

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА СУПУТНЬОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД МЕТОДУ КОНТРОЛЮ РИТМУ СЕРЦЯ

Золотарьова Т. В.^{B,C,D}, Більченко О. В.^{A,F}, Волков Д. Є.^A, Пасюра І. М.^{E,F}, Прилуцька К. Ю.^F

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Вступ. Лише невеликі дослідження у окремих центрах вивчали вплив контролю ритму, у тому числі за допомогою катетерної абляції, на великі серцево-судинні події, смертність у пацієнтів із довготривалою існуючою фібриляцією передсердь та супутньою хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та особливості фармакотерапії.

Мета. Вивчити особливості фармакотерапії пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та супутньою фібриляцією передсердь на довготривалому періоді спостереження в залежності від реалізації стратегії контролю ритму: радіочастотна абляція або фармакотерапія та їх вплив на кінцеві точки.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 194 пацієнти середнім віком $59,3 \pm 8,5$ років із фібриляцією передсердь та супутньою серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка I–III функціонального класу NYHA. Пацієнти були розподілені на 2 групи: 136 пацієнтів, яким було проведено радіочастотну абляцію, та 58 пацієнтів контрольної групи, яким не проводилось втручання та продовжувалась антиаритмічна фармакотерапія. За основними клініко-демографічними показниками пацієнти були зрівняні. Була проведена оцінка особливостей фармакотерапії та різних етапах спостереження по групах та її вплив на кінцеві точки.

Результати. У контрольній групі прийом інших антиаритмічних препаратів (за винятком аміодарону) та оральних антикоагулянтів на етапі включення у дослідження був пов'язаний з виникненням первинної кінцевої точки. Шанс її виникнення був у 3,9 рази вищим серед пацієнтів, які приймали інші антиаритмічні препарати (відношення шансів – 3,949, 95 % довірчий інтервал 1,198–3,013) та у 1,8 разів нижчим, які приймали антикоагулянти (відношення шансів – 0,556, 95 % довірчий інтервал 0,399–0,965). У групі абляції шанс виникнення подій первинної кінцевої точки був у 3,1 рази вищим серед пацієнтів, які приймали на 2-річному етапі спостереження діуретики (відношення шансів – 3,130, 95 % довірчий інтервал 1,111–8,824), а прийом бета-блокаторів асоціювався з 3,4 рази нижчим шансом цих подій (відношення шансів – 0,296, 95 % довірчий інтервал 0,128–0,688). У групі абляції відмічено статистично значуще зниження відсотку пацієнтів, які мали потребу в діуретиках через 2 роки після включення у дослідження порівняно із 3-місячним етапом ($p < 0,001$) та етапом включення ($p < 0,001$).

Висновки. Довготривалий прийом бета-блокаторів після втручання асоціюється зі зменшенням ризику виникнення подій первинної кінцевої точки у групі абляції. Прийом діуретиків, бета-блокаторів, інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи протягом перших 3 місяців після втручання зменшує ризик рецидиву фібриляції передсердь на довготривалому етапі спостереження у групі абляції.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: *серцева недостатність, збережена фракція викиду, радіочастотна абляція, фармакотерапія, фібриляція передсердь*

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Золотарьова Тетяна Володимирівна, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61000, tatiana.zolotarova@karazin.ua, ORCID ID: 0000-0001-6226-6769

Більченко Олександр Вікторович, д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61000, bilchenko.post@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3313-2547

Волков Дмитро Євгенович, д.мед.н., с.н.с., завідувачий відділенням ультразвукової і клініко-інструментальної діагностики та мініінвазивних втручань ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України імені В. Т. Зайцева», в'їзд Балакірева, 1, Харків, Україна, 61103; zair1972@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3690-1308

Пасюра Ігор Миколайович, к.мед.н., медичний директор, лікар-невропатолог, Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 1 філії «Центр охорони здоров'я» АТ «Українська залізниця», провулок Балакірева, 5, Харків, Україна, 61103; igor.pasyura@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-5732-5506

Прилуцька Катерина Юріївна, заступник медичного директора, лікар з функціональної діагностики, Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 1 філії «Центр охорони здоров'я» АТ «Українська залізниця», провулок Балакірева 5, Харків, Україна, 61103; priluckaja21031983@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-4555-3245

Для цитування:

Золотарьова ТВ, Більченко ОВ, Волков ДЄ, Пасюра ІМ, Прилуцька КЮ ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА СУПУТНЬОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД МЕТОДУ КОНТРОЛЮ РИТМУ СЕРЦЯ. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2022; 44: 90–107. DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-07

Роботу виконано у рамках науково-дослідної роботи «Дослідження прогностичних чинників клінічного перебігу та аналіз лікування пацієнтів після радіочастотної абляції фібриляції, тріпотіння передсердь та їх комбінації», № державної реєстрації 0120U101507.

ВСТУП

За останні 20 років багато досліджень показали, що немає статистично значущих відмінностей за ризиком інсульту чи смертності між пацієнтами стратегії контролю ритму та частоти серцевих скорочень при фібриляції передсердь (ФП) [1, 2, 3, 4]. Але пацієнти, які включались до групи контролю ритму були переважно похилого віку з мінімальною симптоматикою ФП, в яких була допустима стратегія як контролю ритму, так і частоти серцевих скорочень; середній період спостереження був менше 4 років. За останні роки рандомізовані клінічні дослідження демонстрували, що основним показанням для контролю ритму є зменшення симптомів ФП та покращення якості життя [2]. Досить тривалий час вважалося, що рутинна стратегія контролю ритму у пацієнтів з ФП та супутньою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) не має переваг перед контролем частоти серцевих скорочень за рахунок відсутності впливу на рівень смертності від серцево-судинних причин. Такий висновок був зроблений на підставі рандомізованого клінічного дослідження AF-CHF [1], проведеного у 2001–2007 роках, у яке було включено загалом 1376 пацієнтів. Проте,

критерієм включення була серцева недостатність (СН) зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ $\leq 35\%$), тому його результати лімітовані для використання для пацієнтів із СН зі збереженою ФВЛШ (СН-зФВЛШ). В останні роки були отримані результати двох рандомізованих клінічних досліджень, де катетерна абляція ФП призвела до зниження смертності від усіх причин та госпіталізацій у пацієнтів із СН та зниженою ФВЛШ [4, 5, 6], хоча комбінована смертність та госпіталізація СН були основною кінцевою точкою лише у CASTLE-AF [7].

Результати нещодавнього дослідження EAST- AFNET 4 [8], яке тривало понад 5 років, продемонстрували, що стратегія контролю серцевого ритму для всіх пацієнтів з ФП, яка нещодавно виникла, та супутніми серцево-судинними захворюваннями, була пов'язана з меншим ризиком смерті від серцево-судинних причин, інсульту або госпіталізації з приводу серцевої недостатності або гострого коронарного синдрому ніж звичайне лікування. Окремо слід зазначити, що у дослідження було включено лише 28 % пацієнтів із стабільною серцевою недостатністю (I–II ФК NYHA) [8]. Лише невеликі дослідження у окремих центрах вивчали вплив контролю ритму, у тому числі за допомогою катетерної абляції, на великі серцево-судинні події, смертність у пацієнтів із довготривало існуючою ФП та супутньою СН-зФВЛШ [7, 9, 10, 11, 12], тому зробити остаточні висновки не видається можливим.

МЕТА

Метою дослідження було вивчення особливостей фармакотерапії пацієнтів з СН-зФВЛШ та супутньої ФП на довготривалому періоді спостереження в залежності від реалізації стратегії контролю ритму: радіочастотна абляція (РЧА) або фармакотерапія та їх вплив на кінцеві точки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на клінічній базі спеціалізованої медико-санітарної частини № 13 та Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 1 філії «Центр охорони здоров'я» Акціонерного товариства «Українська залізниця». Процедура РЧА виконувалась у відділенні ультразвукової та клініко-інструментальної діагностики і мініінвазивних втручань ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України».

Було включено 194 пацієнти із ФП та супутньою СН-зФВЛШ I-III функціонального класу (ФК) New York Heart Association (NYHA). Діагноз СН-зФВЛШ встановлювався згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів діагностики та лікування гострої та ХСН від 2016 року [10]: ФВЛШ $\geq 50\%$, наявність типових симптомів та/або ознак, діастолічна дисфункція ЛШ та/або відповідні структурні хвороби серця.

Критерії виключення: вік молодше 30 та старше 80 років, ФВЛШ $< 50\%$, IV ФК NYHA або декомпенсація СН, кардіогенний шок, вроджені вади серця, набута вада серця середнього або важкого ступеню перебігу, протезовані клапани серця, гострий інфаркт міокарду або потреба в ревазуляризації, мозковий інсульт або тромбоемболія легеневої артерії давністю до 3 місяців, міокардит, перикардит, важкий перебіг захворювання легень, анемія, хронічна хвороба нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73м², печінкова недостатність, цукровий діабет 1 типу, важкий перебіг цукрового діабету 2 типу або у стадії декомпенсації, гіпо- або гіпертиреоз, онкологічні захворювання, інфекційні захворювання.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації

про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана від кожного учасника дослідження і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Пацієнти були розподілені на 2 групи: 136 пацієнтів, яким було проведено РЧА та 58 пацієнтів контрольної групи, яким не проводилось втручання та продовжувалась антиаритмічна фармакотерапія.

Первинною кінцевою точкою дослідження був комбінований показник – смерть від усіх причин та госпіталізація з усіх причин протягом 2 років спостереження; вторинною – рецидив ФП протягом 2 років спостереження.

