

Мареев В. Ю.¹, Мареев Ю. В.^{2,3}

¹ – ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова», 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1

² – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ, 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

³ – «Робертсоновский центр биостатистики». Университет Глазго, G128QQ, Великобритания, Глазго, Университетское Авеню, Здание Бойд Орт

Роль ЧСС в механизмах компенсации и декомпенсации у больных с ХСН при синусовом ритме и фибрилляции предсердий и методы безопасного и эффективного контроля сердечного ритма. Часть 2. Фибрилляция предсердий

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, частота сердечных сокращений, синусовый ритм, фибрилляция предсердий, контроль сердечного ритма

Ссылка для цитирования: Мареев В. Ю., Мареев Ю. В. Роль ЧСС в механизмах компенсации и декомпенсации у больных с ХСН при синусовом ритме и фибрилляции предсердий и методы безопасного и эффективного контроля сердечного ритма. Часть 2. Фибрилляция предсердий. Кардиология 2017;57(S2):351–366

РЕЗЮМЕ

Обзор литературы посвящен роли ЧСС у пациентов с сочетанием сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий и методам контроля ЧСС у этих пациентов.

Mareev V. Yu.¹, Mareev Yu. V.^{2,3}

¹ – M. V. Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1, GSP-1, Moscow 119991

² – National Medical Research Center for Preventive Medicine, Petroverigskiy lane 10, Bldg. 3, Moscow 101990

³ – Robertson Centre for Biostatistics – University of Glasgow Boyd Orr Building University Avenue, Glasgow, Great Britain. G12 8QQ

ROLE OF HEART RATE IN MECHANISMS OF COMPENSATION AND DECOMPENSATION IN CHF PATIENTS WITH SINUS RHYTHM AND ATRIAL FIBRILLATION AND METHODS FOR SAFE AND EFFICIENT CONTROL OF HEART RHYTHM. PART 2. ATRIAL FIBRILLATION

KEYWORDS: CHRONIC HEART FAILURE, HEART RATE, SINUS RHYTHM, ATRIAL FIBRILLATION, CONTROL OF HEART RHYTHM

For citation: Mareev V. Yu., Mareev Yu. V. Role of heart rate in mechanisms of compensation and decompensation in CHF patients with sinus rhythm and atrial fibrillation and methods for safe and efficient control of heart rhythm. Part 2. Atrial fibrillation. Kardiologiia. 2017;57(S2):351–366

SUMMARY

This review focuses on the role of heart rate in patients with a combination of heart failure and atrial fibrillation and on methods for heart rate control in such patients.

Введение

В предыдущей статье мы начали разговор о роли ЧСС у пациентов с ХСН [1]. В прошлый раз акцент был сделан на синусовом ритме, а сейчас речь пойдет о пациентах с фибрилляцией предсердий (ФП).

У пациентов с ХСН ФП является самой распространенной аритмией. В среднем у 30–40% пациентов с ХСН основным ритмом сердца является ФП, а среди пациентов с III–IV ФК число пациентов с ФП, по данным ряда работ, может достигать 50% [2–7]. Еще большее число пациентов может иметь пароксизмальную форму ФП [8]. При этом пациенты с ФП имеют выраженные особенности и требуют специфических подходов к лечению [9, 10].

Основными механизмами негативного влияния ФП на прогноз больных ХСН являются: нарушение гемодинамики ЛЖ (вследствие частого и нерегулярного ритма), исчезновение предсердного гемодинамического вклада и, наконец, возможное ухудшение миокардиальной перфузии [11]. Также из-за нарушения гемодинамики левого предсердия возрастает риск тромбоза его полости и тромбоэмболических осложнений. Важнейшая проблема эффективности и безопасности современной антикоагулянтной терапии в улучшении прогноза больных с ФП [12], особенно при ХСН, требует специального рассмотрения и выходит за рамки данной статьи [13–15].

А вот вопрос о целесообразности и вариантах контроля ЧСС у больных с ХСН и постоянной формой ФП мы проанализируем подробно, т. к. гемодинамические нарушения и потенциальное ухудшение миокардиальной перфузии напрямую связаны с ЧСС и регулярностью ритма у пациентов с ХСН и постоянной формой ФП.

Ухудшает ли наличие ФП прогноз пациентов с ХСН?

Первый вопрос, который может выглядеть странным: ухудшает ли наличие ФП прогноз больных с систолической ХСН? Тот факт, что встречаемость ФП увеличивает с прогрессированием тяжести заболевания (ФК ХСН) может означать как то, что ФП ухудшает течение ХСН, так и то, что возникновение ФП один из маркеров прогрессирования декомпенсации.

В целом ряде исследований (SOLVD [16], CHARM [17], VALIANT [18]) наличие ФП достоверно ухудшало прогноз ХСН, в то время как в других (V-HeFT I и II [19], PRIME II [20], COMET [21]) различий в прогнозе пациентов с ХСН в зависимости от характера основного ритма выявлено не было. Данные обсервационных работ также говорят в пользу того, что сам факт наличия ФП не ухудшает прогноз пациентов с ХСН. Так, по данным ретроспективного анализа базы данных Отдела Заболеваний Миокарда и Сердечной Недостаточности (ОЗМиСН) НИИ кардиологии (1976–2005 гг.), не было выявлено различий в прогнозе пациентов с ХСН III–IV ФК с синусовым ритмом и ФП, причем достоверные различия в прогнозе больных с синусовым ритмом и ФП отсутствовали как при низкой, так и при относительно сохраненной ФВ ЛЖ (рис. 1, оригинальные данные, публикуемые впервые). Такой же результат был получен при анализе пациентов, лечившихся в ОЗМиСН НИИ

кардиологии (2005–2008 гг.), получавших оптимальную современную терапию ХСН, как и в обсервационном исследовании в Великобритании [22, 23].

Анализ данных Фрамингемского исследования продемонстрировал, что предшествующая ХСН отрицательно влияет на прогноз больных с ФП, в то время как наличие ФП не ассоциируется с увеличенным риском смерти пациентов с ХСН [24]. Более того, ряд анализов, проведенных у пациентов, ожидающих трансплантации сердца, также не выявил увеличения риска смерти у пациентов с ФП в сравнении с синусовым ритмом [25]. Мета-анализ исследований, сравнивших прогноз пациентов с ФП и синусовым ритмом, имеющих ХСН, показал, что ФП оказывает негативное влияние на прогноз пациентов с легкой и умеренной декомпенсацией, но не с тяжелой стадией (ФК ХСН) [26]. При этом в одной из работ, включенных в мета-анализ, проводилось определение давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), которое показало, что ФП оказывает негативный эффект на прогноз при уровне ДЗЛА менее 16 мм рт.ст. (умеренная декомпенсация) и не оказывало такого влияния при более высоком ДЗЛА (тяжелая декомпенсация) [27]. Одним из механизмов того, что ФП не оказывает негативного влияния на прогноз у пациентов с тяжелой ХСН, авторы предположили избыточную активность симпатoadrenalной системы (САС), сопровождающуюся увеличением ЧСС как при синусовом ритме, так и при ФП, при которой тахикардия становится более «ритмичной» (с уменьшением дефицита пульса).

Кроме того, сравнительные исследования не доказали улучшения прогноза больных с постоянной формой ФП при попытках восстановления и последующего удержания синусового ритма в сравнении с контролем ритма сердца, естественно, на фоне рекомендованной антикоагулянтной

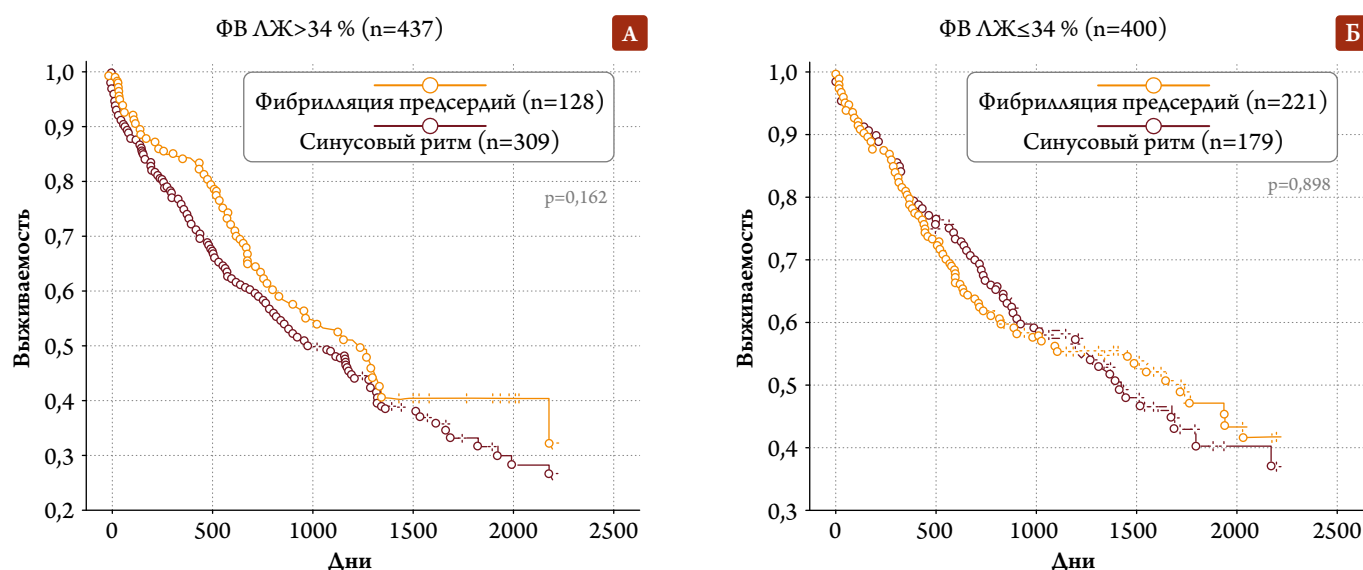


Рисунок 1. Влияние фибрилляции предсердий на прогноз пациентов с клинически выраженной ХСН III–IV ФК

терапии (AFFIRM [28], RACE [29, 30]). Причем специальное проспективное исследование проводилось и у пациентов с систолической ХСН и ФП, в этом случае попытки восстановления синусового ритма оказались неудачными и не влияли на заболеваемость и смертность [31].

