

**Прогностическое значение фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с разной фракцией выброса левого желудочка: результаты многоцентрового регистра РИФ-ХСН**Жиров И. В.<sup>1,2</sup>, Сафронова Н. В.<sup>1</sup>, Осмоловская Ю. Ф.<sup>1</sup>, Терещенко С. Н.<sup>1,2</sup>

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и фибрилляция предсердий (ФП) являются наиболее распространенными состояниями в клинической практике. ХСН и ФП часто сочетаются друг с другом. Количество пациентов с ХСН и ФП неуклонно растет с каждым годом.

**Цель.** Проанализировать, как особенности течения заболеваний и лечение ХСН и ФП влияют на клинические исходы пациентов.

**Материал и методы.** Проанализированы данные 1003 пациентов первого в России регистра пациентов с ХСН и ФП (РИФ-ХСН). Конечные точки включали госпитализацию из-за ухудшения сердечной недостаточности (СН), сердечно-сосудистую смертность, тромбозэмболические осложнения и крупные кровотечения. Предикторы неблагоприятных исходов анализировались отдельно для пациентов с СН и сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) (ФП+СНсФВ), промежуточной фракцией выброса (СНпФВ) (ФП+СНпФВ) и сниженной фракцией выброса (СНнФВ) (ФП+СНнФВ).

**Результаты.** В исследовании участвовали 39% пациентов с ФП+СНсФВ, 15% пациентов с ФП+СНпФВ и 46% пациентов с ФП+СНнФВ. В течение 12 мес. наблюдения 57,2% больных были госпитализированы в стационар по причине декомпенсации СН, риск госпитализации был самым высоким для пациентов с СНпФВ (66%,  $p=0,017$ ). Сниженная фракция выброса (ФВ) была связана с более высоким риском сердечно-сосудистой смертности (15,5% vs 5,4% в других группах пациентов,  $p<0,001$ ), но не ишемического инсульта (2,4% vs 3%,  $p=0,776$ ). Риск достижения комбинированной конечной точки (инсульт+инфаркт миокарда+смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) был ниже у пациентов с СНсФВ по сравнению с пациентами с СНпФВ и СНнФВ (12,7% vs 22% и 25,5%,  $p<0,001$ ). Регрессионный логистический анализ показал, что такие факторы, как демографические характеристики, тяжесть заболевания и назначенное лечение по-разному влияли на риск неблагоприятных исходов в зависимости от группы ФВ.

**Заключение.** Каждая группа пациентов с разной ФВ характеризуется собственным набором факторов, связанных с развитием неблагоприятных исходов. Демографические и клинические характеристики пациентов с промежуточной ФВ показывают, что этих пациентов необходимо изучать как отдельную когорту.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, фракция выброса, лечение.

**Отношения и деятельность:** нет.

**ID исследования:** ClinicalTrials.gov ID: NCT02790801.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ДПО Российская Медицинская академия Непрерывного Профессионального Образования Минздрава России, Москва, Россия.

Жиров И. В.\* — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-4066-2661, Сафронова Н. В. — м.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-6624-3804, Осмоловская Ю. Ф. — к.м.н., зав. 8 кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-7827-2618, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
izhirov@mail.ru

АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, НОАК — новые оральные антикоагулянты, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

**Рукопись получена** 18.11.2020

**Рецензия получена** 15.12.2020

**Принята к публикации** 23.12.2020



**Для цитирования:** Жиров И. В., Сафронова Н. В., Осмоловская Ю. Ф., Терещенко С. Н. Прогностическое значение фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с разной фракцией выброса левого желудочка: результаты многоцентрового регистра РИФ-ХСН. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4200. doi:10.15829/1560-4071-2021-4200

**Prognostic value of atrial fibrillation in patients with heart failure and different left ventricular ejection fraction: results of the multicenter RIF-CHF register**Zhiron I. V.<sup>1,2</sup>, Safronova N. V.<sup>1</sup>, Osmolovskaya Yu. F.<sup>1</sup>, Tereshchenko S. N.<sup>1,2</sup>

Heart failure (HF) and atrial fibrillation (AF) are the most common cardiovascular conditions in clinical practice and frequently coexist. The number of patients with HF and AF is increasing every year.

