	0,11
КДР (см)	4,69$\pm$0,12	4,81$\pm$0,11	0,03*
КДР ж (см)	4,48$\pm$0,20	4,66$\pm$0,18	0,04*
КДР ч (см)	4,78 $\pm$ 0,15	4,88 $\pm$ 0,13	0,22
КДР інд (см/м²)	2,14$\pm$0,06	2,18$\pm$0,05	0,03*
КДР інд ж (см/м²)	2,20$\pm$0,10	2,29$\pm$0,09	0,04*
КДР інд ч (см/м ²)	2,12 $\pm$ 0,07	2,14 $\pm$ 0,06	0,30

Продовження табл. 7.1

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=30)		p
	I візит	II візит	
КДО (мл)	104,50±6,65	110,40±6,02	0,06
КДО ж (мл)	93,58±11,16	102,19±10,05	0,04*
КДО ч (мл)	109,40±8,18	113,92±7,46	0,33
КДО інд (мл/м ²)	48,61±2,87	50,98±2,45	0,09
КДО інд ж (мл/м ²)	47,00±4,69	50,14±4,02	0,21
КДО інд ч (мл/м ²)	49,34±3,65	51,34±3,11	0,23
КСР (см)	3,31±0,12	3,39±0,11	0,07
КСР ж (см)	3,10±0,14	3,24±0,16	0,05
КСР ч (см)	3,41±0,15	3,46±0,14	0,42
КСР інд (см/м ²)	1,51±0,05	1,54±0,05	0,12
КСР інд ж (см/м ²)	1,52±0,07	1,59±0,08	0,06
КСР інд ч (см/м ²)	1,51±0,07	1,52±0,06	0,63
КСО (мл)	47,04±4,63	49,47±4,49	0,13
КСО ж (мл)	38,92±4,37	43,60±5,64	0,07
КСО ч (мл)	50,69±6,31	51,99±5,93	0,58
КСО інд (мл/м ²)	22,01±2,03	22,29±1,93	0,75
КСО інд ж (мл/м ²)	19,61±1,96	20,59±2,41	0,47
КСО інд ч (мл/м ²)	23,10±2,81	23,02±2,58	0,84
УО (мл)	57,45±3,28	60,93±2,39	0,14
СВ (л/хв)	5,30±0,26	5,62±0,22	0,08
СІ (л/хв/м ²)	2,41±0,10	2,53±0,08	0,11
ФВ (%)	56,13±1,61	55,70±1,31	0,74
Sm (см/с)	6,55±0,19	6,89±0,16	0,06
ММЛШ (г)	256,56±16,89	264,42±15,75	0,048*
ММЛШ ж (г)	215,97±25,74	231,42±24,82	0,048*
ММЛШ ч (г)	274,83±20,68	278,56±19,36	0,28

Продовження табл. 7.1

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=30)		p
	I візит	II візит	
ІММЛШ ($г/м^2$)	111,72±6,03	118,21±5,87	0,014*
ІММЛШ ж ($г/м^2$)	103,75±9,41	111,41±8,79	0,048*
ІММЛШ ч ($г/м^2$)	115,30±7,66	121,12±7,54	0,12
МШП (см)	1,40±0,04	1,44±0,04	0,16
МШП ж (см)	1,33±0,07	1,35±0,07	0,58
МШП ч (см)	1,43±0,05	1,48±0,04	0,20
ЗС (см)	1,23±0,03	1,24±0,03	>0,9
ЗС ж (см)	1,18±0,06	1,18±0,06	0,54
ЗС ч (см)	1,26±0,03	1,26±0,03	0,87
ВТС ЛШ	0,53±0,02	0,52±0,01	0,11
Г ЛШ (0-N, 1, 2, 3)	1,45±0,12	1,57±0,11	0,31
Г ЛШ ж (0-N, 1, 2, 3)	1,56±0,24	1,67±0,24	-
Г ЛШ ч (0-N, 1, 2, 3)	1,40±0,13	1,52±0,13	0,46
ПШ L (см)	7,35±0,11	7,30±0,10	0,15
ПШ d b (см)	3,60±0,08	3,77±0,07	0,048*
ПШ d s (см)	3,12±0,07	3,30±0,06	0,046*
S ПШ ($см^2$)	17,32±0,73	18,60±0,73	0,01*
ФАС ПШ (%)	40,27±1,33	39,77±1,35	0,07
ПШ ст (см)	0,62±0,02	0,63±0,02	0,19
Stc (см/с)	11,58±0,37	11,68±0,70	0,39
D ЛА (см)	2,63±0,07	2,74±0,05	0,04*
D КА (см)	3,36±0,07	3,44±0,07	0,02*
p ЛП (мм.рт.ст.)	13,78±0,81	15,15±0,88	0,01*
p ПП (мм.рт.ст.)	11,00±0,92	11,41±0,90	0,73
СТЛА (мм.рт.ст.)	41,2±1,84	39,38±1,87	0,66
ЛГ (0-N, 1, 2)	0,80±0,14	0,79±0,13	0,31

Продовження табл. 7.1

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, $M \pm m$, (n=30)		p
	I візит	II візит	
<i>E (см/с)</i>	<i>100,6±4,79</i>	<i>112±4,67</i>	<i>0,004*</i>
Em мед (см/с)	9,01±0,60	9,12±0,54	>0,9
Em лат (см/с)	13,14±0,70	13,19±0,54	0,75
<i>E/Em</i>	<i>9,59±0,65</i>	<i>10,69±0,70</i>	<i>0,01*</i>
IVRT(мс)	64,76±2,45	63,67±2,48	>0,9
DT E (мс)	164,3±5,05	169,4±5,32	0,27
ДД тип (0, 1, 2, 3)	1,90±0,77	1,93±0,74	0,77
P ТК (0-N, 1, 2, 3)	1,96±0,16	2,12±0,16	0,13
<i>P МК (0-N, 1, 2, 3)</i>	<i>1,72±0,14</i>	<i>1,97±0,15</i>	<i>0,02*</i>

7.2. Виявлення критичного значення ЧСС, як предиктора негативної динаміки структурно-функціонального стану міокарда та внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології

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 кореляційний аналіз виявив зв'язок швидкості систолічного руху кільця мітрального клапану Sm із середньодобовою ЧСС за даними 24-ох год ХМ ЕКГ, зафіксованою під час II візиту. Для вибору порогу ЧСС, при якій спостерігається зниження швидкості Sm використано метод побудови та аналізу кривих операційних характеристик (ROC-кривих). При оцінці показника Sm, за норму вважали швидкість систолічного руху кільця мітрального клапану $\geq 8,4 \pm 1,4$ см/с, а порушенням відповідно – $< 7,0$ см/с [387]. На рис. 7.2.1 наведена ROC-крива для даного аналізу. При проведенні

аналізу встановлено наявність зв'язку Sm та ЧСС, площа під кривою ППК=0,69 (95% ВІ 0,55-0,80), статистично значимо більше 0,5 ($p=0,01$). Прогностичні характеристики тесту при різних порогових значеннях ЧСС наведено у таб. К.1. При виборі значення порогу показника ЧСС отримуємо $ЧСС_{crit}=91$ уд/хв. Тобто при $ЧСС>91$ уд/хв прогнозується зниження СФ ЛШ – $Sm<7,0$ см/с, а при $ЧСС\leq 91$ уд/хв – відповідно $Sm\geq 7,0$ см/с. Для обраного порогу чутливість тесту становить 56,8% (95% ВІ 39,5% – 72,9%), специфічність – 68,2% (95% ВІ 45,1% – 86,1%).

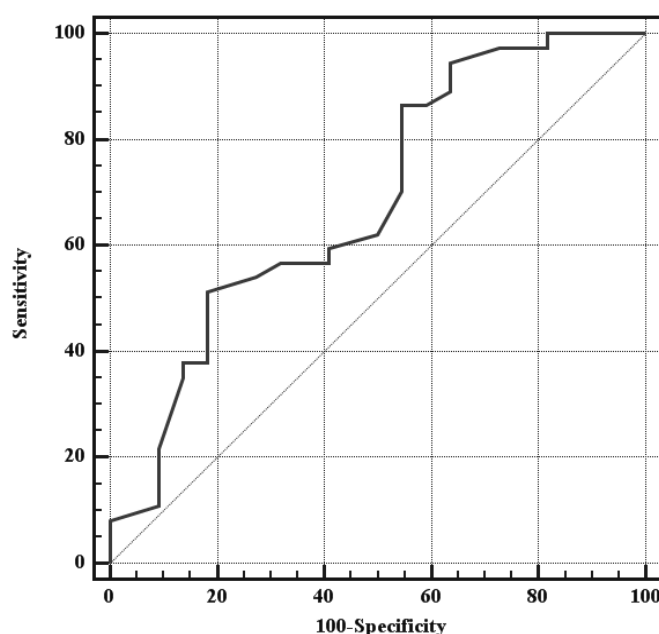


Рис. 7.2.1. ROC-крива прогнозування показника Sm по ЧСС за даними ХМ ЕКГ, ППК=0,69 (95% ВІ 0,55-0,80)

Швидкість систолічного руху кільця мітрального клапану Sm використовується для оцінки СФ серця у пацієнтів із СН як із зниженою ФВ ЛШ так і без неї [400, 417]. У загальній популяції порушення СФ за даними тканинного доплера (Sm) пов'язане із високим ризиком виникнення серцево-судинних подій, навіть коли звичайні ЕхоКГ показники свідчать про її норму, а також є потужним і незалежним предиктором смерті [418, 419]. Важливо відзначити, що показник Sm забезпечує прогностичну інформацію про серцево-судинну захворюваність та смертність незалежно від традиційних біомаркерів і факторів ризику [418]. Що стосується пацієнтів із ФП, то відомо, що у цієї

когорти хворих зниження швидкості систолічного руху кільця мітрального клапану Sm може бути передвісником виникнення кардіоваскулярних подій та сильним предиктором зростання смертності [417, 420, 421]. Саме тому, зважаючи на дані літератури, виявлення негативного впливу високої ЧСС на зниження швидкості систолічного руху кільця мітрального клапану Sm у пацієнтів із ПФФП має важливе прогностичне значення.

Під час аналізу також було виявлено зв'язок ступеня регургітації на мітральному клапані Р МК із показником ЧСС. Для вибору порогового значення ЧСС, при якому спостерігається посилення Р МК було використано метод побудови та аналізу кривих операційних характеристик (ROC-кривих).

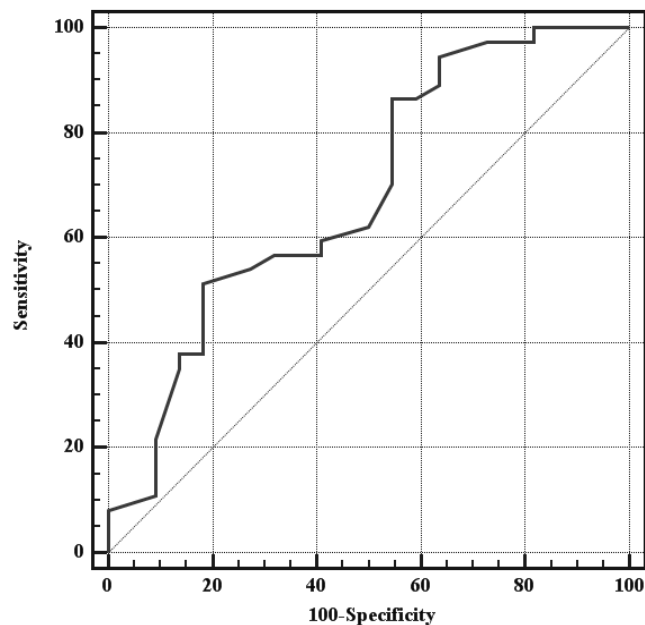


Рис. 7.2.2 ROC-крива прогнозування ступеня Р МК по ЧСС за даними ХМ ЕКГ, $ППК=0,69$ (95% ВІ 0,55-0,80)

У процесі дослідження нормою для ступеня регургітації на мітральному клапані вважали її відсутність або мінімальну вираженість, тобто Р МК=0 або Р МК=1, а наростанням ступеня у негативну сторону відповідно Р МК=2 або Р МК=3. На рис. 7.2.2 наведена ROC-крива для цього тесту. При проведенні аналізу виявлено зв'язок Р МК та ЧСС, площа під кривою $ППК=0,69$ (95% ВІ 0,55-0,80), що статистично значимо більше 0,5 ($p=0,01$). Прогностичні характеристики тесту

при різних порогових значеннях ЧСС наведено у таб. К.2. Під час вибору порогу ЧСС, при якому показник чутливості та специфічності тесту будуть близькі між собою, отримуємо $ЧСС_{crit}=91$ уд/хв. Тобто при $ЧСС>91$ уд/хв прогнозується посилення регургітації ($P_{МК}=2$ або 3), а при $ЧСС\leq 91$ уд/хв – відповідно спостерігається $P_{МК}=0$ або 1 , тобто її мінімальні прояви або відсутність. Для обраного порогу чутливість тесту становить $56,8\%$ ($95\% \text{ ВІ } 39,5\%-72,9\%$), специфічність – $68,2\%$ ($95\% \text{ ВІ } 45,1\%-86,1\%$). Щодо впливу ЧСС на ступінь $P_{МК}$ варто відзначити, що зафіксована негативна динаміка протягом піврічного спостереження, на нашу думку, пов'язана із застосованою стратегією контролю, а механізм прогресування уже описаний вище.

7.3. Порівняння впливу обох стратегій контролю ЧСС на структурно-функціональний стан міокарда та внутрішньосерцеву гемодинаміку у хворих із постійною формою фібриляції передсердь неклапанного генезу

Також проводилось порівняння отриманих показників ЕхоКГ по візитах при кожній із стратегій контролю ЧСС (див. таб.7.3).

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. Варто звернути увагу, що визначення товщини МШП за допомогою ЕхоКГ може покращити стратифікацію ризику виникнення серцево-судинних подій у пацієнтів із ФП та підвищити можливість регресу Г ЛШ, як однієї із основних мішеней для

терапії у даної когорти пацієнтів [387].

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

Таблиця 7.3

Характеристика показників ЕхоКГ при «жорсткому» та «м'якому» контролі ЧСС

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, М±m, (n=30)				р
	Жорсткий контроль		М'який контроль		
	I візит	II візит	I візит	II візит	
ЛП d (см)	5,21 ±0,29	5,14 ±0,13	5,10 ±0,11	5,10 ±0,13	1 – 0,92 2 – 0,80 3 – 0,68 4 – 0,75
ЛП d ж (см)	4,90 ±0,58	5,05 ±0,29	4,92 ±0,07	4,85 ±0,04	1 – 0,54 2 – 0,94 3 – 0,96 4 – 0,55
ЛП d ч (см)	5,39 ±0,33	5,18 ±0,15	5,18 ±0,15	5,20 ±0,17	1 – 0,52 2 – 0,72 3 – 0,50 4 – 0,95
ЛП інд (мл/м²)	45,28 ±4,19	50,90 ±3,64	46,97 ±2,73	47,99 ±2,85	1 – 0,48 2 – 0,91 3 – 0,40 4 – 0,53
ПП інд (см/м²)	37,20 ±3,16	44,25 ±2,94	41,71 ±2,44	42,53 ±2,84	1 – 0,20 2 – 0,90 3 – 0,32 4 – 0,68

Продовження табл. 7.3

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, М±m, (n=30)				р
	Жорсткий контроль		М'який контроль		
	I візит	II візит	I візит	II візит	
КДР (см)	5,00 ±0,32	4,96 ±0,16	4,57 ±0,11	4,67 ±0,13	1 – 0,58 2 – 0,28 3 – 0,11 4 – 0,33
КДР ж (см)	4,92 ±0,54	4,91 ±0,26	4,26 ±0,11	4,35 ±0,18	1 – 0,59 2 – 0,83 3 – 0,13 4 – 0,07
КДР ч (см)	5,05 ±0,45	4,98 ±0,22	4,69 ±0,14	4,78 ±0,16	1 – 0,84 2 – 0,65 3 – 0,32 4 – 0,47
КДР інд (см/м²)	2,25 ±0,13	2,25 ±0,07	2,10 ±0,06	2,11 ±0,06	1 – 0,61 2 – 0,55 3 – 0,24 4 – 0,15
КДР інд ж (см/м²)	2,37 ±0,22	2,39 ±0,11	2,11 ±0,09	2,16 ±0,14	1 – 0,84 2 – 0,87 3 – 0,23 4 – 0,22
КДР інд ч (см/м²)	2,19 ±0,18	2,18 ±0,09	2,10 ±0,08	2,10 ±0,07	1 – 0,35 2 – 0,51 3 – 0,61 4 – 0,80
КДО (мл)	122,96 ±18,17	118,35 ±9,86	97,45 ±5,71	102,45 ±6,62	1 – 0,58 2 – 0,78 3 – 0,09 4 – 0,31
КДО ж (мл)	117,67 ±30,71	115,04 ±15,25	81,53 ±4,79	86,13 ±7,94	1 – 0,59 2 – 0,80 3 – 0,13 4 – 0,07
КДО ч (мл)	126,14 ±25,19	120,01 ±13,19	103,81 ±7,19	108,38 ±7,97	1 – 0,50 2 – 0,65 3 – 0,25 4 – 0,96