Однако дискуссии об эффективности восстановления синусового ритма у пациентов с ХСН не стихают. Часть исследователей отмечают, что традиционно применяемые для удержания синусового ритма антиаритмические препараты (у пациентов с ХСН в первую очередь – амиодарон) сами могут оказывать негативный эффект на состояние пациентов с выраженной ХСН [32]. Поэтому в настоящее время проводится оценка эффективности катетерной аблации левого предсердия с целью удержания синусового ритма у пациентов с ФП и сопутствующей ХСН. В небольшом исследовании ААТАС-AF (203 пациента) было показано большее удержание синусового ритма (70% против 34%), что сопровождалось лучшей 2-летней выживаемостью и меньшим числом госпитализаций в группе катетерной аблации в сравнении с приемом амиодарона [33]. В настоящее время проводится оценка безопасности и эффективности катетерной аблации у больных с ХСН и ФП в более крупном (n=420) исследовании CASTLE-HF [34]. Сходные результаты были получены в пилотном проекте SABANA (60 больных с сердечно-сосудистой патологией, включающей ХСН) – 65% больных без ФП в группе катетерной аблации против 41% в группе антиаритмического лечения [35].

В настоящее время закончен набор более 2 200 больных в основное исследование SABANA (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00911508). Но даже удачное завершение указанных исследований не снимает с повестки дня методы медикаментозного контроля ритма сердца у многих пациентов с ХСН, у которых проведение катетерной аблации затруднено, удержание синусового ритма невозможно (лучшие результаты 65–70%) и требуется эффективное лечение самой ХСН в условиях сохраняющейся ФП.

Оптимальные показатели ЧСС у больных с ФП и ХСН

Учитывая, что удержание синусового ритма, по данным завершенных исследований, не лучше (по влиянию на заболеваемость и смертность) контроля ЧСС при ФП у больных с ХСН, особенно при увеличенных размерах левого предсердия, тактика контроля ЧСС часто используется у таких пациентов [36].

Возникает главный вопрос: какая ЧСС оптимальна для пациентов с клинически выраженной ХСН и ФП с точки зрения достижения компенсации и возможного улучшения прогноза? Ответив на него, станет понятно, к какой ЧСС нужно стремиться при лечении больных с ХСН и ФП.

Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

Эспиро снижает смертность у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесших инфаркт миокарда



 **акрихин**

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Снижает внезапную смертность на 1/3¹
Снижает количество госпитализаций²
Улучшает функцию миокарда³

1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail/ 2006; 8: 295-301.

2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

3 - Udelson JF. Et al., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353

Производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша
АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

Долгое время считалось, что у пациентов с ФП нужно стремиться к ЧСС менее 80 уд./мин [37], но с появлением данных о том, что «порог безопасности» может быть выше [38], было проведено исследование RACE II (The Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation: a Comparison between Lenient versus Strict Rate Control II) [39]. В этом исследовании сравнили тактику «строгого» контроля ЧСС (ЧСС покоя ≤ 80 уд./мин и ЧСС во время 6-мин теста ходьбы ≤ 110 уд./мин) и «нестрогого» (ЧСС покоя < 110 уд./мин) у 614 пациентов с ФП (не обязательно при наличии ХСН). Реальная достигнутая в процессе лечения средняя ЧСС в группе «строгого» контроля при длительном наблюдении составляла 75–76 уд./мин в сравнении с 84–85 уд./мин (разница около 10 уд./мин) в группе «нестрогого» контроля. Главным выводом исследования было отсутствие достоверных различий в частоте сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в группах различного контроля ЧСС у пациентов с ФП, в том числе и при сопутствующей ХСН.

При сравнении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, у которых «строгий» контроль достиг цели (ЧСС < 80 уд./мин), с риском у пациентов «нестрогого» контроля ЧСС и у пациентов «строгого» контроля, у которых не были достигнуты целевые показатели ЧСС (> 80 уд./мин), не обнаружено различия в исходах между группами [40]. А дополнительный анализ результатов RACE II не выявил различий в процессах ремоделирования предсердий и желудочков у пациентов «строгого» и «нестрогого» контроля ЧСС [41].

Учитывая, что офисный контроль ЧСС, особенно при ФП, представляет известные трудности и подвержен влиянию многих дополнительных факторов, наиболее демонстративным может быть анализ при учете среднесуточного показателя ЧСС по данным Холтеровского монитора ЭКГ (ХМЭКГ). Такие результаты были получены в относительно небольшом по объему (252 пациентов с ФП без клиники ХСН) исследовании, проведенном в Японии [42]. В этой работе был проведен анализ связи ЧСС по данным 24-часового ХМЭКГ и исходов (сердечно-сосудистая смерть и/или госпитализация по поводу ХСН) у пациентов с постоянной формой ФП. Работа показала обратную зависимость: чем меньше ЧСС у лиц с ФП, тем большим был риск сердечно-сосудистых осложнений в течение 7 лет наблюдения. При средней ЧСС 62 уд./мин (1 квартиль) 23,9% умерли от ХСН или умерли внезапно (внезапная сердечная смерть – ВСС), или госпитализировались с обострением ХСН при средней ЧСС 76 уд./мин (2 квартиль) – 12,2%, при средней ЧСС 85 уд./мин (3 квартиль) – 19,4% и при средней ЧСС 102 уд./мин (4 квартиль) – только 7,2%. Следует заметить, что показатель среднесуточной ЧСС у лиц с ФП учитывает не только истинную ЧСС, но и «стабиль-

ность» или степень регулярности ритма на протяжении 24 часов наблюдения и его вариабельность в течение всего периода наблюдения. Кроме того, у пациентов в четвертой квартили имело место снижение средней ЧСС за 24 часа в течение первых 4 лет наблюдения (со 102 до 83 уд./мин), в отличие от пациентов с исходно невысокой ЧСС, которая достоверно не менялась на протяжении наблюдения (1 квартиль). Эти диспропорции

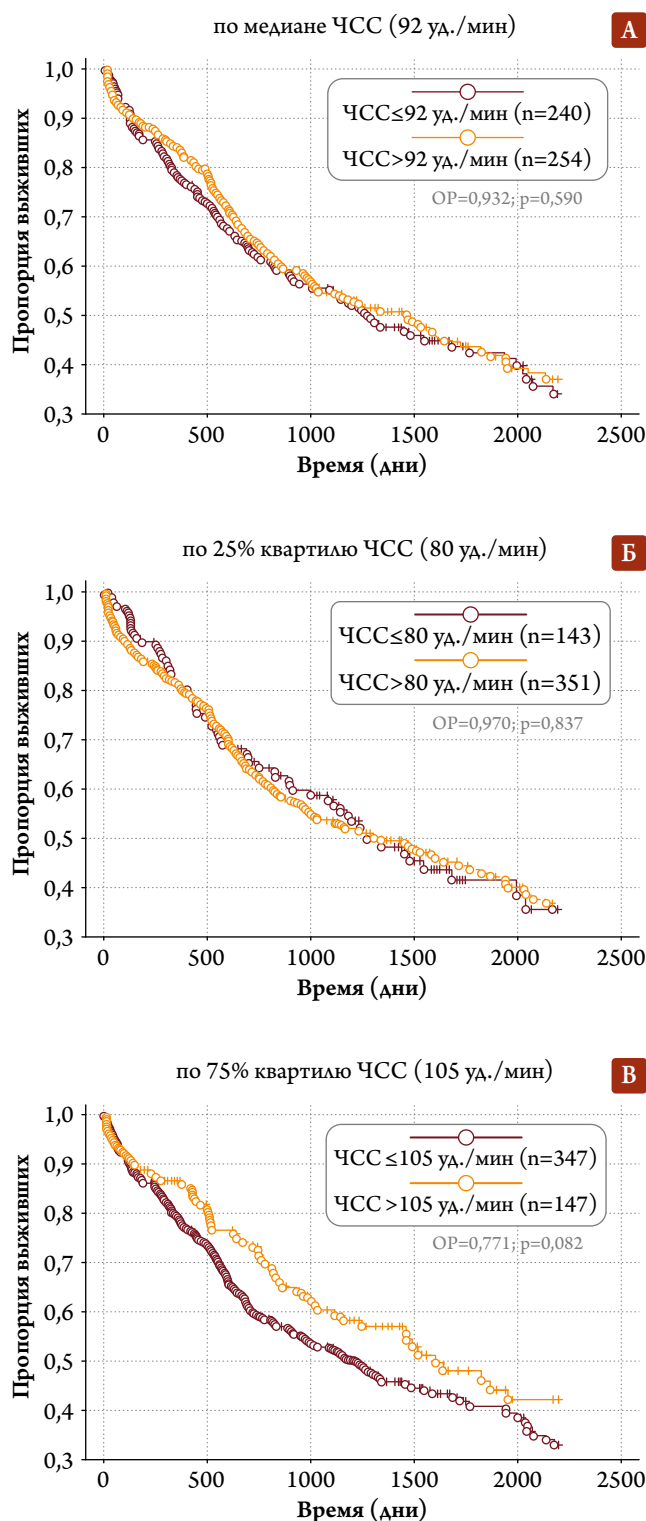


Рисунок 2. Выживаемость пациентов с систолической ХСН и ФП в зависимости от ЧСС

могут частично объяснить кажущиеся неожиданными результаты. Если же посмотреть на результаты исследования в целом, то мы увидим ту же закономерность, что и в исследовании RACE II – больные с ФП и ЧСС более 80 уд./мин имеют не худший (если и не лучший) прогноз, чем пациенты с ЧСС менее 70 уд./мин.

Данные вышеприведенных работ касаются пациентов, не имевших исходно ХСН. Но что мы знаем о пациентах с сочетанием ХСН и ФП? Какая ЧСС оптимальна у этой группы больных? Как мы отмечали в предыдущей статье [1], у пациентов с ХСН на фоне синусового ритма оптимальной ЧСС является диапазон 70–75 уд./мин. Но данные ряда исследований показывают, что перенос данных пациентов с ХСН и синусовым ритмом на пациентов с ХСН и ФП может быть некорректным. Так, анализ длительной выживаемости пациентов, госпитализированных в ОЗМиСН НИИ кардиологии им. Мясникова за 30 лет (1977–2005 годы), показал, что большая ЧСС достоверно ухудшает прогноз больных с ХСН при синусовом ритме, но не при ФП [1].

Необходимо отметить, что не было выявлено разницы в выживаемости больных с ХСН II–IV ФК и постоянной формой ФП при разделении пациентов ни по медиане ЧСС (92 уд./мин), ни по низшей (80 уд./мин), ни по высшей квартилям (105 уд./мин) (рис. 2А, 2Б и 2В соответственно), хотя в последнем случае наблюдалась тенденция к лучшему прогнозу у пациентов с большей ЧСС.

Сходные данные были получены и в крупном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) SHARM, в которое включались как пациенты с низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ), так и с промежуточной ФВ ЛЖ (СНпФВ) и сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) [6]. В только что опубликованном анализе пациентов, включенных в 11 основных РКИ, изучавших применение β-АБ у пациентов с СНнФВ (14 166 пациентов с синусовым ритмом и 3 065 пациентов с ФП) [43]. Во всех этих работах отмечалась тенденция, хотя и не достигшая достоверности, к тому, что пациенты с более высокой ЧСС при ХСН, протекающей с ФП, имели лучшую выживаемость, чем пациенты с низкой ЧСС.