Методика РЧА включала ізоляцію легеневих вен для пароксизмальної форми ФП та додатково проводилась лінійна абляція лінійних вогнищ, мітрального перешийка та трикуспідального перешийка при персистуючій ФП, при супутньому типовому тріпотінні передсердь. Втручання проводилось з помірною седацією. Після РЧА всі пацієнти отримували антиаритмічні препарати (ААП) протягом 3 місяців («сліпий період»), якщо не було протипоказань, у подальшому продовження або припинення прийому цих препаратів у групі РЧА вирішувалось індивідуально для кожного пацієнта.

Довготривалий контроль синусового ритму у фармакотерапевтичній (контрольній) групі здійснювався за рахунок призначення антиаритмічних препаратів. У якості антиаритмічної терапії використовували наступні препарати: аміодарон (III клас за класифікацією антиаритмічних препаратів), соталол (III клас із бета-блокуючими властивостями), флекаїнід та пропафенон (IC клас) [13, 14]. Препарати IC класу та соталол призначались пацієнтам без супутньої ІХС та/або наявності несприятливих побічних ефектів в анамнезі на фоні прийому аміодарону.

Для випередження ризику розвитку несприятливих подій на фоні ААП терапії проводився моніторинг електрокардіографічних показників на етапах дослідження: на етапі включення у дослідження, через день після РЧА, через 3, 6, 12, 24 міс.

Кожному з досліджуваних пацієнтів визначались показання до антикоагулянтної терапії згідно індивідуальних ризиків інсульту та системної емболії на підставі результатів за шкалою CHA₂DS₂-VASc (≥ 2 балів – показання до прийому антикоагулянтів для чоловіків та ≥ 3 балів – для жінок) та рекомендацій Європейського товариства кардіологів по лікуванню фібриляції передсердь 2012 та 2016 років [14, 15]. В якості антикоагулянтної терапії призначались такі групи препаратів: антагоністи вітаміну К (варфарин), прямий інгібітор фактора Ха (рivarоксабан – 15–20 мг/добу, апіксабан 5–10 мг/добу), прямий інгібітор тромбіну (дабігатран 220–300 мг/добу). Антикоагуляція варфарином проводилась з урахуванням міжнародного нормалізованого співвідношення на рівні 2,0–3,0. При цьому всім пацієнтам групи РЧА, незалежно від шкали CHA₂DS₂-VASc, до втручання призначались антикоагулянти для профілактики ризику перипроцедурних тромбоемболічних ускладнень. Тривалість антикоагулянтної терапії для групи РЧА залежала від даних ризику системної емболії: при CHA₂DS₂-VASc < 2 тривалість становила 3 місяці, при CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 продовжували терапію увесь період дослідження [14, 15, 16].

Всі пацієнти отримували терапію згідно чинних рекомендацій на момент включення у дослідження по лікуванню серцевою недостатністю [17, 18, 19]. Для лікування використовували такі групи препаратів: діуретики, бета-блокатори, блокатори ангіотензинперетворюючого ферменту/або блокатори рецепторів ангіотензину. Терапія супутньої артеріальної гіпертензії та/або ішемічної хвороби серця призначалась згідно рекомендації щодо лікування цих захворювань. Пацієнти також отримували гіполіпідемічну терапію статинами за індивідуальними показаннями під контролем ліпідного спектру крові, рівнів печінкових трансаміназ.

За основними клініко-демографічними показниками по групах (РЧА та контрольна) пацієнти були співставлені: середній вік ($59,7 \pm 8,6$ років проти $58,2 \pm 8,1$ років, $p = 0,146$), стать (46,3 % чоловіків проти 46,6 %, $p = 0,902$), індекс маси тіла ($28,2 \pm 5,1$ кг/м² проти $29,3 \pm 5,4$ кг/м²,

$p = 0,510$), частота пароксизмів на місяць ($8,94 \pm 8,40$ проти $8,86 \pm 8,41$, $p = 0,982$), тривалість існування ФП ($53,2 \pm 45,8$ місяців проти $51,4 \pm 46,6$ місяців, $p = 0,364$), середній ФК NYHA ($1,8 \pm 0,6$ проти $2,1 \pm 0,7$, $p = 0,723$), середній клас EHRA ($3,1 \pm 0,5$ проти $2,9 \pm 0,6$, $p = 0,051$), середнє значення за шкалою CHA₂DS₂-VASc ($3,2 \pm 1,2$ проти $3,1 \pm 1,4$, $p = 0,245$), наявність артеріальної гіпертензії (72,1 % проти 74,1 %, $p = 0,456$), цукрового діабету 2 типу (13,2 % проти 13,8 %, $p = 0,541$), транзиторної ішемічної атаки/інсульту в анамнезі (9,6 % проти 8,6 %, $p = 0,519$), рівні систолічного ($131,6 \pm 13,5$ мм рт. ст. проти $132,5 \pm 21,4$ мм рт. ст., $p = 0,948$) та діастолічного ($82,2 \pm 7,9$ мм рт. ст. проти $85,3 \pm 12,7$ мм рт. ст., $p = 0,127$) артеріального тиску.

Отримані дані після формування бази даних оброблялися в Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics Premium Faculty Pack 20.0, номер програми: 5725-A54. Нормальність розподілу отриманих даних оцінювалась за допомогою критеріїв Колмогорова-Смірнова та Шапіро-Уїлка. Для описання якісних ознак розраховувались абсолютні та відносні частоти (n, %). Для опису кількісних показників використовували середнє значення (M) \pm стандартне відхилення (SD). З метою порівняння груп за категоріальними змінними використовували критерій χ^2 Пірсона. Для визначення відношення шансів (ВШ) виникнення події для категоріальних змінних використовувались таблиці сполученості. Різниця вважалась статистично значущою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розподіл за прийомом кардіологічних препаратів у загальній групі спостережених пацієнтів на етапі включення у дослідження відбувався наступним чином: діуретики приймали 135 пацієнтів (69,6 %), бета-блокатори (ББ) – 153 пацієнти (78,9 %), блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС–інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та блокатори рецепторів ангіотензину) – 155 пацієнтів (79,9 %), III клас антиаритмічних препаратів (аміодарон) – 45 пацієнтів (23,2 %), інші групи ААП – 45 пацієнтів (23,2 %), оральні антикоагулянти (ОАК) – 64 пацієнти (33 %), гіполіпідеміч-

ну терапію (стати́ни) – 49 пацієнтів (25,3 %).

Середній показник шкали CHA2-DS2-VASc становив $2,72 \pm 1,15$ серед чоловіків та $3,59 \pm 1,23$ серед жінок. При детальному вивченні цього показника в залежності від статі для визначення показань до антикоагулянтної терапії виявлено, що 83,8 % пацієнтів жіночої статі та 92,1 % чоловічої мали показання до прийому ОАК. За даними проведеного аналізу час-тота прийому ОАК серед чоловіків складала 25,8 % (23 пацієнта) та 39 % (41 пацієнтів) серед жінок, при цьому статистично значущої відмінності виявлено не було, але спостерігається тенденція, що цей показник вищий серед жінок ($p = 0,052$).

У подальшому ми провели порівняльний аналіз особливостей лікування на

етапі включення у дослідження в залежності від стратегії лікування: група РЧА та група медикаментозної фармакотерапії (контрольна група). Не було знайдено статистично значущих відмінностей за відсотком прийому таких груп препаратів: діуретики, бета-блокатори, блокатори РААС, аміодарон, інші групи ААП, стати́ни (табл. 1), тобто, групи були співставними за показниками фармакотерапії на етапі включення у дослідження. За даними прихильності до антикоагулянтної терапії у групі РЧА кількість пацієнтів, яка приймала ОАК, була більшою порівняно з контрольною групою: у групі РЧА – 51 пацієнт (37,5 %), у контрольній групі – 13 пацієнтів (22,4 %) (рис. 1).

Таблиця 1
Table 1

Відсоток хворих, які отримували кардіологічні препарати на етапі включення у дослідження в залежності від стратегії контролю ритму

Percentage of patients received cardiovascular agents at baseline depending on the rhythm control strategy

Групи препаратів	Абсолютна кількість (%)	Абсолютна кількість (%)	p
	Група РЧА	Контрольна група	
Діуретики	90 (66,2)	45 (77,6)	0,115
Бета-блокатори	104 (76,5)	49 (84,5)	0,212
Блокатори РААС	111 (81,6)	44 (75,9)	0,361
Аміодарон	32 (23,5)	13 (22,4)	0,189
Інші групи ААП	28 (20,6)	17 (23,9)	0,867
ОАК	51 (37,5)	13 (22,4)	0,410
Стати́ни	34 (25,0)	15 (25,9)	0,900

Примітка. РААС– ренін-ангіотензин-альдостеронова система; ААП–антиаритмічні препарати; ОАК–оральні антикоагулянти.

