

Виноградова Н. Г.^{1,2}, Поляков Д. С.¹, Фомин И. В.¹, Жиркова М. М.²

¹ – ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1,

² – ГБУЗ НО «ГКБ №38», 603000, Н. Новгород, ул. Чернышевского д. 22

ПРОГНОЗ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНТРОЛЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ НА ФОНЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, общая смертность, лечение, бета-блокаторы, тахикардия

Ссылка для цитирования: Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Фомин И. В., Жиркова М. М. Прогноз жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий в зависимости от контроля гемодинамических показателей и толерантности к физической нагрузке на фоне базисной терапии. Кардиология. 2019;59(4S):51–58

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В базисной терапии ХСН одно из ведущих мест занимает пульсурежающая терапия. В то время как целевые значения ЧСС при синусовом ритме установлены, единого мнения о том, какая ЧСС является идеальной у пациентов с ХСН на фоне фибрилляции предсердий (ФП), нет. Таким образом, исследование прогноза у пациентов с ХСН и ФП в зависимости от достигнутой ЧСС актуальны. **Цель.** Проанализировать общую смертность и установить стратификационные риски смертельных исходов у пациентов с ХСН и ФП в зависимости от формы ФП, ФК ХСН и наличия тахикардии. **Материал и методы.** Проведено проспективное когортное исследование пациентов с ХСН, которые в течение года наблюдались в Городском центре лечения ХСН (n=591), из них 280 (47,4%) пациентов были с ФП, 311 (52,6%) – без ФП. **Результаты.** Через год наблюдения среди пациентов с ФП постоянная, персистирующая и пароксизмальная формы ФП были зарегистрированы в 55,4, 36,4 и 8,2% случаев соответственно. У 12,2% пациентов ФП была диагностирована впервые. По ФК ХСН, ФВ ЛЖ, баллам по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС) группа с постоянной ФП была тяжелее, чем без ФП. Достоверно увеличивалась смертность пациентов с тахикардией в зависимости от увеличения ФК ХСН с I–II до III–IV: в группе без ФП – с 3,6 до 14,9% случаев (p=0,04), а в группе с пароксизмальной и персистирующей ФП – с 6,7 до 25,9% (p=0,043). Наличие тахикардии увеличивало риск смерти на 61%, а переход в более тяжелый ФК – в 4,9 раза. С каждым увеличением показателя ШОКС на 1 балл смертность в представленной выборке увеличивалась на 16%. **Заключение.** ЧСС не является самостоятельным предиктором смерти, но в сочетании с III–IV ФК ХСН тахикардия значительно ухудшает прогноз.

Vinogradova N. G.^{1,2}, Polyakov D. S.¹, Fomin I. V.¹, Zhirkova M. M.²

¹ – Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky square 10/1, Nizhny Novgorod 603950,

² – Municipal Clinical Hospital #38, Chernyshevskogo 22, Nizhny Novgorod 603000

PROGNOSIS OF THE LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND ATRIAL FIBRILLATION, DEPENDING ON THE CONTROL OF HEMODYNAMIC PARAMETERS AND TOLERANCE TO PHYSICAL EXERTION IN THE BACKGROUND OF BASIC THERAPY

Keywords: chronic heart failure, atrial fibrillation, all-cause mortality, treatment, beta-blockers, tachycardia

For citation: Vinogradova N. G., Polyakov D. S., Fomin I. V., Zhirkova M. M. Prognosis of the life of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation, depending on the control of hemodynamic parameters and tolerance to physical exertion in the background of basic therapy. Kardiologiya. 2019;59(4S):51–58

SUMMARY

Actuality. In the basic therapy of CHF, drugs that reduce the pulse is one of the leading places. Target values of heart rate with sinus rhythm are established. There is still no consensus as to which heart rate is ideal in patients with CHF on the background of the rhythm of atrial fibrillation (AF). The study of the prognosis in patients with CHF and AF depending on the achieved heart rate is relevant. **Objective.** To analyze the overall mortality and establish the stratification risks of death in patients with CHF and AF depending on the form of AF, functional class of CHF and the presence of tachycardia. **Material and methods.** A prospective cohort study was conducted in a group of patients with CHF who were observed at the City Center for CHF treatment (n = 591) during the year. Of these, 47.4%

of patients had CHF and AF (n = 280) and 52.6% of patients with CHF without AF (n = 311). *Results.* In a year, a permanent AF registered among patients with CHF and AF in 55.4%, persistent – in 36.4%, and paroxysmal – in 8.2% of cases. In 12.2% of patients, the diagnosis of AF was first diagnosed. According to functional class of CHF, LVEF, assessment of clinical assessment scale, the group with a permanent AF was significantly heavier than without AF. The mortality of patients with tachycardia significantly increased as a function of the increase in CHF from I–II to III–IV class: from 3.6% to 14.9% in the group without AF (p=0.04), and in the group with paroxysmal and persistent AF from 6.7% to 25.9% (p = 0.043). The presence of tachycardia increases the risk of death by 61%, and the transition to a heavier functional class is 4.9 times. With each increase in the clinical assessment scale exponent by 1 point, the mortality rate in the sample is increased by 16%. *Conclusion.* Heart rate is not an independent predictor of death, but in combination with functional class III–IV CHF tachycardia significantly worsens the prognosis.