Крупный Шведский регистр также показал, что у пациентов с ФП и СНнФВ нет связи между значениями ЧСС и риском смерти при ЧСС менее 100 уд./мин, и только у пациентов, имеющих ЧСС > 100 уд./мин, повышен риск смерти в сравнении с пациентами с ЧСС ≤ 60 уд./мин [44].

Также следует отметить две работы, посвященные программе американских госпиталей по практическому соблюдению рекомендаций при ХСН (Get With The Guidelines-Heart Failure = GWTG-HF). В первом из этих исследований проводился анализ связи ЧСС при госпитализации и риска внутрибольничной смерти у пациентов с ХСН в зависимости от характера основного

**Продлевает
трудоспособность
пациента
с артериальной
гипертензией***



- **Доказанная органопротекция¹**
- **Более сильное антигипертензивное действие в сравнении с первым поколением сартанов²**
- **Сохраняет антигипертензивный эффект после пропущенного приёма препарата²**

**Производитель – фармацевтический завод
«Польфарма» АО, Польша**

*Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее// Журнал Сердечная Недостаточность. Том 16, №5, 2015. – С.303-310.

¹Kjeldsen S.E. et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension// Journal of Hypertension. – 2010. – №24. – P. 263-273.

²Mancia G. et al. Comparison of Angiotensin II Receptor Blockers: Impact of Missed Doses of Candesartan Cilexetil and Losartan in Systemic Hypertension// АЖС. – 1999. – №84. – P. 285.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ РУ ЛП-002665
Информация для медицинских и фармацевтических работников

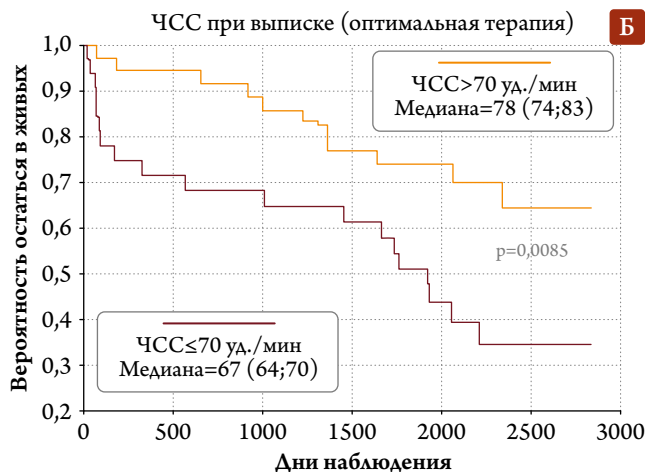
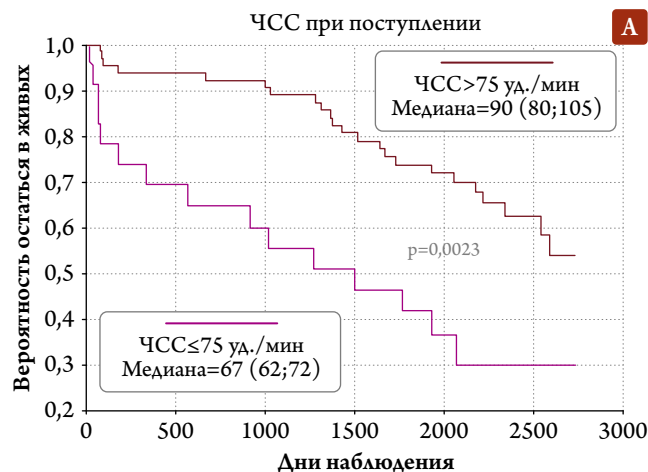


Рисунок 3. Взаимосвязь частоты сокращения желудочков у больных с ХСН и ФП и смертностью (когорта ОЗМ и СН S2002–2007 гг., n=89).

3А – ЧСС при поступлении. 3Б – ЧСС при выписке.

ритма [45]. Минимальный риск смерти регистрировался при синусовом ритме с ЧСС 66–70 уд./мин, а у пациентов с ФП при ЧСС 78–80 уд./мин (т.е. разница составляет 10–12 уд./мин).

Второй анализ был посвящен изучению связи между достигнутой ЧСС при выписке и риском СС осложнений (смерти и госпитализации из-за ХСН) в течение 12 мес. [46]. Этот анализ, в отличие от предыдущих работ, показал, что ЧСС более 75 уд./мин при ФП связана с умеренным увеличением риска смерти пациентов с ХСН. Но следует отметить 2 момента. Во-первых, в верхнюю quartиль пациентов входило большое число пациентов с ЧСС значительно выше 100 уд./мин. Во-вторых, дополнительный анализ показал, что повышение риска смерти отмечалось у пациентов с ФВ ЛЖ >40% (относительный риск (ОР) =1,08 при увеличении ЧСС на 10 уд./мин; $p < 0,001$). В то же время при ФВ ЛЖ ≤40% ЧСС ≥75 уд./мин не ассоциировалась с повышением риска смерти и при этом была связана с более низким риском комбинированной точки смерть и госпитализация из-за ХСН (ОР=0,95; 95% ДИ: 0,91–0,99 при увеличении ЧСС на 10 уд./мин; $p = 0,018$).

Следует отметить, что есть работы, показавшие, что высокая ЧСС при ФП не только не увеличивает риск осложнений и смерти у пациентов с ХСН, но и может свидетельствовать о более благоприятном прогнозе. Так, например, в анализе исследования PRIME II (Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy) при проведении многофакторного анализа было продемонстрировано, что пациенты с ФП и низкой ЧСС (медиана – 72 уд./мин) имели достоверно более высокий риск смерти (ОР=2,9), чем пациенты с высокой ЧСС (медиана – 90 уд./мин) [47]. Важным является и тот факт, что в исследовании PRIME II проводился анализ концентрации норадреналина, которая значительно не отличалась в группах с высокой и низкой

ЧСС. Это свидетельствует о том, что высокая ЧСС при ФП у пациентов с ХСН не связана напрямую со степенью гиперактивации САС и имеются другие факторы, определяющие характер ритма и его частоту у декомпенсированных больных.

Нами было проведено небольшое исследование с участием 89 больных с ХСН с постоянной формой ФП на фоне оптимальной терапии. ЧСС, позволяющая оптимально разделить пациентов по исходам, была определена при помощи ROC-анализа. Исследование показало, что пациенты с ЧСС <75 уд./мин при поступлении (медиана – 67 уд./мин [интерквартильный размах (ИР) 62; 72]) имели более высокий риск смерти, чем пациенты с ЧСС ≥75 уд./мин (медиана 90 уд./мин [ИР 80; 105]). И после лечения эта закономерность сохранилась. Достоверно лучший прогноз отмечен у пациентов с ЧСС ≥70 уд./мин (медиана 78 уд./мин [ИР 74; 83]), то есть ЧСС снизилась в процессе лечения на 12 уд./мин, в сравнении с теми, у кого достигнута ЧСС <70 уд./мин (медиана – 67 уд./мин [ИР 64; 70]). Несмотря на разницу ЧСС, равную 11 уд./мин, относительный риск смерти для пациентов с ХСН с постоянной формой ФП и ЧСС <70 уд./мин составил 1,91 ($p = 0,0085$).

Важно, что группы пациентов не отличались по возрасту, соотношению мужчин и женщин, ФК по NYHA, уровню АД, этиологии ХСН (за исключением рубцовых изменений на ЭКГ, которые встречались чаще у пациентов с меньшей ЧСС; $p = 0,045$), длительности QRS, числу пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) и медикаментозной терапии, включающей ингибиторы АПФ, β-АБ и антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Сложность анализа исследований, изучавших роль ЧСС у пациентов с ФП и ХСН, заключается в том, что большая часть – это ретроспективные анализы уже

проведенных работ и/или наблюдательных исследований. Единственный анализ, являющийся post-hoc анализом РКИ, где сравнивалась тактика менее строго и более строгого контроля ЧСС – это дополнительный анализ исходов 287 пациентов с ХСН, участвовавших в исследовании RACE II. По данным этого анализа, риск наступления первичной конечной точки составил 18,2% в группе строгого контроля ЧСС и 15% в группе нестрогого контроля ЧСС ($p=0,53$) [48]. Интересно, что исходная разница ЧСС в группе нестрогого контроля – 94 ± 11 уд./мин и строгого контроля – 76 ± 12 уд./мин ($\Delta=18$ уд./мин; $p<0,001$) уменьшилась к концу наблюдения (через 3 года). Достигнутая ЧСС составила 85 ± 14 уд./мин в группе нестрогого контроля и 76 ± 15 уд./мин там, где контроль ЧСС был приоритетом ($\Delta=9$ уд./мин; $p<0,001$). Эти

данные показывают, что на фоне лечения ЧСС снизилась в большей степени в группе нестрогого контроля, что, возможно, связано с тем, что лечащие врачи традиционно пытались снижать ЧСС больным с тахикардией. В итоге разница в достигнутой ЧСС у больных с ХСН и ФП в процессе лечения снизилась вдвое.

В таблице 1 мы суммировали основные работы, проведенные в этой области, включая проспективные исследования, ретроспективные анализы регистров и баз данных исследований и госпиталей, одноцентровые многолетние наблюдения, что позволит проанализировать имеющийся массив данных более подробно.