**Aim.** To analyze the effect of clinical course and management of HF and AF on the outcomes.

**Material and methods.** The data of 1,003 patients from the first Russian register of patients with HF and AF (RIF-CHF) were analyzed. The endpoints included hospitalization due to decompensated HF, cardiovascular mortality,

thromboembolic events, and major bleeding. Predictors of unfavorable outcomes were analyzed separately for patients with HF with preserved ejection fraction (AF+HFpEF), mid-range ejection fraction (AF+HFmrEF), and reduced ejection fraction (AF+HFrfEF).

**Results.** Among all patients with HF, 39% had HFpEF, 15% — HFmrEF, and 46% — HFrfEF. A total of 57,2% of patients were rehospitalized due to decompensated HF within one year. Hospitalization risk was the highest for HFmrEF patients (66%,  $p=0,017$ ). Reduced ejection fraction was associated with the increased risk

of cardiovascular mortality (15,5% vs 5,4% in other groups,  $p < 0,001$ ) but not ischemic stroke (2,4% vs 3%,  $p = 0,776$ ). Patients with HFpEF had lower risk to achieve the composite endpoint (stroke+MI+cardiovascular death) as compared to patients with HFmrEF and HFrfEF (12,7% vs 22% and 25,5%,  $p < 0,001$ ). Regression logistic analysis revealed that factors such as demographic characteristics, disease severity, and selected therapy had different effects on the risk of unfavorable outcomes depending on ejection fraction group.

**Conclusion.** Each group of patients with different ejection fractions is characterized by its own pattern of factors associated with unfavorable outcomes. The demographic and clinical characteristics of patients with mid-range ejection fraction demonstrate that these patients need to be studied as a separate cohort.

**Key words:** heart failure, atrial fibrillation, left ventricular ejection fraction, treatment.

**Relationships and Activities:** none.

**Trial ID:** ClinicalTrials.gov ID: NCT02790801.

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Zhirov I.V.\* ORCID: 0000-0002-4066-2661, Safronova N.V. ORCID: 0000-0001-6624-3804, Osmolovskaya Yu. F. ORCID: 0000-0002-7827-2618, Tereshchenko S.N. ORCID: 0000-0001-9234-6129.

\*Corresponding author:  
izhirov@mail.ru

**Received:** 18.11.2020 **Revision Received:** 15.12.2020 **Accepted:** 23.12.2020

**For citation:** Zhirov I.V., Safronova N.V., Osmolovskaya Yu. F., Tereshchenko S.N. Prognostic value of atrial fibrillation in patients with heart failure and different left ventricular ejection fraction: results of the multicenter RIF-CHF register. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4200. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4200

Распространение сердечной недостаточности (СН) и фибрилляция предсердий (ФП) в мире имеет характер пандемии [1]. Во многом это связано со старением населения и улучшением выживаемости пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [2]. По данным эпидемиологических исследований в мире >37 млн человек страдают ФП [3]. Согласно результатам Фрамингемского исследования, риск развития ФП у лиц старше 55 лет составляет 37% [4]. ФП не только снижает качество жизни, но и ухудшает прогноз. Выживаемость в течение 10 лет среди лиц с ФП в возрасте от 55 до 74 лет составляет 42,4% и 38,5% для женщин и мужчин по сравнению с 79,1% и 70% для женщин и мужчин без ФП [5].

В мире >64 млн человек страдают хронической СН (ХСН) [3]. Популяционные исследования показывают, что заболеваемость ХСН выше среди мужчин, чем среди женщин, и резко увеличивается с возрастом [6]. Распространенность ХСН среди населения развитых стран составляет 1-3%, увеличиваясь до 10% и 30% в возрастных группах старше 70 и 85 лет, соответственно [7]. В отличие от роста заболеваемости ФП за последние несколько десятилетий, число новых случаев СН в течение этого периода времени было стабильным. Увеличение числа больных ХСН во многом связано с улучшением выживаемости [8, 9].

