

# Постійна форма фібриляції передсердь у хворих із серцевою недостатністю: вирішені й невирішені проблеми лікування

**А.В. Ягенський**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**Ф**ібриляція передсердь (ФП) – найбільш поширена форма тахіаритмії. Її реєструють у 0,5-1% дорослого населення, а в осіб віком за 80 років її частота сягає 8%. Подібною є поширеність серцевої недостатності (СН) – до 2% усього дорослого населення і до 10% у старших вікових групах [1]. Значне зростання поширеності ФП і СН за останні десятиріччя дає підстави застосовувати термін «епідемія» [2]. Тому цілком закономірно, що у великої кількості хворих реєструють поєднання ФП і СН. Однак встановити причинно-наслідковий зв'язок між ФП і СН інколи буває досить важко. З одного боку, ФП негативно впливає на гемодинаміку незалежно від її початкового стану, з іншого – СН є одним з основних етіологічних чинників ФП.

Поширеність ФП коливається від 4-5% у пацієнтів із СН I функціонального класу (ФК) за NYHA до 50% у хворих з важкою СН IV ФК. Імовірно, що реальна поширеність може бути ще вищою за рахунок безсимптомних або малосимптомних пароксизмів ФП, які не завжди фіксуються на рутинній ЕКГ.

Поява аритмії значно погіршує перебіг СН і суттєво впливає на прогноз. Такий ефект пов'язаний з низкою несприятливих гемодинамічних наслідків ФП. Перш за все, це збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС). Надмірне підвищення ЧСС збільшує енергетичні потреби міокарда, погіршує коронарний кровообіг, негативно впливаючи на гемодинаміку. Особливо чутливі до зростання ЧСС хворі з мітральним стенозом. У них наповнення лівого шлуночка триває протягом усієї діастоли, і навіть помірне зростання ЧСС часто викликає значне падіння ударного викиду та зростання тиску в лівому передсерді. Певну роль у гемодинамічних порушеннях при ФП відіграє неритмічність серцевих скорочень. Чергування надто тривалих діастолічних періодів, коли шлуночок «простоює», з надто короткими, коли шлуночок не встигає наповнитися, спричинює зменшення хвилинного об'єму.

Крайнім проявом впливу тривалої тахіаритмії на серце є так звана тахііндукована кардіоміопатія. В експерименті доведено, що тривала тахікардія викликає значні (але зворотні) зміни в структурі кардіоміоцитів, що на макрорівні проявляється прогресуючою дилатацією порожнин серця, падінням скоротливої здатності лівого шлуночка – тобто, картиною подібної до дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП), ускладненої аритмією. При відсутності чіткого анамнезу та даних попередніх обстежень ці два стани розрізнити досить важко, а часто просто неможливо. Єдиний критерій, що відрізняє тахііндуковану кардіоміопатію від «звичайної» ДКМП у таких випадках, – поступова регресія змін у серці при відновленні синусового ритму або істотному зниженні ЧСС у хворих з тахііндукованою кардіоміопатією.

Інший чинник, який сприяє гемодинамічним порушенням – відсутність скорочень передсердь, що призводить до втрати передсердного внеску в наповнення шлуночків. У нормі передсердя забезпечують до 20-30% кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка, наприклад, при його гіпертрофії, приводить до зростання ролі передсердь у наповненні шлуночків. Втрата передсердного внеску супроводжується зменшенням наповнення лівого шлуночка і закономірно викликає зниження ударного об'єму.

Таким чином, виникнення ФП супроводжується комплексом гемодинамічних наслідків, які можуть істотно впливати на перебіг СН.

**Лікування ФП у хворих із СН** залежить від форми аритмії (пароксизмальна, персистуюча або постійна). Часто виникнення пароксизмів передують появі постійної форми. Предметом основної уваги у цій статті є лікування постійної форми ФП.

Ведення хворого з постійною ФП спрямоване на досягнення двох основних завдань, таких як контроль ЧСС і попередження тромбоемболічних ускладнень.