Таким образом, анализ многочисленных РКИ и баз данных показывает примерно одинаковую закономерность – оптимальное число желудочковых сокраще-

Таблица 1. Результаты исследований, изучавших оптимальную ЧСС у пациентов с ХСН и ФП (анализы влияния ЧСС при ФП на прогноз больных ХСН)

Исследование, число больных с ФП, тип исследования, длительность	Анализируемые группы	Результаты (относительный риск – ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ)	Комментарии
PRIME II [47] 77 пациентов Субанализ РКИ Наблюдение $\approx 3,3 \pm 0,9$ лет	Низкая ЧСС Медиана – 72 уд./мин (разброс 57–80 уд./мин) Высокая ЧСС Медиана – 90 уд./мин (разброс 81–163 уд./мин)	По однофакторному анализу не было разницы в риске смерти между группой низкой и высокой ЧСС (ОР 1,3 ДИ: 0,7–2,4; $p=0,58$), а по многофакторному – большая смертность в группе Низкой ЧСС (ОР 2,9 ДИ: 1,4–5,8; $p=0,002$)	Пациенты с СНнФВ Средняя ФВ ЛЖ $23 \pm 8\%$ III–IV ФК по NYHA
Мареев Ю. В., 2014 г. 89 пациентов Ретроспективный анализ выживаемости 6-х, госпитализированных с диагнозом ХСН Среднее время наблюдения – 7 лет	<u>При поступлении</u> Низкая ЧСС: ЧСС <75 уд./мин Медиана – 67 уд./мин [62; 72] Высокая ЧСС: ЧСС ≥ 75 уд./мин Медиана – 90 уд./мин [80; 105] <u>При выписке</u> Низкая ЧСС: ЧСС <70 уд./мин Медиана – 67 уд./мин [64; 70] Высокая ЧСС: ЧСС ≥ 70 уд./мин Медиана – 78 уд./мин [74; 83]	Выживаемость в группе пациентов с высокой ЧСС была выше как при анализе пациентов при поступлении, так и при выписке	Пациенты с любой ФВ ЛЖ Средняя ФВ ЛЖ 33% [23; 46] II–III ФК по NYHA
CHARM [6] 1148 пациентов Субанализ РКИ Время наблюдения – 2,8–3,4 года	<u>Пациенты были разделены на три терции (Т):</u> 1 Т=Медиана – 64; [60–68] 2 Т=Медиана – 76 [72–80] 3 Т=Медиана – 90 [86–100]	<u>Смерть от всех причин</u> Т1 ОР=1,00 Т2 ОР=1,13; ДИ: 0,89–1,43 Т3 ОР=0,89; ДИ: 0,69–1,15 <u>Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация из-за ХСН</u> Т1 ОР=1,00 Т2 ОР=0,96; ДИ: 0,78–1,19 Т3 ОР=0,79; ДИ: 0,63–0,99	Любая ФВ ЛЖ Средняя ФВ ЛЖ 37,5% II–IV ФК по NYHA Достоверность пропала после учета различий в характеристиках больных
Hull LifeLab [23] 488 пациентов Анализ пациентов, включенных в программу по изучению ХСН Время наблюдения – 3,6 года (1,7–6,9 лет).	<u>ЧСС при поступлении (деление на квартили)</u> Q1 <69 уд./мин; Q2 69–81 уд./мин Q3 82–98 уд./мин; Q4 >98 уд./мин <u>ЧСС во время визита через год</u> Q1 <62 уд./мин; Q2 62–72 уд./мин Q3 73–82 уд./мин; Q4 >82 уд./мин	<u>Связь ЧСС при поступлении и прогноза</u> Q1 референс Q2 ОР=1,01; ДИ: 0,69–1,47; $p=0,97$ Q3 ОР=0,94; ДИ: 0,64–1,38; $p=0,75$ Q4 ОР=0,68; ДИ: 0,45–1,03; $p=0,07$ <u>Связь ЧСС во время контрольных визитов и прогноза</u> Q1 референс Q2 ОР=0,99; ДИ: 0,56–1,72; $p=0,96$ Q3 ОР=0,71; ДИ: 0,39–1,27; $p=0,24$ Q4 ОР=1,07; ДИ: 0,60–1,90; $p=0,82$	Пациенты с ФВ ЛЖ $<50\%$ I–IV ФК по NYHA По однофакторному анализу – снижение риска смерти на 7% при повышении ЧСС на 10 уд./мин ($p=0,02$). Достоверность пропала после учета различий в характеристиках пациентов

Таблица 1. Результаты исследований, изучавших оптимальную ЧСС у пациентов с ХСН и ФП (анализы влияния ЧСС при ФП на прогноз больных ХСН) (продолжение)

Исследование, число больных с ФП, тип исследования, длительность	Анализируемые группы	Результаты (относительный риск – ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ)	Комментарии
Петрухина А. А., 2008 г. 494 пациента Ретроспективный анализ длительной выживаемости пациентов Среднее время наблюдения – 6 лет	<u>По медиане</u> Низкая ЧСС – ЧСС ≤92 уд./мин Высокая ЧСС – ЧСС >92 уд./мин <u>По 25-му процентилю</u> Низкая ЧСС – ЧСС ≤80 уд./мин Высокая ЧСС – ЧСС >80 уд./мин <u>По 75-му процентилю</u> Низкая ЧСС – ЧСС ≤105 уд./мин Высокая ЧСС – ЧСС >105 уд./мин	Риск смерти от всех причин высокая ЧСС vs низкая ЧСС <u>По медиане</u> ОР=0,93; p=0,59 <u>По 25-му процентилю</u> ОР=0,97; p=0,837 <u>По 75-му процентилю</u> ОР=0,77; p=0,082	Пациенты с любой ФВ ЛЖ Медiana ФВ ЛЖ – 40 [ИР 30; 50] II–IV ФК по NYHA 2/3 больных, наблюдались в 80-е и 90-е годы. Соответственно, в группе было много пороков сердца
Шведский регистр 2015 год [44] 7 392 пациента Среднее время наблюдения – 2,4 года	Пациенты были разделены на 6 групп в зависимости от ЧСС: А – ≤60 уд./мин В – 61–70 уд./мин С – 71–80 уд./мин D – 81–90 уд./мин Е – 91–100 уд./мин F – >100 уд./мин	По данным однофакторного анализа не было разницы в риске смерти у больных, разделенных на группы в зависимости от ЧСС. По многофакторному анализу – большая смертность у пациентов с ЧСС >100 уд./мин в сравнении с пациентами с ЧСС ≤60 уд./мин (ОР=1,3; ДИ 1,11–1,52; p=0,001)	СНФВ I–IV ФК по NYHA
Субанализ RACE II [48] 287 пациентов Среднее время наблюдения – 3 года	<u>«Строгий» контроль (1-я гр.)</u> ЧСС покоя <80 уд./мин и ЧСС во время: 6-МТХ <110 уд./мин <u>«Нестрогий контроль» (2-я гр.)</u> ЧСС покоя <110 уд./мин <u>Средняя ЧСС исходно</u> 1-я группа 76±12 уд./мин 2-я группа 94±11 уд./мин <u>Средняя ЧСС через год</u> 1-я группа 75±12 уд./мин 2-я группа 84±13 уд./мин	ОР наступления первичной конечной точки* в группе «нестроого» контроля в сравнении с группой «строого» контроля – 0,83; ДИ: 0,46–1,49; p=0,53 ОР наступления сердечно-сосудистой смерти в группе нестроого контроля в сравнении с группой строгого контроля – 1,10; ДИ: 0,35–3,40	Пациенты с любой ФВ ЛЖ Средняя ФВ ЛЖ 48±14 I–III ФК по NYHA Группа строгого контроля не отличалась от группы нестроого по качеству жизни
GWTG-HF [46] 20 197 пациентов Пациентов, госпитализированных по поводу ХСН Среднее время наблюдения – 12 месяцев	ЧСС <75 уд./мин ЧСС ≥75 уд./мин Пациенты имели высокую ЧСС Медiana 81 [ИР 70; 98] уд./мин	<u>У пациентов с ФВ ЛЖ >40%</u> ЧСС ≥75 уд в мин коррелировала с повышенным риском общей смерти ОР 1,080 ДИ 1,035–1,126, при росте ЧСС на 10 уд./мин; p<0,001) <u>У пациентов с ФВ ЛЖ ≤40%</u> ЧСС ≥75 уд была связана с более низким риском смерти или госпитализации из-за ХСН (ОР=0,95; 95% ДИ: 0,910–0,991 при увеличении ЧСС на 10 уд./мин; p=0,018)	Пациенты с любой ФВ ЛЖ Медiana ФВ ЛЖ – 48 [ИР 30; 55]
The Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group [43] n=3 034 пациентов Анализ данных ряда РКИ	<u>Исходная ЧСС</u> ЧСС <70 уд./мин Медiana – 65 [ИР 62–68] уд./мин ЧСС 70–90 уд./мин Медiana – 80 [ИР 74–85] уд./мин ЧСС >90 уд./мин Медiana – 100 [ИР 95–110] уд./мин На фоне β-АБ ЧСС снизилась в среднем на 12 уд./мин	Не было связи между ЧСС ФП и риском смерти от всех причин	Главной целью работы было сравнение β-АБ и плацебо. По данным последнего анализа, прием β-АБ не влиял на риск смерти пациентов с ФП

ИР – интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля).

* – Первичная точка в исследовании RACE II: сердечно-сосудистая смерть и госпитализация из-за ХСН, инсульт, системная эмболия, большое кровотечение, аритмическое событие, включающее синкопе и ЖТ, остановка сердца, жизнеопасные реакции на ритмурежающие препараты, имплантация ЭКС или ИКД.

ний при ФП у больных с клинически выраженной ХСН на 10–12 ударов больше, чем при синусовом ритме. Как уже говорилось выше, увеличение ЧСС при ХСН является компенсаторным механизмом поддержания

сердечного выброса. Однако чрезмерное повышение ЧСС (более 75 уд./мин при синусовом ритме) начинает оказывать негативное влияние, в том числе на кровоснабжение миокарда [1, 49]. Следовательно, опти-

мальной частотой сокращений желудочков при ХСН, протекающей на фоне ФП, можно считать диапазон 85–87 уд./мин. В этом случае становится понятным, почему больные с ХСН и ФП в нашей когорте (так же, как в исследованиях PRIME II и RACE II) имели не худшую (лучшую?) выживаемость при ЧСС 85–90 уд./мин в сравнении с ЧСС 67–72 уд./мин. Видимо, пациентам с СНнФВ и ФП не требуется столь же строгий контроль ЧСС, как пациентам с синусовым ритмом.

Почему отличаются оптимальные показатели ЧСС при ХСН с ФП и с синусовым ритмом?

Как объяснить различия в оптимальной ЧСС при синусовом ритме и ФП и почему при ФП связь между величиной частоты сокращения желудочков и прогнозом больных ХСН намного менее тесная?

Первая проблема в том, что между ХСН и ФП имеется тесная двусторонняя связь. Во Фрамингемском исследовании было показано, что среди 921 больного с ФП 26% исходно имели ХСН и еще у 16% она развилась в процессе 7-летнего наблюдения. В свою очередь, среди 931 больного с имеющейся ХСН 24% имели в качестве основного ритма ФП и у 17% она появилась в течение 7-летнего наблюдения [24]. Большинство экспертов считают ФП и клиническую ХСН двумя «лицами» одной болезни, имеющей общие ФР: генетическую предрасположенность, возраст, артериальную гипертензию, ИБС, СД, ожирение, курение, злоупотребление алкоголем [50–52]. Так как частота этих ФР в XXI веке неуклонно увеличивается, мы имеем дело с эпидемиологическим ростом числа больных как с ХСН, так и с ФП. При этом развивается электрическое и структурное ремоделирование левого предсердия, поддерживающее ФП, а меняющиеся от цикла к циклу интервалы R-R характеризуются неравномерным диастолическим наполнением ЛЖ, ухудшением гемодинамики, развитием и прогрессированием ХСН [4]. Кроме этого, нельзя сбрасывать со счетов и потерю «предсердного вклада» в диастолическое наполнение желудочков сердца. Причем чем больше ЧСС при ФП, тем меньше вклад сокращения предсердий в наполнение ЛЖ [53]. Все это требует одновременного контроля ритма и лечения самой ХСН, если мы хотим повлиять на заболеваемость и смертность [54–56]. При попытке восстановления ритма он удерживается лишь у 70% пациентов в связи со структурными изменениями миокарда желудочков и предсердий [28, 29, 31].