Information about the corresponding author:

Vinogradova N. G., e-mail: vinogradovang@yandex.ru

Практически в половине случаев у госпитализированных пациентов с ХСН и у пациентов с III–IV ФК ХСН выявляется фибрилляция предсердий (ФП) [1, 2]. В базисной терапии ХСН одно из ведущих мест занимает пульсурежающая терапия [3]. Известно, что назначение β -АБ (БАБ), иАПФ или блокаторов рецепторов АП (БРА) и эплеренона способно предотвратить развитие новых случаев ФП у пациентов с ХСН [4–8]. В отечественных рекомендациях критерием адекватного подбора пульсурежающей терапии у пациентов с ХСН и синусовым ритмом является ЧСС менее 70 уд./мин [1]. Это продиктовано данными исследований, которые свидетельствуют о снижении смертности у пациентов с ХСН при снижении ЧСС ниже 70 уд./мин [9–11]. Комбинация достижения целевой ЧСС и целевых доз БАБ у пациентов с ХСН определяют наилучший прогноз [12, 13].

До сих пор нет единого мнения, какая ЧСС является оптимальной у пациентов с ХСН на фоне ФП. В отечественных рекомендациях по ХСН 2018 года алгоритм назначения пульсурежающей терапии рассматривается только у пациентов с СН и низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ) и предлагается при ритме ФП и ЧСС >70 уд./мин добавить к лечению дигоксин [3]. В европейских рекомендациях 2016 года по ФП целевая ЧСС при ритме ФП не определена, а при пароксизме ФП ритм не должен быть более 110 уд./мин [14]. В американских рекомендациях по ХСН 2013 года также не прописаны конкретные цели пульсурежающей терапии у этой категории пациентов с ХСН [15]. В европейских рекомендациях по ХСН 2016 года в разделе ФП указано, что оптимальной, вероятно, является ЧСС менее 110 уд./мин, а в некоторых случаях оправдано достижение 60–100 уд./мин [16].

Мы приняли пограничной для тахикардии среднюю ЧСС выше 70 уд./мин в покое при синусовом ритме и среднюю ЧСС выше 90 уд./мин в покое, зарегистрированную методом ЭКГ, при ритме ФП, и проанализировали общую смертность у пациентов в зависимости от наличия тахикардии на фоне подобранной базисной терапии ХСН. Представляют интерес данные о частоте развития новых случаев ФП и их форме на фоне подобранной базисной терапии у пациентов с ХСН.

Цель работы: проанализировать общую смертность и установить стратификационные риски смертельных исходов у пациентов с ХСН и ФП в зависимости от формы ФП, ФК ХСН и наличия тахикардии.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование пациентов с ХСН (n= 591), которые в течение года наблюдались в Городском центре лечения ХСН после выписки из стационара по поводу декомпенсации ХСН. Критерии включения: ХСН любой этиологии, возраст старше 18 лет. Пациенты обращались за консультативной помощью 1 раз в 1–2 месяца в зависимости от тяжести состояния. Из них 280 (47,4%) пациентов были с ФП и 311 (52,6%) пациентов – без ФП. Определение ФК ХСН проводилось на основании теста 6-мин ходьбы исходно при включении в исследование (в последний день госпитализации), затем каждые три месяца. Оптимальной ЧСС считались значения меньшие или равные 70 уд./мин при синусовом ритме и меньшие или равные 90 уд./мин при ритме ФП [3]. Тахикардия фиксировалась при уровне ЧСС выше указанных значений. Достижение оптимальной ЧСС у пациентов с ХСН и ФП подтверждалось с помощью ЭКГ. По ФВ ЛЖ ХСН классифицировали в соответствии с рекомендациями [3]. Показатель ШОКС (шкала оценки клинического состояния) в модификации Мареева В.Ю. оценивался во всех группах пациентов [1].

Нами проанализированы исходы у пациентов с ФП по сравнению с пациентами, имеющими синусовый ритм (группа 1), причем с учетом основного ритма все пациенты с ФП были распределены на две группы: группа 2 – пациенты с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, группа 3 – с постоянной формой ФП.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета SPSS 23 (IBM) и пакета прикладных программ Statistica 7.0 для Windows. Для проверки нормальности распределения непрерывных данных использовался тест Шапиро-Уилка. Описательные статистики представлены средним значением и стандартным отклонением (M, σ) при нормальном распределении значений переменной, а также в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей при отсутствии нормальности.