**Контроль ЧСС**

Необхідність контролю ЧСС при ФП зумовлена об'єктивними й суб'єктивними чинниками і не викликає сумнівів з огляду на негативний вплив тривалої тахіаритмії на гемодинаміку, про що йшлося вище. Згідно з рекомендаціями ACC/AHA/ESC оптимальною вважається ЧСС 60–80 уд/хв у спокої та до 115 уд/хв при навантаженні [3]. Необхідно зауважити, що ці рекомендації не ґрунтуються на результатах навіть невеликих контрольованих досліджень, а швидше носять характер погодженої думки експертів, яка часто екстраполюється з розуміння оптимальної ЧСС при синусовому ритмі, що, вочевидь, не завжди виправдано.

Сумніви щодо рекомендованих рівнів ЧСС ґрунтуються на тому факті, що втрата передсердного внеску в діастолічне наповнення лівого шлуночка закономірно супроводжується зменшенням кінцево-діастолічного об'єму і зниженням ударного об'єму. Однак хвилиний об'єм великою мірою компенсується за рахунок зростання ЧСС [4]. Оскільки саме хвилиний об'єм забезпечує сталість і адекватність забезпечення потреб організму, можна припустити, що зростання ЧСС при ФП є до певної міри компенсаторною реакцією у відповідь на істотне падіння ударного об'єму. На певну компенсаторну роль підвищення ЧСС вказує відсутність приросту толерантності до фізичного навантаження при медикаментозному зниженні ЧСС, продемонстрована у багатьох дослідженнях. Отже, знижувати ЧСС до рекомендованих ACC/AHA/ESC рівнів не завжди доцільно. Відповідно до цього у вітчизняних рекомендаціях з лікування ФП застосовано дещо «ліберальніший» підхід і зазначено, що «...на практиці у багатьох пацієнтів зменшення ЧСС у спокої нижче 80 уд/хв виявляється недоцільним і навіть супроводжується погіршенням стану гемодинаміки. ЧСС у хворих з ФП розцінюють як контрольовану, коли середня ЧСС у спокої не перевищує 80–90 уд/хв, а під час субмаксимального навантаження – 120 уд/хв» [5].

Ці міркування знайшли своє підтвердження у нещодавно опублікованому дослідженні RACE II [6], під час якого порівнювалися два режими контролю ЧСС – жорсткий з цільовим рівнем ЧСС, меншим за 80 уд/хв і «м'який» з цільовим рівнем ЧСС, меншим за 110 уд/хв. Спостереження проводилося протягом трьох років. Середня ЧСС становила відповідно  $76 \pm 12$  і  $93 \pm 9$  уд/хв. У результаті виявилось, що частота досягнення кінцевих точок, основними з яких були серцево-судинна смертність, госпіталізація з приводу СН, інсульт, порушення ритму, не відрізнялася між групами. Більше того,

спостерігалася навіть тенденція до частішого досягнення цих точок у групі жорсткого контролю (14,9% проти 12,9%). Цікаво, що в кінці спостереження групи не відрізнялися за тяжкістю СН і за якістю життя. Закономірним чином досягнення «жорстких» показників ЧСС потребувало більшої кількості медикаментів і часу.

Таким чином, сьогодні немає переконливих даних щодо необхідності зниження ЧСС спокою у хворих з постійною формою ФП до рівня 60–80 уд/хв. За результатами дослідження RACE II з прогностичної точки зору у великій кількості пацієнтів прийнятною може бути і ЧСС у межах 80–110 уд/хв.

Ще один аспект, який майже не відображений у літературі, але є важливим з практичної точки зору – це необхідність урахування клінічних особливостей хворого з СН при визначенні цільової ЧСС. Наприклад, у пацієнта з тяжким ураженням коронарного русла, ішемічною кардіопатією навіть невелике зростання ЧСС може провокувати стенокардію та погіршення СН. І, навпаки, пацієнти з вираженою аортальною недостатністю потребують підтримання дещо вищої ЧСС для зменшення об'єму регургітації під час діастолі. Іншим класичним прикладом є СН у хворого з мітральним стенозом. Такі хворі особливо чутливі до вкорочення діастолі, оскільки наповнення лівого шлуночка відбувається сповільнено через звуження лівого атріовентрикулярного (АВ) отвору. Логічно, що при вираженому мітральному стенозі ЧСС має бути нижчою. За результатами наших досліджень, ЧСС, при якій хвилиний кровообіг у виносному тракті лівого шлуночка досягає максимуму у групі хворих з мітральним стенозом, становить у середньому  $78,1 \pm 12,1$  уд/хв, при СН іншої етіології цей показник перевищує 100 уд/хв, сягаючи найвищого рівня у хворих з ДКМП ( $116,2 \pm 19,0$  уд/хв). Ці результати не вказують на оптимальну ЧСС, але підтверджують тезу про те, що при визначенні цільових рівнів ЧСС необхідно враховувати етіопатогенетичні особливості СН.