ХСН и ФП часто сочетаются друг с другом. Частично это можно объяснить наличием общих факторов риска (ФР), таких как возраст, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение, синдром обструктивного апноэ сна, клапанные пороки, заболевания почек, курение [10, 11]. СН развивается у двух третей людей с ФП, а ФП, в свою очередь, осложняет течение СН у одной трети пациентов [12, 13]. Сочетание ХСН и ФП увеличивает риск инсульта, госпитализации по причине декомпенсации ХСН и общей смертности [14]. По данным Фрамингемского исследования показа-

тели летальности (на 1000 пациенто-лет) у пациентов с СН и развитием новой ФП составляли 257 и 302 для пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) (СНсФВ) и СН со сниженной ФВ (СНнФВ), соответственно, в сравнении со 120 у пациентов без СН. Летальность (на 1000 пациенто-лет) у пациентов с новым диагнозом СН и предшествующей ФП составляла 290 в сравнении с 244 у лиц без ФП [12]. Как показал анализ исследования RE-LY, СН является независимым предиктором общей смертности и обладает самой высокой предсказывающей значимостью в отношении сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ФП [15]. Кроме того, в отличие от пациентов с синусовым ритмом, у пациентов с СНнФВ и сопутствующей ФП нет эффекта от терапии бета-блокаторами с точки зрения общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации [16]. Это подчеркивает важность анализа исходов пациентов с ХСН именно при ФП, а не экстраполяции данных пациентов с синусовым ритмом.

Согласно Европейским рекомендациям по ведению СН (2016г), СН делится на 3 клинических подтипа: СНсФВ: ФВ  $\geq 50\%$ , СН с промежуточной ФВ (СНпФВ):  $40 \leq \text{ФВ} < 49\%$  и СНнФВ: ФВ  $< 40\%$  [17]. Эти группы пациентов имеют серьезные различия по целому ряду параметров, начиная от эпидемиологии, этиологии и патогенеза и заканчивая диагностикой, стратегией лечения и прогнозом. Многие вопросы в отношении стратегии лечения еще предстоит решить. Одна из причин заключается в том, что наши знания о СНсФВ и СНпФВ ограничены данными ретроспективных исследований или субанализов рандомизированных исследований [17, 18].

Наше исследование было направлено на анализ особенностей течения ХСН в сочетании с ФП, сбор данных о диагностике, лечении и уровне соблюдения клинических рекомендаций по лечению ХСН и ФП в Российской Федерации.

Таблица 1

Демографические параметры, данные анамнеза

Параметры	Все пациенты (n=1003)	ФП-СНсФВ (n=387)	ФП-СНпФВ (n=150)	ФП-СНнФВ (n=466)	Значимость, р
<b>Демографические параметры</b>					
Возраст, лет	68 (60;76)	72 (63;78)	67 (58;75)	66 (58;75)	<0,001
Возраст ≥65 лет, %	589 (58,7%)	270 (69,8%)	82 (54,7%)	237 (50,9%)	<0,001
Возраст ≥75 лет, %	310 (30,9%)	157 (40,6%)	38 (25,3%)	115 (24,7%)	<0,001
Женский пол, %	437 (43,6%)	253 (65,4%)	64 (42,7%)	120 (25,8%)	<0,001
ИМТ ≥30, %	360 (35,9%)	147 (38%)	62 (41,3%)	151 (32,4%)	0,076
Низкая физическая активность, %	570 (56,8%)	191 (49,4%)	96 (64%)	283 (60,7%)	<0,001
<b>Курение</b>					
Никогда не курил, %	603 (60,1%)	295 (76,2%)	84 (56%)	224 (48,1%)	<0,001
Бросил курить, %	216 (21,5%)	53 (13,7%)	38 (25,3%)	125 (26,8%)	
Курит, %	184 (18,3%)	39 (10,1%)	28 (18,7%)	117 (25,1%)	
<b>Сопутствующая патология</b>					
Гипертония, %	653 (65,1%)	263 (68%)	108 (72%)	282 (60,5%)	0,012
Длительность гипертонии, лет	14 (10;20)	13 (10;20)	10 (7,5;20)	15 (10;20)	0,916
ИБС, %	686 (68,4%)	271 (70%)	107 (71,3%)	308 (66,1%)	0,336
Сахарный диабет, %	247 (24,6%)	89 (23%)	38 (25,3%)	120 (25,8%)	0,632
Инсульт, ТИА в анамнезе, %	158 (15,8%)	58 (15%)	22 (14,7%)	78 (16,7%)	0,747
ИМ в анамнезе, %	382 (38,1%)	98 (25,3%)	61 (40,7%)	223 (47,9%)	<0,001
Заболевания периферических артерий, %	502 (50%)	157 (40,6%)	74 (49,3%)	271 (58,2%)	<0,001
Нарушение функции почек, %	145 (14,5%)	45 (11,6%)	24 (16%)	76 (16,3%)	0,123
Нарушение функции печени, %	101 (10,1%)	12 (3,1%)	20 (13,3%)	69 (14,8%)	<0,001
<b>Семейный анамнез</b>					
Семейная история раннего развития ИБС	230 (22,9%)	78 (20,2%)	43 (28,7%)	109 (23,4%)	0,106
Гипертония у родственников	516 (51,4%)	231 (59,7%)	84 (56%)	201 (43,1%)	<0,001