При сравнении пропорций результаты представлены в виде процентной доли. Для межгрупповых сравнений при нормальном распределении применялся критерий Стьюдента, а в тех случаях, когда распределение отличалось от нормального, использовался тест Манна-Уитни. Для оценки различий частот использовался критерий χ^2 . При анализе парных выборок для оценки статистической значимости различий использовался непараметрический критерий Уилкоксона. Методом многофакторной бинарной логит-регрессии была создана математическая модель, в которой в качестве зависимой переменной использовался случай смерти, а в качестве предикторов – наличие ритма ФП, тахикардии и ФК ХСН. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходно при включении в исследование 56,6% ($n=335$) пациентов с ХСН имели синусовый ритм и не имели пароксизмов ФП в анамнезе, а 43,4% ($n=256$) пациентов с ХСН имели любую форму ФП анамнезе. Исходно у пациентов с ФП были следующие формы ФП: пароксизмальная – у 4,7% ($n=12$) пациентов и персистирующая – у 37,7% ($n=97$) (группа 2); постоянная форма ФП – у 57,6% ($n=147$) пациентов

(группа 3). Через год наблюдения, с учетом вновь диагностированных случаев ФП в течение года, 52,6% ($n=311$) пациентов не имели ФП и 47,4% ($n=280$) имели любую форму ФП. Через 1 год наблюдения пароксизмальная, персистирующая и постоянная ФП встречались в 8,2% ($n=23$) ($p_{исх/1 год}=0,1$), 36,4% ($n=102$) ($p_{исх/1 год}=0,75$) и 55,4% ($n=155$) случаев ($p_{исх/1 год}=0,6$).

В течение года у 12,2% пациентов с ХСН был впервые выставлен диагноз ФП. У пациентов с впервые выявленной ФП чаще регистрировалась персистирующая (87%, $n=21$) и реже – пароксизмальная форма ФП (13%, $n=3$). В течение года у пациентов с исходно выявленной пароксизмальной формой ФП в 56,5% ($n=7$) случаев не было диагностировано больше пароксизмов ФП, в 39,1% ($n=4$) случаев сформировалась персистирующая и в 4,4% ($n=1$) случаев – постоянная форма ФП.

При исходно диагностированной персистирующей форме ФП через год наблюдения в 93,8% ($n=91$) случаев сохранялся прежний диагноз, а в 6,2% ($n=6$) случаев сформировалась постоянная форма ФП.

В группе пациентов с постоянной формой ФП диагноз в течение года не менялся. Ни одному пациенту с ФП в течение

Таблица 1. Клинические параметры пациентов исследуемых групп

Параметр	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p*
Возраст, лет	70,0+10,5	70,9+10,2	71,9+10,0	p _{1/2} =0,4, p _{1/3} =0,06
Пол м/ж, %	39,5/60,5	42,4/57,6	47,7/52,3	p _{1/2} =0,6, p _{1/3} =0,1
Исходный ФК ХСН, %:				
– I	17,4	11,2	5,3	p _{IФК1/2} =0,1, p _{IФК1/3} <0,001
– II	33,4	44,0	29,6	p _{IIФК1/2} =0,04, p _{IIФК1/3} =0,4
– III	38,5	37,6	46,7	p _{IIIФК1/2} =0,9, p _{IIIФК1/3} =0,09
– IV	10,7	7,2	18,4	p _{IVФК1/2} =0,3, p _{IVФК1/3} =0,02
Исходная ФВ ЛЖ, %:				
– СНсФВ	78,6	73,3	49,6	p _{c1/2} =0,3, p _{c1/3} <0,001
– СНпФВ	12,8	15,2	27,7	p _{n1/2} =0,5, p _{n1/3} <0,001
– СНнФВ	8,6	11,4	22,6	p _{n1/2} =0,4, p _{n1/3} <0,001
ШОКС, балл	2 (Q1=1; Q3=4)	2 (Q1=1; Q3=4)	3 (Q1=2; Q3=5)	p _{1/2} =0,9, p _{1/3} <0,001
Коморбидность:				
– АГ, %	96,8	92,8	94,2	p _{АГ1/2} =0,07, p _{АГ1/3} =0,2
– ИБС, %	82,8	80	76,6	p _{ИБС1/2} =0,5, p _{ИБС1/3} =0,1
– СА, %	26,8	25,2	29,9	p _{СА1/2} =0,7, p _{СА1/3} =0,5
– ХОБЛ, %	13,5	8	12,3	p _{ХОБЛ1/2} =0,1, p _{ХОБЛ1/3} =0,7
Исходно средняя ЧСС (уд./мин)	73,9+14,2	72,4+15,1	84,9+18,3	p _{1/2} =0,3, p _{1/3} <0,001
Через 1 год средняя ЧСС (уд./мин)	70,5+13,0	70,4+14,3	80,2+16,0	p _{1/2} =0,96, p _{1/3} <0,001
иАПФ+БРА исходно, %	77,5	71,6	70,5	p _{1/2} =0,7, p _{1/3} =0,4
иАПФ+БРА через 1 год, %	85,7	85,5	84,9	p _{1/2} =0,97, p _{1/3} =0,86
БАБ исходно, %	69,9	80,7	79,0	p _{1/2} =0,1, p _{1/3} =0,2
БАБ через 1 год, %	72	77,9	78,9	p _{1/2} =0,3, p _{1/3} =0,2
АМКР исходно, %	47,5	59,1	80,2	p _{1/2} =0,2, p _{1/3} <0,001
АМКР через 1 год, %	45,3	56,6	73,7	p _{1/2} =0,1, p _{1/3} <0,001

ШОКС – шкала оценки клинического состояния, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БРА – блокаторов рецепторов АП, БАБ – бета-адреноблокатор, АМКР – антагонист минералокортикоидных рецепторов.
 p^* – достоверность различий между группами 1 и 2 ($p_{1/2}$), между группами 1 и 3 ($p_{1/3}$).