**Медикаментозна корекція ЧСС** досягається шляхом збільшення рефрактерності та сповільнення провідності АВ-вузла. Як відомо, для цього застосовують три групи препаратів: серцеві глікозиди, бета-блокатори та недигідропіридинові антагоністи кальцію, а препаратом резерву може бути аміодарон.

Незважаючи на різноманітні властивості бета-блокаторів, їх вплив на електрофізіологічні параметри АВ-вузла принципово не відрізняється. Блокуючи симпатичні впливи на серце, ці препарати підвищують рефрактерність і сповільнюють проведення в АВ-вузлі, зменшуючи таким чином ЧСС

у хворих з ФП. Важливо зауважити, що бета-блокатори (селективні та неселективні) знижують ЧСС як у спокої, так і при навантаженні. У цьому разі вони ефективніші за серцеві глікозиди й антагоністи кальцію [7].

Враховуючи незаперечні докази щодо ефективності бета-блокаторів у покращенні прогнозу та якості життя хворих із СН, логічно припустити, що за наявності постійної форми ФП у таких пацієнтів контроль ЧСС має ґрунтуватися на застосуванні саме цієї групи препаратів. З огляду на наявні дані доказової медицини необхідно вказати, що поки що немає жодного дослідження, яке б оцінювало вплив бета-блокаторів на прогноз окремо у хворих із СН та ФП. Лише у декількох дослідженнях, у яких доведена ефективність бета-блокаторів при СН, був проведений окремий ретроспективний аналіз у підгрупах з ФП. Результати виявилися неоднозначними. У дослідженні SIBIS II бісопролол не продемонстрував покращення прогнозу при ФП, разом з тим у хворих з синусовим ритмом були отримані переконливі позитивні результати [8], подібна тенденція була зареєстрована і в дослідженні SIBIS I. Метопрололу сукцинат також не продемонстрував істотного зниження серцево-судинної смертності у підгрупі хворих з ФП у дослідженні MERIT-HF, у той час як загальний ризик смерті чи трансплантації знизився на 32% [9]. Кількість хворих з ФП в обох дослідженнях була невеликою. Так, у дослідженні MERIT-HF ФП брали участь лише 13,9% пацієнтів.

Більш оптимістичні результати були отримані під час дослідження US Carvedilol Heart Failure Trial – лікування карведилолом істотно покращувало прогноз як у пацієнтів із синусовим ритмом, так і у хворих з ФП [10]. Ефективність карведилолу не залежала від ритму і в дослідженні COMET, у ході якого карведилол продемонстрував вищу ефективність, ніж метопролол. Перевага карведилолу над метопрололом виявилася подібною у хворих із синусовим ритмом і ФП [11].

Отже, сьогодні немає однозначних доказів можливості всіх бета-блокаторів, які рекомендують для лікування СН, покращувати прогноз хворих з ФП. Разом з тим за результатами ретроспективного аналізу можна висунути припущення, що вплив на прогноз карведилолу не відрізняється у хворих з ФП і синусовим ритмом. Хоча для однозначної відповіді щодо ролі бета-блокаторів у хворих з ФП і СН потрібні додаткові проспективні дослідження, наявні дані щодо впливу цих препаратів на нейрогуморальний каскад і гемодинаміку дозволяють вважати їх препаратами вибору для контролю ЧСС у хворих з ФП і СН.