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий.

**Материал и методы**

Дизайн исследования был описан ранее [19]. В многоцентровое проспективное наблюдательное исследование с февраля 2015г по январь 2016г было включено 1003 пациента с ХСН в сочетании с ФП. Набор больных проводился в 30 медицинских центрах из 21 региона Российской Федерации. Все пациенты имели подтвержденный диагноз ХСН и ФП, в соответствии с действующими на момент включения в исследование европейскими рекомендациями по лечению СН от 2012г [20] и европейскими рекомендациями по лечению ФП от 2012г [21].

**Конечные точки.** В качестве первичной конечной точки исследования была принята госпитализация по причине ухудшения СН. Вторичными конечными точками были сердечно-сосудистая смертность, любые тромбоэмболические осложнения (ТЭО) и крупные кровотечения согласно определению международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISTH) [22].

Исследование было проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практи-

ки (GCP), обеспечивающими защиту прав участников исследования, правилами по обеспечению их безопасности и соблюдению требований к достоверности исследования. Проведение исследования было одобрено Комитетом по вопросам этики в клинической кардиологии ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России и зарегистрировано на [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT02790801).

**Статистический анализ данных.** Описательная статистика была представлена в абсолютных частотах или в виде медианы и межквартильного интервала. В зависимости от типа переменных использовались критерий Манна-Уитни, хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера и непараметрический критерий Краскела-Уоллиса по рангу и медиане. Анализ Каплана-Мейера применялся для определения времени до наступления конечных точек исследования. Двухсторонний критерий значимости (p) <0,05 считался статистически значимым. Статистический анализ данных проводился с помощью статистических пакетов STATISTICA 7.0 (StatSoft, США) и RStudio версии 1.0.136 с R-пакетами версии 3.3.1.