ние года не было выполнено радиочастотной аблации для восстановления синусового ритма.

Анализ смертности проводился с учетом вновь выставленных диагнозов ФП в течение года и структуры ФП в динамике через год. Исходные клинические параметры пациентов представлены в таблице 1.

Средний возраст пациентов и распределение их по полу в группах без ФП, с пароксизмальной и персистирующей ФП и с постоянной ФП не имели статистически значимых различий (табл. 1). Во всех трех группах преобладали женщины, но больше их оказалось в группе без ФП (60,5%).

При сравнении групп по ФВ ЛЖ между группами пациентов без ФП и с пароксизмальной и персистирующей ФП не было выявлено различий (табл. 1). Установлены статистически значимые различия в группах 1 и 3 по ФВ ЛЖ. У пациентов с постоянной формой ФП (группа 3) по сравнению с больными без ФП (группа 1) реже встречалась ХСН с сохраненной ФВ (СНсФВ), чаще – ХСН с промежуточной ФВ (СНпФВ) и низкой ФВ (СНнФВ) (табл. 1).

Группы пациентов без ФП (группа 1) и с пароксизмальной и персистирующей ФП (группа 2) не различались по частоте I, III и IV ФК ХСН, а II ФК в группе 2 встречался чаще, чем в группе 1 (44% против 33,4% случаев). Пациенты с постоянной ФП (группа 3) по сравнению с пациентами без ФП были клинически тяжелее и характеризовались большей частотой IV ФК и меньшей частотой I ФК ХСН.

Мы проанализировали показатель ШОКС в исследуемых группах. Группы 1 и 2 не различались по медиане баллов ШОКС. Пациенты группы 3 в сравнении с группой 1 характеризовались более высокими значениями балла ШОКС (табл. 1).

Исследуемые группы не различались по частоте основных этиологических факторов ХСН и ФП: АГ, ИБС, СД 2 типа и ХОБЛ, подтвержденной данными спирометрии.

Средняя ЧСС при включении в исследование на первом визите в группах 1 и 2 не различалась, а при сравнении группы 3 с группой 1 оказалась статистически значимо выше при постоянной ФП (табл. 1).

Через 1 год наблюдения средний уровень ЧСС у пациентов в группах 1 и 2 не имел различий, а в группе 3 средняя

Рисунок 1. Анализ смертности у пациентов с ХСН в зависимости от ритма и наличия тахикардии, %

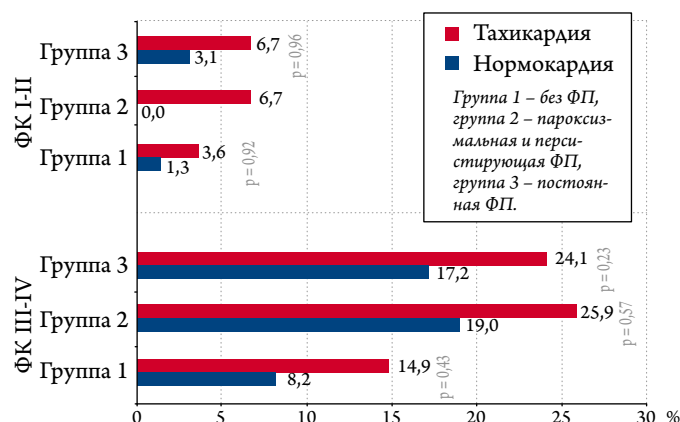


Таблица 2. Распространенность различных типов ритма в зависимости от ФК ХСН

Группа и тип ритма	ФК I–II	ФК III–IV	P _{I–II/III–IV}
1. Синусовый ритм	55,3	49,2	0,036
2. Пароксизмальная, персистирующая ФП	25,8	17,7	<0,001
3. Постоянная форма ФП	18,9	33,1	<0,001

ЧСС через год наблюдения осталась статистически значимо выше, чем в группе 1. Через год наблюдения снижение ЧСС отмечалось в группе без ФП (группа 1) ($p_{исх/год}=0,003$) и в группе пароксизмальной и персистирующей ФП (группа 2) ($p_{исх/год}=0,02$).

Проанализирована динамика частоты применения базисной терапии ХСН в изучаемых группах пациентов после выписки из стационара и через год наблюдения (табл. 1). Через год группы не различались по частоте назначения иАПФ/БРА и БАБ. Достижение максимальных рекомендованных доз БАБ через год наблюдения отмечено в группах 1 и 2 у 25,5% пациентов и в группе 3 – в 32,6% случаев ($p=0,17$).