Традиційно з метою контролю ЧСС у хворих із СН застосовуються серцеві глікозиди. Вони використовуються в кардіологічній практиці понад 200 років. Оптимальним за своїми властивостями глікозидом сьогодні є дигоксин. У рекомендаціях АСС/АНА/ESC з лікування ФП дигоксин визначено як препарат першого ряду в лікуванні хворих з постійною ФП і СН [3]. Разом з тим ці рекомендації знову ж таки ґрунтуються на думці експертів, оскільки жодного проспективного дослідження щодо прогностичного значення глікозидів у хворих з ФП також немає. Посилання на дослідження DIG, у якому дигоксин не впливав на прогноз, але зменшував частоту госпіталізацій з приводу СН, для хворих з ФП не досить коректні, оскільки в ньому наявність ФП була критерієм виключення [12]. Результати аналізу досліджень AFFIRM і RIKS-NIA показали, що застосування дигоксину може супроводжуватися збільшенням смертності в окремих категоріях хворих з ФП [13, 14]. В іншому дослідженні, опублікованому нещодавно, дигоксин не впливав на прогноз хворих з ФП [15]. Однак зазначені дослідження через обмеження не можуть бути основою для вироблення чітких рекомендацій.

Позитивний інотропний ефект препарату, його здатність істотно зменшувати ЧСС при ФП, а також більш ніж столітній досвід застосування дозволяє рекомендувати його для контролю ЧСС у хворих із СН. При цьому необхідно враховувати механізм, за допомогою якого серцеві глікозиди впливають на ЧСС. Основні електрофізіологічні ефекти глікозидів при ФП зумовлені їх впливом на АВ-вузол не безпосередньо, а за рахунок стимуляції парасимпатичної нервової системи. Тому при фізичних навантаженнях, емоційному стресі, коли переважає симпатична стимуляція, вплив дигоксину на електрофізіологічні властивості АВ-вузла істотно зменшується. Це призводить до того, що, знижуючи ЧСС у спокої, препарат втрачає свій ефект навіть при помірному фізичному навантаженні. Тому в наш час вважається, що для досягнення адекватного контролю ЧСС дигоксин потрібно комбінувати з іншими препаратами, які знижують ЧСС – насамперед з бета-адреноблокаторами. Невелика терапевтична широта також може створювати проблеми у використанні дигоксину.

Недигідропіридинові антагоністи кальцію верапаміл і дилтіазем, які з успіхом застосовують для контролю ЧСС у широкого загалу хворих з ФП, можна використовувати і при лікуванні аналогічного контингенту пацієнтів із СН. Однак їх не рекомендують використовувати у хворих із СН і фракцією викиду <40-45% [16]. Тому ця група

препаратів найбільш прийнятна для хворих із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, і у випадку протипоказань до застосування бета-блокаторів вони можуть бути альтернативою у хворих цієї категорії.

Ще однією альтернативою у випадку протипоказань до призначення бета-блокаторів, особливо у хворих з низькою фракцією викиду, є аміодарон [3]. Як відомо, препарат знижує ЧСС як у гострих ситуаціях при довенному введенні, так і за тривалого прийому. Крім того, аміодарон можна використовувати у хворих, у яких не вдається застосувати адекватні дози бета-блокаторів чи антагоністів кальцію, наприклад, через гіпотензію. Аміодарон є препаратом резерву, і його не можна застосовувати як рутинний препарат для контролю ЧСС при ФП.

У цьому плані перспективним може бути застосування нового препарату III класу, похідного аміодарону – дронедаарону, який за результатами дослідження ERATO істотно знижує ЧСС у хворих з ФП як у спокої, так і при навантаженні та може безпечно комбінуватися з бета-блокаторами, антагоністами кальцію та серцевими глікозидами [17]. Принципово важливим є те, що препарат не лише безпечний, а й зменшує смертність і частоту госпіталізацій у хворих з пароксизмами ФП. Як продемонстровано у дослідженні ATHENA, дронедаарон достовірно зменшує частоту госпіталізації, у тому числі з приводу ФП, і ризик серцево-судинної смерті. При цьому 21,2% хворих у дослідженні мали прояви СН II-III ФК за NYHA, 11,9% – фракцію викиду лівого шлуночка, меншу за 45% [18]. Додатковий аналіз не виявив різниці в ефективності у хворих із СН і без неї. Таким чином, за результатами вказаного дослідження можна стверджувати, що вперше за тривалий час з'явився новий препарат з потужним профілактичним потенціалом, здатний ефективно запобігати повторним епізодам ФП, у тому числі у хворих із СН. Разом з тим необхідно мати на увазі, що дронедаарон не рекомендується призначати хворим із СН IV класу або пацієнтам з недавньою декомпенсацією.