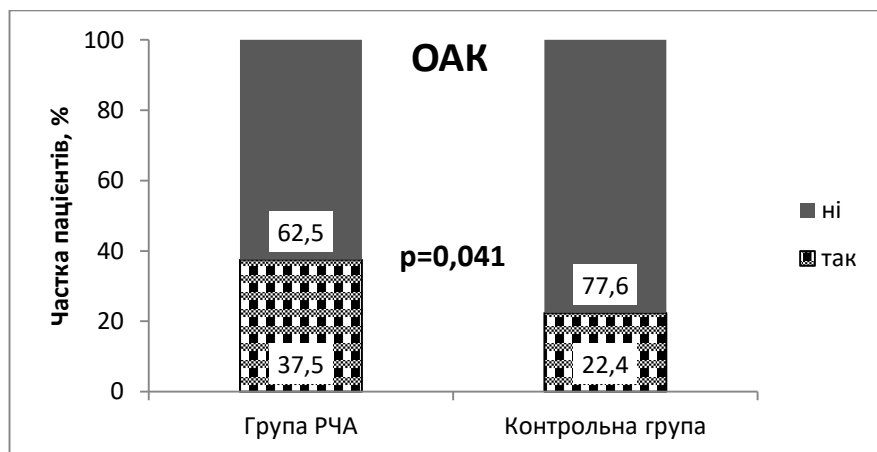


Рис. 1. Прийом ОАК по групах на етапі включення у дослідження по групах
Fig. 1. OAC intake at the baseline in groups

За результатами проведеного аналізу щодо виникнення комбінованої первинної кінцевої точки в залежності від особливостей фармакотерапії на етапі включення у дослідження для загальної групи статистично значущим показником виявилась тільки приналежність до групи: РЧА чи контрольна група (рис. 2). Шанс виникнення первинної кінцевої точки був

у 1,9 разів нижчим у групі РЧА (ВШ – 0,510, 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,267–0,974). А особливості прийому препаратів на цьому етапі не мали статистично значущого впливу: діуретики ($p = 0,502$), ББ ($p = 0,186$), блокатори РААС ($p = 0,847$), аміодарон ($p = 0,358$), інші ААП ($p = 0,068$), ОАК ($p = 0,510$), статини ($p = 0,592$).

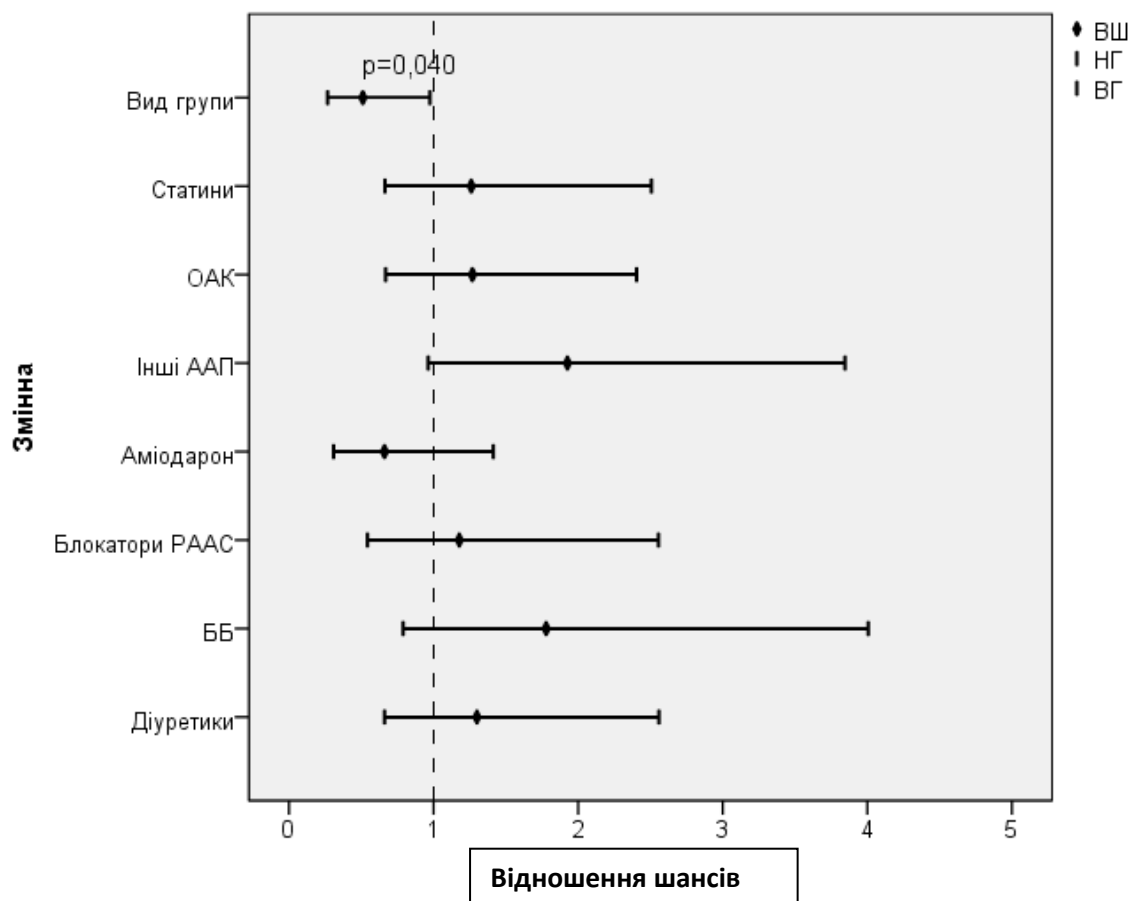


Рис. 2. Відношення шансів виникнення первинної кінцевої точки у загальній групі в залежності від прийому груп препаратів на етапі включення у дослідження та виду групи (РЧА або контрольна)

Fig. 2. Odds ratio the primary endpoint event in the general group depending on the treatment regimen at the baseline and the type of group (RCA or control)

При подальшій оцінці особливостей фармакотерапії та виникнення подій первинної кінцевої точки у кожній групі окремо (РЧА та контрольна група) виявлено, що у контрольній групі прийом інших груп ААП та ОАК на етапі включення у дослідження був пов'язаний з виникненням первинної кінцевої точки.

Шанс її виникнення був у 3,9 рази вищим серед пацієнтів, які приймали інші ААП (ВШ – 3,949, 95 % ДІ 1,198–13,013) та у 1,8 разів нижчим, які приймали ОАК (ВШ – 0,556, 95 % ДІ 0,399–0,965) (рис. 3). У групі РЧА такої тенденції виявлено не було (рис. 5).

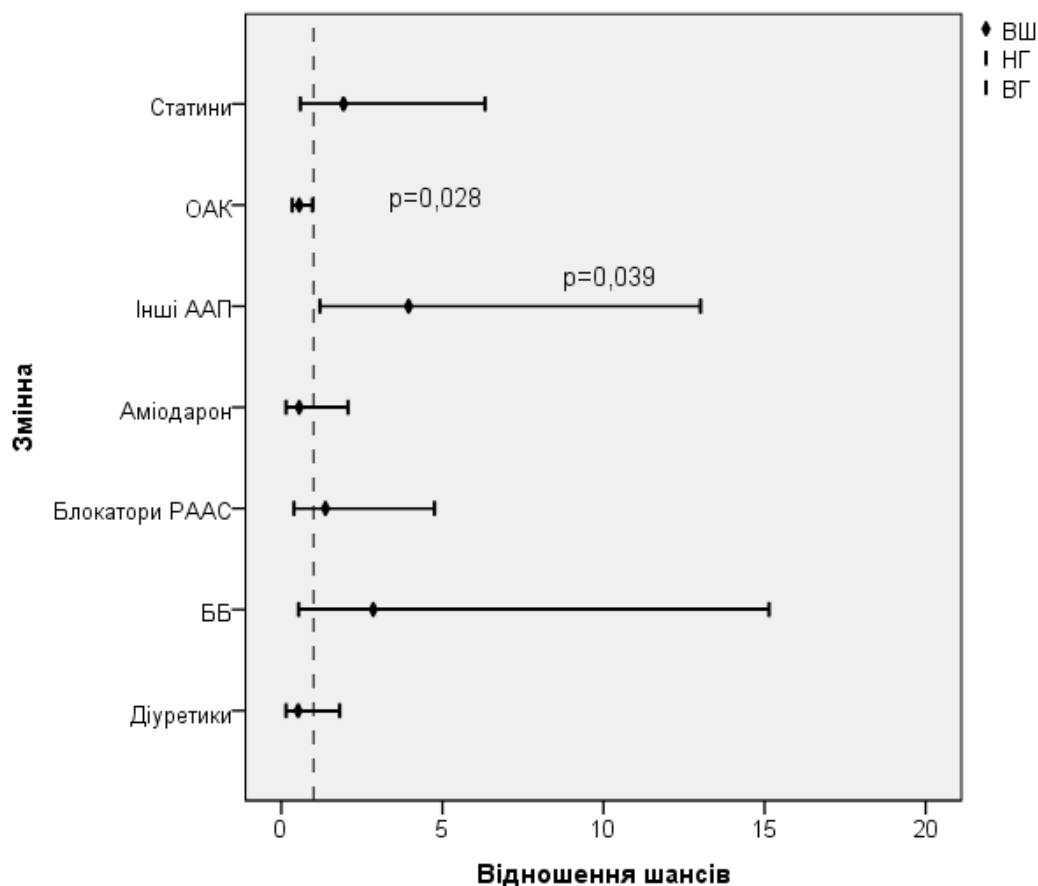


Рис. 3. Відношення шансів виникнення первинної кінцевої точки у контрольній групі в залежності від прийому груп препаратів на етапі включення у дослідження

Fig. 3. Odds ratio the primary endpoint event in the control group depending on the treatment regimen at the baseline

Статистично значущого зв'язку між особливостями фармакотерапії на 3-місячному етапі та виникненням подій первинної кінцевої точки не було виявлено в обох групах ($p > 0,05$).