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) чаще продолжают принимать через 1 год пациенты в группе 3 по сравнению с пациентами группы 1, что связа-

Таблица 3. Смертность в зависимости от тахикардии и ФК ХСН

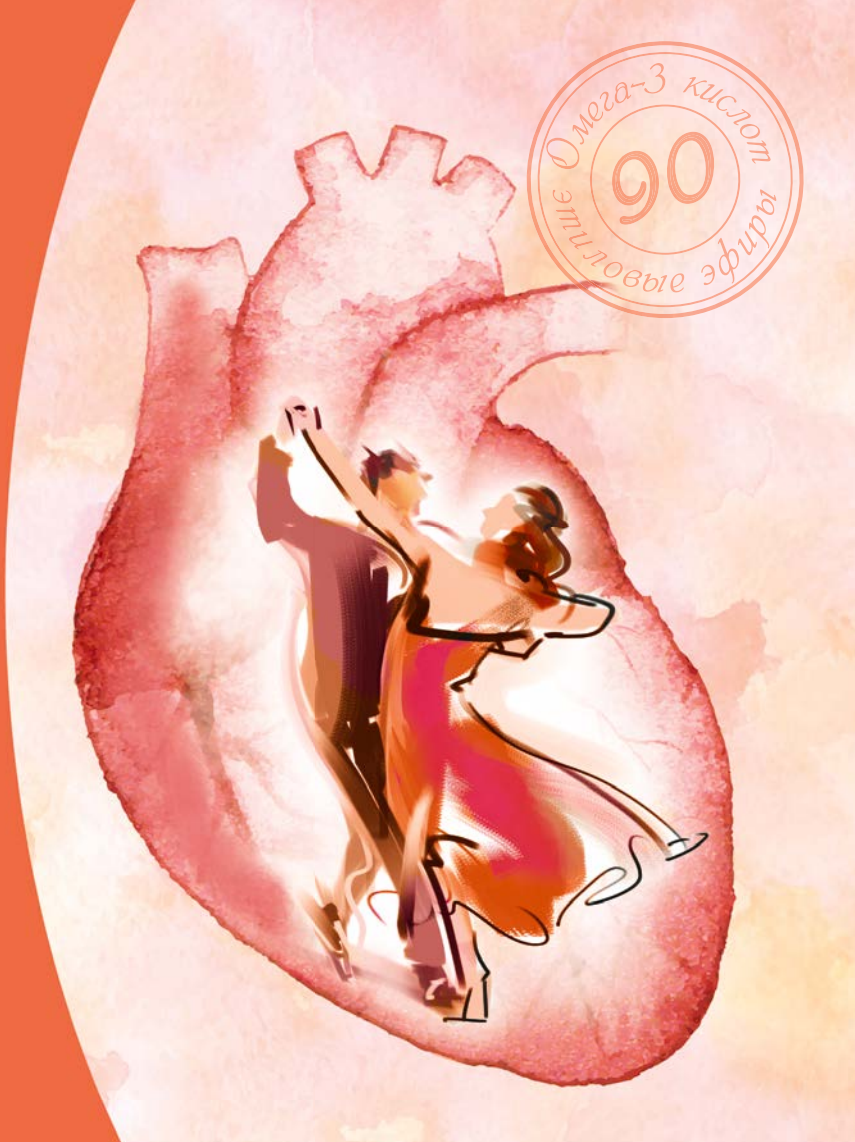
Группа	Ритм*	ФК I–II (%)		ФК III–IV (%)		P _{распрост.}	P _{смерт.}
		Распростра-ненность	Общая смертность	Распростра-ненность	Общая смертность		
Группа 1	нормо	58	1,3	45,2	8,2	0,036	0,09
	тахи	42	3,6	54,8	14,9	0,036	0,04
Группа 2	нормо	52,4	0	43,7	19	0,37	na
	тахи	47,6	6,7	56,3	25,9	0,37	0,043
Группа 3	нормо	68,1	3,1	68,8	17,2	0,9	0,041
	тахи	31,9	6,7	31,2	24,1	0,9	0,23

* – ритм: нормо – нормокардия, тахи – тахикардия.



- Способствует восстановлению клеток сердца*, 1, 2
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%*, 3
- Хорошо переносится при длительной терапии*, 4, 5

* У пациентов после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА⁵

Омакор. Регистрационный номер: ЛС-000559. Международное непатентованное или группировочное наименование: Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. Лекарственная форма: капсулы, 1000 мг. Фармакологические свойства*. Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 — эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) — относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЭЖК). Результаты клинического исследования GISSI-Prevenzione, полученные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15 % (12-28) $p=0.0226$ у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 20 % (15-32) $p=0.0082$. Результаты клинического исследования GISSI-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9 % ($p=0.041$), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистых патологий на 8 % ($p=0.009$), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28 % ($p=0.013$). Показания к применению. Гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии), в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу, соев, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемией I типа). С осторожностью. Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу; возраст старше 70 лет; нарушения функции печени; одновременный прием с пероральными антикоагулянтами, геморрагический диатез, пациенты с высоким риском кровотечений (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции); вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Применение при беременности и в период грудного вскармливания*. Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы — 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. Побочное действие*: Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка. Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*. При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НПВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варафарином не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. Особые указания*. Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НПВП), при необходимости доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбоза А2. Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*. Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Условия отпуска. Отпускают по рецепту. *Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 06.02.2019 на основании ИМП от 30.01.2019. 1. Wilson Tang W. H., Samara M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57: 880-883. 2. Rupp Heinz. Омакор (Prescription Omega-3-Acid Ethyl Esters 90): From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul; 26(7): 675-90. 3. Marchioli R. et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002;105:1897-1903. 4. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372 (9645): 1223-1230. 5. GISSI-Prevenzione investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet. 1999; 354(9177):447-455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 30.01.2019. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. ООО «3ббott Лабораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru



но с различием в тяжести ХСН. Группы 1 и 2 не различались по частоте назначения АМКР.

Функциональный класс ХСН является интегральным показателем, который рассматривается, как предиктор смерти больных с ХСН [16, 17]. Пациенты были объединены в две подгруппы: ФК I–II ($n=282$, 47,8%) и ФК III–IV ($n=309$, 52,2%). В каждой подгруппе проведен анализ смертности в зависимости от ФК, диагностированного типа ритма и наличия тахикардии, которая при синусовом ритме определялась как ЧСС >70 , а при ритме ФП – ЧСС >90 уд./мин.

В таблице 2 представлена распространенность различных типов ритма в зависимости от ФК ХСН. С увеличением ФК ХСН уменьшается доля пациентов с синусовым ритмом и увеличивается доля с постоянной ФП.

Анализ смертности по любой причине в зависимости от наличия тахикардии и ФК ХСН приведен на рисунке 1 и в таблице 3. Смертность от любой причины во всех группах как при ФК I–II, так и ФК III–IV была выше при наличии тахикардии, но различия оказались недостоверными.

У пациентов, у которых основным ритмом был синусовый (группа 1 и 2), с увеличением ФК ХСН отмечается увеличение доли пациентов с тахикардией, причем в группе 1 статистически значимо. Параллельно в этих группах растет общая смертность при наличии тахикардии и более высокого ФК ХСН. При нормокардии в этих группах с увеличением ФК возрастания риска смерти не обнаружено.

Другая закономерность наблюдается у пациентов с постоянной ФП (в группе 3). Повышения числа пациентов с тахикардией с увеличением ФК ХСН не произошло, как не было выявлено и увеличения общей смертности при увеличении ФК, хотя риски общей смертности при ФК III–IV были выше на 40,1% по сравнению с группой пациентов с ФК I–II. Обращает на себя внимание, что у пациентов с постоянной ФП и нормокардией возрос риск общей смертности.

Дополнительно для оценки влияния изучаемых предикторов на общую смертность мы выполнили анализ методом логит-регрессии, в котором в качестве зависимой переменной использовался случай смерти пациента, а в качестве независимых переменных – наличие тахикардии, распределение по ФК ХСН (ФК I–II против ФК III–IV), показатель ШОКС и наличие или отсутствие ФП. Результаты анализа методом логит-регрессии представлены в таблице 4. В качестве независимой переменной не анализировали ФВ ЛЖ, так как представленная выборка является смешанной по этому параметру. В выборке превалирует СНсФВ (69,6%), а пациенты с СНпФВ и СНнФВ представлены в 17,8 и 12,6% случаев соответственно.

Выявлено, что наличие у пациента тахикардии, более тяжелый исходный ФК ХСН (III–IV) и количество баллов по шкале ШОКС являются значимыми предикторами неблагоприятного исхода, увеличивая риски смерти на 61%, в 4,9 раза и на 16% соответственно. Различные варианты ритма (ФП

или синусовый ритм) не оказывают значимого влияния на прогноз.

Обсуждение

По нашим данным, пароксизмальная форма ФП не является частой у пациентов с ХСН и большее значение имеют персистирующая и постоянная формы ФП. В течение года у 12,2% пациентов ФП диагностируется впервые, причем чаще развивается персистирующая форма.

Увеличение возраста ассоциировано как с развитием ХСН, так и ФП [1, 14, 16]. При условии эффективной терапии и улучшения выживаемости пациентов с ХСН можно ожидать увеличения распространенности у них ФП.

В нашем исследовании закономерно с увеличением ФК ХСН увеличивалось число пациентов с персистирующей и постоянной формами ФП. При оценке тяжести пациентов по ФК ХСН, ФВ ЛЖ и шкале ШОКС оказалось, что пациенты с пароксизмальной и персистирующей формами ФП сравнимы с пациентами, имеющими синусовый ритм. Группа с постоянной формой ФП оказалась клинически более тяжелой, что было показано и в других исследованиях [18, 19].

В нашем исследовании с увеличением ФК ХСН чаще регистрировалась тахикардия у пациентов с синусовым ритмом, а частота тахикардий при постоянной форме ФП достоверно не изменилась. При этом независимо от ритма достижение рекомендованных доз БАБ составило от 25 до 33%. Недостижение целевых доз БАБ проанализировано также в других исследованиях [20–22]. В исследовании MERIT-HF было показано, что доза метопролола сукцината 200 мг/сутки против 75 мг/сутки ассоциировалась со снижением числа госпитализаций, что предопределило в последующем прогноз жизни [23].