Продовження табл. 7.3

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, M±m, (n=30)				р
	Жорсткий контроль		М'який контроль		
	I візит	II візит	I візит	II візит	
КДО інд (мл/м²)	56,45 ±7,72	54,43 ±3,99	45,63 ±2,52	47,53 ±2,71	1 – 0,48 2 – 0,76 3 – 0,09 4 – 0,26
КДО інд ж (мл/м²)	57,30 ±11,98	54,96 ±5,66	41,85 ±2,87	44,12 ±4,68	1 – 0,94 2 – 0,93 3 – 0,13 4 – 0,20
КДО інд ч (мл/м²)	55,94 ±11,12	54,16 ±5,47	47,14 ±3,30	48,77 ±3,32	1 – 0,35 2 – 0,69 3 – 0,31 4 – 0,86
КСР (см)	3,56 ±0,32	3,47 ±0,18	3,22 ±0,10	3,31 ±0,13	1 – 0,58 2 – 0,89 3 – 0,89 4 – 0,78
КСР ж (см)	3,29 ±0,32	3,4 1±0,23	3,01 ±0,14	3,03 ±0,20	1 – 0,11 2 – 0,82 3 – 0,38 4 – 0,27
КСР ч (см)	3,72 ±0,49	3,50 ±0,25	3,31 ±0,13	3,42 ±0,16	1 – 0,90 2 – - 3 – 0,26 4 – 0,39
КСР інд (см/м²)	1,60 ±0,13	1,58 ±0,08	1,48 ±0,05	1,50 ±0,06	1 – 0,78 2 – 0,09 3 – 0,31 4 – 0,82
КСР інд ж (см/м²)	1,58 ±0,14	1,66 ±0,10	1,49 ±0,09	1,50 ±0,13	1 – 0,81 2 – >0,9 3 – 0,59 4 – 0,35
КСР інд ч (см/м²)	1,61 ±0,21	1,54 ±0,10	1,48 ±0,06	1,50 ±0,07	1 – 0,89 2 – 0,87 3 – 0,42 4 – 0,39

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, M±m, (n=30)				р
	Жорсткий контроль		М'який контроль		
	I візит	II візит	I візит	II візит	
КСО (мл)	57,74 ±13,71	52,85 ±7,80	42,96 ±3,64	46,09 ±4,58	1 – 0,58 2 – 0,95 3 – 0,89 4 – 0,97
КСО ж (мл)	45,20 ±11,28	49,28 ±8,91	35,78 ±3,81	36,50 ±5,35	1 – 0,11 2 – 0,83 3 – 0,34 4 – 0,27
КСО ч (мл)	65,26 ±21,23	54,63 ±11,10	45,83 ±4,73	49,58 ±5,70	1 – 0,89 2 – 0,72 3 – - 4 – 0,51
КСО інд (мл/м²)	26,50 ±5,91	23,65 ±3,40	20,30 ±1,66	20,93 ±1,91	1 – 0,58 2 – 0,91 3 – 0,83 4 – 0,82
КСО інд ж (мл/м²)	22,07 ±4,38	22,08 ±3,79	18,38 ±2,11	18,72 ±2,99	1 – 0,29 2 – 0,91 3 – 0,41 4 – 0,27
КСО інд ч (мл/м²)	29,16 ±9,35	24,44 ±4,86	21,07 ±2,18	21,74 ±2,39	1 – 0,89 2 – 0,66 3 – 0,50 4 – 0,88
УО (мл)	65,23 ±7,73	65,51 ±3,27	54,49 ±3,35	56,35 ±3,14	1 – 0,99 2 – 0,56 3 – 0,15 4 – 0,05
СВ (л/хв)	5,24 ±0,54	5,73 ±0,30	5,32 ±0,30	5,52 ±0,32	1 – 0,33 2 – 0,57 3 – 0,89 4 – 0,65
СІ (л/хв/м²)	2,35 ±0,21	2,59 ±0,12	2,43 ±0,12	2,47 ±0,11	1 – 0,37 2 – 0,39 3 – 0,73 4 – 0,47

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, M±m, (n=30)				р
	Жорсткий контроль		М'який контроль		
	I візит	II візит	I візит	II візит	
ФВ (%)	55,86 ±3,75	55,90 ±1,88	56,23 ±1,76	55,49 ±1,90	1 – 0,48 2 – 0,41 3 – 0,89 4 – 0,88
Sm (см/с)	6,25 ±0,19	6,75 ±0,19	6,66 ±0,25	7,03 ±0,26	1 – 0,21 2 – 0,45 3 – 0,34 4 – 0,51
ММЛШ (г)	286,17 ±47,37	278,12 ±27,87	245,28 ±15,15	250,71 ±14,97	1 – 0,78 2 – 0,81 3 – 0,29 4 – 0,61
ММЛШ ж (г)	247,40 ±77,92	245,60 ±41,80	200,25 ±15,09	213,69 ±24,37	1 – 0,98 2 – 0,63 3 – 0,42 4 – 0,56
ММЛШ ч (г)	309,43 ±64,05	294,38 ±36,55	263,29 ±18,58	264,17 ±17,17	1 – 0,69 2 – 0,97 3 – 0,35 4 – 0,80
ІММЛШ (г/м²)	126,35 ±19,27	124,21 ±10,71	106,15 ±3,89	112,21 ±4,80	1 – 0,67 2 – 0,25 3 – 0,14 4 – 0,53
ІММЛШ ж (г/м²)	113,90 ±28,30	116,53 ±14,27	98,68 ±6,09	105,01 ±9,95	1 – 0,48 2 – 0,55 3 – 0,48 4 – 0,55
ІММЛШ ч (г/м²)	133,82 ±27,61	128,04 ±14,75	109,13 ±4,77	114,82 ±5,53	1 – 0,68 2 – 0,58 3 – 0,17 4 – 0,96
МШП (см)	1,41 ±0,10	1,43 ±0,06	1,40 ±0,04	1,45 ±0,05	1 – 0,27 2 – 0,04 3 – 0,86 4 – 0,85

Продовження табл. 7.3

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, M±m, (n=30)				р
	Жорсткий контроль		М'який контроль		
	I візит	II візит	I візит	II візит	
МШП ж (см)	1,25 ±0,19	1,31 ±0,10	1,37 ±0,06	1,40 ±0,10	1 – 0,61 2 – 0,38 3 – 0,45 4 – 0,56
МШП ч (см)	1,51 ±0,09	1,49 ±0,07	1,40 ±0,05	1,46 ±0,06	1 – 0,82 2 – 0,14 3 – 0,33 4 – 0,76
ЗС (см)	1,25 ±0,07	1,23 ±0,04	1,23 ±0,03	1,25 ±0,03	1 – 0,90 2 – 0,15 3 – 0,82 4 – 0,83
ЗС ж (см)	1,19 ±0,16	1,17 ±0,10	1,18 ±0,05	1,20 ±0,07	1 – 0,70 2 – 0,18 3 – 0,59 4 – 0,81
ЗС ч (см)	1,28 ±0,06	1,27 ±0,04	1,25 ±0,04	1,26 ±0,04	1 – 0,88 2 – 0,50 3 – 0,71 4 – 0,93
ВТС ЛШ	0,51 ±0,03	0,50 ±0,02	0,55 ±0,02	0,54 ±0,02	1 – 0,86 2 – 0,21 3 – 0,31 4 – 0,15
Г ЛШ (0-N, 1, 2, 3)	1,38 ±0,26	1,53 ±0,17	1,48 ±0,13	1,60 ±0,16	1 – 0,42 2 – 0,74 3 – 0,55 4 – 0,77
Г ЛШ ж (0-N, 1, 2, 3)	1,33 ±0,67	1,60 ±0,40	1,67 ±0,21	1,75 ±0,25	1 – - 2 – - 3 – - 4 – -
Г ЛШ ч (0-N, 1, 2, 3)	1,40 ±0,24	1,50 ±0,17	1,40 ±0,16	1,55 ±0,21	1 – 0,59 2 – 0,74 3 – 0,59 4 – 0,74

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, M±m, (n=30)				р
	Жорсткий контроль		М'який контроль		
	I візит	II візит	I візит	II візит	
ППШ L (см)	7,43 ±0,27	7,22 ±0,13	7,31 ±0,12	7,37 ±0,15	1 – 0,37 2 – 0,33 3 – 0,67 4 – 0,46
ППШ d b (см)	3,58 ±0,13	3,79 ±0,10	3,60 ±1,10	3,74 ±0,10	1 – 0,60 2 – 0,049 3 – 0,90 4 – 0,70
ППШ d s (см)	3,11 ±0,12	3,29 ±0,10	3,12 ±0,09	3,30 ±0,08	1 – 0,70 2 – 0,06 3 – 0,92 4 – 0,94
S ППШ д (см²)	16,48 ±0,39	18,43 ±1,14	17,70 ±1,03	18,81 ±0,85	1 – 0,94 2 – 0,39 3 – 0,46 4 – 0,81
FAC ППШ (%)	40,73 ±2,40	42,65± 1,92	40,07 ±1,70	35,93 ±0,78	1 – 0,85 2 – 0,04 3 – 0,83 4 – 0,01
ППШ ст (см)	0,63 ±0,05	0,62 ±0,03	0,62 ±0,02	0,64 ±0,02	1 – 0,58 2 – 0,37 3 – 0,74 4 – 0,61
Stc (см/с)	11,84 ±0,78	12,54 ±1,25	11,48 ±0,43	10,81 ±0,60	1 – 0,46 2 – 0,36 3 – 0,68 4 – 0,28
D ЛА (см)	2,65 ±0,20	2,68 ±0,08	2,63 ±0,06	2,81 ±0,06	1 – 0,69 2 – 0,046 3 – 0,88 4 – 0,22
D КА (см)	3,41 ±0,19	3,43 ±0,11	3,35 ±0,07	3,47 ±0,07	1 – 0,83 2 – 0,21 3 – 0,71 4 – 0,91

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, M±m, (n=30)				р
	Жорсткий контроль		М'який контроль		
	I візит	II візит	I візит	II візит	
р ЛП (мм.рт.ст.)	14,44 ±1,60	14,61 ±1,13	13,54 ±0,96	15,70 ±1,36	1 – 0,16 2 – 0,13 3 – 0,78 4 – 0,93
р ПП (мм.рт.ст.)	13,00 ±1,29	12,64 ±1,08	10,26 ±1,14	10,08 ±1,41	1 – - 2 – 0,72 3 – 0,11 4 – 0,15
СТЛА (мм.рт.ст.)	36,67 ±2,19	39,85 ±2,88	43,14 ±2,30	38,82 ±2,39	1 – 0,25 2 – 0,62 3 – 0,11 4 – 0,79
ЛГ (ст.)	0,50 ±0,22	0,77 ±0,20	0,93 ±0,16	0,82 ±0,18	1 – 0,17 2 – - 3 – 0,90 4 – 0,46
Е (см/с)	107,65 ±9,75	112,54 ±7,37	97,96 ±5,52	111,46 ±5,99	1 – 0,42 2 – 0,06 3 – 0,48 4 – 0,91
Em мед (см/с)	8,32 ±0,58	9,32 ±0,56	9,32 ±0,82	8,77 ±1,21	1 – 0,46 2 – 0,18 3 – 0,46 4 – 0,64
Em лат (см/с)	12,63 ±0,70	12,96 ±0,57	13,34 ±0,94	13,41 ±0,94	1 – 0,82 2 – 0,73 3 – 0,48 4 – 0,93
Е/Em	10,11 ±1,29	10,25 ±0,91	9,38 ±0,77	11,13 ±1,09	1 – 0,16 2 – 0,13 3 – 0,78 4 – 0,93
IVRT (мс)	65,38 ±4,31	63,27 ±3,58	64,52 ±3,02	64,07 ±3,56	1 – 0,58 2 – - 3 – 0,80 4 – 0,88

Продовження табл. 7.3

Показник (одиниці виміру)	Середнє значення, M±m, (n=30)				р
	Жорсткий контроль		М'який контроль		
	I візит	II візит	I візит	II візит	
DTE (мс)	182,88 ±8,61	174,47 ±7,23	157,19 ±5,50	164,40 ±7,82	1 – 0,97 2 – 0,92 3 – 0,26 4 – 0,35
ДД, тип (0, 1, 2, 3)	1,75 ±0,31	1,73 ±0,21	1,95 ±0,16	2,13 ±0,17	1 – 0,50 2 – - 3 – 0,50 4 – 0,11
Р ТК, (0-N, 1, 2, 3)	2,14 ±0,34	2,31 ±0,21	1,89 ±0,18	1,92 ±0,24	1 – 0,47 2 – 0,69 3 – 0,36 4 – 0,09
Р МК, (0-N, 1, 2, 3)	1,88 ±0,23	2,07 ±0,21	1,67 ±0,17	1,87 ±0,22	1 – 0,18 2 – 0,48 3 – 0,50 4 – 0,31

Примітка:

1 – порівняння даних при «жорсткому» контролі по візитах;

2 – порівняння даних при «м'якому» контролі по візитах;

3 – порівняння даних по стратегіях при I візиті;

4 – порівняння даних по стратегіях при II візиті;

Основні результати розділу 7 дисертаційного дослідження висвітлені у наступних публікаціях:

1. 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. Укр. кардіол. журн. 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).*

2. Романюк ПБ. Досягнення жорсткого та м'якого контролю ЧСС на тлі застосування β -адроблокаторів 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).*

3. 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, узагальнено отримані результати та сформульовано висновки спільно з науковим керівником, підготовлено тези до друку).*

4. Романюк ПБ. Ефективність контролю частоти серцевих скорочень при постійній формі фібриляції передсердь неклапанної етіології. В: Матеріали IX 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).*

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

ФП – найбільш поширене хронічне порушення ритму серця і по праву вважається епідемією XXI століття [324]. Пацієнти із ПФФП складають майже 50% із усіх хворих на ФП, крім того у половини пацієнтів із них ЧСС у спокої становить >80 уд/хв [20, 143]. Оскільки забезпечення контролю ЧСС пов'язане із меншою вираженістю ТСА і СН, його адекватність – важлива мішень для поліпшення ефективності лікування при ПФФП. [143]

Контроль ЧСС при ФП – це адекватна і відповідна ЧСШ, що зменшує ТСА та дозволяє здійснювати ФН. Він запобігає брадикардії і знижує ризик виникнення ТІК та прогресування СН [31]. Адекватний контроль можна визначити як ЧСС, відповідна для забезпечення необхідного СВ для конкретних фізіологічних вимог та для запобігання несприятливих наслідків [369]. Контроль ЧСС є важливою частиною терапії ПФФП. Проте існують серйозні прогалини у знаннях, що ускладнюють вільне використання існуючих рекомендацій для всіх клінічних ситуацій [166].

Варто відзначити, що існуючі рекомендації ґрунтуються на результатах єдиного дослідження – RACE II. У ньому виявлено ряд обмежень, котрі варто розглянути детальніше.

Оптимальні цільові показники ЧСС для контролю при ПФФП та СН є предметом постійних дебатів [167]. У дослідженні RACE II брали участь пацієнти із середньою ФВ ЛШ 52%, тоді як кількість хворих із ФВ $<40\%$ становила лише 15% від загальної кількості. Тому для пацієнтів із ПФФП та СН знижФВ не варто робити жодних висновків щодо переваг однієї із стратегій контролю ЧСС, «жорсткого» чи «м'якого». Також залишаються не вивченими довготривалі ефекти швидкої відповіді ЧСС при ПФФП на СФ ЛШ, а результати RACE II недостатньо обґрунтовані для надання вичерпних даних про всі значимі відмінності клінічних наслідків між обома групами хворих [287]. У рамках

проведено нами дослідження виявлено значні відмінності щодо можливості досягнення контролю ЧСС у пацієнтів із ПФФП та супутньою СН із ФВ ЛШ $\leq$ 45 (СНзнижФВ) та ФВ ЛШ $>$ 45% (СНзберФВ). Зокрема для хворих із СН та ФВ ЛШ $\leq$ 45 виявлена значуще вища можливість досягнення «жорсткого» контролю ЧСС при використанні бісопрололу, що співпадає із даними дослідження Yamashita et al. [177]

Виялені нами предиктори зростання ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із ПФФП та супутньою СН тотожні таким у хворих без ПФФП, а саме – ХОЗЛ в анамнезі та показник ФК за шкалою NYHA. У обох випадках для терапії використовуються ББ і в обох випадках їх дозування далеко від цільових значень, в основному через побоювання, пов'язані з прогресуванням погіршення функції дихання [321]. Враховуючи достатньо високий відсоток померлих – 10,9%, на нашу думку, слід більш виважено підходити до лікування пацієнтів із поєднанням згаданих вище нозологій і проводити більш ретельне титрування доз ББ до максимально переносимих або, при потребі, проводити заміну препарату на більш кардіоселективний (наприклад бісопролол замість карведилолу), що дозволить зменшити прояви дихальної недостатності, покращити контроль ЧСС і, ймовірно, знизити рівень смертності.