Отже, якою має бути тактика контролю ЧСС у хворих з ФП і СН? Великою мірою її визначає варіант СН. При збереженій систолічній функції лівого шлуночка з однаковим успіхом можна застосовувати бета-блокатори або недигідропіридинові антагоністи кальцію. У хворого з низькою фракцією викиду основою лікування мають бути бета-блокатори, у разі необхідності у поєднанні з дигоксином. Така комбінація дозволяє ефективно контролювати ЧСС як у спокої, так і при навантаженні. До того ж позитивний інотропний ефект дигоксину може

зменшити негативний вплив бета-блокаторів на гемодинаміку на початку їх застосування.

Завдяки монотерапії чи комбінованому застосуванню препаратів медикаментозної корекції ЧСС можна досягти у переважній більшості хворих з ФП. Однак у певній категорії пацієнтів медикаменти виявляються неефективними, або їх застосування в адекватних дозах обмежене через протипоказання чи побічну дію. У таких випадках альтернативою може бути немедикаментозна зміна властивостей АВ-вузла. Найбільш прийнятним методом у наш час є катетерна радіочастотна деструкція АВ-вузла. За допомогою абляції можна значно зменшити симптоми аритмії, але при цьому смертність залишається такою ж, як при медикаментозній корекції ЧСС [19]. Недоліками, що обмежують широке застосування такого підходу, є необхідність імплантації кардіостимулятора у більшості пацієнтів і можливість ускладнень під час проведення процедури. Перші спроби нівелювати добре відомі негативні гемодинамічні наслідки традиційної стимуляції правого шлуночка за допомогою бівентрикулярної стимуляції в такій категорії хворих виявилися неуспішними [20]. Скерована деструкція повільного шляху АВ-вузла, що дозволяє не припиняти, а лише сповільнити АВ-проведення, без необхідності постійної кардіостимуляції є технічно складною і не може гарантувати успіх. Тому відбір треба проводити досить ретельно. Основним показанням для проведення радіочастотної абляції АВ-вузла у хворих з ФП є висока ЧСС, яка супроводжується значним погіршенням гемодинаміки і не може бути контрольована за допомогою медикаментів (у тому числі при комбінованому їх застосуванні). Для оцінки справжніх можливостей методу необхідні подальші дослідження.

#### Профілактика тромбоемболічних ускладнень

Основним ускладненням ФП, яке великою мірою визначає прогноз хворих із СН, є тромбоемболія у різні судинні басейни. Частота позамозкових тромбоемболій становить близько 0,5% на рік. Найчастіше реєструють тромбоемболії в судини кінцівок, нирок, мезентеріальні артерії. Артерії головного мозку вражаються значно частіше – на них припадає близько 90% усіх тромбоемболій при ФП, що становить близько 4,5% на рік. Тромбоемболічний інсульт на тлі ФП протікає, як правило, важче, часто супроводжується втратою працездатності та високою летальністю.

Логічним шляхом попередження інсульту при ФП є застосування антикоагулянтів, здатних



значно обмежити процес тромбоутворення у лівому передсерді. Метааналізи великих плацебо-контрольованих досліджень свідчать про високу ефективність варфарину – частоту інсульту вдалося знизити на 64-68% [21, 22]. У цих метааналізах ефективність ацетилсаліцилової кислоти у попередженні інсульту становила всього 22-38%. Таким чином, непрямі антикоагулянти значно ефективніші, ніж ацетилсаліцилова кислота у попередженні інсульту у хворих з ФП.

Застосування антикоагулянтів пов'язане з істотним ризиком серйозних геморагічних ускладнень. Вважають, що при використанні антикоагулянтів у рутинній практиці цей ризик становить близько 2,5-5% щорічно [23, 24]. Тому рішення про проведення антикоагулянтної терапії при ФП має ґрунтуватися на балансі між значним профілактичним ефектом, з одного боку, і ризиком серйозних ускладнень, з іншого. Цей баланс схиляється на користь антикоагулянтної терапії у хворих з високим ризиком інсульту.

