

УДК 616.12-008.313-02

# Предиктори виникнення серцево-судинних подій у пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження

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

*ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *фібриляція передсердь, вушко лівого передсердя, інсульт, антикоагулянтна терапія, прихильність*

Черезстравохідна ехокардіографія (ЧСЕКГ) – важливий метод для запобігання виникненню тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з фібриляцією (ФП) та тріпотінням (ТП) передсердь після кардіоверсії. Хоча прогностична значущість тромбу у вушку лівого передсердя (ВЛП) та середньої швидкості вигнання із вушка лівого передсердя (СШВВЛП) широко висвітлена в літературі, клінічну важливість феномена спонтанного контрастування (ФСК) вивчено недостатньо [6]. Важливим аспектом терапії ФП є запобігання емболічним подіям. Ефективність антикоагулянтних засобів широко доведено, проте недостатньо вивчено питання, наскільки в клінічній практиці антикоагулянтна терапія (АКТ) знижує ризик емболічних подій, а також наскільки прихильність до медикаментозної терапії сприяє зниженню ризику. Відкритим залишається і питання, що краще для пацієнта в довгостроковій перспективі – контроль частоти скорочень серця (ЧСС) чи контроль ритму серця [6].

Мета роботи – визначити предиктори серцево-судинних подій у пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження, а також оцінити вплив медикаментозної терапії і прихильності до неї на зниження частоти виникнення серцево-судинних ускладнень.

## Матеріал та методи

У проспективному обсерваційному дослідженні із середньою тривалістю спостереження

( $38,7 \pm 24,0$ ) міс взяв участь 271 пацієнт з ФП та ТП неклапанного походження. Середній вік хворих становив ( $60,5 \pm 9,9$ ) року, жінок було 76 (28,0 %). Уперше діагностовано аритмію у 87 (32,1 %) пацієнтів. Персистентну форму виявлено у 199 (73,4 %) осіб, тривало персистентну – у 15 (5,5 %), постійну – у 24 (8,9 %), а пароксизмальну – у 33 (12,2 %). Тривалість аритмії становила у середньому 4,0 року, тривалість епізоду в пацієнтів з персистентною формою – 3,2 міс, тривалість постійної форми – 4,9 року. Лише 20 (7,4 %) хворих не мали симптомів аритмії і лише 60 (22,1 %) мали І функціональний клас (ФК) за NYHA. Артеріальну гіпертензію виявлено у 224 (82,7 %) пацієнтів, цукровий діабет (ЦД) – у 36 (13,3 %), інфаркт міокарда в анамнезі – у 26 (9,6 %), інсульт в анамнезі – у 27 (10,0 %). Ішемічну хворобу серця зафіксовано у 67 (24,7 %) хворих, міокардіофіброз – у 27 (10,0 %), метаболічну кардіоміопатію – у 16 (5,9 %), гіпертрофічну кардіоміопатію – у 12 (4,4 %), ідіопатичну ФП – у 8 (3,0 %) пацієнтів.

Первинною кінцевою точкою був інсульт / транзиторна ішемічна атака (ТІА), а комбінованою кінцевою точкою (ККТ) – інсульт/ТІА, периферійні тромбоемболії або смерть з будь-якої причини.

Усім хворим проводили трансторакальну ехокардіографію на ультразвукових апаратах Toshiba applio XG та Phillips HD11XE. ЧСЕКГ виконано 249 пацієнтам з використанням мультипланових черезстравохідних датчиків з частотою 5 МГц або 2–7 МГц за загальноприйнятою мето-

Бородай Артем Олександрович, к. мед. н., наук. співр.  
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5  
Тел./факс +380 (44) 275-42-09. E-mail: aborodai@yahoo.com

диною з одночасним моніторингом електрокардіограми. Під час ЧСЕКГ проводили двомірне сканування ВЛП з реєстрацією у двох взаємно перпендикулярних площинах: поперечній і повздовжній. Оцінювали СШВВЛП, ступінь ФСК і тромби у ВЛП.

Показники трансторакальної ехокардіографії отримано з апікальної та парастернальної позицій за допомогою режиму 2D згідно з рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії [9]: об'єм лівого передсердя (ЛП) і правого передсердя (ПП), діаметр ЛП, індекс кінцеводіастолічного (ІКДО) та кінцевосистолічного (ІКСО) об'єму лівого шлуночка (ЛШ) бі-план, фракцію викиду (ФВ) ЛШ, індекс маси міокарда (ІММ) ЛШ за методом площа – довжина, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та задньої стінки (ТЗС) ЛШ у діастолу. Індeksi об'ємів розраховано шляхом ділення зазначених об'ємів порожнин на площу поверхні тіла. Для оцінки наповнення ЛШ використовували імпульсну доплерографію в апікальній 4-камерній позиції (визначали ранню швидкість наповнення ЛШ – хвилю Е) та тканинну доплерографію для оцінки швидкості ранньої діастолічної хвилі (Е<sub>m</sub>) на латеральному й медіальному сегментах кільця мітрального клапана. За допомогою тканинної доплерографії також оцінювали систолічну хвилю на тих самих сегментах мітрального клапана з метою додаткового дослідження систолічної функції ЛШ [13].

Кліренс креатиніну розраховували за формулою Кокрофта – Голта.

Детальну характеристику пацієнтів представлено в табл. 1, 2.

Усі пацієнти були опитані під час повторного візиту або під час телефонного інтерв'ю і відповідали на такі запитання стосовно прихильності до терапії:

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

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

Пацієнтам, які приймали варфарин, ставили такі запитання:

1. Коли ви востаннє робили аналіз крові з визначенням міжнародного нормалізованого відношення (МНВ)?

Таблиця 1

Базові демографічні та клінічні характеристики досліджуваних хворих (n=271)

Показник	Величина показника
Вік, роки	60,5±9,9
Вік < 65 років	178 (65,7 %)
Вік < 75 років	76 (28,0 %)
Вік ≥ 75 років	17 (6,3 %)
Кількість балів за CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	2,2±1,45
Кількість балів за CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 3	102 (37,6 %)
Артеріальна гіпертензія	218 (82,3 %)
Чоловіки	195 (72,0 %)
Жінки	76 (28,0 %)
Цукровий діабет	35 (13,2 %)
Інфаркт міокарда в анамнезі	24 (9,1 %)
Інсульт в анамнезі	26 (9,8 %)
Фібриляція передсердь	219 (80,8 %)
Фібриляція – тріпотіння передсердь	14 (5,2 %)
Тріпотіння передсердь	38 (14,0 %)
Уперше діагностована аритмія	87 (32,1 %)
Форма аритмії	
Пароксизмальна	33 (12,2 %)
Персистентна	199 (73,4 %)
Тривала персистентна	15 (5,5 %)
Постійна	24 (8,9 %)
Клас за EHRAm	
I (немає симптомів)	20 (7,4 %)
IIa (незначні симптоми)	81 (29,9 %)
IIb (симптоми турбують)	56 (20,7 %)
III (симптоми порушують повсякденну активність)	91 (33,6 %)
IV (повсякденна активність неможлива)	23 (8,5 %)
ФК за NYHA	1,9±0,6
I	60 (22,1 %)
II	158 (58,3 %)
III	51 (18,9 %)
IV	2 (0,7 %)
Тривалість аритмії, років	4,0±4,9
Тривалість епізоду аритмії, міс	3,2±4,4
Тривалість постійної форми аритмії, років	4,9±4,6
Площа поверхні тіла, кг/м <sup>2</sup>	30,6±5,5
Кліренс креатиніну, мл/хв	88,9±29,6

**Примітка.** Категорійні змінні наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді M±SD.

2. Назвіть результати двох останніх досліджень МНВ.