У дослідженні RACE II показники досягнутої ЧСС при застосуванні обох стратегій були ближчими ніж цільові (середня ЧСС приблизно 85 уд/хв для групи <110 уд/хв та 76 уд/хв для групи <80 уд/хв) [164]. При чому показник ЧСС <80 уд/хв у спокої досягнуто у 67% пацієнтів, а середня ЧСС за даними добового ХМ ЕКГ становила 78 ± 11 уд/хв і у 88% хворих показник ЧСС у спокої сягав ≤ 90 уд/хв. У групі «м'якого» контролю ЧСС, у якій цільові показники ЧСС становили <110 уд/хв, 98% хворих їх досягнули, причому спокою ЧСС >80 уд/хв фіксувалась у 98%, а ЧСС >100 уд/хв – у 23% [174]. У зв'язку із чим, наприклад, канадські рекомендації по лікуванню ПФФП більш консервативні і відрізняються як від європейських, так і від американських: оскільки лише 22% хворих із дослідження RACE II, рандомізованих за стратегією «м'якого» контролю, досягли цільової ЧСС >100 -110 уд/хв, то цільовою слід вважати ЧСС ≤ 100 уд/хв [171]. За

результатами проведеного нами дослідження виявлена критична ЧСС, як предиктор негативної динаміки ТСА, толерантності до ФН, структурно-функціонального стану міокарда та внутрішньосерцевої гемодинаміки становила >91 уд/хв, тобто дані не суперечать результатам RACE II і доповнюють їх.

Слід згадати, що в ході RACE II ЧСС спокою вимірювалась за допомогою ЕКГ, зафіксованої через 2-3 хв знаходження пацієнта в горизонтальному положенні, а добовий ХМ ЕКГ проводився після досягнення цільових рівнів ЧСС лише при «жорсткому» контролі, а при формуванні рекомендованих показників ЧСС оцінювались дані записів ЕКГ [162]. У даному дослідженні добовий ХМ ЕКГ проводився всім хворим незалежно від вибраної стратегії контролю ЧСС. Це виправдало себе, адже протягом спостереження виявилось, що існує розбіжність у показниках ЧСС зареєстрованих під час запису ЕКГ та добового ХМ ЕКГ. Отримані у цьому дослідженні результати співставимі із даними літератури. Наприклад, відомо, що тільки довгострокові (6-ти год і більше) записи ЕКГ забезпечують високу кореляцію із 24-ох год за середнім значенням ЧСС [329]. Також встановлено, що у 21,3% пацієнтів із ПФФП цільова ЧСС у спокої не корелює із такою при 24-ох год ХМ ЕКГ [330].

За результатами дослідження RACE II жодна із стратегій контролю не виявила свої переваги щодо впливу на ЯЖ пацієнтів. Аналогічні дані отримано і у даному спостереженні, проте значущі позитивні зміни спостерігались при опитуванні за Міннесотською анкетой для хворих із СН. Нами знайдено лише одне джерело, у якому висвітлено оцінку ЯЖ по МАЯЖХСН у хворих із ПФФП при медикаментозній терапії [354]. Застосування даної анкети для оцінки ЯЖ у хворих із ПФФП видається логічним, так як одним із основних постулатів успішного лікування таких пацієнтів є запобігання виникнення та прогресування СН. Крім того, в ході нашого спостереження підтвердилась доцільність використання шкал EHRA і SAF для оцінки ТСА у хворих саме із ПФФП. При чому кореляція їх показників із середньодобовою ЧСС >91 уд/хв за даними ХМ ЕКГ дозволяє прогнозувати прогресування ТСА, що у свою чергу може слугувати сигналом для зміни стратегії контролю ЧСС чи, як мінімум, корекції дози

препарату, що використовується для його досягнення.

Проба із дозованим ФН під час дослідження RACE II проводилась лише при застосуванні стратегії «жорсткого» контролю. Варто звернути увагу на те, що при вживанні словосполучення – «помірні» ФН при обох стратегіях малося на увазі 6ХТХ, а ЧСС при цьому вимірювалось наприкінці проби за допомогою ЕКГ і ці показники використовувались для формування існуючих рекомендацій [162].

На нашу думку використання ТТ більш доцільне для оцінки функціонального стану організму пацієнтів із ПФФП. По-перше ТТ є більш об'єктивним у порівнянні із 6ХТХ. По-друге його проведення передбачає запис ЕКГ і оцінку ЧСС протягом всього дослідження, у тому числі і на висоті ФН. Також даних тест дозволяє оцінювати АТ, а отже і терапію, що на нього впливає, тобто як ББ, так і специфічне антигіпертензивне лікування. Не можна не згадати про можливість оцінки ПД при проведенні ТТ, а також його резерву, що дозволяє більш коректно і повноцінно оцінювати як толерантність до ФН, так і адекватність контролю ЧСС. Нами також введений новий показник – індекс ПД, тобто співвідношення ПД у спокої до ПД на висоті субмаксимальних ФН. Він виявився більш чутливим ніж резерв ПД і єдиним показником, що має прямий кореляційний зв'язок із ЧСС, а його зниження (а отже і погіршення толерантності до ФН) прогнозується при зростанні останньої >90 уд/хв за даними ХМ ЕКГ. Крім того не варто забувати про діагностику ІХС при проведенні ТТ, навіть незважаючи на застосування ББ. Для оцінки адекватності контролю ЧСС використання 6ХТХ видається сумнівним. На нашу думку його можливо застосовувати лише для визначення ФК СН по NYHA, а також при неможливості проведення НП на кшталт ТТ.

Існує думка, що перевірку адекватності контролю ЧСС слід проводити не тільки за результатами ЕКГ у спокої, але і за допомогою добового ХМ ЕКГ та шляхом оцінки хронотропної реакції під час ФН [393]. У обстежуваної групи пацієнтів при співставленні даних ТТ за умови досягнення «жорсткого» контролю ЧСС протягом періоду спостереження значимо нижчі ЧСС спокою, ЧСС на висоті субмаксимального ФН, а також вищий ХР міокарду, тобто наявні ознаки адекватного контролю ЧСС. Отже, «жорсткий» контроль демонструє свою

перевагу перед м'яким щодо впливу на функціональний стан організму пацієнтів із ПФФП.

Щодо хворих, стосовно яких застосовувалась стратегія «м'якого» контролю ЧСС, то протягом періоду спостереження статистично значимо зросли наступні показники: інотропний резерв, що можна розцінити, як покращення толерантності до ФН та час реституції, що нівелює вищезгаданий позитивний ефект, тому, на нашу думку, даній категорії пацієнтів теж варто проводити пробу із дозованим ФН для більш повної інформації щодо адекватності контролю ЧСС і виявлення ранніх ознак необхідності зміни його стратегії.

Дизайн дослідження RACE II передбачав вивчення таких ехокардіографічних показників: розмір ЛП по довгій осі, КСР, КДР і ФВ ЛШ [162]. Методологія не передбачала визначення об'ємів камер серця та їх індексів, розмірів його правих відділів, показників діастолічної функції та інших даних, які можна отримати за допомогою доплерографії [108]. У загальній когорті обстежуваних нами хворих спостерігались наступні значущі зміни: збільшилися КДР та його індекс у загальній групі та у жінок, КДО у жінок, ММЛШ та його індекс у загальній групі та у жінок, базальний і поперечний діаметр ПШ та його площа в діастолу, діаметр легеневої артерії та кореня аорти, тиск у ЛП, показники ранньої діастолічної швидкості наповнення ЛШ (Е) і її співвідношення до швидкості ранньої діастолічної хвилі на сегментах МК (Е/Е_m), а також регургітація на мітральному клапані, тобто такі, які практично не визначались під час RACE II.

Раніше визначено, що досягнення цільового рівня ЧСС <90 уд/хв у пацієнтів із ПФФП у стані спокою може привести до контролю ЧСС із найменш скомпрометованим СВ, що свідчить про адекватність першого. [369]. Нами отримані схожі рівні ЧСС, а запропонована терапія ББ не погіршувала СВ (останній навіть зростав на рівні тенденцій), тобто досягнуто досягнуто компромісу між контролем ЧСС та толерантністю обстежуваних хворих до ФН, а також підтвержено адекватність самого контролю.

Нами зафіксовано наростання проявів ремоделювання міокарду, прогресування ДД ЛШ та порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки, що мали

місце незважаючи на адекватний контроль ЧСС, покращення ЯЖ та підвищення толерантності до ФН. На нашу думку це можна пояснити прогресуванням власне ПФФП, як синдрому і неможливості терапії компенсувати ці негативні зміни у повній мірі. Саме тому вважаємо за необхідне проводити більш повне ЕхоКГ обстеження хворим із ПФФП неклапанного походження ніж було запропоновано у дослідженні RACE II.

Проведений нами кореляційний аналіз виявив зв'язок середньодобової ЧСС за даними 24-ох год ХМ ЕКГ із швидкістю руху кільця мітрального клапану в систолу (S_m) та ступеня регургітації на МК. Це було зроблено із метою виявити предиктори негативної динаміки структурно-функціонального стану міокарда та внутрішньосерцевої гемодинаміки. За результатами аналізу виділено критичне значення ЧСС >91 уд/хв, при якому прогнозується негативізація вище згаданих показників ЕхоКГ. Отримані дані є ще одним аргументом на користь досягнення ЧСС <90 уд/хв, а також переваги стратегії «жорсткого» контролю.

Потягом даного спостереження в основному розміри правих відділів серця та їх скоротливість відображали динаміку показників ЕхоКГ у досліджуваної групи хворих. Зокрема, при застосуванні «м'якого» контролю ЧСС мало місце збільшення базального діаметру ПШ, зменшилась фракційної зміни площі ПШ та зріс діаметр легеневої артерії. При співставленні обох стратегій значиму різницю показала фракційна зміна площі ПШ у хворих із «жорстким» контролем ЧСС. Отже, на нашу думку, «жорсткий» контроль демонструє свою перевагу над «м'яким» щодо позитивного впливу на розміри та скоротливості правих відділів серця.

Відомим є факт, що зниження ЧСШ при ПФФП приводить до більш тривалого діастолічного періоду наповнення ЛШ і збільшення УО [384]. У спостережуваних нами пацієнтів, що підлягали стратегії «жорсткого» контролю ЧСС, теж мало місце зростання УО на рівні тенденції, що межує із статистичною значимістю. Цей факт видається важливим із огляду на те, що СВ власне є добутком УО на ЧСС. За умови зростання другого та зниження першої, він, як мінімум не знижується, а отже «жорсткий» контроль відповідає згаданим вище

критеріям адекватності.

Отримані нами результати промовисто свідчать про перевагу «жорсткого» контролю ЧСС над «м'яким» щодо впливу на основні показники роботи серцево-судинної системи. Різниця із існуючими рекомендаціями, на нашу думку, пов'язана із застосуванням більш досконалого протоколу обстеження пацієнтів, який власне і рекомендується нами до застосування.

Важливим залишається питання про тривалість контролю ЧСС при ПФФП. Дослідники RACE II спостерігали за пацієнтами від 2 до 3 років, існує думка, що для розвитку шкідливих наслідків тривалого підвищення ЧСС і їх клінічних проявів цього часу замало [18]. Дані нашого дослідження переконливо свідчать, що навіть піврічного спостереження достатньо для того, щоб оцінити адекватність контролю ЧСС і неефективність вибраної стратегії, а відсутність несприятливих наслідків тривалої тахікардії при «м'якому» контролі ЧСС пояснюється вже згадуваним недосконалим протоколом обстеження, який використовувався раніше.

Перспективи подальших досліджень

Необхідним є подальше спостереження даної категорії пацієнтів із можливістю вивчення їх виживаності та визначення предикторів, що впливають на тривалість їх життя. Крім того важливим аспектом є подальше дослідження впливу контролю ЧСС на ЯЖ, ТСА, толерантність до ФН, структурно-функціональний стан міокарда та внутрішньосерцеву гемодинаміку через більш тривалі проміжки часу. Цікавою видається можливість оцінки ЯЖ даної когорти пацієнтів за іншими діагноз-специфічними шкалами. Великий інтерес представляє можливість вивчення індивідуальної чутливості до конкретних ББ та прогнозування потреби в більш високих дозах шляхом визначення генетичних поліморфізмів БАР у хворих із ПФФП.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішена актуальна науково-практична 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 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.
2. Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract.* 2018 Mar;72(3):e13070.
3. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014 Jun 16;6:213-20.
4. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J.* 1996 Apr;131(4):790-5.
5. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015 Jul 11;386(9989):154-62.
6. Anter AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace.* 2010 Oct;12(10):1360-420.
7. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol.* 2013 Oct 15;112(8):1142-7.
8. Morillo CA, Banerjee A, Perel P, Wood D, Jouven X. Atrial fibrillation: the current epidemic. *J Geriatr Cardiol.* 2017 Mar;14(3):195-203.
9. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001 May 9;285(18):2370-5.
10. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence,

and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001 Nov;86(5):516-21.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, Brignoli O, D'Ambrosio G, Maglia G, et al. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study). *Am J Cardiol*. 2013 Mar 1;111(5):705-11.

15. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation*. 1999 Jun 15;99(23):3028-35.

16. Meinertz T, Kirch W, Rosin L, Pittrow D, Willich SN, Kirchhof P. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol*. 2011 Oct;100(10):897-905.

17. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005 Nov;26(22):2422-34.

18. Heist EK, Mansour M, Ruskin JN. Rate control in atrial fibrillation: targets, methods, resynchronization considerations. *Circulation*. 2011 Dec 13;124(24):2746-55.

19. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983-8.

20. 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.
21. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998 Sep 8;98(10):946-52.
22. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009 Dec 1;104(11):1534-9.
23. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982 Apr 29;306(17):1018-22.
24. Conen D. Epidemiology of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1323-4.
25. 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.
26. 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.
27. Makubi A, Hage C, Lwakatare J, Kisenge P, Makani J, Ryden L, et al. Contemporary aetiology, clinical characteristics and prognosis of adults with heart failure observed in a tertiary hospital in Tanzania: the prospective Tanzania Heart Failure (TaHeF) study. *Heart*. 2014 Aug;100(16):1235-41.
28. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1996 Oct;27(10):1765-9.
29. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic

- dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction*. J Am Coll Cardiol. 1998 Sep;32(3):695-703.
30. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982 Apr 29;306(17):1018-22.
 31. 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.
 32. Levy S. Recent atrial fibrillation guidelines – looking at both sides of the Atlantic. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2013 Apr;2(1):8-15.
 33. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993 Jun;87(6 Suppl):VI102-10.
 34. Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI, Ghali JK, Young JB, Rousseau M, et al. Natural history and patterns of current practice in heart failure. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Oct;22(4 Suppl A):14A-9A.
 35. Mahoney P, Kimmel S, DeNofrio D, Wahl P, Loh E. Prognostic significance of atrial fibrillation in patients at a tertiary medical center referred for heart transplantation because of severe heart failure. *Am J Cardiol*. 1999 Jun 1;83(11):1544-7.
 36. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation*. 1998 Nov 24;98(21):2282-9.
 37. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary – a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2010

Jun;31(11):1311-8.

38. Sugumar H, Prabhu S, Voskoboinik A, Kistler PM. Arrhythmia induced cardiomyopathy. *J of Arrhythm*. 2018 Jul 20;34(4):376-83.
39. Lip GY, Heinzel FR, Gaita F, Juanatey JR, Le Heuzey JY, Potpara T, et al. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Eur J Heart Fail*. 2015 Sep;17(9):848-74.
40. Braunwald E. Shattuck lecture – cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*. 1997 Nov 6;337(19):1360-9.
41. 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.
42. Chen LY, Sotoodehnia N, Buzkova P, Lopez FL, Yee LM, Heckbert SR, et al. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *JAMA Intern Med*. 2013 Jan 14;173(1):29-35.
43. 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.
44. Zhou Z, Hu D. An epidemiological study on the prevalence of atrial fibrillation in the Chinese population of mainland China. *J Epidemiol*. 2008;18(5):209-16.
45. Askoxylakis V, Thieke C, Pleger ST, Most P, Tanner J, Lindel K, et al. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review. *BMC Cancer*. 2010 Mar 22;10:105.
46. Crijns HJ, Tjeerdsma G, de Kam PJ, Boomsma F, van Gelder IC, van den Berg MP, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2000 Aug;21(15):1238-45.
47. Nieuwlaat R, Eurlings LW, Cleland JG, Cobbe SM, Vardas PE, Capucci A, et al.

Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice: reciprocal impact and combined management from the perspective of atrial fibrillation: results of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009 May 5;53(18):1690-8.