Саме тому принципово важливим є визначення групи хворих високого ризику. Найвищим є ризик у хворих з мітральним стенозом. Поява ФП у таких пацієнтів збільшує ризик у 18 разів [25], у хворих з недостатністю мітрального клапана ризик не такий високий. Вважається, що основною причиною є переміщення крові за рахунок струменя регургітації [26]. У хворих без клапанної патології ризик інсульту менший. За результатами різних проспективних досліджень найчастіше він визначається такими факторами, як перенесений інсульт чи транзиторна ішемічна атака (ТІА), старший вік, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, СН або зниження фракції викиду лівого шлуночка. На підставі цих даних розроблено декілька схем стратифікації ризику інсульту у хворих з ФП. Найбільш прийнятною сьогодні вважають запропоновану в 2001 р. систему CHADS<sub>2</sub> [27]. Вона досить проста для практичного застосування. За наявності кожного з факторів ризику нараховується один бал. Виключенням є лише перенесений інсульт чи ТІА, при яких існує високий ризик повторного інсульту. Збільшення кількості балів свідчить про значне зростання ризику інсульту.

Пацієнтам з невисоким ризиком інсульту (0 балів за CHADS<sub>2</sub>) призначати антикоагулянти недоцільно, оскільки при антикоагулянтній терапії в них нижчий ризик інсульту або тотожний ризик важких кровотеч. У хворих високого ризику виникнення інсульту (3 і більше балів за CHADS<sub>2</sub>) користь від призначення антикоагулянтів переважає можливий ризик. Разом з тим питання про доцільність

призначення антикоагулянтів хворим помірного ризику (ризик інсульту 3-5%, 1-2 бали CHADS<sub>2</sub>) залишається відкритим.

У рекомендаціях ACC/AHA/ESC всі фактори ризику інсульту експерти розподіляють на фактори високого, помірного і невисокого ризику. Відповідно до цього розподілу рекомендується призначення ацетилсаліцилової кислоти (якщо ризик невисокий) або варфарину (у хворих помірного і високого ризику) [3].

У більшості схем стратифікації ризику, у тому числі в CHADS<sub>2</sub> і рекомендаціях ACC/AHA/ESC, як фактор помірного ризику розглядають СН. Тобто наявність СН у хворих з ФП – неоднозначна підстава для призначення варфарину. Однак велика кількість хворих із СН – особи похилого віку, або/та ті, хто має супутню артеріальну гіпертензію чи діабет. Крім того, більшість хворих із СН мають зниження фракції викиду. Таким чином, **більшість пацієнтів із СН потребують призначення антикоагулянтів для профілактики інсульту.**

Особливої уваги потребують хворі з важкою СН. Більшість з них мають досить низьку фракцію викиду лівого шлуночка, що навіть формально підпадає під рекомендовані два фактори ризику. Крім того, притаманне важкій СН значне збільшення порожнин лівого шлуночка, часто із зонами асинхронії, та лівого передсердя також сприяють утворенню тромбів у порожнинах. Вищий рівень бета-тромбоглобуліну, комплексів тромбін-антитромбін III, D-димеру й інших протромботичних чинників теж підвищують ризик тромбоемболічних ускладнень [28, 29]. Поряд з цим у хворих з важкою СН важче підтримувати концентрацію препарату в межах терапевтичного «вікна». Це може бути зумовлене погіршенням синтетичної функції печінки, застосуванням препаратів, які впливають на концентрацію варфарину (наприклад, дигоксину), порушенням всмоктування препаратів при застійних явищах у шлунково-кишковому тракті. Вказані вище ризики тромбоемболічних ускладнень у більшості таких хворих перевищують ризик геморагій. Тому у пацієнтів з важкою СН варто віддавати перевагу варфарину перед ацетилсаліциловою кислотою, тим більше у світлі останніх даних щодо негативних аспектів застосування ацетилсаліцилової кислоти у хворих з декомпенсованою СН.

Найбільш вживаним сьогодні пероральним антикоагулянтом є варфарин. Більш ніж 60-річна історія застосування препарату продемонструвала його переваги і недоліки, основним з яких є необхідність постійного контролю міжнародного нормалізованого відношення для підтримання стабільної

концентрації препарату. Слід зауважити, що існують істотні індивідуальні відмінності фармакокінетики варфарину, які визначаються поліморфізмом певних генів, що кодують ферменти-активатори вітаміну К, або систему цитохромів. Крім того, концентрація препарату може істотно коливатися під впливом харчування чи медикаментів, і залежить від рівня білка та синтетичної функції печінки. Необхідність контролю міжнародного нормалізованого відношення значно ускладнює застосування варфарину й інших антикоагулянтів, особливо у вітчизняних реаліях.