При попытках контроля только ЧСС, например, с применением β -АБ, добиться улучшения прогноза у больных с ХСН и ФП не удастся [43, 57, 58]. Это происходит потому, что нельзя недооценивать крайне важный фактор – при ФП течение ХСН утяжеляет не только частота, но и нерегулярность наполнения и сокращения желудочков сердца.

современный диуретик®
Тригрим
торасемид

Три доказанных преимущества торасемида

- ✓ Снижает сердечно-сосудистую смертность¹
- ✓ Замедляет развитие фиброза миокарда и сосудов²
- ✓ Снижает риск гипокалиемии, метаболически нейтрален^{1,2}



1
РАЗ В СУТКИ

ЛСР-004423/09

¹Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – 4 (4). – 507–13.

²Lopez B. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No. 11, 2004:2028–35

Информация для медицинских и фармацевтических работников

акрихин
Люди заботятся о Людях

АО «АКРИХИН»

142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03
www.akrikhin.ru

Только нерегулярность стимуляции при ее одинаковой частоте (неравномерность наполнения и опорожнения желудочков сердца) сопровождается снижением сердечного выброса на 12% [59]. Наличие ФП в сравнении с синусовым ритмом при одинаковой ЧСС приводит к снижению показателей сердечного выброса на 18–25% [60]. При упорной ФП с частотой сокращений желудочков 102 уд./мин после аблации атрио-вентрикулярного соединения и стимуляции с такой же ЧСС (устранение только иррегулярности ритма) отмечено достоверное повышение сердечного индекса на 18% и снижение ДЗЛА с 17 до 14 мм рт. ст. ($p < 0,002$) [61]. Это сопровождается улучшением клинического состояния и при сохранении минимальной вариабельности интервалов R–R позволяет выровнять показатели сердечного выброса от сокращения к сокращению [62]. Даже при использовании наиболее современной бивентрикулярной стимуляции (сердечная ресинхронизирующая терапия) достижение оптимальных показателей гемодинамики связано как с оптимизацией ЧСС, так и с устранением иррегулярности сокращений желудочков при ФП [63]. Поэтому, по данным ряда работ, при проведении сердечной ресинхронизирующей терапии больным с ХСН и ФП необходимо добиваться жесткого контроля ЧСС (с помощью β -АБ и их комбинации с дигоксином), что позволяет увеличить частоту навязанных (ритмичных) импульсов и получить результаты, сравнимые с данными пациентов с сохраненным синусовым ритмом [64, 65].

Практически это выглядит следующим образом: при ХСН и ФП нужно контролировать не только ЧСС, но и величину дефицита пульса, достигающую 11–16 уд./мин и являющуюся маркером нерегулярных и неэффективных сокращений сердца [37, 66]. Именно эта разница в числе неэффективных сокращений и может быть причиной того, что оптимальные величины ЧСС при ХСН с синусовым ритмом и ФП отличаются в пределах указанной величины дефицита пульса (неэффективных сердечных циклов).

Каков практический смысл этих данных? Что должен помнить врач, лечащий пациента с систолической ХСН и ФП? Должен ли он стремиться к контролю ЧСС? Если да, то до какой степени и с помощью каких лекарств? На первые два вопроса легко дать ответ:

1. Контроль ЧСС при ХСН, протекающей с ФП, необходим. Ведь мы говорим о ЧСС покоя, а чем ниже этот показатель, тем больше «резерв» безопасного выполнения физических нагрузок.
2. Цель – снижение ЧСС по крайней мере до 85–90 уд./мин (в отличие от менее 75 уд./мин при ХСН с синусовым ритмом и менее 60 уд./мин для больных с синусовым ритмом без ХСН). По всей видимости, при этой ЧСС достигается максимальный вклад частоты в поддержание минутного объема сердца и отсутствует критическое укорочение диастолы, чреватое уменьшением

диастолического наполнения желудочков и ухудшением коронарного кровоснабжения.

3. Третий вопрос о способах оптимального контроля ЧСС при ХСН с ФП требует специального анализа.

Методы оптимального контроля ЧСС при ХСН с ФП

В рекомендациях по лечению ФП (независимо от наличия или отсутствия ХСН) для уменьшения числа сокращений желудочков рекомендуется использование β -АБ с классом рекомендаций IB [36]. Если эта терапия недостаточно эффективна, необходимо рассмотреть применение дигоксина, причем при ФВ ЛЖ $< 40\%$ и симптомах ХСН дигоксин также имеет класс рекомендаций IB [36]. Несмотря на минимальное количество проведенных исследований, предполагается и комбинирование этих двух препаратов. Мы попытаемся представить имеющиеся данные об использовании этих 3 опций у больных с ФП и ХСН.

β -адреноблокаторы

Отрицательный хронотропный и инотропный эффекты этого класса препаратов связаны со снижением симпатической стимуляции β -адренорецепторов и умеренным снижением атрио-вентрикулярной проводимости.

В настоящий момент основная доказательная база по лечению ХСН и влиянию на прогноз этих больных существуют только для пациентов с СНнФВ. При этом до недавнего времени считалось, что пациентам с СНнФВ независимо от ритма сердца показано лечение β -АБ с целью улучшения прогноза и снижения риска госпитализации. Как мы подробно обсудили это в предыдущей статье, при синусовом ритме имеется четкая корреляция между снижением ЧСС и улучшением прогноза больных с СНнФВ [1, 67]. Но у больных с ФП картина выглядит не столь благополучно. В ретроспективных анализах и регистрах, где нельзя исключать влияние врачебного фактора на назначение или неназначение β -АБ, их прием ассоциировался с лучшей выживаемостью [44, 68]. Но 2 мета-анализа РКИ, опубликованных в 2013 и 2014 гг., показали, что применение β -АБ у пациентов с СНнФВ и постоянной формой ФП не оказывает влияния на риск смерти этой группы пациентов, несмотря на уменьшение числа сокращений желудочков [57, 58]. Учитывая неожиданные результаты, «переворачивающие представление» о лечении значительной части больных с ХСН и ФП, была создана специальная группа по изучению эффективности β -АБ у больных ХСН в зависимости от ЧСС и характера основного ритма (Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group). Проведенный этой группой индивидуальный гармонизированный анализ результатов лечения больных в 11 РКИ подтвердил различия во влиянии β -АБ на прогноз [58]. Среди 14 166 больных с синусовым ритмом β -АБ

достоверно на 27% снижали смертность (ОР=0,73 против плацебо; 95% ДИ: 0,67–0,79; $p<0,001$), причем независимо от исходной ЧСС ($p=0,35$). Лечение β -АБ 3 034 больных с ФП никак не влияло на прогноз (ОР смерти=0,96; 95% ДИ: 0,81–1,12; $p=0,58$), также независимо от исходной частоты сокращения желудочков. Более того, наблюдалась тенденция к более высокому риску смерти у пациентов с ЧСС ниже 60 уд./мин. Правда, нужно отметить, что достигнутая ЧСС измеряется дискретно, как правило, на одном из ранних визитов, и связывать ее с показателями смертности (линейным показателем) не совсем корректно.

Самое интересное, что среднее снижение ЧСС составляло 11 уд./мин при синусовом ритме и 12 уд./мин при ФП, то есть было совершенно одинаковым! Возникает философский вопрос: чего мы хотим? Если контроля ЧСС – мы его достигаем при лечении β -АБ больных с ХСН как при синусовом ритме, так и при ФП. Как мы отмечали выше, это важно, так как определяет лучшее клиническое состояние и резерв для выполнения физических нагрузок. Кстати, в уже упоминавшихся Европейских рекомендациях по лечению ФП указаны параметры контроля ЧСС: «менее 110 уд./мин или более строго при сохраняющихся симптомах ХСН» [36]. Однако уменьшения смертности при применении β -АБ у больных с ХСН и ФП не достигается. Авторы мета-анализа и комментаторы в передовой статье продолжают задаваться вопросом: почему при синусовом ритме снижение ЧСС связано с уменьшением смертности, а при ФП – нет? [43, 69]. На сегодня этому есть несколько объяснений:

1. Исходная ЧСС. В оптимальном (лучшем из возможных мета-анализов) она составляла 80 уд./мин (ИР 72–88 уд./мин) при синусовом ритме и 81 уд./мин при ФП (ИР 72–92 уд./мин), т.е. была абсолютно одинаковой!
2. Достигнутая ЧСС в процессе лечения. При синусовом ритме – оптимальные 69 уд./мин и при ФП те же 69 уд./мин, в то время как оптимальной выглядит частота сокращений желудочков 85–87 уд./мин. Иными словами, исходно до лечения β -АБ ЧСС у больных с ХСН и ФП находилась в нормальном диапазоне, т.е. было бы странным ожидать снижения смертности при уменьшении ЧСС ниже оптимальных значений.
3. Может ли быть пульсурежающий эффект единственным фактором, определяющим влияние β -АБ (или другой терапии) на прогноз больных ХСН? В этом существуют большие сомнения. Так, в исследовании СОМЕТ при прямом сравнении 2 β -АБ, примерно одинаково снижающих ЧСС, было продемонстрировано достоверное преимущество карведилола над метопрололом по влиянию на прогноз больных с СНФВ [70]. Известно, что дисбаланс симпатической и парасимпатической нервных систем с резким преобладанием 1-й

ведет к дисфункции кардиомиоцитов, риску развития дисфункции миокарда и нарушений сердечного ритма [71–73]. Именно за счет блокады активности САС β -АБ блокируют ремоделирование сердца и снижают риск прогрессирования ХСН и желудочковых нарушений ритма сердца [74–76]. Более того, в только что завершившихся экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что β -АБ в значительной степени устраняют патологическую картину экспрессии генов, наблюдаемую при СН [77]. Имеются предположения, что разные β -АБ имеют различную степень воздействия на парасимпатическое звено автономной нервной системы и, соответственно, дополнительную способность блокировать ремоделирование сердца [78].