Таблица 2

## Клинические характеристики тяжести ФП и СН

Параметры	Все пациенты (n=1003)	ФП-СНсФВ (n=387)	ФП-СНпФВ (n=150)	ФП-СНнФВ (n=466)	Значимость, p
Длительность СН, мес.	40 (12;96)	48 (22,5;100)	36 (12;72)	48 (12;96)	0,265
Длительность ФП, мес.	48 (15;96)	50 (24;108)	38 (12;89)	40 (12;96)	0,042
Возраст дебюта СН, лет	62,1 (54,7;70,1)	64 (57,5;72,9)	61,65 (54,15;70,3)	60,9 (52,9;67,8)	<0,0001
Возраст дебюта ФП, лет	62 (54,25;70,7)	64,4 (57,9;72,6)	60,8 (50,88;70,22)	59,9 (51,5;68,55)	<0,0001
Дебют ФП после СН	478 (47,7%)	197 (50,9%)	58 (38,7%)	223 (47,9%)	0,039
<b>Форма ФП</b>					
Пароксизмальная	276 (27,5%)	144 (37,2%)	30 (20%)	102 (21,9%)	<0,001
Персистирующая/постоянная	727 (72,5%)	243 (62,8%)	120 (80%)	364 (78,1%)	
<b>АД</b>					
Систолическое АД, мм рт.ст.	130 (120;140)	140 (130;150)	130 (120;140)	120 (110;140)	<0,0001
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80 (70;90)	80 (80;90)	80 (70;90)	80 (70;80)	0,01
<b>ЧСС</b>					
ЧСС, уд./мин	84 (70;100)	80 (68;90)	85,5 (75,25;90,75)	84 (75;97)	0,226
ЧСС >100, n (%)	327 (32,6%)	103 (26,6%)	56 (37,3%)	168 (36,1%)	0,005
СНА <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, медиана, межквартильный интервал	4 (3;5)	5 (3;6)	4 (3;5)	4 (2;5)	<0,001
HAS-BLED, медиана, межквартильный интервал	3 (2;4)	5 (3;6)	4 (3;5)	4 (2;5)	<0,001
Тяжесть симптомов ФП по EHRA	2 (2;3)	2 (2;2)	2 (2;2)	2 (2;3)	0,083

**Сокращения:** АД — артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 3

## Данные инструментальных и лабораторных методов обследования на момент включения в исследование

Параметры	Все пациенты (n=1003)	ФП-СНсФВ (n=387)	ФП-СНпФВ (n=150)	ФП-СНнФВ (n=466)	Значимость, p
ФВ ЛЖ, %	40 (35;58)	60 (55;65)	43 (40;46)	34 (29;37)	<0,0001
КДР ЛЖ, см	5,6 (5;6,3)	5 (4,6;5,3)	5,9 (5,3;6,38)	6,2 (5,7;6,91)	<0,0001
КСР ЛЖ, см	4,1 (3,2;5,05)	3,1 (3;3,6)	4,5 (4;5)	5 (4,5;5,7)	<0,0001
КТИ, %	57 (54;62)	56,5 (53;61)	60 (55;63)	57 (55;63)	0,086
Число ЖЭС/сут.	122 (17;775,5)	40 (8;327,25)	79 (13;1163)	277 (78,5;1319)	0,029
BNP, пг/мл	300 (158,25;602,48)	245,5 (152,25;429,75)	317,5 (142,25;507,15)	490,5 (186,52;941,75)	0,008
NT-proBNP, пг/мл	536 (349,5;1085)	562 (425;968)	338 (327;353,5)	1484 (289;2866)	0,01
D-димер, мкг/мл	1,2 (0,35;4,75)	1,38 (0,22;109)	2 (0,24;187)	1,1 (0,49;1,65)	0,048

**Сокращения:** ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КТИ — кардиоторакальный индекс, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — натрийуретического гормона (В-типа) N-концевой пропептид.

## Результаты

**Общая характеристика пациентов.** В регистр было включено 1003 пациента с СН в сочетании с ФП. Почти половина были со сниженной ФВ левого желудочка (ЛЖ) — 46,4% пациентов, 38,6% и 15% больных имели сохраненную и промежуточную ФВ ЛЖ, соответственно. Клинические характеристики пациентов представлены в таблицах 1-3.

Пациенты с сохраненной ФВ ЛЖ были старше (медиана возраста 72 года (63;78) против 67 лет (58;75) в группе СНпФВ и 66 лет (58;75) в группе СНнФВ),  $p < 0,001$ . Процент женщин был самый

высокий (65,4%) в группе СНсФВ и самый низкий в группе СНнФВ (25,8%),  $p < 0,001$ . Большинство пациентов с СНсФВ — 76,2%, никогда не курили, в то время как в группах больных с СНпФВ и СНнФВ некурящих пациентов было меньше, 56% и 48,1%, соответственно,  $p < 0,001$ . Возможно, это связано с тем, что в группе СНсФВ в процентном соотношении было больше женщин. Группы больных были сопоставимы по частоте перенесенного в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки, 15%, 14,7% и 16,7% в группах СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ, соответственно,  $p = 0,747$ . Кроме того, группы паци-