За результатами аналізу особливостей фармакотерапії на 2-річному етапі та їх зв'язок з виникненням первинної кінцевої точки статистично значущих залежностей

у контрольній групі виявлено не було ($p > 0,05$). У групі РЧА шанс виникнення подій первинної кінцевої точки був у 3,1 рази вищим серед пацієнтів, які приймали діуретики (ВШ – 3,130, 95 % ДІ 1,111–8,824), також, прийом ББ асоціювався з 3,4 рази нижчим шансом цих подій (ВШ – 0,296, 95 % ДІ 0,128–0,688) (рис. 4).

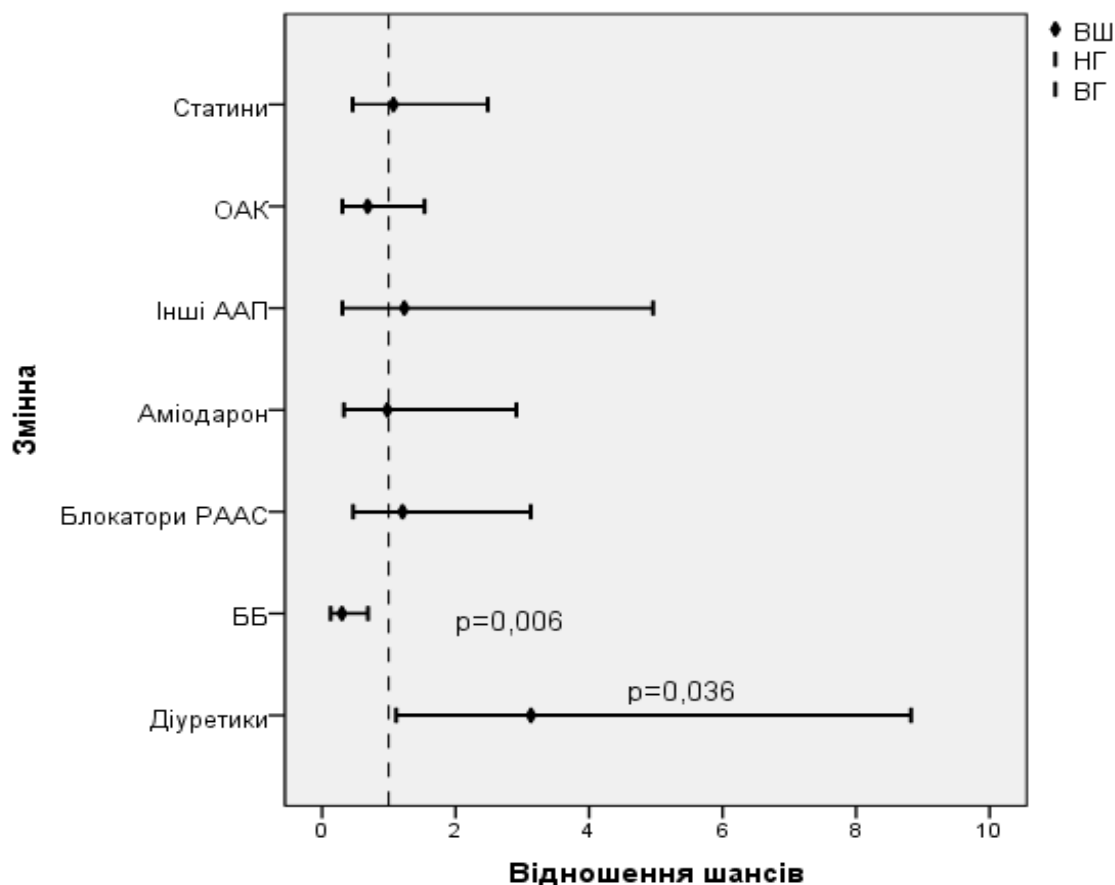


Рис. 4. Відношення шансів виникнення первинної кінцевої точки у групі РЧА в залежності від прийому груп препаратів на 2-річному етапі

Fig. 4. Odds ratio the primary endpoint event in the RCA group depending on the treatment regimen at the 2 years follow-up

При оцінці окремих несприятливих подій, які склали первинну кінцеву точку, у контрольній групі шанс госпіталізації з приводу серцево-судинних захворювань у 3,9 разів нижчим серед пацієнтів, які приймали ОАК протягом 2 років (ВШ – 0,257; ДІ 0,067–0,990; $p = 0,040$). У той же час у групі РЧА такої тенденції виявлено не було ($p = 0,765$).

При оцінці ризику ТІА/інсульту протягом 2 років та прийомом досліджуваних груп препаратів у контрольній та групі РЧА статистичних зв'язків виявлено не було.

За результатом проведеного аналізу впливу особливостей терапії протягом перших 3 місяців після включення у дослідження на ризик виникнення рецидиву ФП протягом 2 років виявилось, що у контрольній групі не було знайдено статистично значущих ризиків виникнення

рецидиву ФП в залежності від особливостей фармакотерапії ($p > 0,05$). При цьому у групі РЧА шанс виникнення рецидиву ФП був у 3,8 разів нижчим серед пацієнтів, які приймали діуретики (ВШ – 0,258; 95 % ДІ 0,118–0,563; $p = 0,001$) та у 2,5 рази нижчим при прийомі ББ (ВШ – 0,398; 95 % ДІ 0,161–0,987; $p = 0,053$). Також, прийом інгібіторів РААС знижував шанс виникнення рецидиву ФП у 3,3 рази (ВШ – 0,298; 95 % ДІ 0,117–0,760; $p = 0,011$). Прийом ОАК асоціювався з шансом виникнення рецидиву ФП у 3,9 разів нижчим порівняно з тими, хто цю групу препаратів не приймав (ВШ – 0,253; 95 % ДІ 0,079–0,809; $p = 0,024$). Прийом амiodарону ($p = 0,705$), інших груп ААП ($p = 0,866$) та статинів ($p = 0,887$) протягом перших 3 місяців не мав статистично значущого впливу на ризик рецидиву (рис. 5).

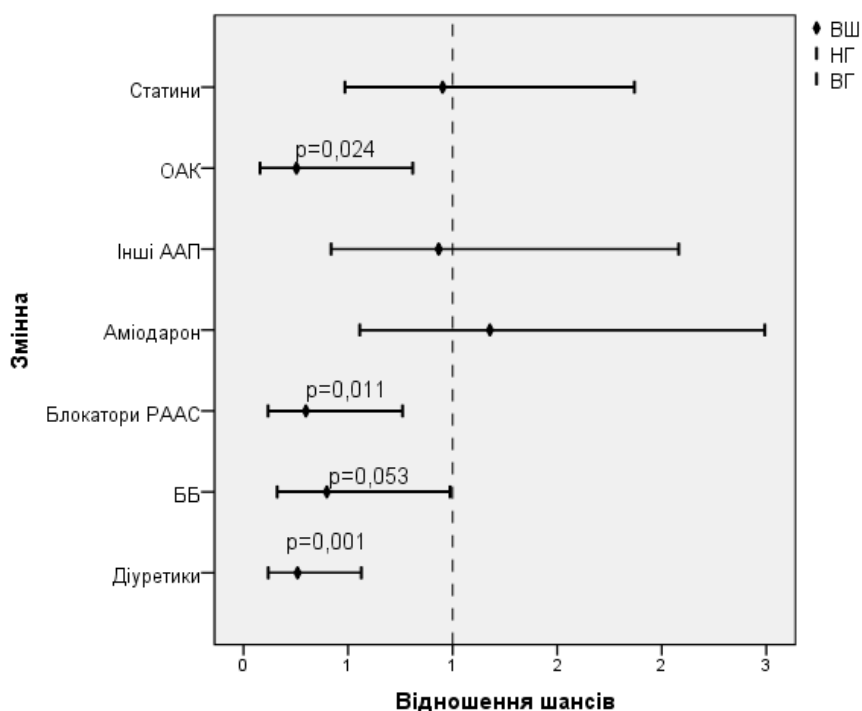


Рис. 5. Відношення шансів у групі РЧА щодо виникнення ризику рецидиву ФП протягом 2 років спостереження в залежності від прийому груп препаратів на 3-місячному етапі

Fig. 5. Odds ratio of the AF recurrence in the RCA depending on the treatment regimen at the 3-months follow-up

Через 3 та 24 місяці після включення у дослідження була проаналізована динаміка змін у відсотках прийому груп досліджуваних препаратів по групах: контрольна та РЧА.

При оцінці прийому діуретиків на 3-місячному етапі спостереження не було виявлено суттєвих змін ($p = 0,115$) між групами. На тривалішому етапі (2 роки) було визначено статистично значуще зниження частки пацієнтів, які приймали цю групу препаратів у групі РЧА

($p < 0,001$). Вивчаючи динаміку змін у відсотках прийому діуретиків у кожній з груп окремо, у групі РЧА відмічено статистично значуще зниження через 2 роки після включення у дослідження порівняно із 3-місячним етапом ($p < 0,001$) та етапом включення ($p < 0,001$). У контрольній групі, навпаки, відсоток пацієнтів, які приймали діуретики статистично значуще збільшився, як порівняно з етапом включення, так і з 3-місячним етапом ($p = 0,021$) (рис. 6).