4. При синусовом ритме снижение ЧСС, отражающее симпатолитическую активность β -АБ, является важным дополнительным механизмом положительного влияния на прогноз. Кстати, «чистый» брадикардический эффект ивабрадина без влияния на нейгормоны не позволял достоверно снижать риск смерти больных с СНФВ и синусовым ритмом, хотя приводил к достоверному улучшению комбинированной конечной точки, включающей риск смерти и декомпенсации, требующей госпитализации больных, что подтверждается результатами применения ивабрадина, изолированно снижающего ЧСС [79]. Но при ФП ситуация не столь однозначна. Как было продемонстрировано в исследовании PRIME II, концентрация норадреналина значимо не отличалась у пациентов с высокой и низкой ЧСС на фоне ФП [47]. Это свидетельствует о том, что высокая ЧСС при ФП у пациентов с ХСН не связана напрямую со степенью гиперактивации САС и имеются другие факторы, определяющие характер ритма у этих пациентов. Особенно важную роль играет нерегулярность сердечного ритма, проявляющаяся наличием дефицита пульса. В этом случае β -АБ, снижая ЧСС в такой же степени, как и при синусовом ритме, но не устраняя нерегулярности ритма, приводят к увеличению интервалов R–R [80] с возможным развитием пауз, которые потенциально могут провоцировать остановку сердца [81, 82]. Можно предположить, что положительное влияние от блокады САС у больных с СНФВ и ФП при лечении β -АБ могло нивелироваться отрицательным эффектом от снижения ЧСС [9]. Кроме того, во всех исследованиях с β -АБ большинство пациентов находилось на терапии дигоксином, который обеспечивает блокаду САС и снижает уровень норадреналина в крови, в частности, при применении в малых дозах (0,25 мг/сут. и концентрации 1,17 нг/мл) [83, 84]. Лишь дальнейшие исследования смогут прояснить диссонанс между урежением ЧСС и отсутствием положительного влияния β -АБ на прогноз больных с ХСН и ФП. Пока же в рекомендациях по контролю

ритма у пациентов с ФП с СНнФВ указано «использовать минимальную дозу β -АБ, позволяющую контролировать число сердечных сокращений, при необходимости добавить дигоксин и избегать брадикардии» [36].

Дигоксин

В 1785 году в своей знаменитой книге W. Withering отмечал максимальный клинический и диуретический эффекты дигиталиса «у пациентов с одышкой, отеками, частым и нерегулярным ритмом» и токсический эффект «у больных с редким и регулярным ритмом»^{*}

После выделения кристаллического дигоксина [85] и создания метода его контроля в крови [86] препарат стал основным средством лечения СНнФВ, протекающей с ФП, хотя проспективных РКИ, изучивших применение дигоксина у пациентов с ХСН и ФП не проводилось [87, 88]. В Европейских и Американских рекомендациях отсутствуют отдельные рекомендации по применению дигоксина у пациентов с ХСН при наличии синусового ритма и ФП. В последнее время появились ретроспективные наблюдательные исследования, показавшие, что пациенты с ХСН, получавшие дигоксин, имели выше риск смерти, чем пациенты, не получавшие его [89, 90]. Но в 2015 году вышел системный мета-анализ по применению дигоксина у пациентов с ХСН [91]. Мета-анализ показал, что по данным РКИ, применение дигоксина не увеличивает риск смерти, но снижает риск госпитализации из-за обострения ХСН. Что касается наблюдательных исследований, то в них пациенты, получавшие дигоксин, были старше (на 2,4 года), имели более низкое значение ФВ ЛЖ (33 против 42%) и среди них было больше число пациентов с СД, чем среди пациентов в группе контроля. Применение статистической обработки данных с учетом разницы в исходных характеристиках между пациентами, принимавшими и не принимавшими дигоксин, уменьшало влияние препарата на риск смерти. Мета-регрессия показала связь между погрешностями в исследованиях (bias score) и повышением риска смерти на фоне дигоксина. В связи с этим авторы поставили под сомнение отрицательное влияние дигоксина на прогноз, указав, что необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований.

Два основных эффекта дигоксина при лечении ХСН, особенно протекающей с ФП – это положительное инотропное действие и отрицательный хронотропный эффект, связанный с умеренной блокадой катехоламинов и одновременной активацией парасимпатической нервной системы. Замедление атрио-вентрикулярной проводимости (отрицательный дромоторный эффект гликозидов) позволяет не только снижать ЧСС, но и «упорядочивать ритм»

с уменьшением дефицита пульса, то есть увеличивает количество эффективных сокращений сердца [37, 66, 92, 93].

В исследованиях ОЗМиСН НИИ кардиологии изучалось влияние дигоксина на ЧСС у больных с ХСН с синусовым ритмом и ФП по данным 72-часового мониторинга ЭКГ [94]. В отличие от β -АБ дигоксин достоверно больше снижал среднюю ЧСС при ФП (–18 уд./мин), чем при синусовом ритме (–11 уд./мин), что связано с уменьшением дефицита пульса и более «регулярным» ритмом при ФП. Максимальное снижение ЧСС происходило при более высокой концентрации дигоксина (>1,4 нг/мл) на 9 уд./мин больше, чем при низкой и в ночные часы (с 3 до 6 часов) на 13 уд./мин, что свидетельствует о мощном парасимпатическом действии [94]. Однако превышение концентрации дигоксина >1,1 нг/мл у больных СНнФВ и синусовым ритмом, сопровождалось увеличением риска смерти [95]. Поэтому сегодня рекомендуется аккуратное дозирование дигоксина. При этом еще до появления отрицательного дромоторного действия гликозиды способны уменьшать основной период предсердных волн F и в результате их уменьшения способствовать увеличению скрытого проведения через атрио-вентрикулярный узел и упорядочиванию ритма [96].

Учитывая, что «безопасная» концентрация дигоксина в плазме крови не всегда позволяет достигать выраженного пульсурежающего эффекта [97, 98], целесообразна комбинация с β -АБ, которые больше влияют на атриовентрикулярную проводимость, не упорядочивая ритм при ФП [96].

Комбинация дигоксина и β -АБ

Для безопасного и эффективного контроля числа желудочковых сокращений у больных с ХСН и ФП эта комбинация выглядит абсолютно оправданной. Однако, на удивление, имеется всего 1 небольшое по объему (47 больных) проспективное сравнительное исследование, сравнившее 3 тактики контроля ЧСС у больных с ХСН и ФП [99]. Результаты этого исследования не выявили преимуществ β -АБ карведилола (47,6 мг/сут.) над дигоксином (концентрация 1,2 нг/мл) в контроле числа сокращений желудочков, более того, дигоксин достоверно более значимо влиял на ночную ЧСС. При этом комбинированная терапия продемонстрировала однозначно большую эффективность в сравнении с монотерапией карведилолом или дигоксином. Важно, что при концентрации дигоксина 1,4 нг/мл его комбинация с карведилолом хотя и увеличивала среднюю продолжительность пауз ($2,9 \pm 0,8$ против $2,4 \pm 0,6$ секунд, на монотерапии дигоксином; $p < 0,05$), но не провоцировала появления опасных пауз продолжительностью более 3 секунд ни в дневное, ни в ночное время [99].

^{*} – W. Withering, An account of the foxglove, and Some of its Medical Uses: with practical remarks on dropsy, and other diseases. London: Birmingham: printed by M. Swinney; for G. G. J. and J. Robinson, Paternoster-Row, 1785

Конечно, имеющихся на сегодня данных крайне мало для того, чтобы сделать окончательные выводы. Требуются крупные проспективные исследования, но, по нашим данным, такие протоколы в настоящее время не проводятся. Поэтому хочется еще раз отметить тот факт, что не всегда данных доказательной медицины достаточно для формулирования выводов, которые могли бы использоваться в клинической практике. И несмотря на то, что уменьшение ЧСС не всегда сопровождается улучшением прогноза больных, особенно при СН и ФП, с клинической точки зрения

целесообразно уменьшение ЧСС покоя до 85–90 уд./мин у этой категории пациентов. Представленный нами обзор подтверждает, на наш взгляд, оправданность аккуратного комбинированного применения небольших доз β-АБ и дигоксина для контроля числа желудочковых сокращений у больных с ХСН и ФП. По всей видимости, максимальный эффект от этой терапии могут получить пациенты с клинически выраженной ХСН [100] и/или ЧСС покоя выше 90–100 уд./мин, и эта тактика прописана в современных рекомендациях по лечению ФП [36].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мареев В.Ю., Мареев Ю.В. Роль ЧСС в механизмах компенсации и декомпенсации у больных ХСН при синусовом ритме и фибрилляции предсердий и методы безопасного и эффективного контроля сердечного ритма. Часть 1. Синусовый ритм. Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18 (3):213–24. DOI:10.18087/rhfj.2017.3.2352 [Mareev V. Yu., Mareev Yu. V. Rol' ChSS v mexanizmax kompensacii i dekompensacii u bol'ny'x XSN pri sinusovom ritme i fibrillyaczii predserdij i metody' bezopasnogo i e'ffektivnogo kontrolya serdechnogo ritma. Chast' 1. Sinusovy'j ritm. Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. 2017;18 (3):213–24. DOI:10.18087/rhfj.2017.3.2352].
2. Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н., Бадин Ю.В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА–ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА–Д–ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17 (6):299–305. DOI:10.18087/rhfj.2016.5.2239 [Polyakov D. S., Fomin I. V., Valikulova F. Yu., Vajsberg A. R., Kraiem N., Badin Yu. V. i dr. E'pidemiologicheskaya programma E'POXA–XSN: dekom-pensacziya xronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v real'noj klinicheskoy praktike (E'POXA–D–XSN). Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. 2016;17 (6):299–305. DOI:10.18087/rhfj.2016.5.2239].
3. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. Curr Cardiol Rev. 2013;9 (2):123–7.
4. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. Circulation. 2009;119 (18):2516–25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821306.
5. Khand AU, Cleland JGF, Deedwania PC. Prevention of and medical therapy for atrial arrhythmias in heart failure. Heart Fail Rev. 2002;7 (3):267–83.
6. Castagno D, Skali H, Takeuchi M, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB et al. Association of heart rate and outcomes in a broad spectrum of patients with chronic heart failure: results from the CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) program. J Am Coll Cardiol. 2012;59 (20):1785–95. DOI:10.1016/j.jacc.2011.12.044.
7. Lip GYH, Laroche C, Popescu MI, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Dan G-A et al. Heart failure in patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. Eur J Heart Fail. 2015;17 (6):570–82. DOI:10.1002/ehf.254.
8. Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J. 2003;24 (5):442–63.
9. Mareev Y, Cleland JGF. Should β-blockers be used in patients with heart failure and atrial fibrillation? Clin Ther. 2015;37 (10):2215–24. DOI:10.1016/j.clinthera.2015.08.017.
10. Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Бичурина М.А., Белова Е.Н., Кудряшов Е. В и др. Назначение медикаментозной терапии, влияющей на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16 (2):33–8. DOI:10.15829/1728-8800-2017-2-33-38 [Stepina E. V., Luk'yanov M. M., Bojczov S. A., Bichurina M. A., Belova E. N., Kudryashov E. V i dr. Naznachenie medikamentoznoj terapii, vliyayushhej na prognoz u bol'ny'x s fibrillyacziej predserdij v sochetanii s arterial'noj gipertoniej, ishemicheskoy bolezny'yu serdca, xronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu po danny'm registra REKVAZA-KLINIKA. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2017;16 (2):33–8. DOI:10.15829/1728-8800-2017-2-33-38].
11. Shahid F, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Heart Failure: How Should We Manage Our Patients? Arrhythm Electrophysiol Rev. 2016;5 (3):162–3. DOI:10.15420/AER.2016.5.3. ED3.
12. Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Дадашова Э.Ф., Никитин И.Г., Алексеева Е.М., Захарова И.И. и др. Практика ведения больных с фибрилляцией предсердий: реальная ситуация на примере Московского регистра в период 2009–2015 гг. Сердце: Журнал Для Практикующих Врачей. 2017;16 (1):73–80 [Melexov A. V., Gendlin G. E., Dadashova E. F., Nikitin I. G., Alekseeva E. M., Zaxarova I. I. i dr. Praktika vedeniya bol'ny'x s fibrillyacziej predserdij: real' naya situacziya na primere Moskovskogo registra v period 2009–2015 gg. Serdce: Zhurnal Dlya Praktikuyushhix Vrachey. 2017;16 (1):73–80].
13. Козилова Н.А., Никонова Ю.Н., Шилова Я.Э., Агафонов А.В., Полянская Е.А. Характеристика хронической сердечной недостаточности на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий. Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14 (1):14–21. DOI:10.18087/rhfj.2013.1.1806 [Koziolova N. A., Nikonova Yu. N., Shilova Ya. E. , Agafonov A. V., Polyanskaya E. A. Karakteristika xronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti na fone permanentnoj formy' fibrillyaczii predserdij. Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. 2013;14 (1):14–21. DOI:10.18087/rhfj.2013.1.1806].
14. Арутюнов Г.П. Место и значение наблюдательных исследований НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с позиции медицины, основанной на доказательствах. Сердце: Журнал для практикующих врачей. 2016;15 (6 (92)): 441–7. DOI:10.18087/RHJ.2016.6.2297 [Arutyunov G. P. Mesto i znachenie nablyudatel'ny'x issledovaniy NOAK u paczientov s neklapannojo fibrillyacziej predserdij s poziczii medicziny', osnovannojo na dokazatel'stvax. Serdce: Zhurnal dlya praktikuyushhix vrachej. 2016;15 (6 (92)): 441–7. DOI:10.18087/RHJ.2016.6.2297].
15. Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурина М.А., Белова Е.Н., Кудряшов Е.В., Юзиков Ю. В и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. Рациональная Фармакотерапия