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

Таблиця 2

Базові ехокардіографічні показники та дані щодо лікування обстежених хворих (n=271)

Показник	Величина показника
ФСК	
0	30 (12,1 %)
1+	84 (33,9 %)
2+	59 (23,8 %)
3+	45 (18,1 %)
4+	30 (12,1 %)
Тромб у ВЛП	24 (10 %)
СШВВЛП, см/с	34,9±15,9
СШВВЛП < 25 см/с	69 (27,7 %)
Атероми в аорті ≥ 5 мм	66 (26,5 %)
ІКДО, мл/м <sup>2</sup>	56,9±19,2
ФВ ЛШ, %	52,7±11,2
ФВ ЛШ < 40 %	43 (15,9 %)
Індекс ЛП, мл/м <sup>2</sup>	40,7±11,0
Індекс ЛП ≥ 48 мл/м <sup>2</sup>	54 (19,9 %)
Індекс ПП, мл/м <sup>2</sup>	35,2±12
ІММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	107,2±26,9
ТМШП, см	1,4±0,3
ТМШП ≥ 1,7 см	25 (13,4 %)
ТЗС ЛШ, см	1,2±0,15
Sm, см/с	7,1±1,8
Sm < 6,5 см/с	63 (37,06 %)
St < 9,5 см/с	32 (17,8 %)
Тромб у ЛШ	11 (4,1 %)
Порушення сегментарної скоротливості ЛШ	73 (26,9 %)
ІАПФ/БРА	145 (54,5 %)
Діуретики	77 (29,1 %)
Статини	59 (21,85 %)
Тільки контроль ритму	49 (18,2 %)
Тільки контроль ЧСС	99 (36,8 %)
Контроль ритму та ЧСС	30 (11,2 %)
Без антиаритмічної терапії	91 (33,8 %)
Антикоагулянти	106 (39,1 %)
НОАК	27 (10 %)
Варфарин	79 (29,1 %)
Антиагреганти	95 (35,1 %)
Без антикоагулянтів та антиагрегантів	70 (25,8 %)

**Примітка.** Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді  $M \pm SD$ . Sm – середня систолічна швидкість на латеральному і медіальному сегментах кільця мітрального клапана; St – систолічна хвиля на латеральному сегменті кільця тристулкового клапана; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину; НОАК – нові оральні антикоагулянти.

Пацієнтів детально розпитували щодо застосування АКТ, антиаритмічних препаратів

(ААП) та немедикаментозних методів контролю ритму серця, терапії для контролю ЧСС та будь-якої іншої терапії. До уваги брали лише ті засоби, які пацієнти застосовували тривало.

Дані представлено у вигляді середнього значення (M) та стандартного відхилення (SD). Різницю між різними групами хворих аналізували за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона для дискретних змінних. Для цензурованих спостережень періодів життя застосовували функцію життя, функцію виживання досліджували за допомогою методу множинних оцінок Каплана – Мейера. Для порівняння вибірок використовували F-критерій Кокса. Для побудови мультіваріантної моделі застосовували модель пропорційних інтенсивностей Кокса [4]. Для оцінки дисперсії відношення ризику розраховано відносний ризик (BP) та 95 % довірчий інтервал (наведено в тексті поряд з BP у дужках) [14]. Для всіх видів аналізу значення ймовірності  $\leq 0,05$  приймали за статистично значуще. Статистичний аналіз проводили за допомогою програм Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США) та IBM SPSS Statistics 20.

## Результати та їх обговорення

ККТ протягом спостереження виникла у 46 (16,96 %) пацієнтів, ішемічний інсульт – у 27 (9,96 %), геморагічний інсульт (нефатальний) – у 1 (0,37 %). Серцево-судинна смерть виникла у 16 (5,93 %) хворих: раптова смерть – у 9 (3,34 %) осіб, смерть від ішемічного інсульту – у 6 (2,22 %), від хронічної серцевої недостатності – у 1 (0,37 %), від тромбоемболії легеневої артерії або іншої емболії – у 4 (1,48 %); смерть від загальних причин констатовано у 5 (1,85 %) хворих.

Результати ЧСЕКГ виявилися важливими предикторами виникнення інсульту в пацієнтів із ФП.

Серед хворих із СШВВЛП < 25 см/с протягом спостереження ішемічний інсульт виник у 11 (15,94 %) осіб, у групі порівняння (із СШВЛП  $\geq 25$  см/с) він виник у 12 (6,7 %) пацієнтів (критерій Кокса 2,5; BP 2,36 (1,26–4,4); P=0,016). Цей показник також підвищував ризик ККТ – у 16 (23,2 %) проти 25 (14,4 %) осіб (критерій Кокса 1,8; BP 1,65 (1,0–2,8); P=0,04).

У хворих з ФСК 3–4+ інсульт виник у 16 (21,3 %) проти 7 (4,09 %) осіб з ФСК 2+ (критерій Кокса 5,9; BP 5,2 (3,04–8,9); P<0,0001) (рис. 1).

ККТ також виникала статистично значуще частіше в пацієнтів з ФСК 3–4+ – у 24 (32 %) проти 17 (9,94 %) осіб (критерій Кокса 3,8; ВР 3,2 (2,1–5,1);  $P < 0,0001$ ).

Серед хворих з комплексними атероматами в аорті  $\geq 5$  мм інсульт виник у 9 (13,4 %) проти 14 (7,8 %) осіб з атероматами  $< 5$  мм (критерій Кокса 2,2; ВР 1,9 (1,03–2,75);  $P = 0,027$ ). Водночас атеромати в аорті  $\geq 5$  мм з більшим ступенем статистичної значущості були пов'язані з ККТ – виникнення ККТ відповідно у 20 (30,3 %) і 22 (12,15 %) осіб (критерій Кокса 2,8; ВР 2,5 (1,5–4,3);  $P = 0,0006$ ).

Тромб у ВЛП не асоціювався із інсультом, адже в групі з тромбом він виник у 3 (12 %) осіб, а в пацієнтів без тромбу – у 20 (9,1 %) осіб (критерій Кокса 1,32;  $P = 0,39$ ). І навпаки, великі мобільні тромби в порожнині ЛШ асоціювалися з підвищеним ризиком інсульту, який виник у 4 (36,4 %) хворих у цій групі на відміну від 23 (8,95 %) пацієнтів без тромбу (критерій Кокса 5,0; ВР 4,07 (1,4–11,7);  $P = 0,01$ ). Звичайно, що ті ж самі тромби були статистично значуще пов'язані з ККТ, яка виникла відповідно у 6 (54,6 %) і 40 (15,5 %) осіб (критерій Кокса 4,0; ВР 3,5 (1,3–9,7);  $P < 0,0001$ ).