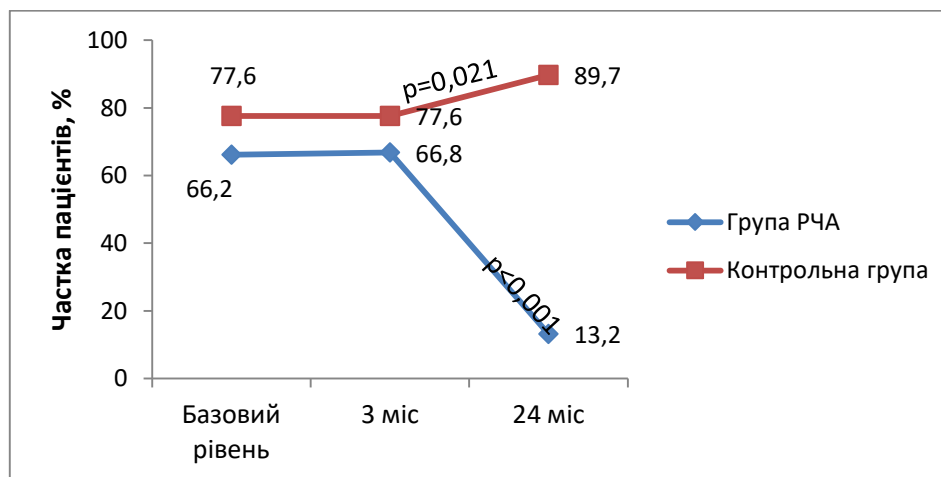


Рис. 6. Прийом діуретиків по групах на різних етапах спостереження

Fig. 6. Diuretics intake in groups at the different follow-ups

При аналізі пацієнтів, які приймали ББ на різних етапах спостереження, між групами не було виявлено статистично значущої відмінності ні на 3-місячному етапі спостереження ($p = 0,108$), ні через 2 роки після включення у дослідження ($p = 0,531$). При цьому на етапі аналізу окремо для кожної з груп відмічено статистично значуще зниження прийому цієї групи препаратів на 2-річному етапі. У групі РЧА спочатку відмічалось незначне збільшення частки пацієнтів, які приймали ББ ($p = 0,059$), а на тривалому періоді у

2 роки значне зниження порівняно як відсотком пацієнтів, які приймали на етапі включення ($p = 0,002$), так і з 3-місячним етапом ($p < 0,001$). У контрольній групі спостерігалась схожа динаміка змін: незначне збільшення на 3-місячному етапі ($p = 0,083$) та виражене на 2-річному етапі ($p = 0,003$) при порівнянні з етапом включення, а також статистично значуще зниження на 2-річному етапі порівняно з рівнем на 3-місяці спостереження ($p < 0,001$) (рис. 7).

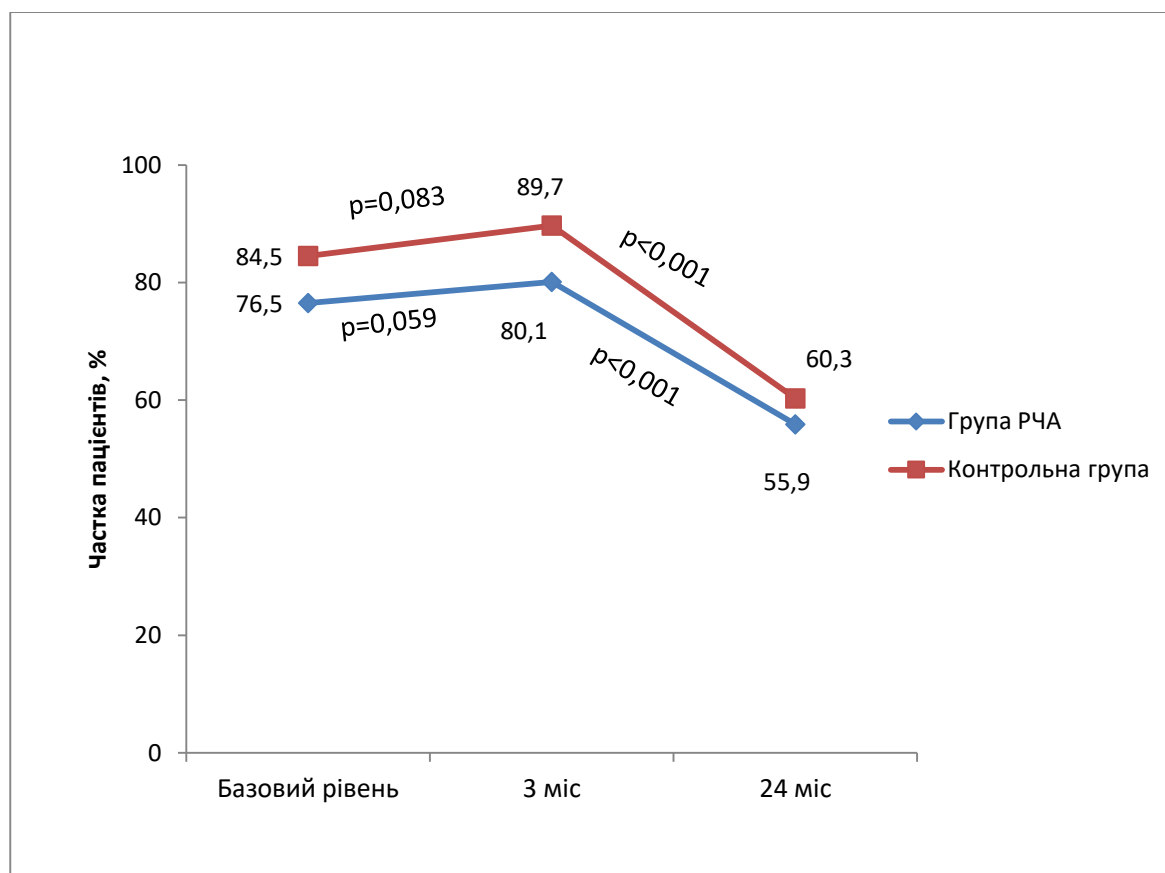


Рис. 7. Прийом бета-блокаторів по групах на різних етапах спостереження

Fig. 7. Beta-blockers intake in groups at the different follow-ups

За даними прийому блокаторів РААС не було виявлено статистично значущої різниці між групами на 3-місячному ($p = 0,584$) та 2-річному етапах ($p = 0,180$). При вивченні показника окремо у кожній з груп не було виявлено різниці між початковим відсотком та 3 місяцями. Але у групі РЧА на 2-річному етапі виявлено значуще зниження частки пацієнтів, які

приймали блокатори РААС порівняно з етапом включення ($p = 0,005$) та 3-місячним етапом ($p = 0,025$). При цьому у контрольній групі не було ніякої різниці між початковим рівнем та 3-місячним, проте на 2-річному етапі відсоток пацієнтів, які приймали блокатори РААС, статистично значущо збільшився ($p = 0,025$) (рис. 8).

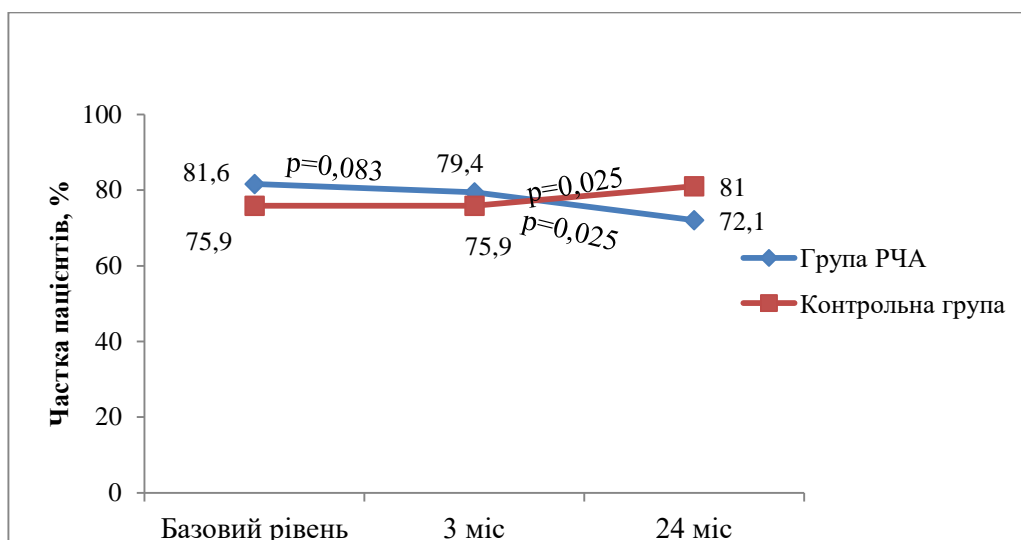


Рис. 8. Прийом блокаторів РААС по групах на різних етапах спостереження
 Fig. 8. RAAS blockers intake in groups at the different follow-ups

Аналізуючи прийом аміодарону на різних етапах спостереження між групами, статистично значущої відмінності виявлено не було ($p = 0,867$). Проте, при оцінці цього показника через 2 роки виявлено статистично його значуще зниження у групі РЧА порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). Окремо у середині кожної з груп на 3-місячному етапі спостереження визначалось статистично значуще збільшення відсотку пацієнтів, які приймали аміодарон, в обох групах ($p < 0,001$). У контрольній групі

показник залишився незмінним ($p = 0,998$) на 2-річному етапі та статистично значущо збільшився порівняно з базовим рівнем ($p < 0,001$). У групі РЧА спостерігалась схожа ситуація на 3-місячному етапі – значуще збільшення відсотка пацієнтів, які приймали аміодарон ($p < 0,001$), але на 2-річному етапі статистично значуще зниження цього показника порівняно з 3 місячним етапом ($p < 0,001$); порівняно з етапом включення у дослідження суттєвої різниці виявлено не було ($p < 0,157$) (рис. 9).