48. Smit MD, Moes ML, Maass AH, Achekar ID, Van Geel PP, Hillege HL, et al. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur J Heart Fail*. 2012 Sep;14(9):1030-40.

49. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007 Feb 6;115(5):e69-171.

50. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004 Aug 31;110(9):1042-6.

51. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Jan;8(1):30-41.

52. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr 1;63(12):1123-33.

53. Zhang H, Yang Y, Zhu J, Shao X, Liu Y, Zhao L, et al. Baseline characteristics and management of patients with atrial fibrillation/flutter in the emergency department: results of a prospective, multicentre registry in China. *Intern Med J*. 2014 Aug;44(8):742-8.

54. Kazemian P, Oudit G, Jugdutt BI. Atrial fibrillation and heart failure in the elderly. *Heart Fail Rev*. 2012 Sep;17(4/5):597-613.

55. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation*. 1991 Jul;84(1):40-8.

56. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*. 2003 Mar 20;91(6A):2D-8D.

57. Rewiuk K, Wizner B, Fedyk-Lukasik M, Zdrojewski T, Opolski G, Dubiel J, et al. Epidemiology and management of coexisting heart failure and atrial fibrillation in an outpatient setting. *Pol Arch Med Wewn.* 2011 Nov;121(11):392-9.
58. Hu CY, Wang CY, Li JY, Ma J, Li ZQ. Relationship between atrial fibrillation and heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 Nov;20(21):4593-4600.
59. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011 May;4(3):313-20.
60. Potpara TS, Stankovic GR, Beleslin BD, Polovina MM, Marinkovic JM, Ostojic MC, et al. A 12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: implications of arrhythmia progression on prognosis: the Belgrade Atrial Fibrillation study. *Chest.* 2012 Feb;141(2):339-47.
61. Conen D, Chae CU, Glynn RJ, Tedrow UB, Everett BM, Buring JE, et al. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2011 May 25;305(20):2080-7.
62. Greiser M, Lederer WJ, Schotten U. Alterations of atrial Ca(2+) handling as cause and consequence of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2011 Mar 1;89(4):722-33.
63. Neuberger HR, Mewis C, van Veldhuisen DJ, Schotten U, van Gelder IC, Allessie MA, et al. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2007 Nov;28(21):2568-77.
64. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Jun;33(7):1948-55.
65. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet.* 1994 Aug 20;344(8921):493-8.
66. McManus DD, Shaikh AY, Abhishek F, Vasan RS. Atrial fibrillation and heart failure parallels: lessons for atrial fibrillation prevention. *Crit Pathw Cardiol.* 2011

Mar;10(1):46-51.

67. Smith JG, Newton-Cheh C, Almgren P, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, et al. Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov 16;56(21):1712-9.
68. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013 Jul;15(7):808-17.
69. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 15;49(19):1943-50.
70. Shotan A, Garty M, Blondhein DS, Meisel SR, Lewis BS, Shochat M, et al. Atrial fibrillation and long-term prognosis in patients hospitalized for heart failure: results from heart failure survey in Israel (HFSIS). *Eur Heart J*. 2010 Feb;31(3):309-17.
71. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Jul;32(1):197-204.
72. Rivero-Ayerza M, Scholte Op Reimer W, Lenzen M, Theuns DA, Jordaens L, Komajda M, et al. New-onset atrial fibrillation is an independent predictor of in-hospital mortality in hospitalized heart failure patients: results of the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*. 2008 Jul;29(13):1618-24.
73. Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey JY, Vardas PE, Aliot E, Santini M, et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008 May;29(9):1181-9.
74. Van den Berg MP, Tuinenburg AE, Crijns HJ, Van Gelder IC, Gosselink AT, Lie KI. Heart failure and atrial fibrillation: current concepts and controversies. *Heart*. 1997 Apr;77(4):309-13.

75. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(14):1787-847.
76. Maeder MT, Kaye DM. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 17;53(11):905-18.
77. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):251-9.
78. McMurray JJ, Carson PE, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Ptaszynska A, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. *Eur J Heart Fail*. 2008 Feb;10(2):149-56.
79. 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.
80. Daoud EG, Weiss R, Bahu M, Knight BP, Bogun F, Goyal R, et al. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol*. 1996 Dec 15;78(12):1433-6.
81. Linssen GC, Rienstra M, Jaarsma T, Voors AA, van Gelder IC, Hillege HL, et al. Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011 Oct;13(10):1111-20.
82. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA*. 2006 Nov 8;296(18):2209-16.
83. Piccini JP, Hernandez AF, Zhao X, Patel MR, Lewis WR, Peterson ED, et al. Quality of care for atrial fibrillation among patients hospitalized for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Sep 29;54(14):1280-9.

84. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, Vantrimpont PJ, Follath F, Swedberg K, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*. 2004 Jul;25(14):1214-20.
85. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, Ordin DL, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 15;41(2):217-23.
86. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J*. 2015 Dec 7;36(46):3250-7.
87. Schumacher B, Luderitz B. Rate issues in atrial fibrillation: consequences of tachycardia and therapy for rate control. *Am J Cardiol*. 1998 Oct 16;82(8A):29N-36N.
88. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation*. 2009 Feb 3;119(4):515-23.
89. Fonarow GC, Corday E. Overview of acutely decompensated congestive heart failure (ADHF): a report from the ADHERE registry. *Heart Fail Rev*. 2004 Jul;9(3):179-85.
90. Fung JW, Yu CM, Kum LC, Yip GW, Sanderson JE. Role of beta-blocker therapy in heart failure and atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev*. 2003 Sep;7(3):236-42.
91. Ehrlich JR, Nattel S, Hohnloser SH. Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002 Apr;13(4):399-405.
92. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987 Jun 4;316(23):1429-35.
93. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J*. 2005

Jul;26(13):1303-8.

94. 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.
95. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Mar 15;29(4):709-15.
96. Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P. Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996 Jan;19(1):95-106.
97. van Veldhuisen DJ, Aass H, El Allaf D, Dunselman PH, Gullestad L, Halinen M, et al. Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure. Experiences from the MERIT-HF Study. *Eur J Heart Fail*. 2006 Aug;8(5):539-46.
98. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003 Mar;24(5):442-63.
99. Caldwell JC, Mamas MA. Heart failure, diastolic dysfunction and atrial fibrillation; mechanistic insight of a complex inter-relationship. *Heart Fail Rev*. 2012 Jan;17(1):27-33.
100. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*. 1999 Jul 6;100(1):87-95.
101. Li D, Shinagawa K, Pang L, Leung TK, Cardin S, Wang Z, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation*. 2001 Nov 20;104(21):2608-14.
102. Shinagawa K, Shi YF, Tardif JC, Leung TK, Nattel S. Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs. *Circulation*. 2002 Jun 4;105(22):2672-8.
103. Cheng M, Lu X, Huang J, Zhang J, Zhang S, Gu D. The prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure with a preserved and reduced left ventricular

function: insights from a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2014 Dec;16(12):1317-22.

104. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb 4;43(3):317-27.

105. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med*. 1998 Jun 22;158(12):1316-20.

106. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):260-9.

107. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011 Jan;13(1):18-28.

108. Wyse DG. Lenient versus strict rate control in atrial fibrillation some devils in the details. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 23;58(9):950-2.

109. Raymond-Paquin A, Nattel S, Wakili R, Tadros R. Mechanisms and Clinical Significance of Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2018 Aug 1;34(11):1449-60.

110. Falk RH. Atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001 Apr 5;344(14):1067-78.

111. Kim EY, Choi YH, Hyeon CW, Cho JH, Kim KJ, Lee WS, et al. Relation between RR intervals and early diastolic mitral annular velocities in atrial fibrillation. *Korean Circ J*. 2012 Sep;42(9):618-24.

112. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 1986 Mar 1;57(8):563-70.

113. Fujino T, Yamashita T, Suzuki S, Sugiyama H, Sagara K, Sawada H, et al. Characteristics of congestive heart failure accompanied by atrial fibrillation with special reference to tachycardia-induced cardiomyopathy. *Circ J*. 2007 Jun;71(6):936-40.

114. Hori M, Okamoto H. Heart rate as a target of treatment of chronic heart failure. *J Cardiol*. 2012 Aug;60(2):86-90.

115. Gupta S, Figueredo VM. Tachycardia mediated cardiomyopathy: pathophysiology, mechanisms, clinical features and management. *Int J Cardiol.* 2014 Mar 1;172(1):40-6.
116. Ellis ER, Josephson ME. Heart failure and tachycardia-induced cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep.* 2013 Dec;10(4):296-306.
117. Munger TM, Wu LQ, Shen WK. Atrial fibrillation. *J Biomed Res.* 2014 Jan;28(1):1-17.
118. Rabbani LE, Wang PJ, Couper GL, Friedman PL. Time course of improvement in ventricular function after ablation of incessant automatic atrial tachycardia. *Am Heart J.* 1991 Mar;121(3 Pt 1):816-9.
119. Khasnis A, Jongnarangsin K, Abela G, Veerareddy S, Reddy V, Thakur R. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of literature. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005 Jul;28(7):710-21.
120. Chugh SS, Roth GA, Gillum RF, Mensah GA. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations. *Glob Heart.* 2014 Mar;9(1):113-9.
121. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol.* 2006 May 16;47(10):1997-2004.
122. 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.
123. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005 Mar-Apr;47(5):320-32.
124. Edelmann F, Stahrenberg R, Gelbrich G, Durstewitz K, Angermann CE, Düngen HD, et al. Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2011 Sep;100(9):755-64.
125. Castillo JC, Anguita MP, Jimenez M. Outcome of heart failure with preserved

ejection fraction: a multicentre spanish registry. *Curr Cardiol Rev.* 2009 Nov;5(4):334-42.

126. Pedersen OD, Sondergaard P, Nielsen T, Nielsen SJ, Nielsen ES, Falstie-Jensen N, et al. Atrial fibrillation, ischaemic heart disease, and the risk of death in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2006 Dec;27(23):2866-70.

127. McManus DD, Hsu G, Sung SH, Saczynski JS, Smith DH, Magid DJ, et al. Atrial fibrillation and outcomes in heart failure with preserved versus reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2013 Feb 1;2(1):e005694.

128. Eapen ZJ, Greiner MA, Fonarow GC, Yuan Z, Mills RM, Hernandez AF, et al. Associations between atrial fibrillation and early outcomes of patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. *Am Heart J.* 2014 Mar;167(3):369-75.e2.

129. Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation.* 2013 Sep 3;128(10):1085-93.

130. Corell P, Gustafsson F, Schou M, Markenvard J, Nielsen T, Hildebrandt P. Prevalence and prognostic significance of atrial fibrillation in outpatients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2007 Mar;9(3):258-65.

131. Van den Berg MP, Van Gelder IC, Van Veldhuisen DJ. Impact of atrial fibrillation on mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2002 Oct;4(5):571-5.

132. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999 Jun 12;353(9169):2001-7.

133. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002 Oct 22;106(17):2194-9.

134. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999 Jan 2;353(9146):9-13.

135. Stoschitzky K, Stoschitzky G, Brussee H, Bonelli C, Dobnig H. Comparing beta-blocking effects of bisoprolol, carvedilol and nebivolol. *Cardiology*. 2006;106(4):199-206.
136. Fauchier L, Grimard C, Pierre B, Nonin E, Gorin L, Rauzy B, et al. Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am J Cardiol*. 2009 Jan 15;103(2):248-54.
137. Hobbs FD, Roalfe AK, Davis RC, Davies MK, Hare R. Prognosis of all-cause heart failure and borderline left ventricular systolic dysfunction: 5 year mortality follow-up of the Echocardiographic Heart of England Screening Study (ECHOES). *Eur Heart J*. 2007 May;28(9):1128-34.
138. Gronefeld GC, Mauss O, Li YG, Klingenheben T, Hohnloser SH. Association between atrial fibrillation and appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy: results from a prospective study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000 Nov;11(11):1208-14.
139. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007 Aug 7;69(6):546-54.
140. Jang SJ, Kim MS, Park HJ, Han S, Kang DH, Song JK, et al. Impact of heart failure with normal ejection fraction on the occurrence of ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2013 Jan;99(1):17-21.
141. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, Lane DA, Lallemand B, Lip GY, et al. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur J Heart Fail*. 2012 Mar;14(3):295-301.
142. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Lip GY. Predictors and prognostic implications of incident heart failure following the first diagnosis of atrial fibrillation in patients with structurally normal hearts: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Eur J Heart Fail*. 2013 Apr;15(4):415-24.
143. Murin J, Naditch-Brule L, Brette S, Chiang CE, O'Neill J, Steg PG. Clinical characteristics, management, and control of permanent vs. nonpermanent atrial fibrillation: insights from the RealiseAF survey. *PLoS One*. 2014 Jan 31;9(1):e86443.

144. Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, et al. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart*. 2012 Feb;98(3):195-201.
145. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009 Apr;11(4):423-34.
146. Barrios V, Calderon A, Escobar C, de la Figuera M. Patients with atrial fibrillation in a primary care setting: Val-FAAP study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012 Jan;65(1):47-53.
147. Cohen A, Dallongeville J, Durand-Zaleski I, Bouee S, Le Heuzey JY. Characteristics and management of outpatients with history of or current atrial fibrillation: the observational French EPHA study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010 Jun-Jul;103(6-7):376-87.
148. Guize L, Thomas F, Bean K, Benetos A, Pannier B. [Atrial fibrillation: prevalence, risk factors and mortality in a large French population with 15 years of follow-up]. *Bull Acad Natl Med*. 2007 Apr-May;191(4-5):791-803. French.
149. Keating RJ, Gersh BJ, Hodge DO, Weivoda PL, Patel PJ, Hammill SC, et al. Effect of atrial fibrillation pattern on survival in a community-based cohort. *Am J Cardiol*. 2005 Nov 15;96(10):1420-4.
150. Wan H, Yang Y, Zhu J, Shao X, Wang J, Huang B, et al. The prognostic effects of ventricular heart rate among patients with permanent atrial fibrillation with and without coronary artery disease: a multicenter prospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jun;94(22):e920.
151. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens*. 2000 Jan;13(1 Pt 2):3S-10S.
152. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*. 2005 May 12;352(19):1951-8.
153. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a

prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Sep 6;372(9641):817-21.

154. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010 Sep 11;376(9744):875-85.

155. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1987 Jun;113(6):1489-94.

156. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2005 May;26(10):967-74.

157. Li SJ, Sartipy U, Lund LH, Dahlstrom U, Adiels M, Petzold M, et al. Prognostic significance of resting heart rate and use of β -blockers in atrial fibrillation and sinus rhythm in patients with heart failure and reduced ejection fraction: findings from the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail*. 2015 Sep;8(5):871-9.

158. Kolloch R, Legler UF, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Handberg E, Zhou Q, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J*. 2008 May;29(10):1327-34.

159. Albaladejo P, Asmar R, Safar M, Benetos A. Association between 24-hour ambulatory heart rate and arterial stiffness. *J Hum Hypertens*. 2000 Feb;14(2):137-41.

160. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation*. 2001 Sep 25;104(13):1477-82.

161. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Zamboulis C, Parcharidis GE, Mikhailidis DP, Louridas GE. Elevated heart rate and atherosclerosis: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Int J Cardiol*. 2008 Jun 6;126(3):302-12.

162. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*.

2010 Apr 15;362(15):1363-73.

163. Wan H, Yang Y, Zhu J, Wang J, Huang B, Shao X, et al. Prognostic value of ventricular heart rate in patients with permanent atrial fibrillation and heart failure. *Int J Cardiol*. 2015 Mar 1;182:70-1.

164. Steinberg BA, Kim S, Thomas L, Fonarow GC, Gersh BJ, Holmqvist F, et al. Increased heart rate is associated with higher mortality in patients with atrial fibrillation (AF): results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of AF (ORBIT-AF). *J Am Heart Assoc*. 2015 Sep 14;4(9):e002031.

165. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, et al. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace*. 2006 Nov;8(11):935-42.

166. 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. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-962.

167. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-200.

168. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006 Aug 15;114(7):e257-354.

169. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation:

executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):2071-104.

170. Healey JS, Parkash R, Pollak T, Tsang T, Dorian P. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: etiology and initial investigations. *Can J Cardiol*. 2011 Jan-Feb;27(1):31-7.

171. Gillis AM, Verma A, Talajic M, Nattel S, Dorian P. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: rate and rhythm management. *Can J Cardiol*. 2011 Jan-Feb;27(1):47-59.

172. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Tijssen JG, Hillege HL, Alings M, et al. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study. *Eur J Heart Fail*. 2013 Nov;15(11):1311-8.

173. Tadros R, Khairy P, Rouleau JL, Talajic M, Guerra PG, Roy D. Atrial fibrillation in heart failure: drug therapies for rate and rhythm control. *Heart Fail Rev*. 2014 May;19(3):315-24.