Необхідність контролю, ризик геморагій значно ускладнюють і підвищують вартість лікування [30]. Саме тому триває пошук нових підходів до профілактики інсульту у хворих з ФП, які за ефективністю та ризиком кровотеч не поступаються варфарину і не потребують контролю. Спроба застосувати комбінацію двох антиагрегантів (ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелу) виявилася невдалою – ризик інсульту був на 42% вищим, ніж при застосуванні варфарину [31]. При цьому у хворих з протипоказаннями до застосування варфарину така комбінація виявилася ефективною – ризик інсульту становив 1,9% на рік проти 2,8% у хворих, які приймали лише ацетилсаліцилову кислоту. Однак зріс ризик великих кровотеч – відповідно 2% й 1,3% на рік [32]. Сьогодні немає офіційних рекомендацій щодо поєданого використання ацетилсаліцилової кислоти і клопідогрелу. Найбільш доцільним вважають застосування такої комбінації у хворих з високим ризиком інсульту, яким протипоказаний варфарин.

Найбільш перспективною альтернативою варфарину є прямі інгібітори тромбіну (дабігатран) й інгібітори фактору Ха (ривароксабан, апіксабан, едоксабан). Попередні спроби застосовувати такі препарати, як прямий інгібітор тромбіну ксимелатран чи інгібітор фактору Ха індапаринукс, виявилися не зовсім вдалимими [33]. Лише в 2009 р. були опубліковані результати дослідження RE-LY, які вперше продемонстрували, що з'явилась альтернатива варфарину у попередженні тромбоемболічних ускладнень у хворих з ФП [34]. Під час дослідження, яке охопило понад 18 тис. хворих з ФП, застосовували новий прямий інгібітор тромбіну дабігатран у дозах 110 та 150 мг порівняно з варфарином. У дозі 110 мг на добу препарат попереджував інсульт і системні тромбоемболії з такою ж ефективністю, як і варфарин, але з меншою кількістю великих кровотеч. Доза дабігатрану 150 мг на добу виявилась ефективнішою за

варфарин у попередженні інсульту і тромбоемболій при однаковій кількості великих геморагій. Зауважимо, що СН мали 32% хворих, охоплених дослідженням. Сьогодні тривають дослідження інгібіторів фактору Ха ривароксабану, апіксабану, едоксабану. Отже, цілком імовірно, що найближчим часом з'явиться реальна можливість зменшувати ризик інсульту, в тому числі у хворих із СН, без необхідності контролю за згортальною системою крові.

Підсумовуючи сказане, варто ще раз наголосити, що наявність ФП ускладнює перебіг СН з точки зору погіршення гемодинаміки і збільшення ризику тромбоемболічних ускладнень. Тому лікування хворого із СН і постійною ФП полягає в адекватному контролі ЧСС і профілактиці тромбоемболічних ускладнень за допомогою антикоагулянтів, рідше ацетилсаліцилової кислоти. І ще один аспект, на якому необхідно наголосити. Оскільки наявність ФП може погіршувати перебіг СН, такі хворі потребують особливо активного підходу до лікування СН. Крім призначення бета-блокаторів, які застосовують у цієї категорії пацієнтів не лише для контролю ЧСС, а й для впливу на нейрогуморальні механізми прогресування СН, належну увагу слід звернути на використання адекватних доз інгібіторів РАС (інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту чи блокаторів ангіотензинових рецепторів), антагоністів альдостерону, діуретиків згідно із сучасними рекомендаціями.