Серед показників трансторакальної ехокардіографії, що асоціювалися з виникненням як інсульту, так і ККТ, були такі. По-перше, гіпертрофія ЛШ, адже в пацієнтів з ТМШП у діастолу  $\geq 1,7$  см інсульти виникали у 6 (24 %) проти

10 (6,17 %) осіб з ТМШП  $< 1,7$  см (критерій Кокса 3,2; ВР 3,9 (1,7–9,1);  $P = 0,001$ ), а ККТ – відповідно у 7 (28 %) проти 19 (11,7 %) хворих (критерій Кокса 2,7; ВР 2,4 (1,1–5,3);  $P = 0,006$ ). По-друге, це розширення ЛП. Серед пацієнтів з індексом об'єму ЛП  $\geq 48$  мл/м<sup>2</sup> ішемічний інсульт виник у 9 (16,7 %) проти 18 (8,4 %) пацієнтів з меншим індексом об'єму ЛП (критерій Кокса 2,5; ВР 2,0 (1,0–4,0);  $P = 0,012$ ), а ККТ – відповідно у 14 (25,9 %) проти 32 (14,9 %) осіб (критерій Кокса 2,26; ВР 1,74 (1,0–3,1);  $P = 0,023$ ). Показник систолічної хвилі на латеральному сегменті кільця тристулкового клапана ( $St$ )  $< 9,5$  см/с асоціювався з підвищенням ризику інсульту – у 5 (15,6 %) проти 9 (6,1 %) осіб з  $St \geq 9,5$  см/с (критерій Кокса 2,2; ВР 2,6 (1,0–6,35);  $P = 0,03$ ), а також зі зростанням частоти ККТ – відповідно у 7 (21,9 %) проти 16 (10,8 %) осіб (критерій Кокса 2,0; ВР 2,3 (1,4–3,2);  $P = 0,04$ ). ФВ ЛШ  $< 40$  % не асоціювалася ні з виникненням ішемічного інсульту – у 5 (11,9 %) проти 22 (9,7 %) осіб з ФВ ЛШ  $\geq 40$  % ( $P = 0,12$ ), ні з ККТ – відповідно у 9 (21,4 %) проти 37 (16,3 %) осіб ( $P = 0,2$ ). Водночас інший показник оцінки систолічної функції ЛШ, а саме середня систолічна швидкість на латеральному і медіальному сегментах кільця мітрального клапана ( $Sm$ ), яку оцінювали за допомогою тканинної доплерографії,  $< 6,5$  см/с статистично значуще асоціювався з ККТ – у 12 (19,05 %) проти 7 (6,54 %) осіб із  $Sm \geq 6,5$  см/с (критерій Кокса 3,1; ВР 2,9 (1,6–5,4);  $P = 0,007$ ).

Із клінічних показників найбільш важливими були такі. Кількість балів за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 3$  асоціювалася як з ішемічним інсультом – у 15 (14,7 %) проти 12 (7,2 %) осіб з кількістю балів  $< 3$  (критерій Кокса 2,2; ВР 2,0 (1,2–3,5);  $P = 0,02$ ), так і з ККТ – відповідно у 27 (26,5 %) проти 19 (11,4 %) осіб (критерій Кокса 2,5; ВР 2,3 (1,5–3,6);  $P < 0,0001$ ). На відміну від ФВ ЛШ, III–IV ФК за NYHA, статистично значуще асоціювався як з ішемічним інсультом – у 9 (17 %) проти 18 (8,3 %) осіб з I–II ФК (критерій Кокса 2,23; ВР 2,0 (1,02–4,05);  $P = 0,026$ ), так і з ККТ – відповідно у 16 (30,2 %) проти 30 (13,9 %) осіб (критерій Кокса 2,4; ВР 2,2 (1,24–3,8);  $P = 0,005$ ). III–IV клас симптомів за EHRAm асоціювався з високим ризиком ішемічного інсульту – у 19 (16,7 %) проти 8 (5,2 %) осіб з I–II класом (критерій Кокса 3,7; ВР 3,2 (2–5,3);  $P = 0,0002$ ), проте не асоціювався з ризиком ККТ – відповідно у 22 (19,3 %) проти 24 (15,5 %) осіб ( $P = 0,2$ ). У пацієнтів з пароксизмальною формою аритмії

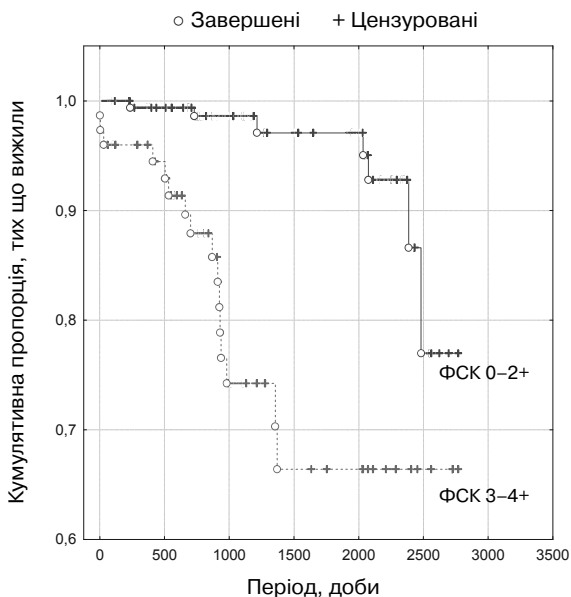


Рис. 1. Виникнення інсульту в пацієнтів з помірним – вираженим ФСК протягом періоду спостереження.

Таблиця 3

Мультиваріантні моделі предикторів виникнення інсульту в пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь

Показник	Модель 1		Модель 2	
	$\beta$	P	$\beta$	P
Кількість балів за CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	–	–	0,45	0,036
Чоловіча стать	-0,36	0,7	–	–
Цукровий діабет	0,45	0,6	–	–
Інсульт в анамнезі	0,73	0,4	–	–
Інфаркт міокарда в анамнезі	0,19	0,9	–	–
Постійна форма ФП	0,92	0,049	–	–
III–IV клас за EHRAm	0,77	0,027	–	–
Вік	-0,02	0,79	–	–
Тромб у ЛШ	0,83	0,48	–	–
Атероми в аорті $\geq 5$ мм	-0,22	0,83	–	–
ФСК 3–4+	3,20	0,009	2,7	0,01
ТМШП $\geq 1,7$ см	-2,46	0,003	1,7	0,002
ФВ ЛШ $< 40$ %	-0,65	0,46	–	–

інсульти виникли у 2 (6,06 %), з персистентною – у 16 (8,04 %), а в пацієнтів з тривалою персистентною та постійною формами інсульт протягом спостереження виник у 9 (23,08 %) хворих (критерій Кокса 3,4; ВР 2,9 (1,4–5,9);  $P=0,0008$ ) (рис. 2). ККТ також виникала статистично значуще частіше у хворих з тривалою персистентною та постійною формами ФП і ТП – у 16 (41,0 %) проти 30 (13,0 %) осіб (критерій Кокса 4,8; ВР 3,14 (1,7–5,7);  $P<0,0001$ ).

До того ж, чоловіча стать асоціювалася з виникненням ККТ на рівні тенденції – у 37

(19,17 %) чоловіків проти 9 (11,84 %) жінок (критерій Кокса 1,67; ВР 1,6 (1,1–2,35);  $P=0,06$ ).