174. Dorian P. Rate control in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1439-41.

175. Groenveld HF, Crijns HJ, Tijssen JG, Alings M, Hillege HL, Tuininga YS, et al. Rate control in atrial fibrillation, insight into the RACE II study. *Neth Heart J*. 2013 Apr;21(4):199-204.

176. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2369-429.

177. Yamashita T, Inoue H. Heart rate-reducing effects of bisoprolol in Japanese patients with chronic atrial fibrillation: results of the MAIN-AF study. *J Cardiol*. 2013 Jul;62(1):50-7.

178. 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.

179. Cooper HA, Bloomfield DA, Bush DE, Katcher MS, Rawlins M, Sacco JD, et al. Relation between achieved heart rate and outcomes in patients with atrial fibrillation (from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management [AFFIRM] Study). *Am J Cardiol.* 2004 May 15;93(10):1247-53.

180. Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan AY, Kaszala K. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2019 May 14;73(18):2328-44.

181. Ehrlich JR, Ovsyshcher E. Slowing down the heart rate in permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2014 Feb;35(8):480-1.

182. Steinberg BA, Holmes DN, Ezekowitz MD, Fonarow GC, Kowey PR, Mahaffey KW, et al. Rate versus rhythm control for management of atrial fibrillation in clinical practice: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J.* 2013 Apr;165(4):622-9.

183. Dorian P, Angaran P. β -Blockers and atrial fibrillation: hypertension and other medical conditions influencing their use. *Can J Cardiol.* 2014 May;30(5 Suppl):S38-41.

184. Groenveld HF, Tijssen JG, Crijns HJ, Van den Berg MP, Hillege HL, Alings M, et al. Rate control efficacy in permanent atrial fibrillation: successful and failed strict rate control against a background of lenient rate control: data from RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2013 Feb 19;61(7):741-8.

185. Camm AJ, Breithardt G, Crijns H, Dorian P, Kowey P, Le Heuzey JY, et al. Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jul 26;58(5):493-501.

186. Van Gelder IC, Hobbelt AH, Mulder BA, Rienstra M. Rate control in atrial fibrillation: many questions still unanswered. *Circulation.* 2015 Oct 27;132(17):1597-9.

187. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract.* 2000 Jan;49(1):47-59.

188. Tamariz LJ, Bass EB. Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin*. 2004 Feb;22(1):35-45.
189. Chao TF, Liu CJ, Tuan TC, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, et al. Rate-control treatment and mortality in atrial fibrillation. *Circulation*. 2015 Oct 27;132(17):1604-12.
190. 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.
191. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):e391-479.
192. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*. 2001 Mar 13;103(10):1428-33.
193. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001 May 5;357(9266):1385-90.
194. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 May 31;344(22):1651-8.
195. Lund LH, Benson L, Dahlstrom U, Edner M, Friberg L. Association between use of β -blockers and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA*. 2014 Nov 19;312(19):2008-18.
196. Deedwania PC, Lardizabal JA. Atrial fibrillation in heart failure: a comprehensive review. *Am J Med*. 2010 Mar;123(3):198-204.
197. Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, Talajic M, Tadros R, Mondesert B, et al. Decreased mortality with beta-blockers in patients with heart failure and coexisting atrial fibrillation: an AF-CHF substudy. *JACC Heart Fail*. 2017 Feb;5(2):99-106.

198. McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, Heckman GA, Costigan J, Ducharme A, et al. The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure. *Can J Cardiol*. 2013 Feb;29(2):168-81.
199. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002 Oct 22;106(17):2194-9.
200. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, Gamble GD, Lopez-Sendon J, Sharpe N. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy. *Circulation*. 2004 Jan 20;109(2):201-6.
201. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Giubbini R, Manca C, Dei Cas L. Marked improvement in left ventricular ejection fraction during long-term beta-blockade in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic significance. *Am Heart J*. 2003 Feb;145(2):292-9.
202. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med*. 2009 Jun 2;150(11):784-94.
203. Stoschitzky K, Stoschitzky G, Brussee H, Bonelli C, Dobnig H. Comparing beta-blocking effects of bisoprolol, carvedilol and nebivolol. *Cardiology*. 2006;106(4):199-206.
204. Patrianakos AP, Parthenakis FI, Mavrakis HE, Diakakis GF, Chlouverakis GI, Vardas PE. Comparative efficacy of nebivolol versus carvedilol on left ventricular function and exercise capacity in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. A 12-month study. *Am Heart J*. 2005 Nov;150(5):985.
205. Jorde UP, Vittorio TJ, Kasper ME, Arezzi E, Colombo PC, Goldsmith RL, et al. Chronotropic incompetence, beta-blockers, and functional capacity in advanced congestive heart failure: time to pace? *Eur J Heart Fail*. 2008 Jan;10(1):96-101.
206. Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T, Kumagai N, Origasa H. Present status of anticoagulation treatment in Japanese patients with atrial fibrillation: a report from the J-RHYTHM Registry. *Circ J*. 2011;75(6):1328-33.

207. Tsuneda T, Yamashita T, Fukunami M, Kumagai K, Niwano S, Okumura K, et al. Rate control and quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: the Quality of Life and Atrial Fibrillation (QOLAF) Study. *Circ J*. 2006 Aug;70(8):965-70.
208. Ishiguro H, Ikeda T, Abe A, Tsukada T, Mera H, Nakamura K, et al. Antiarrhythmic effect of bisoprolol, a highly selective beta1-blocker, in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int Heart J*. 2008 May;49(3):281-93.
209. Shimizu A. Genesis and the risk score of atrial fibrillation for personalized management. *Circ J*. 2017 Oct 25;81(11):1574-5.
210. Fonarow GC. A review of evidence-based beta-blockers in special populations with heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2008 Spring;9(2):84-95.
211. Becker OM, Marantz Y, Shacham S, Inbal B, Heifetz A, Kalid O, et al. G protein-coupled receptors: in silico drug discovery in 3D. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Aug 3;101(31):11304-9.
212. Liggett SB. Pharmacogenetics of beta-1- and beta-2-adrenergic receptors. *Pharmacology*. 2000 Sep;61(3):167-73.
213. Shin J, Johnson JA. Beta-blocker pharmacogenetics in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2010 May;15(3):187-96.
214. Taylor MR, Bristow MR. The emerging pharmacogenomics of the beta-adrenergic receptors. *Congest Heart Fail*. 2004 Nov-Dec;10(6):281-8.
215. Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. *Nature*. 2002 Jan 10;415(6868):206-12.
216. DeGeorge BR Jr, Koch WJ. Beta blocker specificity: a building block toward personalized medicine. *J Clin Invest*. 2007 Jan;117(1):86-9.
217. Maqbool A, Hall AS, Ball SG, Balmforth AJ. Common polymorphisms of beta1-adrenoceptor: identification and rapid screening assay. *Lancet*. 1999 Mar 13;353(9156):897.
218. Buxton BF, Jones CR, Molenaar P, Summers RJ. Characterization and autoradiographic localization of beta-adrenoceptor subtypes in human cardiac tissues. *Br J Pharmacol*. 1987 Oct;92(2):299-310.
219. Molenaar P, Bartel S, Cochrane A, Vetter D, Jalali H, Pohlner P, et al. Both

beta(2)- and beta(1)-adrenergic receptors mediate hastened relaxation and phosphorylation of phospholamban and troponin I in ventricular myocardium of Fallot infants, consistent with selective coupling of beta(2)-adrenergic receptors to G(s)-protein. *Circulation*. 2000 Oct 10;102(15):1814-21.

220. Yu WP, Lou M, Deng B, Song HM, Wang HB. [Beta1-adrenergic receptor (Arg389Gly) polymorphism and response to bisoprolol in patients with chronic heart failure]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2006 Sep;34(9):776-80. Chinese.

221. Molenaar P, Savarimuthu SM, Sarsero D, Chen L, Semmler AB, Carle A, et al. (-)-Adrenaline elicits positive inotropic, lusitropic, and biochemical effects through beta2-adrenoceptors in human atrial myocardium from nonfailing and failing hearts, consistent with Gs coupling but not with Gi coupling. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2007 Mar;375(1):11-28.

222. Molenaar P, Chen L, Semmler AB, Parsonage WA, Kaumann AJ. Human heart beta-adrenoceptors: beta1-adrenoceptor diversification through 'affinity states' and polymorphism. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007 Oct;34(10):1020-8.

223. Small KM, McGraw DW, Liggett SB. Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2003;43:381-411.

224. Magnusson Y, Levin MC, Eggertsen R, Nystrom E, Mobini R, Schaufelberger M, et al. Ser49Gly of beta1-adrenergic receptor is associated with effective beta-blocker dose in dilated cardiomyopathy. *Clin Pharmacol Ther*. 2005 Sep;78(3):221-31.

225. Cappola TP, Dorn GW 2nd. Clinical considerations of heritable factors in common heart failure. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011 Dec;4(6):701-9.

226. Leineweber K, Heusch G. Beta 1- and beta 2-adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. *Br J Pharmacol*. 2009 Sep;158(1):61-9.

227. Mialet Perez J, Rathz DA, Petrashevskaya NN, Hahn HS, Wagoner LE, Schwartz A, et al. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. *Nat Med*. 2003 Oct;9(10):1300-5.

228. Filigheddu F. Genetic prediction of heart failure incidence, prognosis and beta-blocker response. *Mol Diagn Ther*. 2013 Aug;17(4):205-19.

229. Liggett SB, Mialet-Perez J, Thaneemit-Chen S, Weber SA, Greene SM, Hodne D,

- et al. A polymorphism within a conserved beta(1)-adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006 Jul 25;103(30):11288-93.
230. Bruck H, Leineweber K, Temme T, Weber M, Heusch G, Philipp T, et al. The Arg389Gly beta1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasma-renin activity. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Dec 6;46(11):2111-5.
231. Rochais F, Vilardaga JP, Nikolaev VO, Bunemann M, Lohse MJ, Engelhardt S. Real-time optical recording of beta1-adrenergic receptor activation reveals supersensitivity of the Arg389 variant to carvedilol. *J Clin Invest*. 2007 Jan;117(1):229-35.
232. Bristow MR. Treatment of chronic heart failure with β -adrenergic receptor antagonists: a convergence of receptor pharmacology and clinical cardiology. *Circ Res*. 2011 Oct 28;109(10):1176-94.
233. White HL, Maqbool A, McMahon AD, Yates L, Ball SG, Hall AS, et al. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals at risk of coronary events. A WOSCOPS substudy. *Eur Heart J*. 2002 Jul;23(14):1087-92.
234. Yogev D, Basheer M, Blotnick S, Caraco Y, Muszkat M. Effects of sex and the common ADRB1 389 genetic polymorphism on the hemodynamic response to dobutamine. *Pharmacogenet Genomics*. 2015 Nov;25(11):555-63.
235. Liggett SB, Tepe NM, Lorenz JN, Canning AM, Jantz TD, Mitarai S, et al. Early and delayed consequences of beta(2)-adrenergic receptor overexpression in mouse hearts: critical role for expression level. *Circulation*. 2000 Apr 11;101(14):1707-14.
236. Wagoner LE, Craft LL, Zengel P, McGuire N, Rathz DA, Dorn GW 2nd, et al. Polymorphisms of the beta1-adrenergic receptor predict exercise capacity in heart failure. *Am Heart J*. 2002 Nov;144(5):840-6.
237. Joseph SS, Lynham JA, Grace AA, Colledge WH, Kaumann AJ. Markedly reduced effects of (-)-isoprenaline but not of (-)-CGP12177 and unchanged affinity of beta-blockers at Gly389-beta1-adrenoceptors compared to Arg389-beta1-adrenoceptors. *Br J Pharmacol*. 2004 May;142(1):51-6.
238. Shin J, Johnson JA. Pharmacogenetics of beta-blockers. *Pharmacotherapy*. 2007

Jun;27(6):874-87.

239. Bengtsson K, Melander O, Orho-Melander M, Lindblad U, Ranstam J, Rastam L, et al. Polymorphism in the beta(1)-adrenergic receptor gene and hypertension. *Circulation*. 2001 Jul 10;104(2):187-90.

240. Liu WN, Fu KL, Gao HY, Shang YY, Wang ZH, Jiang GH, et al. β 1 adrenergic receptor polymorphisms and heart failure: a meta-analysis on susceptibility, response to β -blocker therapy and prognosis. *PLoS One*. 2012;7(7):e37659.

241. McNamara DM, Holubkov R, Janosko K, Palmer A, Wang JJ, MacGowan GA, et al. Pharmacogenetic interactions between beta-blocker therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 2001 Mar 27;103(12):1644-8.

242. Mann DL, McNamara DM. Pharmacogenomics and the failing heart are we waiting for godot? *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 19;52(8):652-4.

243. Johnson JA, Zineh I, Puckett BJ, McGorray SP, Yarandi HN, Pauly DF. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. *Clin Pharmacol Ther*. 2003 Jul;74(1):44-52.

244. Liu J, Liu ZQ, Tan ZR, Chen XP, Wang LS, Zhou G, et al. Gly389Arg polymorphism of beta1-adrenergic receptor is associated with the cardiovascular response to metoprolol. *Clin Pharmacol Ther*. 2003 Oct;74(4):372-9.

245. Terra SG, Pauly DF, Lee CR, Patterson JH, Adams KF, Schofield RS, et al. Beta-adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 2005 Mar;77(3):127-37.

246. Terra SG, Hamilton KK, Pauly DF, Lee CR, Patterson JH, Adams KF, et al. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and left ventricular remodeling changes in response to beta-blocker therapy. *Pharmacogenet Genomics*. 2005 Apr;15(4):227-34.

247. Schwartz SG, Puckett BJ, Allen RC, Castillo IG, Leffler CT. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and clinical efficacy of betaxolol hydrochloride in normal volunteers. *Ophthalmology*. 2005 Dec;112(12):2131-6.

248. Parvez B, Chopra N, Rowan S, Vaglio JC, Muhammad R, Roden DM, et al. A

common β 1-adrenergic receptor polymorphism predicts favorable response to rate-control therapy in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 3;59(1):49-56.

249. Rau T, Dungen HD, Edelmann F, Waagstein F, Lainscak M, Dimkovic S, et al. Impact of the β 1-adrenoceptor Arg389Gly polymorphism on heart-rate responses to bisoprolol and carvedilol in heart-failure patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Jul;92(1):21-8.

250. Parvez B, Vaglio J, Rowan S, Muhammad R, Kucera G, Stubblefield T, et al. Symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy is modulated by a common single nucleotide polymorphism in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug 7;60(6):539-45.

251. Parvez B, Shoemaker MB, Muhammad R, Richardson R, Jiang L, Blair MA, et al. Common genetic polymorphism at 4q25 locus predicts atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion. *Heart Rhythm*. 2013 Jun;10(6):849-55.

252. Shoemaker BM, Muhammad R, Parvez B, White BW, Streur M, Song Y, et al. Common atrial fibrillation risk alleles at 4q25 predict recurrence after catheter-based atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*. 2013 Mar;10(3):394-400.

253. Shoemaker MB, Bollmann A, Lubitz SA, Ueberham L, Saini H, Montgomery J, et al. Common genetic variants and response to atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Apr;8(2):296-302.

254. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(19):2451-96.

255. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013 May;15(5):625-51.

256. 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. *Europace*.

2015 Oct;17(10):1467-507.

257. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739-91.

258. 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.

259. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330-93.

260. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2159-219.

261. Task Force Members. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2949-3003.

262. Makarov L. Circadian index, as a additional parameter for assesement of the heart rhythm in patients with heart failure [Internet]. [cited 2019 Apr 20]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/278327823_Circadian_Index_as_a_Additional_Parameter_for_Assesement_of_the_Heart_Rhythm_in_Patients_With_Heart_Failure

263. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473-83.

264. Bilbao A, Escobar A, Garcia-Perez L, Navarro G, Quiros R. The Minnesota living with heart failure questionnaire: comparison of different factor structures. *Health*

Qual Life Outcomes. 2016 Feb 17;14:23.

265. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, O'Donnell SS, Crystal E, Gillis AM, et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Jun;2(3):218-24.

266. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Aug 20;128(8):873-934.

267. Gulati M, Shaw LJ, Thisted RA, Black HR, Bairey Merz CN, Arnsdorf MF. Heart rate response to exercise stress testing in asymptomatic women: the st. James women take heart project. *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):130-7.

268. Rexhepi AM, Brestovci B. Prediction of VO₂max based on age, body mass, and resting heart rate. *Hum Mov*. 2014;15(1):56-9.

269. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001 Oct 2;104(14):1694-740.

270. Жарінов ОЙ, Куць ВО, Тхор НВ. Навантажувальні проби в кардіології: навч. посіб. для лікарів-інтернів та слухачів курсів підвищення кваліфікації закл. післядиплом. освіти. Київ: Медицина світу; 2006. 89 с.

271. Аронов ДМ, Лупанов ВП. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс-информ; 2002. 295 с.

272. Atwood JE, Sullivan M, Forbes S, Myers J, Pewen W, Olson HG, et al. Effect of beta-adrenergic blockade on exercise performance in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1987 Aug;10(2):314-20.