Наблюдение пациентов в городском Центре лечения ХСН в течение года приводит к высокой приверженности к терапии, хотя целевая ЧСС была достигнута в среднем у 49,6% пациентов. Подробные данные по пульсурежающей терапии у пациентов с ХСН и ФП, получавших лечение в Центре ХСН, опубликованы нами ранее [24].

Отсутствие достижения целевого уровня ЧСС может повлиять за счет тахикардии на общую смертность без учета ФК ХСН. Из данных литературы известно, что влияние на прогноз контролируемого ритма или ЧСС происходит в среднем в течение 1,5–2 лет [12]. Совокупное наличие высоких (III–IV) ФК классов ХСН и тахикардии приводит к увеличению общей смертности у пациентов с синусовым ритмом и пароксизмальной или персистирующей ФП. При постоянной форме ФП как при нормокардии, так и при тахикардии риски общей смертности высокие. Однако различия не были достоверными вследствие небольшой выборки, хотя как при I–II ФК наличие тахикардии увеличивало риски общей смертности в 2,2 раза, так и при III–IV ФК – в 1,4 раза.

Таблица 4. Результаты анализа влияния тахикардии, ФК ХСН, ШОКС и наличия ФП на общую смертность у пациентов с ХСН

Показатель	b	Exp (b)	Ст. ошибка	Z	p
Intercept	-17,9973		1044,8313	-0,02	0,9863
Наличие тахикардии	0,4778	1,61	0,3528	1,35	0,1757
Переход в III–IV ФК из I–II ФК	1,5891	4,9	0,5180	3,07	0,0022
Группа 1	13,4114	-	1044,8313	0,01	0,9898
Группа 2	14,2418	-	1044,8313	0,01	0,9891
Группа 3	14,1435	-	1044,8313	0,01	0,9892
Увеличение ШОКС на 1 балл	0,1503	1,16	0,0657	2,29	0,0221

Метод логит-регрессии показал, что различные варианты ритма (ФП или синусовый ритм) не оказывают достоверного влияния на прогноз, а увеличение риска смерти при постоянной ФП связано в первую очередь с тяжелыми клиническими проявлениями в этой группе, такими как IV ФК ХСН, низкая и промежуточная ФВ ЛЖ, высокий балл ШОКС [3 ($Q_1=2$; $Q_3=5$) балла]. В другом исследовании было показано, что после выписки из стационара независимо от типа ритма (синусовый или постоянная форма ФП) при увеличении ЧСС от 75 уд./мин на каждые 10 уд./мин достоверно растут риски 30-дневной и годовой смертности [25]. Известно, что тахикардия является самостоятельным предиктором смерти у пациентов с ХСН и в первую очередь у пациентов с ХСН на фоне синусового ритма, а назначение БАБ снижает этот риск [12, 26]. В то же время при постоянной ФП риск смерти увеличивался только при ЧСС >100 уд./мин [26], напротив, в мета-анализе MAGGIC тахикардия не оказалась значимым ФР смерти [27].

Сегодня появляются данные, что пульсурежающая терапия БАБ не может быть одинаково эффективной при синусовом ритме и при ритме ФП, так как в случае урежения ЧСС при синусовом ритме прогноз лучше, чем при ФП [4, 28, 29].

Существуют данные об увеличении риска смерти у пациентов с брадикардией на фоне ФП [16]. Некоторые авторы отмечают, что идеальная ЧСС для пациентов с ФП не определена, но, вероятно, она составит от 70 до 89 уд./мин [30]. В нашем исследовании в группе постоянной ФП риск смер-

ти был ассоциирован с ЧСС <90 уд./мин при ухудшении ФК ХСН.

Заключение

В модели выбранных факторов (ЧСС, ФК ХСН, тип ритма) ЧСС в динамике не повлияла на смертность. У эффективно леченных пациентов, которые получают базисную терапию ХСН, тахикардия не оказалась самостоятельным предиктором смерти, но в сочетании с более тяжелым ФК ХСН повлияла на прогноз у пациентов с синусовым ритмом и пароксизмальной и персистирующей ФП. Хотя при наличии постоянной ФП и тахикардии не было получено статистически значимого увеличения риска общей смертности, но отмечено, что риск смертельного исхода в сочетании с III–IV ФК ХСН был выше в 3,6 раза, чем при I–II ФК ХСН. При увеличении выборки можно ожидать достоверных различий. По результатам регрессионного анализа наблюдалось достоверное увеличение риска общей смертности только при утяжелении ФК ($p=0,002$) и увеличении показателя ШОКС на 1 балл ($p=0,02$), что подтверждает взаимосвязь этих двух показателей.

Таким образом, у пациентов с ХСН максимально снижается риск смерти при снижении показателя ШОКС и ФК ХСН. Для более точного изучения взаимосвязи тахикардии и прогноза жизни у пациентов с ХСН и ФП необходимо более длительное наблюдение за пациентами.