За результатами цього дослідження, з виникненням інсульту не асоціювалися такі показники: наявність інсульту в анамнезі – у 4 (14,8 %) проти 23 (9,5 %) осіб ( $P=0,13$ ); інфаркт міокарда в анамнезі – у 2 (7,7 %) проти 25 (10,3 %) осіб ( $P=0,55$ ); наявність ЦД – у 4 (11,1 %) проти 23 (9,9 %) ( $P=0,5$ ); жіноча стать – у 8 (10,5 %) проти 19 (9,84 %) осіб ( $P=0,65$ ); уперше діагностована ФП – у 9 (10,6 %) проти 18 (9,8 %) осіб ( $P=0,4$ ). Наявність інфаркту міокарда в анамнезі асоціювалася з ККТ – у 9 (34,6 %) проти 37 (15,2 %) осіб (критерій Кокса 2,5; ВР 2,3 (1,1–4,8);  $P=0,015$ ). Водночас з ККТ не асоціювалися наявність інсульту в анамнезі – у 7 (25,9 %) проти 39 (16,2 %) осіб ( $P=0,13$ ); ЦД – у 8 (22,2 %) проти 38 (16,3 %) осіб ( $P=0,2$ ), а також ККТ однаково часто траплялася в пацієнтів з уперше діагностованою ФП – у 14 (16,5 %) проти 32 (17,4 %) осіб ( $P=0,43$ ).

Для оцінки незалежних предикторів побудовано мультиваріантні моделі, в яких ФСК 3–4+, кількість балів за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc та постійна форма аритмії виявилися незалежними предикторами як інсульту, так і ККТ (табл. 3, 4).

У роботі оцінили вплив тривалого прийому медикаментозних засобів на зниження кінцевих точок у досліджуваних пацієнтів.

Протягом спостереження симптомний ішемічний інсульт виник у 9 (13,0 %) хворих, які не приймали анти тромботичні препарати, у 12 (12,8 %) пацієнтів, що приймали ацетилсаліцилову кислоту (АСК), у 5 (6,3 %) пацієнтів, які при-

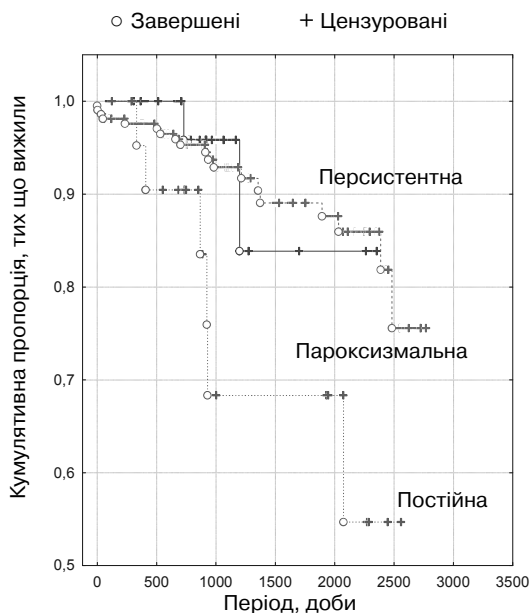


Рис. 2. Виникнення інсульту в пацієнтів з постійною формою ФП порівняно з пацієнтами з пароксизмальною і персистентною формами ФП.

Таблиця 4

Мультиваріантні моделі предикторів виникнення комбінованої кінцевої точки в пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь

Показник	Модель 1		Модель 2	
	$\beta$	P	$\beta$	P
Кількість балів за CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	–	–	0,4	0,034
Чоловіча стать	–1,8	0,04	–	–
Інсульт в анамнезі	–1,7	0,15	–	–
Інфаркт міокарда в анамнезі	1,1	0,08	–	–
Постійна форма ФП	–0,2	0,002	–	–
III–IV клас за EHRAm	0,6	0,48	–	–
ФК за NYHA	–0,1	0,3	–	–
Вік	–1,8	0,04	–	–
Тромб у ЛШ	–	–	–	–
Атероми в аорті $\geq 5$ мм	1,9	0,03	–	–
ФСК 3–4+	1,9	0,007	1,5	0,02
Sm < 6,5 см/с	1,5	0,05	0,45	0,4
ТМШП $\geq 1,7$ см	–0,5	0,45	1,0	0,07
ФВ ЛШ < 40 %	–0,3	0,68	–	–

їмали варфарин, і у 1 (3,7 %) пацієнта серед тих, хто приймав НОАК. Проте слід зазначити, що в цього пацієнта інсульт виник при застосуванні НОАК у меншій дозі, ніж рекомендовано в клінічних дослідженнях, при нормальній функції нирок і високому ризику інсульту як за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, так і за даними ЧСЕКГ. Однак цей пацієнт мав дуже високий ризик геморагічних ускладнень, а питання дозування АКТ у хворих цієї групи є актуальним у всьому світі. Слід також уточнити, що частина хворих, які приймали варфарин і в яких виник інсульт протягом спостереження, не контролювали МНВ роками, приймаючи варфарин у дозі 2,5–3 мг, інші ж за рекомендаціями лікарів зменшували дозу при досягненні цільового значення МНВ. Унаслідок цього, серед 79 пацієнтів, які тривало приймали варфарин, лише у 27 (34,2 %) МНВ трималося в межах терапевтичного діапазону 2–3, і в жодного хворого цієї групи не виник інсульт.

Таким чином, застосування варфарину в пацієнтів з кількістю балів за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  мало значні переваги порівняно із застосуванням АСК: інсульт виник у 3 (4,7 %) осіб, що приймали варфарин, проти 12 (19,05 %) осіб, які застосовували АСК (BP 0,25 (0,08–0,78); P=0,003). При об'єднанні групи варфарину з групою НОАК у хворих з кількістю балів за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  зареєстровано статистично значуще зниження частоти виникнення інсульту – 4 (4,6 %) проти 19 (19,8 %) випадків у групі застосування АСК або без антитромботичної терапії (BP 0,23 (0,1–0,63); P=0,002; рис. 3).

З іншого боку, як і очікувалося, не виявлено зниження частоти розвитку інсультів у пацієнтів, які лікувалися АСК, – у 12 (19,05 %) проти 7 (20,6 %) у хворих, які не приймали антитромботичної терапії (P=0,4). Крім того, застосування АКТ приводило до зниження частоти виникнення ККТ. Так, група прийому варфарину мала значні переваги щодо зниження частоти ККТ порівняно з групою застосування АСК – ККТ виникла відповідно у 8 (12,5 %) проти 20 (31,25 %) осіб (BP 0,39 (0,19–0,82); P=0,0001). Група прийому АСК при

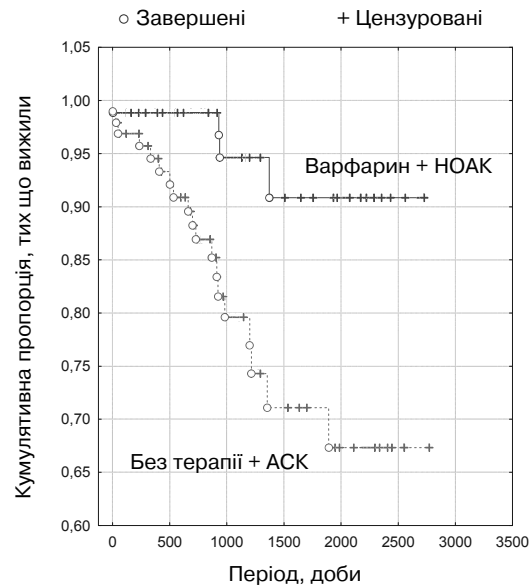


Рис. 3. Виникнення ішемічного інсульту в пацієнтів з кількістю балів за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ , які приймали оральні антикоагулянти, порівняно з пацієнтами, які приймали ацетилсаліцилову кислоту або не отримували антитромботичної терапії.