- в Кардиологии. 2017;13 (2):146–54. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-2-146-154 [Stepina E.V., Luk'yanov M. M., Bichurina M.A., Belova E.N., Kudryashov E.V., Yuz'kov Yu. V. i dr. Terapiya oral'ny'mi antikoagulyantami u bol'ny'x s fibrillyaczej predserdij v sochetanii s arterial'noj gipertoniej, ishemicheskoy bolezn'yu serdca, xronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu na gosspital'nom i ambulatornom e'tapax lecheniya po dannym registra REKVAZA-KLINIKA. Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii. 2017;13 (2):146–54. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-2-146-154].
16. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol.* 1998;32 (3):695–703.
17. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJV et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47 (10):1997–2004. DOI:10.1016/j.jacc.2006.01.060.
18. Nilsson KR, Al-Khatib SM, Zhou Y, Pieper K, White HD, Maggioni AP et al. Atrial fibrillation management strategies and early mortality after myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) Trial. *Heart.* 2010;96 (11):838–42. DOI:10.1136/hrt.2009.180182.
19. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation.* 1993;87 (6 Suppl):VII02–110.
20. Crijns HJ, Tjeerdsma G, de Kam PJ, Boomsma F, van Gelder IC, van den Berg MP et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2000;21 (15):1238–45. DOI:10.1053/euhj.1999.2107.
21. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J.* 2005;26 (13):1303–8. DOI:10.1093/eurheartj/ehi166.
22. Мареев Ю. В., Герасимова В. В., Горюнова Т. В., Петрухина А. А., Даниелян М. О., Капанадзе Л. Г. и др. Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2012;13 (5):255–66 [Mareev Yu. V., Gerasimova V. V., Goryunova T. V., Petruxina A. A., Danielyan M. O., Kapanadze L. G. i dr. Faktory, opredelyayushhie prognoz pri xronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti: rol' shiriny i morfologii kompleksa QRS. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'.* 2012;13 (5):255–66].
23. Cullington D, Goode KM, Zhang J, Cleland JGF, Clark AL. Is heart rate important for patients with heart failure in atrial fibrillation? *JACC Heart Fail.* 2014;2 (3):213–20. DOI:10.1016/j.jchf.2014.01.005.
24. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107 (23):2920–5. DOI:10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E.
25. Mahoney P, Kimmel S, DeNofrio D, Wahl P, Loh E. Prognostic significance of atrial fibrillation in patients at a tertiary medical center referred for heart transplantation because of severe heart failure. *Am J Cardiol.* 1999;83 (11):1544–7.
26. van den Berg MP, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ. Impact of atrial fibrillation on mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2002;4 (5):571–5.
27. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation.* 1991;84 (1):40–8.
28. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347 (23):1825–33. DOI:10.1056/NEJMoa021328.
29. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347 (23):1834–40. DOI:10.1056/NEJMoa021375.
30. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36 (1):122–33. DOI:10.1111/j.1540-8159.2012.03513.x.
31. 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 (25):2667–77. DOI:10.1056/NEJMoa0708789.
32. Packer DL, Prutkin JM, Hellkamp AS, Mitchell LB, Bernstein RC, Wood F et al. Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial. *Circulation.* 2009;120 (22):2170–6. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853689.
33. 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 (17):1637–44. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406.
34. Marrouche NF, Brachmann J, CASTLE-AF Steering Committee. Catheter ablation versus standard conventional treatment in patients with left ventricular dysfunction and atrial fibrillation (CASTLE-AF) – study design. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32 (8):987–94. DOI:10.1111/j.1540-8159.2009.02428.x.
35. Cleland JGF, Coletta AP, Buga L, Ahmed D, Clark AL. Clinical trials update from the American College of Cardiology meeting 2010: DOSE, ASPIRE, CONNECT, STICH, STOP-AF, CABANA, RACE II, EVEREST II, ACCORD, and NAVIGATOR. *Eur J Heart Fail.* 2010;12 (6):623–9. DOI:10.1093/eurjhf/hfq083.
36. 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 J Cardiothorac Surg.* 2016;50 (5):e1–88. DOI:10.1093/ejcts/ezw313.
37. Mukharliamov NM, Tsibekmakher TD. [Clinical evaluation of the effectiveness of treatment with cardiac glycosides]. *Kardiologiya.* 1975;15 (7):141–53.
38. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE et al. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace.* 2006;8 (11):935–42. DOI:10.1093/europace/eul106.
39. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362 (15):1363–73. DOI:10.1056/NEJMoa1001337.
40. Groenveld HF, Tijssen JGP, Crijns HJGM, Van den Berg MP, Hillege HL, Alings M et al. Rate control efficacy in permanent atrial fibrillation: successful and failed strict rate control against a background of lenient rate control: data from RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61 (7):741–8. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.038.
41. Smit MD, Crijns HJGM, Tijssen JGP, Hillege HL, Alings M, Tuininga YS et al. Effect of lenient versus strict rate control on cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation data of the RACE II (Rate Control Efficacy in permanent atrial fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58 (9):942–9. DOI:10.1016/j.jacc.2011.04.030.