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteyev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G. et al. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision) Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. Russian Heart Failure Journal. 2013;14 (7):379–472. [Russian: 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
- Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., Vaisberg A.R., Kraiem N., Badin Yu.V. et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). Russian Heart Failure Journal. 2016;17 (5):299–305. [Russian: 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(5):299–305]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58 (S6):8–164. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гартанеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДХН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6):8–164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
- 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
5. McMurray J, Køber L, Robertson M, Dargie H, Colucci W, Lopez-Sendon J et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(4):525–30. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.09.076
6. Pedersen OD, Bagger H, Køber L, Torp-Pedersen C. Trandolapril Reduces the Incidence of Atrial Fibrillation After Acute Myocardial Infarction in Patients with Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 1999;100(4):376–80. DOI: 10.1161/01.CIR.100.4.376
7. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *American Heart Journal*. 2006;152(1):86–92. PMID: 16838426
8. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H et al. Eplerenone and Atrial Fibrillation in Mild Systolic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(18):1598–603. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.063
9. McAlister FA. Meta-analysis: β -blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150(11):784–94. DOI: 10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00006
10. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clinical Research in Cardiology*. 2013;102(1):11–22. DOI: 10.1007/s00392-012-0467-8
11. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of Randomized Controlled Trials on the Effect of Magnitude of Heart Rate Reduction on Clinical Outcomes in Patients with Systolic Chronic Heart Failure Receiving Beta-Blockers. *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(6):865–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.11.023
12. Fiuzat M, Wojdyla D, Pina L, Adams K, Whellan D, O'Connor CM. Heart Rate or Beta-Blocker Dose? Association with Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients With Systolic Dysfunction. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(2):109–15. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.09.002
13. Cullington D, Goode KM, Clark AL, Cleland JGF. Heart rate achieved or beta-blocker dose in patients with chronic heart failure: which is the better target? *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(7):737–47. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs060
14. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
15. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240–327. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776
16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
17. O'Meara E, Solomon S, McMurray JJ, Pfeffer M, Yusuf S, Michelson E et al. Effect of candesartan on New York Heart Association functional class Results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *European Heart Journal*. 2004;25(21):1920–6. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.07.025
18. Koziołova N.A., Nikonova Yu.N., Shilova Ya.E., Agafonov A.V., Polianskaya E.A. Description of chronic heart failure against the background of permanent atrial fibrillation. *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14(1):14–21. [Russian: Козиолова 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
19. Thihalolipavan S, Morin DP. Atrial Fibrillation and Heart Failure: Update 2015. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2015;58(2):126–35. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.07.004
20. Fiuzat M, Wojdyla D, Kitzman D, Fleg J, Keteyian SJ, Kraus WE et al. Relationship of Beta-Blocker Dose with Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients With Systolic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(3):208–15. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.023
21. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH et al. Dosing of Beta-Blocker Therapy Before, During, and After Hospitalization for Heart Failure (from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure). *The American Journal of Cardiology*. 2008;102(11):1524–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.07.045
22. Dierckx R, Cleland JGF, Parsons S, Putzu P, Pellicori P, Dicken B et al. Prescribing Patterns to Optimize Heart Rate: analysis of 1,000 consecutive outpatient appointments to a single heart failure clinic over a 6-month period. *JACC: Heart Failure*. 2015;3(3):224–30. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.11.003
23. Wikstrand J, Hjalmarson Å, Waagstein F, Fagerberg B, Jörn, Goldstein S, Kjekshus J et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(3):491–8. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)01970-8
24. Vinogradova N.G., Fomin I.V., Polyakov D.S., Zhirkova M.M., Tyurin A.A., Krylova A.N. et al. Effectiveness of control over hemodynamic indexes and prognosis for patients with CHF and atrial fibrillation in real-life clinical practice. *Kardiologiya*. 2018;58(8):43–53. [Russian: Виноградова Н.Г., Фомин И.В., Поляков Д.С., Жиркова М.М., Тюрин А.А., Крылова А.Н. и др. Эффективность контроля гемодинамических показателей и прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий в условиях реальной клинической практики. *Кардиология*. 2018;58(8):43–53.]. DOI: 10.18087/cardio.2440
25. 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
26. 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
27. Simpson J, Castagno D, Doughty RN, Poppe KK, Earle N, Squire I et al. Is heart rate a risk marker in patients with chronic heart failure and concomitant atrial fibrillation? Results from the MAGGIC meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(11):1182–91. DOI: 10.1002/ehf.346
28. 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
29. Cullington D, Goode KM, Zhang J, Cleland JGF, Clark AL. Is heart rate important for patients with heart failure in atrial fibrillation? *JACC: Heart failure*. 2014;2(3):213–20. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.01.005
30. Mareev Y, Cleland JGF. Should β -blockers be used in patients with heart failure and atrial fibrillation? *Clinical Therapeutics*. 2015;37(10):2215–24. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.08.017

Статья поступила 27.08.18 (Received 27.08.18)