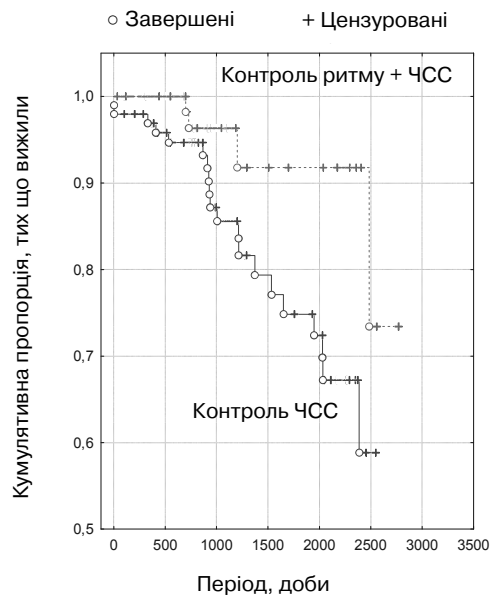
порівнянні з групою без антитромботичної терапії не мала переваг щодо зниження ККТ, відзначено однакову частоту ККТ у групах – відповідно у 20 (31,75 %) проти 10 (29,4 %) осіб ( $P=0,44$ ). Об'єднання груп застосування варфарину і НОАК мало переконливі переваги щодо зниження ККТ порівняно з групою АСК або без антитромботичної терапії – у 9 (10,34 %) проти 30 (31,25 %) осіб ( $BP\ 0,33\ (0,17-0,66)$ ;  $P=0,0001$ ).

Серед опитаних хворих аміодарон тривало застосовували 42 (15,9 %). Порівняно з тими, хто не приймав ААП або приймав інші ААП, у пацієнтів групи аміодарону спостерігали статистично значуще меншу частоту виникнення ККТ – у 1 (2,4 %) проти 43 (19,1 %) осіб (критерій Кокса 2,5; абсолютне зниження ризику 16,7 %;  $BP\ 0,12\ (0,02-0,9)$ ;  $P=0,012$ ).

При порівнянні застосування засобів для контролю ЧСС із засобами для контролю ритму серця виявлено статистично значуще зниження частоти виникнення ККТ у групі хворих, які приймали засоби контролю ритму і контролю ЧСС, – 4 (5,1 %) проти 20 (20,4 %) осіб у групі тільки контролю ЧСС (критерій Кокса 2,4;  $BP\ 0,25\ (0,09-0,68)$ ;  $P=0,018$ ). Основною комбінацією у групі контролю ритму та контролю ЧСС була комбінація аміодарону з  $\beta$ -адреноблокатором – у 25 (32 %) осіб. З іншого боку, ми не виявили статистично значущого зниження ризику виникнення ККТ у групі контролю ЧСС порівняно з пацієнтами без терапії ААП – відповідно у 20 (20,4 %) та 19 (20,9 %) осіб ( $P=0,6$ ). При порівнянні групи контролю ритму (активні спроби збереження синусового ритму за допомогою ААП та абляції ( $n=11$ )) з групою застосування тільки засобів для контролю ЧСС виявили ККТ відповідно у 5 (6,17 %) і 21 (21,2 %) хворого ( $BP\ 0,29\ (0,11-0,72)$ ;  $P=0,001$ ; *рис. 4*).

Також встановлено тенденцію щодо зниження інсульту в групі пацієнтів, які приймали статини. Так, 59 (21,8 %) обстежених повідомляли про регулярне застосування статинів. У групі застосування статинів ішемічний інсульт виник у 3 (5,2 %) хворих, а без терапії статинами – у 24 (11,4 %) осіб (критерій Кокса 2,3; абсолютне зниження ризику 6,2 %;  $BP\ 0,49\ (0,15-1,6)$ ;  $P=0,05$ ). Проте в групі застосування статинів не виявлено зниження ризику ККТ: 7 (12,1 %) проти 38 (18,1 %) осіб ( $BP\ 0,67\ (0,3-1,4)$ ;  $P=0,1$ ). Слід зазначити, що лише 27 (10 %) опитаних приймали статини (аторвастатин, симвастатин або розувастатин) у дозі  $\geq 20$  мг.

При дослідженні впливу прихильності до лікування 127 (49,4 %) пацієнтів повідомили, що протягом року вони приймали препарати, призначені лікарем, весь час, 48 (18,7 %) – 90 % часу, 23 (8,9 %) – 75 % часу, 15 (5,9 %) – близько половини часу, а 44 (17,1 %) – менш ніж половину часу. Ми визначили, що серед 197 (77 %) пацієнтів, що приймали призначені лікарем препарати  $\geq 75$  % часу, 5 (2,54 %) померло через серцево-судинні причини протягом періоду спостереження; з іншого боку, серед 59 (23,05 %) хворих, які приймали ліки  $\leq 50$  % часу, серцево-судинна смерть виникла у 5 (8,5 %) осіб ( $P=0,032$ ). Абсолютне зниження ризику для групи хворих, що приймали препарати  $\geq 75$  % часу, становило 5,96 % ( $BP\ 0,3\ (0,12-0,74)$ ; *рис. 5*). З іншого боку, ми не виявили різниці між ступенем прихильності та виникненням ішемічного інсульту, оскільки у групі хворих, що приймали препарати  $\geq 75$  % часу, це ускладнення виникло у 19 (9,6 %), а в пацієнтів, що приймали препарати  $\leq 50$  % часу, – у 6 (10,2 %) осіб ( $P=0,9$ ). На нашу думку, причиною цього була висока прихильність до АСК у першій групі хворих. За даними опитування, лише 73 (26,9 %) пацієнти були прихильні до рекомендацій щодо АКТ, тобто тривало приймали антикоагулянти, а у випадку прийому варфарину регулярно контролювали МНВ, яке при двох останніх вимірюваннях було в межах терапевтичного діапазону. В цій групі спостерігали зниження ризику як інсульту (критерій Кокса



*Рис. 4.* Виникнення комбінованої кінцевої точки в групі контролю ритму серця порівняно з групою контролю ЧСС.

4,87; ВР 0,21 (0,05–0,86);  $P=0,002$ ; рис. 6), так і ККТ (критерій Кокса 3,7; ВР 0,3 (0,12–0,74);  $P=0,0006$ ).