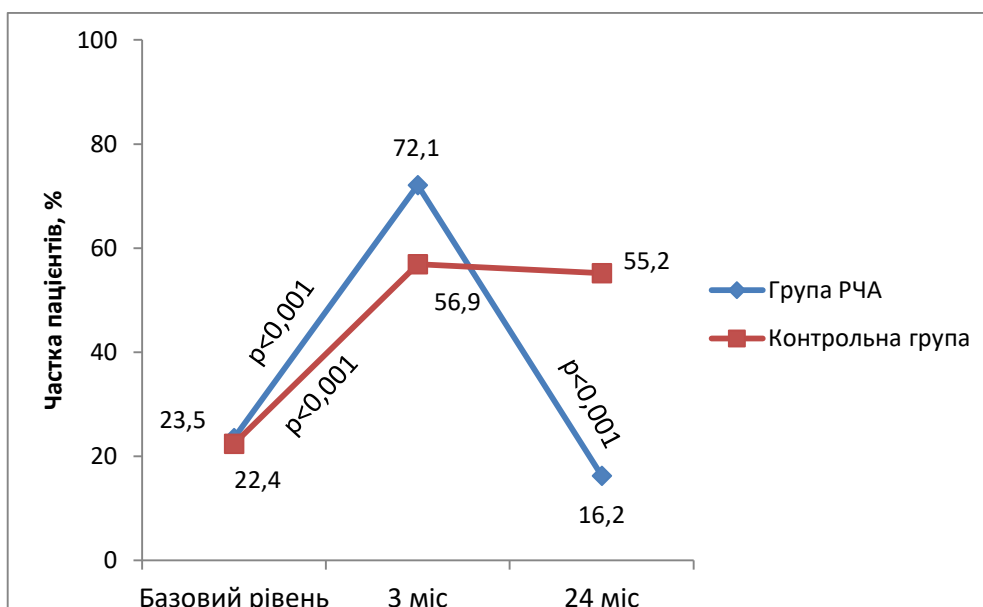


Рис. 9. Прийом аміодарону по групах на різних етапах спостереження
 Fig. 9. Amiodarone intake in groups at the different follow-ups

Оцінюючи відсоток пацієнтів, які приймали інші ААП, виявлено статистично значуще зниження на 3-місячному етапі спостереження у групі РЧА ($p = 0,002$) порівняно з групою контролю. Через 2 роки після включення у дослідження частка пацієнтів, які приймали інші ААП була майже у 5 разів меншою, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$). При оцінці цього показника окремо для кожної з груп окремо виявлено, що у групі РЧА відсоток пацієнтів, які приймали інші ААП, залишався незмінним на 3-місячному етапі

порівняно з етапом включення ($p = 0,083$). Але на 2-річному етапі спостереження зафіксовано статистично значуще зниження цього показника порівняно з 3-місячним етапом ($p < 0,001$) та початковим рівнем ($p < 0,001$). У той же час у контрольній групі на 3-місячному етапі відмічалось збільшення частоти прийому інших ААП ($p = 0,003$) та цей рівень залишився майже незмінним через 2 роки ($p = 0,998$); порівняно з етапом включення – статистично значуще збільшення ($p = 0,003$) (рис. 10).

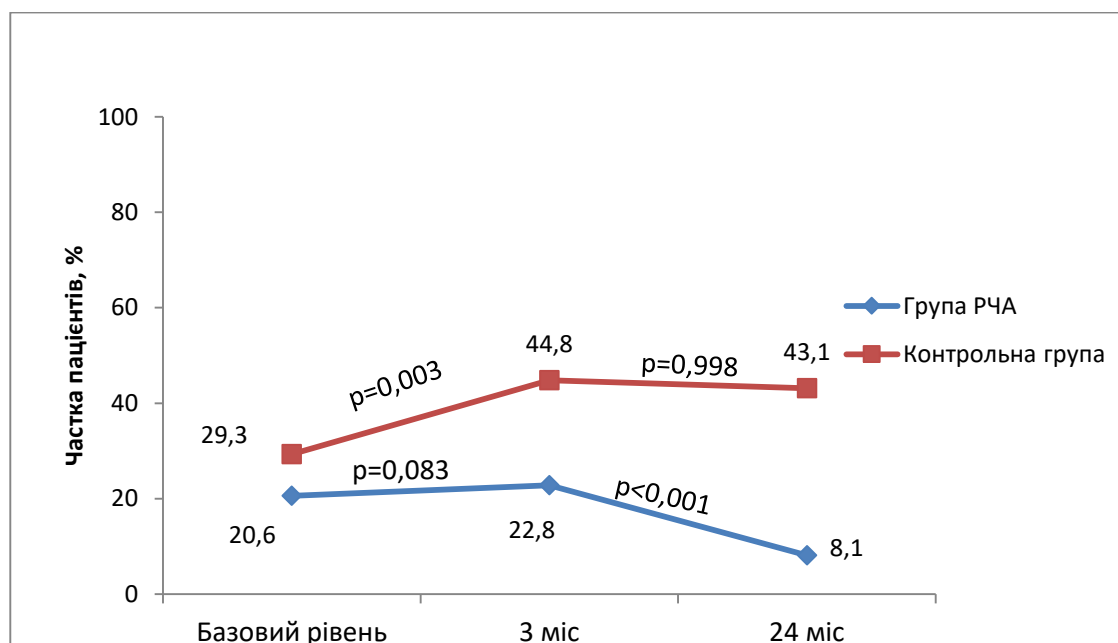


Рис. 10. Прийом інших ААП по групах на різних етапах спостереження

Fig. 10. Other AAD intake in groups at the different follow-ups

У групі РЧА не було знайдено статистично значущої відмінності за відсотком прийому всіх груп ААП на 3-місячному етапі спостереження загалом та виникненням рецидиву протягом 2 років: у підгрупі з рецидивом відсоток пацієнтів, який приймав ААП протягом цього періоду становив 92,2 %, у підгрупі без рецидиву – 95,8 % ($p = 0,475$).

При оцінці відсотків пацієнтів, які приймали ОАК, на різних етапах спостереження виявлено, що у групі РЧА цей показник був статистично вищим порівняно з контрольною групою через 3 місяці після включення у дослідження ($p < 0,001$), що є незмінним через 2 роки. Досліджуючи окремо показник у групі РЧА, зафіксовано статистично значуще

збільшення частоти прийому ОАК через 3 місяці після включення у дослідження ($p < 0,001$), та його значуще зниження через 2 роки після того ($p < 0,001$). Треба зауважити, що кількість пацієнтів, які приймали ОАК через 2 роки після абляції статистично значущо зросла майже у 1,5 рази ($p < 0,001$). У контрольній групі через 3 місяці після включення у дослідження відмічалось статистично значуще збільшення частки пацієнтів, які приймали ОАК ($p = 0,014$), але на 2-річному етапі цей показник значущо знизився ($p = 0,025$). Порівняно з рівнем на етапі включення у цій групі через 2 роки частка пацієнтів, які приймали ОАК залишилась майже незмінною ($p = 0,665$) (рис. 11).

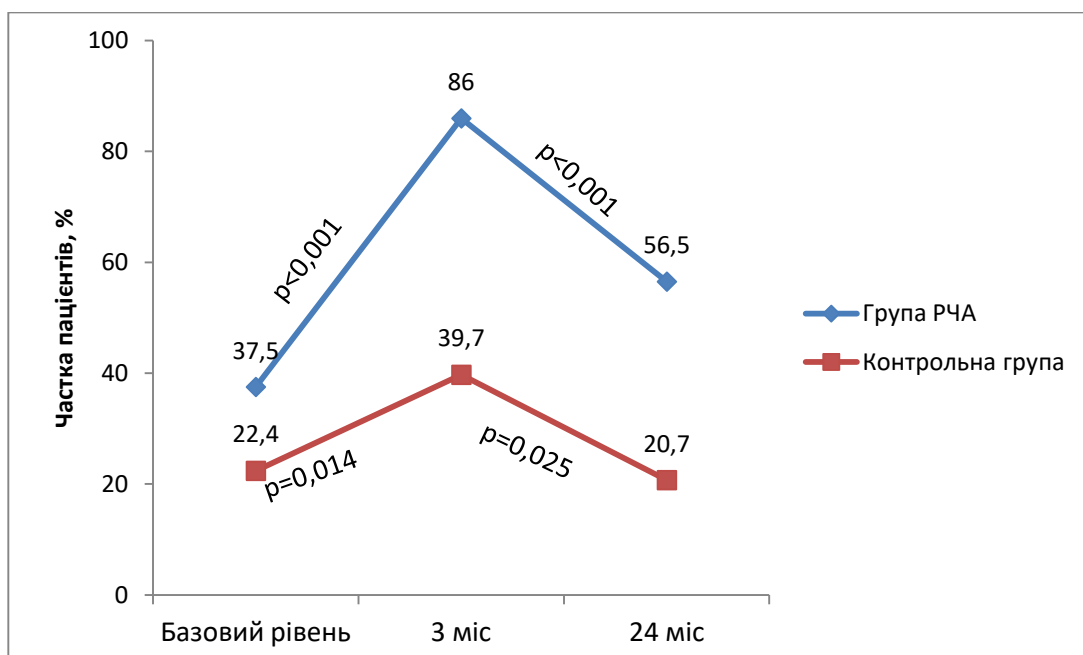


Рис. 11. Прийом ОАК по групах на різних етапах спостереження

Fig. 11. OAC intake in groups at the different follow-ups

Відсоток пацієнтів по групах, які приймали статини, через 3 місяці та 2 роки після включення у дослідження статистично значущо не змінився ($z = 0,138$ та $p = 0,209$ відповідно). При цьому у групі РЧА визначалось збільшення частки пацієнтів, які приймали статини на 3-місячному етапі порівняно з базовим рівнем ($p < 0,001$), але к 2 рокам цей показник значимо знизився ($p < 0,001$). Було встановлено, що у групі РЧА частка пацієнтів, яка приймає статини,