273. Khan MN, Pothier CE, Lauer MS. Chronotropic incompetence as a predictor of death among patients with normal electrograms taking beta blockers (metoprolol or atenolol). *Am J Cardiol*. 2005 Nov 1;96(9):1328-33.

274. Sadrzadeh Rafie AH, Sungar GW, Dewey FE, Hadley D, Myers J, Froelicher VF. Prognostic value of double product reserve. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008 Oct;15(5):541-7.

275. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111-7.
276. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Nov;158(5 Pt 1):1384-7.
277. Redlarski G, Tojza PM. Computer supported analysis of the human body surface area. *Int J Innov Comput Inf Control*. 2013;9(5):1801-18.
278. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63.
279. 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.
280. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jul;23(7):685-713.
281. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, Citro R, Argiento P, Ferrara F, et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013 Jan;26(1):1-14.
282. Al-Omari MA, Finstuen J, Appleton CP, Barnes ME, Tsang TS. Echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function and filling pressure in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2008 Jun 15;101(12):1759-65.
283. Dalen H, Thorstensen A, Vatten LJ, Aase SA, Stoylen A. Reference values and

distribution of conventional echocardiographic Doppler measures and longitudinal tissue Doppler velocities in a population free from cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 Sep;3(5):614-22.

284. 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.

285. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Mar;10(2):165-93.

286. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 10;63(22):2438-88.

287. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*. 2009 May 12;119(18):2516-25.

288. Chan MM, Lam CS. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? *Eur J Heart Fail*. 2013 Jun;15(6):604-13.

289. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33(21):2719-47.

290. 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 клін. і експерим. медицини*. 2018;(4):128-42.

291. Dungen HD, Apostolovic S, Inkrot S, Tahirovic E, Krackhardt F, Pavlovic M, et

- al. Bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: rationale and design of the CIBIS-ELD trial. *Clin Res Cardiol*. 2008 Sep;97(9):578-86.
292. Dungen HD, Apostolovic S, Inkrot S, Tahirovic E, Topper A, Mehrhof F, et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail*. 2011 Jun;13(6):670-80.
293. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2003 Dec 3;42(11):1944-51.
294. Konishi M, Haraguchi G, Kimura S, Inagaki H, Kawabata M, Hachiya H, et al. Comparative effects of carvedilol vs bisoprolol for severe congestive heart failure. *Circ J*. 2010 Jun;74(6):1127-34.
295. Романюк ПБ, Лизогуб СВ, Могильницький СВ, Бабій ТВ, Марченко ОЮ. Порівняльна характеристика застосування бісопрололу та карведилолу для контролю частоти скорочень серця у пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь. *Укр. кардіол. журн*. 2012;(Дод 1, Матеріали XIII Нац. конгр. кардіологів України; 2012 Верес 26-28; Київ):139-40.
296. Liu WN, Fu KL, Gao HY, Shang YY, Wang ZH, Jiang GH, et al. β 1 adrenergic receptor polymorphisms and heart failure: a meta-analysis on susceptibility, response to β -blocker therapy and prognosis. *PLoS One*. 2012;7(7):e37659.
297. Wisler JW, DeWire SM, Whalen EJ, Violin JD, Drake MT, Ahn S, et al. A unique mechanism of beta-blocker action: carvedilol stimulates beta-arrestin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007 Oct 16;104(42):16657-62.
298. Kim IM, Tilley DG, Chen J, Salazar NC, Whalen EJ, Violin JD, et al. Beta-blockers alprenolol and carvedilol stimulate beta-arrestin-mediated EGFR transactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Sep 23;105(38):14555-60.
299. Rajagopal S, Rajagopal K, Lefkowitz RJ. Teaching old receptors new tricks: biasing seven-transmembrane receptors. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 May;9(5):373-86.
300. Noma T, Lemaire A, Naga Prasad SV, Barki-Harrington L, Tilley DG, Chen J, et al. Beta-arrestin-mediated β 1-adrenergic receptor transactivation of the EGFR confers cardioprotection. *J Clin Invest*. 2007 Sep;117(9):2445-58.

301. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O'Neill G, Sharma A, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 7;43(7):1201-8.
302. 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. *Укр. кардіол. журн*. 2013;(Дод 4, Матеріали XIV Нац. конгр. кардіологів України; 2013 Верес 18-20; Київ):228-9.
303. Романюк ПБ. Можливості досягнення жорсткого та м'якого контролю ЧСС на тлі застосування β -адреноблокаторів у пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології. *Укр. кардіол. журн*. 2014;(Дод 4, Матеріали XV Нац. конгр. кардіологів України; 2014 Верес 23-25; Київ):136-7.
304. 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. *Укр. кардіол. журн*. 2015;(Дод 1, Матеріали XVI Нац. конгр. кардіологів України; 2015 Верес 23-25; Київ):158.
305. Inoue H, Atarashi H, Okumura K, Yamashita T, Fukuzawa M, Shiosakai K, et al. Heart rate control by carvedilol in Japanese patients with chronic atrial fibrillation: The AF Carvedilol study. *J Cardiol*. 2017 Jan;69(1):293-301.
306. Kokubo Y, Matsumoto C. Traditional cardiovascular risk factors for incident atrial fibrillation. *Circ J*. 2016 Nov 25;80(12):2415-2422.
307. 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.
308. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016 Jan 19;532:h7013.

309. Panaccio MP, Cummins G, Wentworth C, Lanes S, Reynolds SL, Reynolds MW, et al. A common data model to assess cardiovascular hospitalization and mortality in atrial fibrillation patients using administrative claims and medical records. *Clin Epidemiol*. 2015 Jan 12;7:77-90.
310. Ruigomez A, Johansson S, Wallander MA, Garcia Rodriguez LA. Risk of mortality in a cohort of patients newly diagnosed with chronic atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2002;2:5.
311. Ohsawa M, Okayama A, Okamura T, Itai K, Nakamura M, Tanno K, et al. Mortality risk attributable to atrial fibrillation in middle-aged and elderly people in the Japanese general population: nineteen-year follow-up in NIPPON DATA80. *Circ J*. 2007 Jun;71(6):814-9.
312. Ramaswamy K. Beta blockers improve outcome in patients with heart failure and atrial fibrillation: U.S. carvedilol study. *Card Electrophysiol Rev*. 2003 Sep;7(3):229-32.
313. Taillandier S, Brunet Bernard A, Lallemand B, Simeon E, Pericart L, Clementy N, et al. Prognosis in patients hospitalized with permanent and nonpermanent atrial fibrillation in heart failure. *Am J Cardiol*. 2014 Apr 1;113(7):1189-95.
314. Nielsen PB, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Lip GY. β -blockers in atrial fibrillation patients with or without heart failure: association with mortality in a Nationwide Cohort Study. *Circ Heart Fail*. 2016 Feb;9(2):e002597.
315. Parkash R, Maisel WH, Toca FM, Stevenson WG. Atrial fibrillation in heart failure: high mortality risk even if ventricular function is preserved. *Am Heart J*. 2005 Oct;150(4):701-6.
316. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *Am Heart J*. 2006 Feb;151(2):444-50.
317. Proietti M, Laroche C, Drozd M, Vijgen J, Cozma DC, Drozd J, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on prognosis in atrial fibrillation: A report from the EURObservational Research Programme Pilot Survey on Atrial Fibrillation (EORP-AF) General Registry. *Am Heart J*. 2016 Nov;181:83-91.

318. 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.
319. Durheim MT, Cyr DD, Lopes RD, Thomas LE, Tsuang WM, Gersh BJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol*. 2016 Jan 1;202:589-94.
320. Huang B, Yang Y, Zhu J, Liang Y, Zhang H, Tian L, et al. Clinical characteristics and prognostic significance of chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: results from a multicenter atrial fibrillation registry study. *J Am Med Dir Assoc*. 2014 Aug;15(8):576-81.
321. Kubota Y, Asai K, Furuse E, Nakamura S, Murai K, Tsukada YT, et al. Impact of β -blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Mar 5;10:515-23.
322. Романюк ПБ. Предиктори зростання ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології. *Вісн. наук. дослідж*. 2018;(2):59-65.
323. Lainscak M, Hodoscek LM, Dungen HD, Rauchhaus M, Doehner W, Anker SD, et al. The burden of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized with heart failure. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121(9/10):309-13.
324. Сичов ОС, Коваленко ВМ, Дзяк ГВ, Коркушко АВ, Бобров ВО, Гринь КВ, та ін., автори укладачі. Діагностика та лікування фібриляції передсердь: рек. робочої групи по порушенням серц. ритму Асоц. кардіологів України. Київ; 2011. 159 с.
325. 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.
326. 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.

327. Chudzik M, Cygankiewicz I, Klimczak A, Lewek J, Bartczak K, Wranicz JK. Short-term ECG recordings for heart rate assessment in patients with chronic atrial fibrillation. *Arch Med Sci.* 2014 Aug 29;10(4):676-83.

328. Srisukwattana A, Krittayaphong R. Comparison of rate assessment between resting heart rate and 24-hour Holter monitoring in patients with chronic atrial fibrillation. *J Med Assoc Thai.* 2012 Feb;95 Suppl 2:S111-6.

329. Jaber J, Cirenza C, Jaber J, Amaral A, Almeida de Sousa JM, Oliveira Filho JA, et al. Influence of heart rate on quality of life in patients with chronic atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2010 Apr;33(4):E28-32.

330. Nazli C, Kahya Eren N, Yakar Tuluçe S, Kocagra Yagız IG, Kılıcaslan B, Kocabas U. Impaired quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol.* 2016 Apr;16(4):250-5.

331. 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.

332. Luderitz B, Jung W. Quality of life in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2000 Jun 26;160(12):1749-57.

333. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace.* 2010 Oct;12(10):1360-420.

334. Tsounis D, Ioannidis A, Bouras G, Raikou M, Giannopoulos G, Deftereos S, et al. Assessment of health-related quality of life in a greek symptomatic population with atrial fibrillation: correlation with functional status and echocardiographic indices. *Hellenic J Cardiol.* 2014 Nov-Dec;55(6):475-85.

335. 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.
336. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2007 Nov;9(11):1006-23.
337. Dorian P, Cvitkovic SS, Kerr CR, Crystal E, Gillis AM, Guerra PG, et al. A novel, simple scale for assessing the symptom severity of atrial fibrillation at the bedside: the CCS-SAF scale. *Can J Cardiol*. 2006 Apr;22(5):383-6.
338. 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.
339. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J*. 1992 Oct;124(4):1017-25.
340. Garin O, Herdman M, Vilagut G, Ferrer M, Ribera A, Rajmil L, et al. Assessing health-related quality of life in patients with heart failure: a systematic, standardized comparison of available measures. *Heart Fail Rev*. 2014 May;19(3):359-67.
341. Hoekstra T, Lesman-Leegte I, van Veldhuisen DJ, Sanderman R, Jaarsma T. Quality of life is impaired similarly in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011 Sep;13(9):1013-8.
342. 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. *Вісн. наук. дослідж.* 2017;(3):39-52.
343. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002 Nov 6;288(17):2144-50.
344. Badano LP, Albanese MC, De Biaggio P, Rozbowski P, Miani D, Fresco C, et al. Prevalence, clinical characteristics, quality of life, and prognosis of patients with congestive heart failure and isolated left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004 Mar;17(3):253-61.

345. Rector TS, Carson PE, Anand IS, McMurray JJ, Zile MR, McKelvie RS, et al. Assessment of long-term effects of irbesartan on heart failure with preserved ejection fraction as measured by the minnesota living with heart failure questionnaire in the irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail*. 2012 Mar 1;5(2):217-25.
346. Kato N, Kinugawa K, Seki S, Shiga T, Hatano M, Yao A, et al. Quality of life as an independent predictor for cardiac events and death in patients with heart failure. *Circ J*. 2011;75(7):1661-9.
347. Hoekstra T, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Sanderman R, Lesman-Leegte I. Quality of life and survival in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013 Jan;15(1):94-102.
348. Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS, et al. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail*. 2007 Jan;9(1):83-91.
349. Lainscak M. Implementation of guidelines for management of heart failure in heart failure clinic: effects beyond pharmacological treatment. *Int J Cardiol*. 2004 Dec;97(3):411-6.
350. Романюк ПБ. Ефективність контролю частоти серцевих скорочень при постійній формі фібриляції передсердь неклапанної етіології. *Укр. кардіол. журн*. 2016;(Дод 1, Матеріали XVII Нац. конгр. кардіологів України; 2016 Верес 21-23; Київ):179.
351. Gonzalez-Juanatey JR, Alegria Ezquerro E, Garcia Saavedra V, Perez Ojeda G, Ruiz Ros JA, Espinosa Caliani JS, et al. [Use of bisoprolol in heart failure. The BISOCOR observational study]. *Rev Esp Cardiol*. 2003 Sep;56(9):873-9. Spanish.
352. 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.
353. Cohn JN, Fowler MB, Bristow MR, Colucci WS, Gilbert EM, Kinhal V, et al. Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. The U.S. Carvedilol Heart

Failure Study Group. *J Card Fail*. 1997 Sep;3(3):173-9.

354. Silvet H, Hawkins LA, Jacobson AK. Heart rate control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure. *Congest Heart Fail*. 2013 Jan-Feb;19(1):25-8.

355. 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.

356. Kato Y, Suzuki S, Uejima T, Semba H, Nagayama O, Hayama E, et al. The relationship between resting heart rate and peak VO₂: A comparison of atrial fibrillation and sinus rhythm. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Sep;23(13):1429-36.

357. Zakeri R, Borlaug BA, McNulty SE, Mohammed SF, Lewis GD, Semigran MJ, et al. Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. *Circ Heart Fail*. 2014 Jan;7(1):123-30.

358. Atwood JE, Myers J, Sullivan M, Forbes S, Friis R, Pewen W, et al. Maximal exercise testing and gas exchange in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Mar;11(3):508-13.

359. Anselmino M, Scarsoglio S, Saglietto A, Gaita F, Ridolfi L. A computational study on the relation between resting heart rate and atrial fibrillation hemodynamics under exercise. *PLoS One*. 2017 Jan 11;12(1):e0169967.

360. De Schryver N, Scavee C, Marchandise S, Pasquet A, de Meester C, le Polain de Waroux JB. Predictive value of the heart rate reserve in patients with permanent atrial fibrillation treated according to a strict rate-control strategy. *Europace*. 2014 Aug;16(8):1125-30.

361. Nishiyama Y, Morita H, Harada H, Katoh A, Adachi H, Koga Y, et al. Systolic blood pressure response to exercise as a predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Int Heart J*. 2010 Mar;51(2):111-5.

362. Osada N, Chaitman BR, Miller LW, Yip D, Cishek MB, Wolford TL, et al. Cardiopulmonary exercise testing identifies low risk patients with heart failure and severely impaired exercise capacity considered for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Mar 1;31(3):577-82.

363. Fagard R, Pardaens K, Vanhaecke J. Prognostic significance of exercise versus

resting blood pressure in patients with chronic heart failure. *J Hypertens.* 1999 Dec;17(12 Pt 2):1977-81.

364. Habibzadeh MR, Farzaneh-Far R, Sarna P, Na B, Schiller NB, Whooley MA. Association of blood pressure and heart rate response during exercise with cardiovascular events in the Heart and Soul Study. *J Hypertens.* 2010 Nov;28(11):2236-42.

365. Gobel FL, Norstrom LA, Nelson RR, Jorgensen CR, Wang Y. The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation.* 1978 Mar;57(3):549-56.

366. White WB, Lacourciere Y, Gana T, Pascual MG, Smith DH, Albert KS. Effects of graded-release diltiazem versus ramipril, dosed at bedtime, on early morning blood pressure, heart rate, and the rate-pressure product. *Am Heart J.* 2004 Oct;148(4):628-34.

367. Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Kanno A, et al. Predictive value for mortality of the double product at rest obtained by home blood pressure measurement: the Ohasama study. *Am J Hypertens.* 2012 May;25(5):568-75.

368. Sadrzadeh Rafie AH, Dewey FE, Sungar GW, Ashley EA, Hadley D, Myers J, et al. Age and double product (systolic blood pressure x heart rate) reserve-adjusted modification of the Duke Treadmill Score nomogram in men. *Am J Cardiol.* 2008 Nov 15;102(10):1407-12.

369. Rawles JM. What is meant by a “controlled” ventricular rate in atrial fibrillation? *Br Heart J.* 1990 Mar;63(3):157-61.

370. 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 клін. і експерим. медицини.* 2017;(3):122-36.

371. Bangalore S, Yao SS, Chaudhry FA. Comparison of heart rate reserve versus 85% of age-predicted maximum heart rate as a measure of chronotropic response in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol.* 2006 Mar 1;97(5):742-7.