На цей час існує чимало спроб стратифікації ризику в пацієнтів з ФП. Оскільки ЧСЕКГ є рутинним методом, який застосовується для заперечення наявності тромбів перед кардіоверсією, постає питання, наскільки інші показники тромбоутворення, крім тромбів у порожнинах серця, можуть розглядатися як предиктори виникнення інсульту та ККТ. У дослідженні SPAF III серед показників ЧСЕКГ, що незалежно асоціювалися з інсультом, були тромб у ВЛП (ВР 2,5;  $P=0,04$ ), виражений ФСК у ВЛП (ВР=3,7;  $P<0,001$ ), СШВВЛП  $< 20$  см/с (ВР 1,7;  $P=0,008$ ) і комплексні атероми в аорті (ВР 2,1;  $P<0,001$ ) [21]. S. Takashima та співавтори при 5,7-річному спостереженні пацієнтів з неклапанною ФП продемонстрували, що ті ж самі ехокардіографічні чинники ризику були предикторами інсульту, незалежними від кількості балів за шкалою CHADS<sub>2</sub> [17]. В одному із останніх ретроспективних досліджень, присвячених вивченню цієї проблеми, за участю 340 пацієнтів сладж виявлявся в 47 (14 %) випадках і був незалежно пов'язаним із тромбоемболічними ускладненнями, які виникли у 23 % осіб (ВР 3,43 (1,42–8,2);  $P=0,006$ ), та із загальною смертністю у 57 % (ВР 2,02 (1,22–3,06);  $P=0,007$ ) [11]. Також ще в одному дослідженні у 206 хворих з неклапанною ФП вираже-

ний ФСК був незалежним предиктором інсульту протягом 2 років спостереження [23]. І навпаки, результати дослідження С. Clark та співавторів за участю 151 пацієнта не виявили статистично значущого зв'язку між СШВВЛП і кількістю балів за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ( $P=0,72$ ). Автори цього дослідження дійшли висновку, що хоча знижена СШВВЛП підвищує ризик утворення тромбу у ВЛП, розвиток інсульту в пацієнтів з ФП – це вторинний процес, пов'язаний з комплексом взаємодій багатьох клінічних змінних [3]. В іншому, більш ранньому, дослідженні навпаки продемонстровано взаємозв'язок між тромботичними знахідками у ВЛП і кількістю балів за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, адже, за даними авторів, пацієнти, які були класифіковані в групу низького ризику за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, практично не мали чинників ризику за даними ЧСЕКГ [20].

У нашому дослідженні тромби у ВЛП не виявлялися в пацієнтів з кількістю балів за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0, а у хворих з 1 балом за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc вони були знайдені у 3 (5,36 %); тромби у ЛШ не виявлено у жодного з пацієнтів з кількістю балів за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0–1, СШВВЛП  $< 25$  см/с зареєстровано у 2 (7,4 %) хворих з кількістю балів за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0 і у 5 (8,93 %) з 1 балом за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, а сладж у ВЛП виявлено в 1 (3,7 %) пацієнта з кількістю балів за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0. Звичайно, шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc має численні переваги перед будь-яким

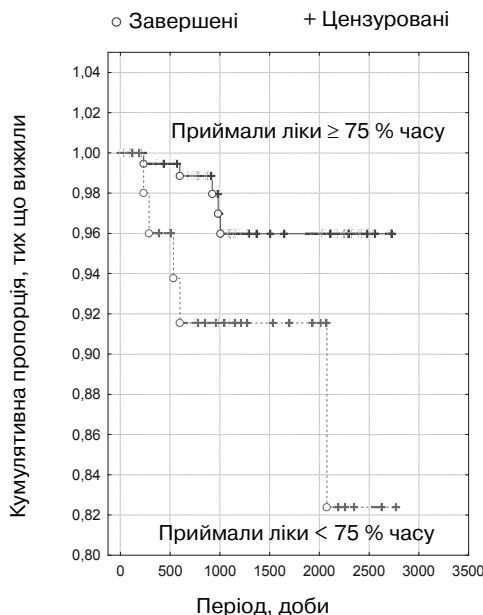


Рис. 5. Виникнення серцево-судинної смерті у пацієнтів з низькою прихильністю до терапії, призначеної лікарем.



Рис. 6. Виникнення комбінованої кінцевої точки в пацієнтів, прихильних та неприхильних до рекомендацій з антикоагулянтної терапії.



інструментальним методом, що пов'язано не тільки з її простотою, а і з можливістю прогнозувати зокрема й фатальні серцево-судинні події, що продемонстровано в цьому дослідженні. З іншого боку, хоча й не кожному, але багатьом пацієнтам з ФП перед відновленням синусового ритму проводять ЧСЕКГ, і виявлення зниженої скоротливості ВЛП й інших ознак тромбоутворення є важливим кроком для виокремлення групи хворих, яким, без сумніву, потрібна подальша тривала АКТ, навіть при низькому ризику за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Відсутність статистично значущого взаємозв'язку між тромбом та інсультом обумовлена високою прихильністю до АКТ у пацієнтів з виявленими тромбами.

Хоча у шкалі CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc не передбачено виділення форми аритмії, але в нашому дослідженні продемонстровано, що пацієнти з пароксизмальною і персистентною формами мали статистично значуще менший ризик як інсульту, так і ККТ. Це певним чином збігається з даними метааналізу виникнення інсульту або системних емболій у базах пацієнтів ACTIVE-A та AVERROES за участю 6563 осіб, які лікувалися АСК. За результатами цього аналізу, щорічна частота виникнення інсульту в пацієнтів з пароксизмальною, персистентною та постійною формами становила 2,1; 3,0 та 4,2 % відповідно, з коригованим ВР 1,83 (P<0,001) – для постійної проти пароксизмальної форми і 1,44 (P=0,02) – для персистентної проти пароксизмальної форми. Причому в мультиваріантній моделі форма аритмії була другим після наявності інсульту або ТІА в анамнезі найсильнішим предиктором інсульту [19].

Наше дослідження ще раз підкреслює безумовну перевагу АКТ над терапією АСК або відсутністю АКТ, про що наголошується у європейських рекомендаціях щодо ведення пацієнтів з ФП 2016 р. [7]. Подібні результати висвітлено в метааналізі 29 рандомізованих досліджень, в яких у групі застосування варфарину відзначено зниження ризику інсульту на 64 % (49–74 %), а при порівнянні з антиагрегантною терапією – на 39 % (22–52 %) [5]. Ще в одному нещодавньому метааналізі застосування АКТ у хворих з неклапанною ФП статистично значуще знижувало ризик виникнення інсульту (ВР 0,557 (0,411–0,753); P<0,001) і периферичних емболій (ВР 0,581 (0,359–0,941); P=0,03) [22].