статистично значущо зросла порівняно з етапом включення у дослідження ($p < 0,001$). У контрольній групі через 3 місяці та 2 роки виявлена схожа ситуація: спочатку статистично значущо збільшився відсоток тих, хто регулярно приймає статини ($p = 0,014$), а потім значимо знизився ($p = 0,025$). Проте при порівнянні показників етапу включення у дослідження та рівня через 2 роки статистично значущих відмінностей виявлено не було ($p = 0,997$) (рис. 12)

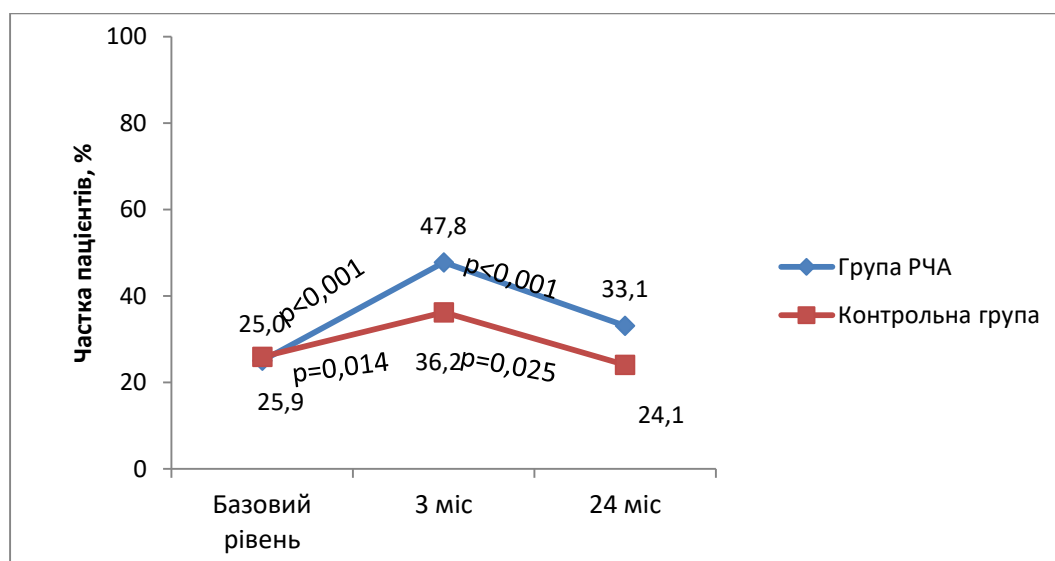


Рис. 12. Прийом статинів по групах на різних етапах спостереження

Fig. 12. Statins intake in groups at the different follow-ups

ОБГОВОРЕННЯ

У нашому дослідженні прийом інших ААП збільшував шанс виникнення подій первинної кінцевої точки. У дослідженні EAST-AF, де вивчався ефект 90-денного прийому антиаритміків після РЧА з приводу ФП, були отримані дані щодо значущого зниження ризику рецидиву протягом перших 3 місяців після втручання порівняно з контрольною групою, але не мало впливу на серцево-судинні події та ризик рецидиву у тривалішій фазі [20]. При детальному вивченні дослідження, виявлено, що у нього було включено лише пацієнтів окремого регіону Японії, тож, на рішення щодо його використання результатів мають вплив расові розбіжності, і тільки 8,1 % пацієнтів мали СН. Амідарон отримували тільки 5,2 % пацієнтів, а всі інші – ААП I та інші препарати III класу (соталол, беприділ). Як зазначалось авторами, відсутність позитивного впливу на серцево-судинні події можуть бути пов'язані з побічними діями препаратів, проаритмогенним ефектом, особливо у літніх пацієнтів із структурними змінами серця. Результати нещодавнього багатоцентрового рандомізованого дослідження RACE 3 [21] продемонстрували високу ефективність тривалого застосування різних ААП для контролю ритму у пацієнтів з ФП та супутньою СН, більшість пацієнтів, які увійшли у дослідження, мали саме СН-зФВЛШ. Найчастіше з усіх ААП використовувався амідарон (46,3 %). Побічні ефекти терапії ААП виникали регулярно, але не були загрозливими та зникали після відміни препарату, при цьому амідарон відмінено було 7 % пацієнтів (5 % – флекаїнід, 22 % – соталол, 33 % – дронедазон). Епізодів шлуночкових проаритмічних ефектів зафіксовано не було. Порівняння з нашим дослідженням лімітовано тим, що середня тривалість існування ФП у RACE 3 становила всього 3 місяці, в той час, як більшість пацієнтів нашого дослідження мали багаторічне існування аритмії та повідомляли про неефективність декількох груп ААП до залучення у дослідження. Як зазначалось авторами у дослідженні POWDER AF [22], після появи катетерних абляцій для лікування ФП, у дослідженнях

вони завжди протиставляються фармакотерапії ААП, як чогось «нового» проти «старого». Але, як і в нашому дослідженні, зазвичай, ізоляція легеневих вен за допомогою абляції виконується після неефективного лікування ААП і дуже рідко первинно. Автори зазначають, що поєднання ААП та катетерної абляції є ефективною та безпечною стратегією лікування; таку комбінацію в рекомендаціях називають гібридним контролем ритму, що може знайти ширше застосування у клінічній практиці, ніж зазвичай очікується [4], особливо для пацієнтів із довготривалим існуванням ФП, попереднім неефективним контролем ритму за допомогою різних ААП, структурним ремоделюванням серця як результатом цього процесу та супутньою СН-зФВЛШ.

Наші отримані результати щодо позитивного впливу прийому бета-блокаторів, блокаторів РААС (ІАПФ/сартани), діуретиків на ризик виникнення рецидиву ФП через 2 роки після втручання підтверджуються одним із напрямків у лікуванні ФП – так званої концепції «випереджальної терапії». ФП є результатом або маркером структурного ремоделювання передсердь та тісно пов'язана з передсердною кардіоміопатією. Препарати, які впливають на процес ремоделювання передсердь, можуть запобігти виникненню ФП або її рецидуванню, діючи як нетрадиційні ААП [4, 23, 24]. Спостережуваний сприятливий ефект бета-блокаторів може бути результатом трансформації клінічно вираженої ФП у безсимптомну через контроль частоти серцевих скорочень під час пароксизмів [4, 24].

ІАПФ та блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) показали обнадійливі результати у профілактиці ФП у доклінічних дослідженнях. Як показали ретроспективні аналізи та дослідження, де ФП була попередньо визначеною вторинною кінцевою точкою, АПФ/БРА можуть запобігти виникненню ФП у пацієнтів з дисфункцією ЛШ, гіпертрофією ЛШ або артеріальною гіпертензією. Незважаючи на декілька позитивних маломасштабних проспективних досліджень і ретроспективних аналізів, більші рандомізовані клінічні

дослідження показали суперечливі результати і не змогли підтвердити роль АПФ або БРА у вторинній профілактиці ФП [4]. Результати нещодавно опубліковані результати рандомізованого дослідження щодо інтенсивного контролю артеріального тиску порівняно із стандартною терапією показали, що серед пацієнтів із підвищеним серцево-судинним ризиком досягнення систолічного артеріального тиску менше 120 мм рт. ст. призводило до нижчої частоти серйозних серцево-судинних подій і нижчої смертності від усіх причин, ніж орієнтація на систолічний артеріальний тиск менше 140 мм рт. ст. [25].

Позитивний вплив діуретиків, у першу чергу – антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), було показано також у пацієнтів із СН-зФВЛШ незалежно від базового статусу ФП [26]. АМР можна розглядати як багатообіцяючу «випереджальну терапію» для профілактики ФП у пацієнтів із супутніми захворюваннями серця [27].

У нашому дослідженні прийом статинів не мав суттєвого впливу на кінцеві точки, що відповідає даним опублікованих досліджень, але ця група препаратів розглядається як цікаві кандидати для «випереджальної терапії», оскільки роль запалення при ФП добре встановлена [28]. Однак, на даний час бракує адекватно розроблених клінічних досліджень для підтвердження цієї теорії. Конкретні групи пацієнтів, у яких статини можуть викликати зворотне ремоделювання, поки не визначені, але результати реєстру CARAF свідчать про те, що пацієнти з ФП, які вже приймають бета-блокатори, можуть отримати позитивний ефект від терапії статинами [29].