372. Myers J, Tan SY, Abella J, Aleti V, Froelicher VF. Comparison of the

- chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007 Apr;14(2):215-21.
373. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Davies C, Nassimizadeh M, Jimenez D, et al. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010 Jan;3(1):29-34.
374. Meyer M, McEntee RK, Nyotowidjojo I, Chu G, LeWinter MM. Relationship of exercise capacity and left ventricular dimensions in patients with a normal ejection fraction. An exploratory study. *PLoS One*. 2015 Mar 10;10(3):e0119432.
375. Schmid JP, Zurek M, Saner H. Chronotropic incompetence predicts impaired response to exercise training in heart failure patients with sinus rhythm. *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Aug;20(4):585-92.
376. Magri D, Palermo P, Cauti FM, Contini M, Farina S, Cattadori G, et al. Chronotropic incompetence and functional capacity in chronic heart failure: no role of β -blockers and β -blocker dose. *Cardiovasc Ther*. 2012 Apr;30(2):100-8.
377. Dobre D, Zannad F, Keteyian SJ, Stevens SR, Rossignol P, Kitzman DW, et al. Association between resting heart rate, chronotropic index, and long-term outcomes in patients with heart failure receiving β -blocker therapy: data from the HF-ACTION trial. *Eur Heart J*. 2013 Aug;34(29):2271-80.
378. Yamamoto K, Masuyama T, Tanouchi J, Naito J, Mano T, Kondo H, et al. Intraventricular dispersion of early diastolic filling: a new marker of left ventricular diastolic dysfunction. *Am Heart J*. 1995 Feb;129(2):291-9.
379. 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.
380. Daoud EG, Weiss R, Bahu M, Knight BP, Bogun F, Goyal R, et al. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol*. 1996 Dec 15;78(12):1433-6.
381. Ko HS, Lee KJ, Kim SW, Kim TH, Kim CJ, Ryu WS. Prediction of left ventricular peak ejection velocity by preceding and prepreceding RR intervals in atrial fibrillation: a new method to adjust the influence between two intervals. *J Korean Med*

Sci. 2002 Dec;17(6):743-8.

382. Kosiuk J, Van Belle Y, Bode K, Kornej J, Arya A, Rolf S, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in atrial fibrillation: predictors and relation with symptom severity. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Oct;23(10):1073-7.

383. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1992 Jun 15;69(19):1570-3.

384. Schumacher B, Luderitz B. Rate issues in atrial fibrillation: consequences of tachycardia and therapy for rate control. *Am J Cardiol*. 1998 Oct 16;82(8A):29N-36N.

385. Ozkurt Y, Ozpelit E, Aslan O, Goldeli O. The effect of strict rate control on B-type natriuretic peptide values and echocardiographic parameters in chronic atrial fibrillation. *Kardiol Pol*. 2014;72(10):934-40.

386. Smit MD, Crijns HJ, Tijssen JG, Hillege HL, Alings M, Tuininga YS, et al. Effect of lenient versus strict rate control on cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation data of the RACE II (RAtE Control Efficacy in permanent atrial fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 23;58(9):942-9.

387. 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.

388. Lim YH, Lee JU, Kim KS, Kim SG, Kim JH, Lim HK, et al. Association between inappropriateness of left ventricular mass and left ventricular diastolic dysfunction: a study using the tissue Doppler parameter, e'/e' . *Korean Circ J*. 2009 Apr;39(4):138-44.

389. Kozan O, Nazli C, Kinay O, Ergene O, Isguzar E, Tamci B, et al. Use of intraventricular dispersion of the peak diastolic flow velocity as a marker of left ventricular diastolic dysfunction in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998 Nov;11(11):1036-43.

390. Yamasaki N, Kondo F, Kubo T, Okawa M, Matsumura Y, Kitaoka H, et al. Severe tricuspid regurgitation in the aged: atrial remodeling associated with long-standing atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2006 Dec;48(6):315-23.

391. Nagueh SF, Kopelen HA, Quinones MA. Assessment of left ventricular filling

pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation. *Circulation*. 1996 Nov 1;94(9):2138-45.

392. Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999 Nov;12(11):927-31.

393. Punjani S, Wu WC, Cohen S, Sharma SC, Choudhary G. Echocardiographic indices of diastolic function relate to functional capacity and quality of life in ambulatory men with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 May;24(5):533-540.e3.

394. Chen S, He R, Li W, Feng X, Li Z, Chen B, et al. [Relationship between E/Em ratio and exercise capacity in patients with atrial fibrillation]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014 Sep 23;94(35):2745-9. Chinese.

395. Senechal M, O'Connor K, Deblois J, Magne J, Dumesnil JG, Pibarot P, et al. A simple Doppler echocardiography method to evaluate pulmonary capillary wedge pressure in patients with atrial fibrillation. *Echocardiography*. 2008 Jan;25(1):57-63.

396. Ahn J, Kim D, Kim T. Pulmonary arterial systolic pressure and E/e' in the evaluation of left ventricular filling pressure: assessment of patients with atrial fibrillation. *Herz*. 2015 Apr;40(2):298-303.

397. Dons M, Biering-Sorensen T, Jensen JS, Fritz-Hansen T, Bech J, de Knecht MC, et al. Systolic and diastolic function by Tissue Doppler Imaging predicts mortality in patients with atrial fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2015 Jun 30;8(1):1241.

398. El Aouar LM, Meyerfreud D, Magalhaes P, Rodrigues SL, Baldo MP, Brasil Y, et al. Relationship between left atrial volume and diastolic dysfunction in 500 Brazilian patients. *Arq Bras Cardiol*. 2013 Jul;101(1):52-8.

399. Okura H, Takada Y, Kubo T, Iwata K, Mizoguchi S, Taguchi H, et al. Tissue Doppler-derived index of left ventricular filling pressure, E/E', predicts survival of patients with non-valvular atrial fibrillation. *Heart*. 2006 Sep;92(9):1248-52.

400. Park SJ, Lee SC, Jang SY, Chang SA, Choi JO, Park SW, et al. E/e' ratio is a strong prognostic predictor of mortality in patients with non-valvular atrial fibrillation with preserved left ventricular systolic function. *Circ J*. 2011;75(10):2350-6.

401. Fuchs T, Baron EL, Leitman M, Burgsdorf O, Torjman A, Vered Z. Does chronic atrial fibrillation induce cardiac remodeling? *Echocardiography*. 2013 Feb;30(2):140-6.
402. Bilge M, Eryonucu B, Guler N, Erkoc R. Right atrial appendage function in patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation. *Jpn Heart J*. 2000 Jul;41(4):451-62.
403. Mutlak D, Lessick J, Reisner SA, Aronson D, Dabbah S, Agmon Y. Echocardiography-based spectrum of severe tricuspid regurgitation: the frequency of apparently idiopathic tricuspid regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Apr;20(4):405-8.
404. Boltwood CM, Tei C, Wong M, Shah PM. Quantitative echocardiography of the mitral complex in dilated cardiomyopathy: the mechanism of functional mitral regurgitation. *Circulation*. 1983 Sep;68(3):498-508.
405. Otsuji Y, Kumanohoso T, Yoshifuku S, Matsukida K, Koriyama C, Kisanuki A, et al. Isolated annular dilation does not usually cause important functional mitral regurgitation: comparison between patients with lone atrial fibrillation and those with idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002 May 15;39(10):1651-6.
406. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, Oertel LB, Harrigan P, Hughes RA, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation*. 1990 Sep;82(3):792-7.
407. Boltwood CM, Tei C, Wong M, Shah PM. Quantitative echocardiography of the mitral complex in dilated cardiomyopathy: the mechanism of functional mitral regurgitation. *Circulation*. 1983 Sep;68(3):498-508.
408. He S, Fontaine AA, Schwammenthal E, Yoganathan AP, Levine RA. Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *Circulation*. 1997 Sep 16;96(6):1826-34.
409. Tanimoto M, Pai RG. Effect of isolated left atrial enlargement on mitral annular size and valve competence. *Am J Cardiol*. 1996 Apr 1;77(9):769-74.
410. Najib MQ, Vinales KL, Vittala SS, Challa S, Lee HR, Chaliki HP. Predictors for the development of severe tricuspid regurgitation with anatomically normal valve in patients with atrial fibrillation. *Echocardiography*. 2012 Feb;29(2):140-6.
411. Zhou X, Otsuji Y, Yoshifuku S, Yuasa T, Zhang H, Takasaki K, et al. Impact of

atrial fibrillation on tricuspid and mitral annular dilatation and valvular regurgitation. *Circ J.* 2002 Oct;66(10):913-6.

411. De Jong AM, Maass AH, Oberdorf-Maass SU, Van Veldhuisen DJ, Van Gilst WH, Van Gelder IC. Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2011 Mar 1;89(4):754-65.

412. Park YS, Park JH, Ahn KT, Jang WI, Park HS, Kim JH, et al. Usefulness of mitral annular systolic velocity in the detection of left ventricular systolic dysfunction: comparison with three dimensional echocardiographic data. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2010 Mar;18(1):1-5.

413. Oren M, Oren O, Feldman A, Bloch L, Turgeman Y. Permanent lone atrial fibrillation and atrioventricular valve regurgitation: may the former lead to the latter? *J Heart Valve Dis.* 2014 Nov;23(6):759-64.

414. 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. *Укр. кардіол. журн.* 2018;(1):60-72.

415. Chou SH, Kuo CT, Hsu LA, Ho WJ, Wang CL. Single-beat determination of right ventricular function in patients with atrial fibrillation. *Echocardiography.* 2010 Nov;27(10):1188-93.

416. Celebi O., Agactigen A., Sahin T. et al. Right ventricular functions in patients with permanent and paroxysmal atrial fibrillation // *Eur. J. Echocardiogr.*— 2005.— Vol. 6 (1).— P. 24.

417. Daskalov IR, Daskalova IK, Demirevska LD, Atzev BG. The relationship between mitral annular systolic velocity and ejection fraction in patients with preserved global systolic function of the left ventricle. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013 Oct 26;13:92.

418. Mogelvang R, Biering-Sorensen T, Jensen JS. Tissue Doppler echocardiography predicts acute myocardial infarction, heart failure, and cardiovascular death in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015 Dec;16(12):1331-7.

419. Shin HW, Kim H, Son J, Yoon HJ, Park HS, Cho YK, et al. Tissue Doppler imaging as a prognostic marker for cardiovascular events in heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jul;23(7):755-61.
420. Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen SA, Olsen NT, Marott JL, Schnohr P, et al. Cardiac dysfunction assessed by echocardiographic tissue Doppler imaging is an independent predictor of mortality in the general population. *Circulation*. 2009 May 26;119(20):2679-85.
421. Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, editors. *Hurst's the heart, arteries and veins*. 9th ed. New York; London: McGraw-Hill, Health Professions Division; 1998. xxv, 2602, 95 p.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

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 -адроблокаторів 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 IX 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).*

Додаток Б

Апробація результатів дисертації

Основні положення даної дисертаційної роботи були оприлюднені на наукових конференціях різного рівня:

1. «Інтервенційні та медикаментозні підходи до ведення хворих з порушеннями ритму серця» (Київ, 26-27 травня 2011 р., форма участі – усна доповідь);
2. II Науково-практична конференція «Інтервенційні та медикаментозні підходи до ведення хворих з порушеннями ритму серця» (Київ, 17-18 травня 2012 р., форма участі – постерна доповідь);
3. XIII Національний конгрес кардіологів (Київ, 26-28 вересня 2012 р., форма участі – публікація тез);
4. III Науково-практична конференція «Інтервенційні та медикаментозні підходи до ведення хворих з порушеннями ритму серця» (Київ, 16-17 травня 2013 р., форма участі – усна доповідь);
5. XIV Національний конгрес кардіологів (Київ, 18-20 вересня 2013 р., форма участі – публікація тез);
6. IV Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України з міжнародною участю (Київ, 19-20 травня 2014 р., форма участі – усна доповідь);
7. XV Національний конгрес кардіологів України (Київ, 23-25 вересня 2014 р., форма участі – усна доповідь);
8. V Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України (Київ, 19-20 травня 2015 р., форма участі – усна доповідь);
9. XVI Національний конгрес кардіологів України (Київ, 23-25 вересня 2015 р., форма участі – усна доповідь);
10. VI Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України (Київ, 19-20 травня 2016 р., форма участі – усна доповідь);
11. XVII Національний конгрес кардіологів України (Київ, 21-23 вересня 2016 р., форма участі – усна доповідь);

12. VII Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України (Київ, 18-19 травня 2017 р., форма участі – усна доповідь);
13. XVIII Національний конгрес кардіологів України (Київ, 20-22 вересня 2017 р., форма участі – дві постерні доповіді);
14. VIII конференція Української Асоціації фахівців із серцевої недостатності (Київ, 19 квітня 2018 р., форма участі – усна доповідь)
15. VIII Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України (Київ, 17-18 травня 2018 р., форма участі – усна доповідь);
16. IX Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України (Київ, 16-17 травня 2019 р., форма участі – усна доповідь);

Додаток В

Допоміжні таблиці до розділу 3

Таблиця В.1

Коефіцієнти однофакторних логістичних моделей регресії при СН із ФВ $\leq$ 45%

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ ВШ)
стать	$-0,34 \pm 0,66$	0,61	0,71 (0,20 – 2,5)
вік	$0,069 \pm 0,046$	0,13	1,08 (0,98 – 1,12)
ожиріння (ступінь)	$-0,28 \pm 0,29$	0,33	0,77 (0,43 – 1,25)
стенокардія напруги	$0,39 \pm 0,25$	0,12	1,5 (0,91 – 2,4)
постінфарктний кардіосклероз	$1,6 \pm 1,1$	0,15	5,0 (0,59 – 50)
гіпертонічна хвороба (стадія)	$0,39 \pm 0,26$	0,13	1,5 (0,91 – 2,4)
ФК по NYHA	$0,36 \pm 0,47$	0,44	1,5 (0,59 – 3,6)
цукровий діабет 2 тип	$0,03 \pm 0,38$	0,94	1,03 (0,48 – 2,2)
ХОЗЛ	$0,30 \pm 0,88$	0,73	1,4 (0,24 – 7,7)
шлуночкова екстрасистолія	$0,20 \pm 0,67$	0,76	1,2 (0,33 – 4,5)
бісопролол vs карведілол	$0,69 \pm 0,54$	0,20	2,0 (0,71 – 5,9)
висока доза	$0,48 \pm 0,57$	0,40	1,6 (0,53 – 4,8)
дигоксин	$-0,96 \pm 0,54$	0,08	0,38 (0,13 – 1,1)

Таблиця В.2

Коефіцієнти 6-и факторної логістичної моделі регресії при СН із ФВ≤45%

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі $b \pm m$	Рівень значущості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ ВШ)
вік	0,095±0,056	0,09	1,1 (0,98 – 1,2)
стенокардія напруги	0,39±0,30	0,19	0,66 (0,83 – 1,5)
постінфарктний кардіосклероз	1,7±1,1	0,14	5,9 (0,59 – 50)
бісопролол vs карведілол	1,4±0,7	0,049*	4,0 (1,01 – 16,7)
висока доза	0,87±0,57	0,23	2,4 (0,59 – 10,0)
дигоксин	–1,5±0,7	0,03*	0,23 (0,06 – 0,83)

Таблиця В.3

Коефіцієнти однофакторних логістичних моделей регресії при СН із ФВ ЛШ >45%

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ ВШ)
стать	–0,13±0,41	0,75	0,88 (0,38 – 2,0)
вік	0,025±0,033	0,45	1,02 (0,96 – 1,1)
стенокардія напруги	0,08±0,19	0,67	1,09 (0,77 – 1,6)
постіфарктний кардіосклероз	19,6±100	0,99	–
гіпертонічна	–0,15±0,26	0,56	0,85 (0,50 – 1,5)

хвороба (стадія)			
цукровий діабет 2 тип	$-0,07 \pm 0,33$	0,75	0,93 (0,59 – 1,5)
ожиріння (ступінь)	$0,31 \pm 0,22$	0,15	1,4 (0,91 – 2,1)
ФК по NYHA	$-0,07 \pm 0,43$	0,82	0,93 (0,56 – 1,5)
ХОЗЛ	$1,05 \pm 0,85$	0,22	3,6 (0,56 – 14,3)
бісопролол vs карведілол	$0,33 \pm 0,57$	0,57	1,4 (0,45 – 4,4)
висока доза	$-1,39 \pm 0,55$	0,01*	0,25 (0,08 – 0,71)
дигоксин	$-0,71 \pm 0,41$	0,09	0,5 (0,22 – 1,1)

Таблиця В.4

**Коефіцієнти 4-ох факторної логістичної моделі регресії при СН із ФВ ЛШ
>45%**

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

Додаток Д
Допоміжні таблиці до розділу 4

Таблиця Д.1

Коефіцієнти однофакторних логістичних моделей регресії
прогнозування ризику смерті від усіх причин