З іншого боку, інсульт та системні емболії не на першому місці серед причин смерті пацієнтів

з ФП. Наприклад, за даними RE-LY у структурі серцево-судинної смерті інсульти посіли 4-те місце і становили 7 %, поступаючись раптовій смерті (22,25 %), прогресуванню хронічної серцевої недостатності (15,1 %) та іншим невстановленим причинам (13,93 %) [12]. Крім того, в нашому дослідженні 53 (19,6 %) пацієнти мали III–IV ФК серцевої недостатності за NYHA. Отже, цілком логічним є зниження частоти виникнення ККТ у групі контролю ритму. І хоча в нашому дослідженні застосування ААП, передусім аміодарону, переконливо знижувало частоту виникнення ККТ, проте результати світових досліджень суперечливі. Так, в дослідженні за участю 122 465 хворих з уперше діагностованою ФП, серед яких 11 655 (9,5 %) осіб приймали аміодарон, некоригована кумулятивна частота смерті була вищою в групі аміодарону: 87 проти 73 на 1000 людино-років (P<0,001). Проте в мультиваріантному аналізі не виявлено статистично значущої різниці частоти виникнення смерті (ВР 1,01 (0,97–1,05); P=0,51), з огляду на це автори зробили висновок, що аміодарон не пов'язаний з ризиком виникнення смерті [18]. В іншому ретроспективному дослідженні застосування аміодарону у 403 (19,59 %) пацієнтів з ФП без структурних захворювань серця асоціювалося із загальною (ВР 2,4; P=0,012) і несерцевою (ВР 3,55; P=0,008) смертністю, проте не асоціювалося із серцевою смертністю [15]. У дослідженні ROCKET антиаритмічні засоби застосовував 1681 (11,8 %) хворий, із них аміодарон – 1144 (8 %), інші ААП – 537 (3,8 %). Пацієнти групи прийому аміодарону частіше мали персистентну ФП (64 проти 40 %) та серцеву недостатність (71 проти 41 %) порівняно з пацієнтами, які приймали інші ААП. Порівняно з групою без ААП ні аміодарон, ні інші ААП не асоціювалися з підвищеною смертністю. Автори дослідження зробили висновок, що лікування ААП не асоціювалося з підвищенням захворюваності та смертності в пацієнтів, які приймали АКТ, а ефект аміодарону на кінцеві точки в пацієнтів, що приймають ривароксабан, потребує подальших досліджень [16]. Таким чином, хоча концептуально утримання синусового ритму має знижувати частоту ускладнень, пов'язаних з ФП, проте в проведених дослідженнях терапія контролю ритму була помірно ефективною та відступала на другий план у зв'язку з побічними ефектами препаратів. На цей час очікуються результати принаймні одного дослідження, присвяченого вирішенню

питання, чи може контроль ритму вплинути на зниження частоти серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із ФП [7].

Основні дослідження прихильності до терапії в пацієнтів з ФП спрямовані на вивчення АКТ. У представленому дослідженні 76,95 % хворих повідомляли про те, що протягом року вони приймали ліки, призначені лікарем,  $\geq 75$  % часу, що статистично значуще знизило рівень серцево-судинної смертності, проте не вплинуло на зниження ризику виникнення інсульту. Отже, отримані результати ще раз підкреслюють важливість прихильності саме до АКТ у пацієнтів з ФП–ТП. За даними одного із досліджень, присвячених прихильності до рекомендацій щодо АКТ у хворих з ФП, проведеного в популяції реєстру EORP-AF, 1602 (60,6 %) пацієнти дотримувалися рекомендацій АКТ, 458 (17,3 %) осіб отримували недостатню АКТ та 574 (21,7 %) – отримували її у надмірних дозах. За результатами дослідження, прихильність до рекомендацій щодо антитромботичної терапії асоціювалася з кращим результатом лікування. З іншого боку, загальна смертність та будь-які тромбоемболії збільшувалися на  $> 60$  % при недостатньому лікуванні (BP 1,679 (1,202–2,347)) або при застосуванні надмірних доз препаратів (BP 1,622 (1,173–2,23)) [10].

Дисліпідемія відіграє важливу роль у патогенезі інсульту певної етіології. Хоча взаємозв'язок між дисліпідемією та атеротромботичними подіями, включаючи ішемічний інсульт і ТІА, є загальноновизнаним, проте асоціація між дисліпідемією та іншими типами інсульту залишається невизначеною [1]. Таким чином, переконливі дані стосовно того, чи може терапія статинами мати додаткові переваги для запобігання або поліпшення прогнозу кардіоемболічного інсульту в пацієнтів з ФП залишається відкритим через відсутність доказової бази. І ймовірно, що зниження ризику інсульту в нашому дослідженні пов'язане з впливом статинів на інсульт атеротромботичної етіології та більш високою прихильністю до АКТ серед цих хворих. Але можна звернути увагу на невеликі дослідження, результати яких свідчать про користь терапії статинами в пацієнтів з кардіоемболічним інсультом. Наприклад, у дослідженні за участю 98 хворих з ФП у пацієнтів, які застосовували статини, при ангіографічному дослідженні виявлено значно кращий колатеральний кровотік, ніж у тих, хто не приймав статини ( $P=0,049$ ). На підставі отрима-

них результатів автори зробили висновок, що хоча в більшість досліджень застосування статинів не залучали хворих з кардіоемболічним інсультом, їх використання в пацієнтів з ФП може мати переваги щодо виникнення інсульту, пов'язаного з ФП [9]. В іншому ретроспективному обсерваційному дослідженні проаналізовано дані 535 хворих з першим кардіоемболічним інсультом протягом 22,2 міс. Загальна смертність становила 10 % наприкінці третього року спостереження. У хворих, які приймали статини, відзначено зниження смертності порівняно з пацієнтами без терапії статинами (BP 0,158 (0,037–0,68)), проте ця терапія не впливала на виникнення повторних інсультів [2].

Таким чином, помірний та виражений ФСК був пов'язаний з високим ризиком виникнення серцево-судинних подій незалежно від кількості балів за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. У хворих з кількістю балів за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  застосування АКТ та прихильність до рекомендацій щодо АКТ приводили до статистично значущого зниження частоти виникнення як ішемічного інсульту, так і ККТ. Контроль ритму серця сприяв зниженню частоти виникнення ККТ у пацієнтів з ФП та ТП.

## Література

1. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al., Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) +Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 27.– P. ehw272
2. Choi J., Seo W.K., Kang S.K. et al. Statins Improve Survival in Patients With Cardioembolic Stroke // Stroke.– 2014.– Vol. 45.– P. 1849–1852.
3. Clark C.B., Telles Garcia N.A., Hackett Renner C., Ryan S.M. Correlation of left atrial appendage ejection velocities with the CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Scores // Echocardiography.– 2016.– Vol. 33 (8).– P. 1195–1201.
4. Cleophas T.J., Zwinderman A.J., Cleophas T.F., Cleophas E.P. Statistics applied to clinical trials.– 4th ed.– Springer Science, Business Media B.V., 2009.
5. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // Ann. Intern. Med.– 2007.– Vol. 146 (12).– P. 857–867.
6. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO) // Europace.– 2016.– P. pii: euw295.
7. Kirchhof P., Breithardt G., Camm A.J. et al. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of