Загалом ФП збільшує ризик інсульту в п'ять разів, але ризик неоднорідний серед пацієнтів та залежить від наявності

специфічних факторів/модифікаторів [4]. У нашому дослідженні більше 2/3 пацієнтів мали показання до довготривалого прийому ОАК незалежно від результатів РЧА або ефективності фармакотерапії в утриманні синусового ритму, проте на довготривалому етапі спостереження ОАК приймали менше 1/3 групи фармакотерапії, що асоціювалось зі збільшенням ризику серцево-судинних ускладнень. У групі РЧА цей показник був статистично значущо вищим – ОАК приймали 55,2% пацієнтів, що свідчить про збільшення прихильності пацієнтів до медикаментозної терапії після проведеного малоінвазивного втручання, що може бути обумовлене тісним контактом пацієнтів з висококваліфікованими членами «серцевої команди» (англ. Heart Team): кардіологами, хірургами-аритмологами, спеціалістами із серцевої недостатності.

ВИСНОВКИ

1. РЧА ФП не впливає на призначення аміодарону на довготривалому періоді після втручання, але зменшує потребу у призначенні інших ААП у 1,5 рази.

2. Довготривалий прийом бета-блокаторів після втручання асоціюється зі зменшенням ризику виникнення подій первинної кінцевої точки у групі РЧА; у групі фармакотерапії прийом ОАК знижує цей ризик за рахунок зниження серцево-судинних подій.

3. Прийом діуретиків, бета-блокаторів, інгібіторів РААС протягом перших 3 місяців після втручання зменшує ризик рецидиву ФП на довготривалому етапі спостереження.

4. РЧА ФП асоціюється зі зменшенням потреби у призначенні діуретиків, бета-блокаторів, блокаторів РААС на довготривалому етапі спостереження після проведеного втручання.

REFERENCES

1. 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; 358: 2667–77. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708789>.
2. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14: e275–444. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.012>.

3. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 104–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011>.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020; 1–126. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
5. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation* 2016; 133: 1637–44. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406>.
6. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; 378: 417–27. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1707855>.
7. Chen C, Zhou X, Zhu M, Chen S, Chen J, Cai H, et al. Catheter ablation versus medical therapy for patients with persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol* 2018; 52: 9–18. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0349-8>.
8. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1305–16. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2019422>.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021: 1–128. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
10. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Noseworthy PA, et al. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure. *Circulation* 2021; 143: 1377–90. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991>.
11. Rattka M, Pott A, Kühberger A, Weinmann K, Scharnbeck D, Stephan T, et al. Restoration of sinus rhythm by pulmonary vein isolation improves heart failure with preserved ejection fraction in atrial fibrillation patients. *Europace* 2020;22:1328–36. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/euaa101>.
12. Alturki A, Proietti R, Dawas A, Alturki H, Huynh T, Essebag V. Catheter ablation for atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2019; 19:18. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-019-0998-2>.
13. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e1–76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.022>.
14. 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; 37. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
15. Camm AJ, Lip GYH, 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. *Europace* 2012; 14: 1385–413. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/eus305>.
16. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: What should we do? *Eur Heart J* 2015;36:3250–7. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv513>.
17. 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. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200m. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
18. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383–92. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>.
19. McMurray JJ V., Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm 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. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs104>.
20. Kaitani K, Inoue K, Kobori A, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, et al. Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use after Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 610–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv501>.

21. Al-Jazairi MIH, Nguyen B-O, De With RR, Smit MD, Weijs B, Hobbelt AH, et al. Antiarrhythmic drugs in patients with early persistent atrial fibrillation and heart failure: results of the RACE 3 study. *EP Eur* 2021; 23: 1359–68. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/euab062>.
22. Duytschaever M, Demolder A, Philips T, Sarkozy A, El Haddad M, Taghji P, et al. Pulmonary vein isolation with vs. without continued antiarrhythmic drug treatment in subjects with recurrent atrial fibrillation (POWDER AF): Results from a multicentre randomized trial. *Eur Heart J* 2018; 39: 1429–37. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx666>.
23. Nguyen B-O, Crijns HJGM, Tijssen JGP, Geelhoed B, Hobbelt AH, Hemels MEW, et al. Long-term outcome of targeted therapy of underlying conditions in patients with early persistent atrial fibrillation and heart failure: data of the RACE 3 trial. *EP Eur* 2021; 3: 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/euab270>.
24. Kagawa Y, Fujii E, Fujita S, Ito M. Association between left atrial reverse remodeling and maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2020; 35: 239–45. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00380-019-01475-1>.
25. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2021; 384: 1921–30. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1901281>.
26. Cikes M, Claggett B, Shah AM, Desai AS, Lewis EF, Shah SJ, et al. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The TOPCAT Trial. *JACC Hear Fail* 2018; 6: 689–97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.05.005>.
27. Neefs J, van den Berg NWE, Limpens J, Berger WR, Boekholdt SM, Sanders P, et al. Aldosterone Pathway Blockade to Prevent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Cardiol* 2017; 231: 155–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.029>.
28. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2016; 374: 1744–53. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507750>.
29. Humphries KH, Lee M, Sheldon R, Ramanathan K, Dorian P, Green M, et al. Statin use and recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am Heart J* 2007; 154: 908–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.07.015>.

PECULIARITIES OF PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE WITH RETAINED LEFT VENTRICULAR EFFICIENCY AND ASSOCIATED ATRIAL FIBRILLATION DEPENDING ON THE METHOD OF HEART RHYTHM CONTROL

Zolotarova Tetiana^{B,C,D}, Bilchenko Oleksandr^{A,F}, Volkov Dmytro^A, Pasyura Igor^{E,F}, Prylutska Kateryna^F

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Introduction. Only small studies in selected centers have examined the effect of rhythm control strategy, including catheter ablation, on major cardiovascular events, mortality in patients with long-term atrial fibrillation and concomitant chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction and features of pharmacotherapy.

The aim. To study the peculiarities of pharmacotherapy in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction and concomitant atrial fibrillation over a long period of observation, depending on the implementation of a rhythm control strategy: radiofrequency ablation or pharmacotherapy and their impact on endpoints.

Materials and Methods. The study included 194 patients with a mean age of 59.3 ± 8.5 years with atrial fibrillation and concomitant heart failure with preserved left ventricular ejection fraction I–III of the NYHA functional class. Patients were divided into 2 groups: 136 patients who underwent radiofrequency ablation, and 58 patients in the control group who did not undergo intervention and continued antiarrhythmic pharmacotherapy. The patients were compared according to the main clinical and demographic indicators. An assessment was made of the characteristics of pharmacotherapy and different stages of observation by group and its impact on endpoints.

Results. In the control group, the use of antiarrhythmic drugs other than amiodarone and oral anticoagulants at the baseline of the study was associated with the primary endpoint. The chance of its occurrence was 3.9 times higher among patients taking other antiarrhythmic drugs (odds ratio–3.949, 95 % confidence interval 1.198–13.013) and 1.8 times lower among patients taking anticoagulants (odds ratio - 0.556, 95 % confidence interval 0.399–0.965). In the ablation group, the chance of a primary endpoint event occurring was 3.1 times higher among patients taking diuretics at 2-year follow-up (odds ratio –3.130, 95 % confidence interval 1.111–8.824), and beta-blockers were associated with 3.4 times lower chance of these

events (odds ratio – 0.296, 95 % confidence interval 0.128–0.688). In the ablation group, there was a statistically significant decrease in the percentage of patients requiring diuretics 2 years after inclusion in the study compared with the 3-month stage ($p < 0.001$) and the inclusion stage ($p < 0.001$).

Conclusions. Long-term use of beta-blockers after intervention is associated with a reduced risk of primary endpoint events in the ablation group. Taking diuretics, beta-adrenergic receptors, and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors during the first 3 months after the intervention reduces the risk of atrial fibrillation recurrence in the long-term follow-up period in the ablation group.

KEY WORDS: *heart failure, preserved ejection fraction, radiofrequency ablation, pharmacotherapy, atrial fibrillation*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tetiana Zolotarova, Assistant of Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation of School of Medicine V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: tatiana.zolotarova@karazin.ua, ORCID ID: 0000-0001-6226-6769

Oleksandr Bilchenko, MD, PhD, Full Professor of Department of Internal Medicine of School of Medicine V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: bilchenko.post@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3313-2547

Dmytro Volkov, MD, PhD, Senior Researcher, Head of the department of ultrasound and clinical-instrumental diagnostics and minimally invasive interventions SI «Zaycev V. T. Institute of General and Urgent surgery NAMS of Ukraine», 1, Balakirev's entrance, Kharkiv, Ukraine, 61103; e-mail: zair1972@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3690-1308

Igor Pasyura, medical director, Physician neuropathologist, Candidate of medical sciences, Kharkiv Clinical Hospital by Railway Transport № 1 of the Branch « Health Center» of the Joint-Stock Company «Ukrainian Railways», 5, Balakireva Lane, Kharkiv, Ukraine, 61103; e-mail: igor.pasyura@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-5732-5506

Kateryna Prylutska, Deputy medical director, Physician of functional diagnostics, Kharkiv Clinical Hospital by Railway Transport № 1 of the Branch « Health Center» of the Joint-Stock Company «Ukrainian Railways», 5, Balakireva Lane, Kharkiv, Ukraine, 61103; e-mail: priluckaja21031983@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-4555-3245

For citation:

Zolotarova T, Bilchenko O, Volkov D, Pasyura I, Prylutska K. PECULIARITIES OF PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE WITH RETAINED LEFT VENTRICULAR EFFICIENCY AND ASSOCIATED ATRIAL FIBRILATION DEPENDING ON THE METHOD OF HEART RHYTHM CONTROL. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2022; 44:90–107. DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-07

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Отримано: 09.02.2022

Прийнято до друку: 29.04.2022

Received: 02.09.2022

Accepted: 04.29.2022