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі $b \pm m$	Рівень Значущої відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ ВШ)
Контроль	0,22±0,54	0,68	1,2 (0,4 – 3,6)
Стать	–0,59±0,54	0,27	0,55 (0,19 – 1,6)
Вік	–0,031±0,039	0,42	0,97 (0,89 – 1,05)
Ожиріння (ступінь)	0,009±0,298	0,98	1,01 (0,56 – 1,8)
Стенокардія (ФК)	–0,13±0,26	0,63	0,88 (0,52 – 1,5)
Постінфарктний кардіосклероз	1,08±0,86	0,21	3,0 (0,5 – 16,0)
Гіпертонічна хвороба (стадія)	0,33±0,34	0,34	1,4 (0,7 – 2,7)
Серцева недостатність (ФК по NYHA)	0,78±0,39	0,046*	2,17 (1,01 – 4,6)
Систолічна дисфункція ЛШ	0,91±0,54	0,09	2,79 (0,85 – 7,2)

Цукровий діабет 2 тип	0,22±0,31	0,48	1,25 (0,68 – 2,3)
ХОЗЛ	1,59±0,62	0,01*	4,9 (1,4 – 16,7)
Часта шлуночкова екстрасистолія	–1,22±1,06	0,25	0,29 (0,04 – 2,3)
Бісопролол vs карведілол	–0,55±0,58	0,34	0,58 (0,18 – 1,8)
Висока доза ББ	–0,33±0,58	0,57	0,72 (0,23 – 2,2)
Дигоксин	0,49±0,54	0,36	1,6 (0,57 – 4,7)

Таблиця Д.2

**Коефіцієнти 3-ох факторної логістичної моделі регресії прогнозування
ризиків смерті від усіх причин**

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі $b \pm m$	Рівень значущості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ ВШ)
Стать “чол.” vs “жін.”	–0,71±0,57	0,22	0,49 (0,16 – 1,5)
Зниження систолічної функції ЛШ	1,00±0,57	0,08	2,7 (0,9 – 8,4)
ХОЗЛ	1,56±0,64	0,01*	4,8 (1,4 – 16,7)

Додаток Е
Допоміжні таблиці до розділу 5

Таблиця Е.1

**Прогностичні характеристики тесту оцінки ЕНРА при різних порогових
значеннях показника середньодобової ЧСС**

Показник	Чутливість	95% ВІ	Специфічність	95% ВІ
>77	93,18	81,03 - 98,60	17,39	7,80 - 31,40
>80	93,18	81,30 - 98,60	21,74	10,90 - 36,40
>81	90,91	78,30 - 97,50	26,09	14,30 - 41,10
>82	90,91	78,30 - 97,50	28,26	16,00 - 43,50
>83	88,64	75,40 - 96,20	28,26	16,00 - 43,50
>84	84,09	69,90 - 93,40	39,13	25,10 - 54,60
>85	81,82	67,30 - 91,80	41,30	27,00 - 56,80
>86	79,55	64,70 - 90,20	41,30	27,00 - 56,80
>87	77,27	62,20 - 88,50	43,48	28,90 - 58,90
>88	75,00	59,70 - 86,80	47,83	32,90 - 63,10
>89	70,45	54,80 - 83,20	47,83	32,90 - 63,10
>90	68,18	52,40 - 81,40	60,87	45,40 - 74,90
>91	65,91	50,10 - 79,50	67,39	52,00 - 80,50
>92	63,64	47,80 - 77,60	69,57	54,20 - 82,30
>93	61,36	45,50 - 75,60	69,57	54,20 - 82,30
>94	59,09	43,20 - 73,70	73,91	58,90 - 85,70
>95	52,27	36,70 - 67,50	78,26	63,60 - 89,10
>96	47,73	32,50 - 63,30	82,61	68,60 - 92,20
>97	45,45	30,40 - 61,20	84,78	71,10 - 93,70
>98	43,18	28,30 - 59,00	84,78	71,10 - 93,70
>99	40,91	26,30 - 56,80	86,96	73,70 - 95,10
>100	38,64	24,40 - 54,50	89,13	76,40 - 96,40
>101	38,64	24,40 - 54,50	91,30	79,20 - 97,60

**Прогностичні характеристики тесту оцінки SAF при різних порогових
значеннях показника середньодобової ЧСС**

Показник	Чутливість	95% ВІ	Специфічність	95% ВІ
>77	90,74	79,70 - 96,90	16,67	6,40 - 32,80
>80	88,89	77,40 - 95,80	19,44	8,20 - 36,00
>81	85,19	72,90 - 93,40	22,22	10,10 - 39,20
>83	81,48	68,60 - 90,70	22,22	10,10 - 39,20
>84	74,07	60,30 - 85,00	30,56	16,30 - 48,10
>85	72,22	58,40 - 83,50	33,33	18,60 - 51,00
>86	70,37	56,40 - 82,00	33,33	18,60 - 51,00
>87	68,52	54,40 - 80,50	36,11	20,80 - 53,80
>88	66,67	52,50 - 78,90	41,67	25,50 - 59,20
>89	62,96	48,70 - 75,70	41,67	25,50 - 59,20
>90	59,26	45,00 - 72,40	55,56	38,10 - 72,10
>91	57,41	43,20 - 70,80	63,89	46,20 - 79,20
>92	55,56	41,40 - 69,10	66,67	49,00 - 81,40
>93	53,70	39,60 - 67,40	66,67	49,00 - 81,40
>94	51,85	37,80 - 65,70	72,22	54,80 - 85,80
>95	44,44	30,90 - 58,60	75,00	57,80 - 87,90
>96	40,74	27,60 - 55,00	80,56	64,00 - 91,80
>97	38,89	25,90 - 53,10	83,33	67,20 - 93,60
>98	37,04	24,30 - 51,30	83,33	67,20 - 93,60
>99	35,19	22,70 - 49,40	86,11	70,50 - 95,30
>100	33,33	21,10 - 47,50	88,89	73,90 - 96,90
>101	33,33	21,10 - 47,50	91,67	77,50 - 98,20
>104	24,07	13,50 - 37,60	91,67	77,50 - 98,20

Додаток Ж
Допоміжні таблиці до розділу 6

Таблиця Ж.1

**Прогностичні характеристики тесту оцінки і спок ПД/тах ПД при різних
 порогових значеннях показника ЧСС**

Показник	Чутливість	95% ВІ	Специфічність	95% ВІ
>79,7	100,00	85,2 - 100,0	21,87	9,3 - 40,0
>80,6	95,65	78,1 - 99,9	21,87	9,3 - 40,0
>84,2	95,65	78,1 - 99,9	40,63	23,7 - 59,4
>84,3	91,30	72,0 - 98,9	40,63	23,7 - 59,4
>84,4	91,30	72,0 - 98,9	43,75	26,4 - 62,3
>86,3	86,96	66,4 - 97,2	43,75	26,4 - 62,3
>88,0	86,96	66,4 - 97,2	50,00	31,9 - 68,1
>88,1	82,61	61,2 - 95,0	50,00	31,9 - 68,1
>88,8	82,61	61,2 - 95,0	53,13	34,7 - 70,9
>89,2	78,26	56,3 - 92,5	53,13	34,7 - 70,9
>90,5	78,26	56,3 - 92,5	65,62	46,8 - 81,4
>90,8	73,91	51,6 - 89,8	65,62	46,8 - 81,4
>91,8	73,91	51,6 - 89,8	68,75	50,0 - 83,9
>93,7	65,22	42,7 - 83,6	68,75	50,0 - 83,9
>93,8	65,22	42,7 - 83,6	71,87	53,3 - 86,3
>94,3	60,87	38,5 - 80,3	71,87	53,3 - 86,3
>94,9	60,87	38,5 - 80,3	78,12	60,0 - 90,7
>95,8	47,83	26,8 - 69,4	78,12	60,0 - 90,7
>95,9	47,83	26,8 - 69,4	81,25	63,6 - 92,8
>96,2	43,48	23,2 - 65,5	81,25	63,6 - 92,8
>96,8	43,48	23,2 - 65,5	87,50	71,0 - 96,5
>98,8	39,13	19,7 - 61,5	87,50	71,0 - 96,5
>100,7	39,13	19,7 - 61,5	90,62	75,0 - 98,0

Додаток К
Допоміжні таблиці до розділу 7

Таблиця К.1

**Прогностичні характеристики тесту оцінки показника Sm при різних
порогових значеннях ЧСС**

Показник	Чутливість	95% ВІ	Специфічність	95% ВІ
≤76	10,81	3,0 - 25,4	90,91	70,8 - 98,9
≤83	21,62	9,8 - 38,2	90,91	70,8 - 98,9
≤84	35,14	20,2 - 52,5	86,36	65,1 - 97,1
≤86	37,84	22,5 - 55,2	86,36	65,1 - 97,1
≤87	37,84	22,5 - 55,2	81,82	59,7 - 94,8
≤89	51,35	34,4 - 68,1	81,82	59,7 - 94,8
≤90	54,05	36,9 - 70,5	72,73	49,8 - 89,3
≤91	56,76	39,5 - 72,9	68,18	45,1 - 86,1
≤92	56,76	39,5 - 72,9	59,09	36,4 - 79,3
≤93	59,46	42,1 - 75,2	59,09	36,4 - 79,3
≤94	62,16	44,8 - 77,5	50,00	28,2 - 71,8
≤95	70,27	53,0 - 84,1	45,45	24,4 - 67,8
≤99	86,49	71,2 - 95,5	45,45	24,4 - 67,8
≤101	86,49	71,2 - 95,5	40,91	20,7 - 63,6

Таблиця К.2

**Прогностичні характеристики тесту оцінки ступеня Р МК при різних
порогових значеннях показника ЧСС**

Показник	Чутливість	95% ВІ	Специфічність	95% ВІ
≤76	10,81	3,0 - 25,4	90,91	70,8 - 98,9
≤83	21,62	9,8 - 38,2	90,91	70,8 - 98,9
≤84	35,14	20,2 - 52,5	86,36	65,1 - 97,1
≤86	37,84	22,5 - 55,2	86,36	65,1 - 97,1

≤ 87	37,84	22,5 - 55,2	81,82	59,7 - 94,8
≤ 89	51,35	34,4 - 68,1	81,82	59,7 - 94,8
≤ 90	54,05	36,9 - 70,5	72,73	49,8 - 89,3
≤ 91	56,76	39,5 - 72,9	68,18	45,1 - 86,1
≤ 92	56,76	39,5 - 72,9	59,09	36,4 - 79,3
≤ 93	59,46	42,1 - 75,2	59,09	36,4 - 79,3
≤ 94	62,16	44,8 - 77,5	50,00	28,2 - 71,8
≤ 95	70,27	53,0 - 84,1	45,45	24,4 - 67,8
≤ 99	86,49	71,2 - 95,5	45,45	24,4 - 67,8
≤ 101	86,49	71,2 - 95,5	40,91	20,7 - 63,6

Додаток Л

Акти впровадження



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Миколаївської
обласної клінічної лікарні
П. Римар
2019 р.

**Акт про впровадження
інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Вплив частоти серцевих скорочень на толерантність до фізичних навантажень у пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанного походження».
2. **Розробник (установа, заклад, структурний підрозділ) та автори інновації:** ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»; відділ аритмій серця; Сичов О.С., Романюк П.Б., Срібна О.В., Гур'янов В.Г.
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Сичов О.С., Романюк П.Б., Срібна О.В., Гур'янов В.Г. 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. С. 122-136.
4. **Місце (установа, заклад, структурний підрозділ) впровадження:** Миколаївська обласна клінічна лікарня, кардіологічний центр.
5. **Термін упровадження:** з VI.2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 68.
Ефективність впровадження (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження): Предиктором зниження толерантності до фізичних навантажень у пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології при піврічному спостереженні є середньодобова ЧСС > 91 уд/хв за даними 24-х год ХМ ЕКГ. «Жорсткий» контроль ЧСС має перевагу перед «м'яким» щодо покращення функціонального стану даної категорії пацієнтів. Введений новий показник – індекс подвійного добутку, тобто співвідношення подвійного добутку в спокої до нього ж на висоті субмаксимальних фізичних навантажень. Він є більш чутливим ніж резерв подвійного добутку і єдиним показником, що має прямий кореляційний зв'язок із ЧСС.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кардіологічним центром
Миколаївської обласної
клінічної лікарні

« 28 » січня

2019 р.

к.мед.н. Шабільянов О.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор із науково-педагогічної роботи

Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я.

Горбачевського
д.мед.н., проф.

А.Г. Шульгай

2019 р.



Акт про впровадження інновації в навчальний процес

1. **Назва пропозиції:** «Вплив частоти серцевих скорочень на якість життя та тяжкість симптомів аритмії у пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанного генезу».
2. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Сичов О.С., Романюк П.Б., Гур'янов В.Г. 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. С. 39-52.
3. **Автори інновації:** Сичов О.С., Романюк П.Б., Гур'янов В.Г.
4. **Установи-розробники:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.
5. **Назва начального закладу, в якому впроваджено:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського.
Назва структурного підрозділу: кафедра внутрішньої медицини №1.
6. **Види навчальних занять, в ході яких викладено відповідну інформацію:** заняття з внутрішньої медицини зі студентами 4-6 курсів (згідно з навчальною програмою).
7. **Контингент студентів (слухачів):** студенти 4-6 курсів.
8. **Пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри внутрішньої медицини №1,
Тернопільський національний
медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського,
д.мед.н., проф.

«Н» лютого 2019 р.

Н.І. Ярема

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. акад. М.М. Амосова» НАМН України

К.М.Н.

« » С.О. Сіромаха 2019 р.

М.П.

Акт про впровадження інновації в клінічну практику

- 1. Наукова пропозиція для впровадження:** «Вплив частоти скорочень серця на структурно-функціональний стан міокарда та внутрішньосерцеву гемодинаміку в пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології».
- 2. Розробник (установа, заклад, структурний підрозділ) та автори інновації:** ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»; відділ аритмій серця; Сичов О.С., Романюк П.Б., Бородай А.О., Гур'янов В.Г.
- 3. Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Сичов О.С., Романюк П.Б., Бородай А.О., Гур'янов В.Г. 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. С. 60-72.
- 4. Місце (установа, заклад, структурний підрозділ) впровадження:** ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. акад. М.М. Амосова» НАМН України; відділення хірургічного лікування складних порушень ритму серця із рентген-операційною.
- 5. Термін упровадження:** з V.2018 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 76.
Ефективність впровадження (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження): У пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології «жорсткий» контроль ЧСС має перевагу перед «м'яким» щодо поліпшення структурно-функціонального стану міокарда, розмірів та скоротливості правих відділів серця. Зафіксована під час добового моніторингу ЕКГ за Холтером середньодобова ЧСС > 91 уд/хв є предиктором погіршення систолічної функції серця за даними тканниної доплерографії та прогресування розладів внутрішньосерцевої гемодинаміки.
- 7. Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення хірургічного лікування складних порушень ритму серця із рентген-операційною
ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. акад. М.М. Амосова»

«18» березня 2019 р.

В.П. Залевський

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар ДУ «ННЦ
«Інститут кардіології ім. акад.
М.Д. Стражеска» НАМН України
д.мед.н., проф.

В.М. Корнацький
_____ 2019 р.

М.П.



Акт про впровадження інновації в клінічну практику

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори зростання ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології».
 2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»; відділ аритмій серця; Романюк П.Б.
 3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Романюк П.Б. Предиктори зростання ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2. С. 59-65.
 4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»; поліклінічний відділ.
 5. **Термін упровадження:** з VII.2018 р.
 6. **Загальна кількість спостережень:** 19.
- Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження): Зростання ризику смерті від усіх причин у хворих із постійною формою фібриляції передсердь неклапанного генезу спостерігається при прогресуванні функціонального класу серцевої недостатності за шкалою NYHA та наявності хронічного обструктивного захворювання легень в анамнезі.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря із поліклінічної роботи
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска»,
к.м.н.

«25» березня _____ 2019 р.


О.В. Циж

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар ДУ «ННЦ
«Інститут кардіології ім. акад.
М.Д. Стражеска» НАМН України
д.мед.н., проф.

В.М. Корнацький
_____ 2019 р.

М.П. _____



**Акт про впровадження
інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Можливості досягнення жорсткого контролю частоти серцевих скорочень у хворих із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології та супутньою серцевою недостатністю».
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»; відділ аритмій серця; Сичов О.С., Романюк П.Б., Гур'янов В.Г.
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Сичов О.С., Романюк П.Б., Гур'янов В.Г. 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. С. 128-142.
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»; відділ аритмій серця.
5. **Термін упровадження:** з XII.2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 28.
Ефективність впровадження (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження): Можливість досягнення «жорсткого» контролю частоти серцевих скорочень у пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології та супутньою серцевою недостатністю із фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 45\%$ зростає за умови застосування бісопрололу в порівнянні із карведилолом, а при фракції викиду лівого шлуночка $> 45\%$ – із використання високих доз β -адреноблокаторів.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення аритмій серця
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска»,
к.м.н.

« 18 » листопада _____ 2019 р.

Заяц

М.А. Заяц