- the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial // *Am. Heart J.* – 2013. – Vol. 166 (3). – P. 442–448.
8. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28 (1). – P. 1–39.
9. Lee M.J., Bang O.Y., Kim S.J. et al. Role of Statin in Atrial Fibrillation-Related Stroke: An Angiographic Study for Collateral Flow // *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. – 2014. – Vol. 37 (2). – P. 77–84. doi:10.1159/000356114.
10. Lip G.Y., Laroche C., Popescu M.I. et al. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent anti-thrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry // *Europace*. – 2015. – Vol. 17 (12). – P. 1777–1786.
11. Lowe B.S., Kusunose K., Motoki H. et al. Prognostic significance of left atrial appendage «sludge» in patients with atrial fibrillation: a new transesophageal echocardiographic thromboembolic risk factor // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2014. – Vol. 27 (11). – P. 1176–1183.
12. Marijon E., Le Heuzey J.Y., Connolly S. et al. RE-LY Investigators. 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. – Vol. 128 (20). – P. 2192–2201.
13. Nagueh S., Appleton C., Gillebert T. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22 (2). – P. 107–133.
14. Pagano M., Gauvreau K. Principles of biostatistics. – 2<sup>nd</sup> ed. – Belmont, CA: Brooks/Cole, 2000.
15. Qin D., Leef G., Alam M.B. et al. Mortality risk of long-term amiodarone therapy for atrial fibrillation patients without structural heart disease // *Cardiol. J.* – 2015. – Vol. 22 (6). – P. 622–629.
16. Steinberg B.A., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y. et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Use and outcomes of antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulation: results from the ROCKET AF trial // *Heart Rhythm*. – 2014. – Vol. 11 (6). – P. 925–932.
17. Takashima S., Nakagawa K., Hirai T. et al. Transesophageal Echocardiographic Findings Are Independent and Relevant Predictors of Ischemic Stroke in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation // *J. Clin. Neurology*. – 2012. – Vol. 8 (3). – P. 170–176.
18. Ullal A.J., Than C.T., Fan J. et al. Amiodarone and risk of death in contemporary patients with atrial fibrillation: Findings from The Retrospective Evaluation and Assessment of Therapies in AF study // *Am. Heart J.* – 2015. – Vol. 170 (5). – P. 1033–1041.
19. Vanassche T., Lauw M.N., Eikelboom J.W. et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36 (5). – P. 281–287.
20. Willens H.J., Gómez-Marín O., Nelson K. et al. Correlation of CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores with transesophageal echocardiography risk factors for thromboembolism in a multiethnic United States population with nonvalvular atrial fibrillation // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2013. – Vol. 26 (2). – P. 175–184.
21. Zabalgoitia M., Halperin J.L., Pearce L.A. et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 31 (7). – P. 1622–1626.
22. Zhang J.T., Chen K.P., Zhang S. Efficacy and safety of oral anticoagulants versus aspirin for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94 (4). – P. e409.
23. Zhao Y., Ji L., Liu J. et al. Intensity of Left Atrial Spontaneous Echo Contrast as a Correlate for Stroke Risk Stratification in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 27650. doi: 10.1038/srep27650

Надійшла 16.10.2016 р.

## Предикторы возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий неклапанного происхождения

О.С. Сычѐв, А.А. Бородай, Э.С. Бородай

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

**Цель работы** – определить предикторы сердечно-сосудистых событий у пациентов с фибрилляцией (ФП) и трепетанием (ТП) предсердий неклапанного происхождения, а также оценить влияние медикаментозной терапии и приверженности к ней на снижение частоты возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

**Материал и методы.** В проспективном обсервационном исследовании со средней продолжительностью наблюдения (38,7±2,4) мес принял участие 271 пациент. Первичной конечной точкой считали инсульт / транзиторная ишемическая атака (ТИА), а комбинированной конечной точкой (ККТ) – инсульт / ТИА, периферические тромбозы или смерть от любой причины.

**Результаты.** ККТ в течение наблюдения возникла у 46 (16,96 %) больных, инсульт – у 27 (9,96 %). В рамках мультивариантной модели феномен спонтанного контрастирования (ФСК) 3–4+ и количество баллов по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc были независимыми предикторами возникновения как ишемического инсульта, так и ККТ (P<0,05). Независимыми предикторами инсульта были также постоянная форма ФП (P=0,049), III–IV класс по EHRAm, (P=0,027) и толщина межжелудочковой перегородки ≥ 1,7 см (P=0,003). У пациентов с CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2 применение варфарина или новых пероральных антикоагулянтов по сравнению с использованием ацетилсалициловой кислоты статистически значимо снижало риск возникновения инсульта (относительный риск (ОР) 0,23 (95 % ДИ 0,1–0,63); P=0,002), а также ККТ (ОР 0,33 (95 % ДИ 0,17–0,66); P=0,0001). Приверженность к рекомендациям по антикоагулянтной терапии (АКТ) статистически значимо снижала риск как инсульта, так и ККТ (P<0,05). Отмечено снижение частоты возникновения ККТ в группе контроля ритма сердца по сравнению с группой только контроля частоты сокращений сердца: соответственно 5 (6,17 %) и 21 (21,2 %) случаев (ОР 0,29 (95 % ДИ 0,11–0,72); P=0,001).

**Выводы.** Умеренный и выраженный ФСК связан с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий независимо от количества баллов по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. У пациентов с количеством баллов по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  АКТ и приверженность к рекомендациям по АКТ приводили к статистически значимому снижению частоты возникновения как ишемического инсульта, так и ККТ. Контроль ритма сердца ассоциировался со снижением частоты возникновения ККТ.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ушко левого предсердия, инсульт, антикоагулянтная терапия, приверженность.

## Predictors of cardiovascular outcomes in patients with non-valvular atrial fibrillation and flutter

O.S. Sychoy, A.O. Borodai, E.S. Borodai

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

**The aim** – to evaluate predictors of cardiovascular outcomes in patients with non-valvular atrial fibrillation and flutter, to evaluate influence of medical therapy and adherence to therapy on their reduction.

**Material and methods.** In prospective observational study with mean follow up of  $38.7 \pm 2.4$  months we recruited 271 patients with atrial fibrillation and flutter. The primary endpoint was occurrence of ischemic stroke / TIA and the combined end point (CEP) was stroke / TIA, peripheral embolism or death of any cause.

**Results.** Among 271 patient 46 (16.96 %) reached CEP and among them 27 (9.96 %) experienced ischemic stroke/TIA. In multivariate model spontaneous echo contrast 3–4+ and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc were independent predictors of ischemic stroke and CEP ( $P < 0.05$  for both). Permanent AF, class EHRAm III–IV and diameter of interventricular septum  $\geq 1.7$  sm were also independently associated with stroke. In patients with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ , anticoagulants usage was associated with significant reduction of stroke compared to aspirin or no drugs (hazard ratio (HR) 0,23 (95 % CI 0.1–0.63),  $P = 0.002$ ). On the other hand we haven't found any reduction of stroke in aspirin patients compared to no drugs. Moreover, anticoagulation was associated with reduction of CEP compared to aspirin or no drugs (HR 0.33 (95 % CI 0.17–0.66),  $P = 0.0001$ ). Adherence to recommendations for anticoagulation therapy was associated with reduction of stroke. There was reduction of CEP in the rhythm control group, comparing to rate control group (5 (6.17 %), vs 21 (21.2 %) appropriately, HR 0.29 (95 % CI 0.11–0.72),  $P = 0,001$ ).

**Conclusions.** In patient with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  anticoagulation therapy and adherence to its recommendations was associated with significant reduction of ischemic stroke and CEP. Rhythm control was associated with reduction of CEP.

**Key words:** atrial fibrillation, left atrial appendage, stroke, anticoagulation therapy, adherence.