42. Hirano K, Yamashita T, Suzuki S, Hayama E, Matsuoka J, Otsuka T et al. Relationship between 24-h Holter recordings and clinical outcomes in patients with permanent atrial fibrillation. *J Cardiol.* 2012;60 (1):42–6. DOI:10.1016/j.jcc.2012.02.002.
43. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69 (24):2885–96. DOI:10.1016/j.jacc.2017.04.001.
44. Li S-J, Sartipy U, Lund LH, Dahlström U, Adiels M, Petzold M et al. Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of β -Blockers in Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction CLINICAL PERSPECTIVE: Findings From the Swedish Heart Failure Registry. *Circulation: Heart Failure.* 2015;8 (5):871–9. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002285.
45. Bui AL, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, Peterson ED, Yancy CW, Bhatt DL et al. Admission heart rate and in-hospital outcomes in patients hospitalized for heart failure in sinus rhythm and in atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2013;165 (4):567–574.e6. DOI:10.1016/j.ahj.2013.01.007.
46. Laskey WK, Alomari I, Cox M, Schulte PJ, Zhao X, Hernandez AF et al. Heart Rate at Hospital Discharge in Patients With Heart Failure Is Associated With Mortality and Rehospitalization. *Journal of the American Heart Association.* 2015;4 (4):e001626 – e001626. DOI:10.1161/JAHA.114.001626.
47. Rienstra M, Van Gelder IC, Van den Berg MP, Boomsma F, Hillege HL, Van Veldhuisen DJ. A comparison of low versus high heart rate in patients with atrial fibrillation and advanced chronic heart failure: effects on clinical profile, neurohormones and survival. *Int J Cardiol.* 2006;109 (1):95–100. DOI:10.1016/j.ijcard.2005.05.054.
48. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Tijssen JGP, Hillege HL, Alings M et al. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15 (11):1311–8. DOI:10.1093/eurjhf/hft093.
49. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation.* 2000;101 (22):2557–67.
50. Lubitz SA, Benjamin EJ, Ellinor PT. Atrial fibrillation in congestive heart failure. *Heart Fail Clin.* 2010;6 (2):187–200. DOI:10.1016/j.hfc.2009.11.001.
51. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaet R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen R-JS et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55 (8):725–31. DOI:10.1016/j.jacc.2009.11.040.
52. Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурина М.А., Бойцов С.А., Ключкова Н.Н., Белова Е.Н. и др. Структура сердечно-сосудистой патологии и медикаментозного лечения у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью: данные госпитального регистра Рекваза-Клиника. Профилактическая Медицина. 2016;19 (2–2):73–4 [Stepina E.V., Luk'yanov M. M., Bichurina M.A., Bojczov S.A., Klochkova N.N., Belova E.N. i dr. Struktura serdechno-sosudistoj patologii i medikamentoznogo lecheniya u bol'ny'x fibrillyacziej predserdij v sochetanii s arterial'noj gipertoniej, ishemicheskoy bolezny'yu serdca, xronicheskoy serdechnoj nedostatochnost' yu: dannyy'e gospi tal' nogo registra Rekvaza-Klinika. Profilakticheskaya Mediczina. 2016;19 (2–2):73–4].
53. Kruse I, Arnman K, Conradson TB, Rydén L. A comparison of the acute and long-term hemodynamic effects of ventricular inhibited and atrial synchronous ventricular inhibited pacing. *Circulation.* 1982;65 (5).
54. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JG. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2000;21 (8):614–32. DOI:10.1053/eurh.1999.1767.
55. Neuberger H-R, Mewis C, van Veldhuisen DJ, Schotten U, van Gelder IC, Allesie MA et al. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2007;28 (21):2568–77. DOI:10.1093/eurheartj/ehm341.
56. Heist EK, Mansour M, Ruskin JN. Rate control in atrial fibrillation: targets, methods, resynchronization considerations. *Circulation.* 2011;124 (24):2746–55. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019919.
57. Rienstra M, Damman K, Mulder BA, Van Gelder IC, McMurray JJV, Van Veldhuisen DJ. Beta-Blockers and Outcome in Heart Failure and Atrial Fibrillation. *JACC: Heart Failure.* 2013;1 (1):21–8. DOI:10.1016/j.jchf.2012.09.002.
58. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *The Lancet.* 2014;384 (9961):2235–43. DOI:10.1016/S0140–6736 (14) 61373–8.
59. Daoud EG, Weiss R, Bahu M, Knight BP, Bogun F, Goyal R et al. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol.* 1996;78 (12):1433–6.
60. Naito M, David D, Michelson EL, Schaffenburg M, Dreifus LS. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am Heart J.* 1983;106 (2):284–91.
61. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30 (4):1039–45.
62. Muntinga HJ, Gosselink AT, Blanksma PK, De Kam PJ, Van Der Wall EE, Crijns HJ. Left ventricular beat to beat performance in atrial fibrillation: dependence on contractility, preload, and afterload. *Heart.* 1999;82 (5):575–80.
63. Melenovsky V, Hay I, Fetis BJ, Borlaug BA, Kramer A, Pastore JM et al. Functional impact of rate irregularity in patients with heart failure and atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2005;26 (7):705–11. DOI:10.1093/eurheartj/ehi066.
64. Tolosana JM, Arnau AM, Madrid AH, Macias A, Lozano IF, Osca J et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation. Is it mandatory to ablate the atrioventricular junction to obtain a good response? *Eur J Heart Fail.* 2012;14 (6):635–41. DOI:10.1093/eurjhf/hfs024.
65. Мареев Ю.В., Шитов В.Н., Киктев В.Г., Сапельников О.В., Латыпов Р.С., Гришин И.Р. и др. Сердечная ресинхронизирующая терапия при постоянной форме мерцательной аритмии. Кардиология. 2013;53 (5):43–9 [Mareev Yu.V., Shitov V.N., Kiktev V.G., Sapel'nikov O. V., Laty'pov R. S., Grishin I.R. i dr. Serdechnaya resinxroniziruyushaya terapiya pri postoyannoj forme merczatel'noj aritmii. Kardiologiya. 2013;53 (5):43–9].
66. Soloff LA, Zatuchni J. Clinical experiences with digoxin. *Am Heart J.* 1959;57 (5):674–83.
67. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med.* 2009;150 (11):784–94.
68. Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, Talajic M, Tadros R, Mondésert B et al. Decreased Mortality With Beta-Blockers in Patients With Heart Failure and Coexisting Atrial Fibrillation: An AF-CHF Substudy. *JACC Heart Fail.* 2017;5 (2):99–106. DOI:10.1016/j.jchf.2016.10.015.
69. Filippatos G, Farmakis D. How to Use Beta-Blockers in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69 (24):2897–2900. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.049.
70. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362 (9377):7–13. DOI:10.1016/S0140–6736 (03) 13800–7.

71. Kiseleva Z. M., Orlova A. I. [Functional state of the sympathetic-adrenal system in patients with infectious-allergic myocarditis and idiopathic myocardial lesions under the effect of treatment with cardiac glycosides and beta-blockers]. *Ter Arkh.* 1978;50 (8):38–43.
72. Kiseleva Z. M., Orlova A. I. [Study of catecholamines and DOPA in obsidan treatment of patients with circulatory insufficiency]. *Ter Arkh.* 1979;51 (1):49–53.
73. Floras JS, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36 (30):1974–1982b. DOI:10.1093/eurheartj/ehv087.
74. Bristow MR, Kantrowitz NE, Ginsburg R, Fowler MB. Beta-adrenergic function in heart muscle disease and heart failure. *J Mol Cell Cardiol.* 1985;17 Suppl 2:41–52.
75. Heilbrunn SM, Shah P, Bristow MR, Valantine HA, Ginsburg R, Fowler MB. Increased beta-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1989;79 (3):483–90.
76. Скворцов А. А., Челмакина С. М., Пожарская Н. И., Мареев В. Ю. Модулирование активности системы нейрогуморальной регуляции при хронической сердечной недостаточности. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. *Российский медицинский журнал.* 2000; (2):87 [Skvortsov A. A., Chelmakina S. M., Pozharskaya N. I., Mareev V. Yu. Modulirovanie aktivnosti sistemy' nejrogumoral'noj regulyaczii pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. Blokada renin-angiotenzin-al'dosteronovoj sistemy'. *Rossiiskij medicinskij zhurnal.* 2000; (2):87].
77. Tobin SW, Hashemi S, Dadson K, Turdi S, Ebrahimian K, Zhao J et al. Heart Failure and MEF2 Transcriptome Dynamics in Response to β -Blockers. *Sci Rep.* 2017;7 (1):4476. DOI:10.1038/s41598-017-04762-x.
78. Hjalmarson A. Cardioprotection with beta-adrenoceptor blockers. Does lipophilicity matter? *Basic Res Cardiol.* 2000;95 Suppl 1: I41–45.
79. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet.* 2010;376 (9744):875–85. DOI:10.1016/S0140-6736 (10) 61198-1.
80. Corino VDA, Ulimoen SR, Enger S, Mainardi LT, Tveit A, Platonov PG. Rate-control drugs affect variability and irregularity measures of RR intervals in patients with permanent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26 (2):137–41. DOI:10.1111/jce.12580.
81. Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MJP, Moerch Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V et al. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation.* 2010;122 (13):1258–64. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.902148.
82. Ruwald A-CH, Bloch Thomsen PE, Gang U, Jorgensen RM, Huikuri HV, Jons C. New-onset atrial fibrillation predicts malignant arrhythmias in post-myocardial infarction patients - a Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after acute Myocardial infarction (CARISMA) substudy. *Am Heart J.* 2013;166 (5):855–863.e3. DOI:10.1016/j.ahj.2013.08.017.
83. Нарусов О. В., Мареев В. Ю., Скворцов А. А. Клинические, гемодинамические и нейрогуморальные эффекты дигоксина у больных с ХСН. *ЖСН.* 2000;1 (1):26–30 [Narusov O. V., Mareev V. Yu., Skvortsov A. A. Klinicheskie, gemodinamicheskie i nejrogumoral'ny'e e'ffekty' digoksina u bol'ny'x s XSN. *ZhSN.* 2000;1 (1):26–30].
84. Нарусов О. В., Мареев В. Ю., Скворцов А. А. Клинические, гемодинамические и нейрогуморальные эффекты дигоксина у больных с ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2000;1 (1):26–30 [Narusov OV, Mareev VYu, Skvortsov AA. Klinicheskie, gemodinamicheskie i nejrogumoral'ny'e e'ffekty' digoksina u bol'ny'x s XSN. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'.* 2000;1 (1):26–30].
85. Smith S. LXXII. – Digoxin, a new digitalis glucoside. *J Chem Soc.* 1930;508–10.
86. Smith TW, Haber E. Current techniques for serum or plasma digitalis assay and their potential clinical application. *Am J Med Sci.* 1970;259 (5):301–8.
87. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2013;14 (7):379–472. DOI:10.18087/rhfj.2013.7.1860 [Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Koroteev A. V., Mareev Yu. V., Ovchinnikov A. G. i dr. Natsional'ny'e rekomendaczii OSSH, RKO i RNMOТ po diagnostike i lecheniyu XSN (chetverty'j peresmotr). Utverzhdeny' na Kongresse OSSH 7 dekabrya 2012 goda, na Pravlennii OSSH 31 marta 2013 i Kongresse RKO 25 sentyabrya 2013 goda. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'.* 2013;14 (7):379–472. DOI:10.18087/rhfj.2013.7.1860].
88. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А. и др. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2017;18 (1):3–40. DOI:10.18087/rhfj.2017.1.2346 [Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Begrambekova Yu. L., Vasyuk Yu. A. i dr. Xronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' (XSN). *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'.* 2017;18 (1):3–40. DOI:10.18087/rhfj.2017.1.2346].
89. Adedinsowo D, Xu J, Agasthi P, Oderinde A, Adekeye O, Sachdeva R et al. Effect of Digoxin Use Among Medicaid Enrollees With Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10 (5):e004573. DOI:10.1161/CIRCEP.116.004573.
90. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J.* 2015;36 (28):1831–8. DOI:10.1093/eurheartj/ehv143.
91. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ.* 2015; h4451. DOI:10.1136/bmj.h4451.
92. Zener JC, Anggard EE, Harrison DC, Kalman SM. Persistence of digoxin effect in atrial fibrillation. *JAMA.* 1973;224 (2):239–41.
93. Rawles JM, Rowland E. Is the pulse in atrial fibrillation irregularly irregular? *Br Heart J.* 1986;56 (1):4–11.
94. Vangeli RS, Naumov VG, Blank ML, Sergakova LM, Grigoriant RA. Anti-arrhythmia and arrhythmogenic actions of digoxin in ventricular rhythm disorders in patients with circulatory insufficiency. *Ter Arkh.* 1987;59 (9):81–6.
95. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA.* 2003;289 (7):871–8.
96. Nedostup A. V., Blagova O. V., Bogdanova E. A., Platonova A. A. Medication reducing therapy of atrial fibrillation: a new approach to an old problem. *Ter Arkh.* 2002;74 (8):35–42.
97. Goldman S, Probst P, Selzer A, Cohn K. Inefficacy of 'therapeutic' serum levels of digoxin in controlling the ventricular rate in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1975;35 (5):651–5.
98. Naumov V. G., Rossel's A. N. [Clinical value of determination of digoxin concentration in blood during treatment of cardiac insufficiency]. *Kardiologiya.* 1977;17 (9):34–9.
99. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JGF. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2003;42 (11):1944–51.
100. Gheorghiade M, Patel K, Filippatos G, Anker SD, van Veldhuisen DJ, Cleland JGF et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. *European Journal of Heart Failure.* 2013;15 (5):551–9. DOI:10.1093/eurjhf/hft010.