### Література

1. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. – *Circulation* – 2007. – Vol. 115. – P. e69-e171.
2. Anter E., Jessup M., Callans D.J. Atrial fibrillation and heart failure treatment considerations for a dual epidemic. // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 2516-2525.
3. Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S., et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. e257-e354.
4. Alboni P., Scarfo S., Fuca G. et al. Hemodynamics of idiopathic paroxysmal atrial fibrillation // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1995. – Vol. 18. – P. 980-985.
5. Сичов О.С., Бобров В.О., Жарінов О.Й. та співавт. Принципи ведення хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь. Рекомендації робочої групи з порушень серцевого ритму Українського наукового товариства кардіологів. // *Український кардіологічний журнал*. – 2003. – Додаток 2. – С. 4-23.
6. Van Gelder I.C., Van Veldhuisen D.J., Crijns H.J., et al. Rate control efficacy in permanent atrial fibrillation: a comparison between lenient versus strict rate control in patients with and without heart failure: background, aims, and design of RACE II. // *Amer. Heart J.* – 2006. – Vol. 152. – P. 420-426.
7. Olshansky B., Rosenfeld L.E., Warner A.L. et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 1201-1208.

8. Lechat P., Hulot J.S., Escolano S. et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 1428-1433.
9. Van Veldhuisen D.J., Aass H., El Allaf D. et al. Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure: experiences from the MERIT-HF Study. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2006. – Vol. 8. – P. 539-546.
10. Joglar J.A., Acosta A.P., Shusterman N.H. et al. Effect of carvedilol on survival and hemodynamics in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction: retrospective analysis of the US Carvedilol Heart Failure Trials Program. *Am Heart J*. 2001. – Vol. 142. – P. 498-501.
11. Swedberg K., Olsson L.G., Charlesworth A. et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure in long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1303-1308.
12. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 525-533.
13. Corley S.D., Epstein A.E., DiMarco J.P. et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 1509-1513.
14. Hallberg P., Lindback J., Lindahl B. et al. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 63. – P. 959-971.
15. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Digoxin in atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort study of Atrial Fibrillation (SCAF). // *Heart*. – 2010. – Vol. 96. – P. 275-280.
16. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology: developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10. – P. 933-989.
17. Davy J-M., Herold M., Hognlund C. et al. Dronedaron for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: The Efficacy and safety of dRonedArone for The cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. // *Amer. Heart J.* – 2008. – Vol. 156. – P. 527.e1-527.e9.
18. Hohnloser S.H., Crijns H.J.G.M., van Eickels M. et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. // *New Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 668-678.
19. Wood M.A., Brown-Mahoney C., Kay G.N., Ellenbogen K.A. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 1138-1144.
20. Leon A.R., Greenberg J.M., Kanuru N. et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 1258-1263.
21. 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. – P. 857-867.
22. Cooper N.J., Sutton A.J., Lu G., Khunti K. Mixed comparison of stroke prevention treatments in individuals with nonrheumatic atrial fibrillation. // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 1269-1275.
23. Wysowski D.K., Nourjah P., Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167. – P. 1414-1419.
24. Connolly S.J., Pogue J., Eikelboom J. et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 2029-2037.
25. Petty G.W., Khandheria B.K., Whisnant J.P. et al. Predictors of Cerebrovascular Events and Death Among Patients With Valvular Heart Disease // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31. – P. 2628-2635.
26. Shively B.K., Gelgand E.A., Crawford M.H. Regional left atrial stasis during atrial fibrillation and flutter: determinants and relation to stroke. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 27. – P. 1722-1729.
27. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285. – P. 2864-2870.
28. Jafri S.M., Ozawa T., Mammen E. et al. Platelet function, thrombin and fibrinolytic activity in patients with heart failure. // *Eur. Heart J.* – 1993. – Vol. 14. – P. 205 - 212.
29. Chong A-Y., Lip G.Y.H. Viewpoint: The prothrombotic state in heart failure: A maladaptive inflammatory response? // *Eur. J. Heart Fail.* – 2007. – Vol. 9. – P. 124 - 128.
30. Björholt I., Andersson S., Nilsson G.H., Krakau I. The cost of monitoring warfarin in patients with chronic atrial fibrillation in primary care in Sweden. // *BMC Fam. Pract.* – 2007. – Vol. 8. – P. 6.
31. Connolly S., Pogue J., Hart R. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – P. 1903-1912.
32. The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. // *New Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 2066-2078.
33. Executive Steering Committee of the SPORTIFF III and V Investigators. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: pooled analysis from the SPORTIFF III and V studies. // *Cerebrovasc. Dis.* – 2006. – Vol. 21. – P. 279-293.
34. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. // *New Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1139-1151. ■