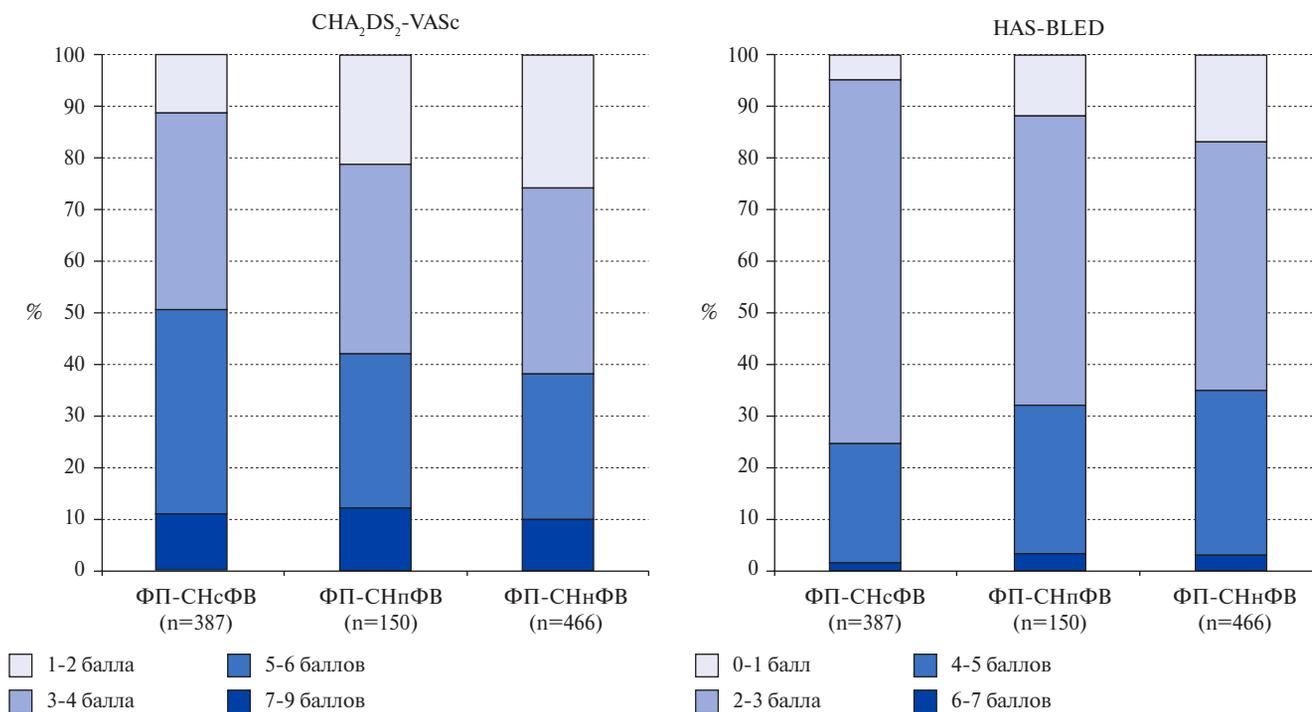


Рис. 1. Оценка риска ТЭО и кровоотечений.

**Сокращения:** СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий.

ентов были сопоставимы по частоте встречаемости сахарного диабета и нарушения функции почек. Значимые различия в группах отмечались по частоте перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), 25,3%, 40,7% и 47,9% в группах СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ, соответственно,  $p < 0,001$ . Также пациенты с СНнФВ чаще страдали заболеваниями периферических артерий и нарушениями функции печени.

По длительности СН до момента включения в исследование группы пациентов значимо не отличались. Анамнез ФП до включения в регистр был больше у больных с СНсФВ — медиана 50 мес. (24;108), для пациентов с СНпФВ и СНнФВ медиана длительности ФП до момента включения составляла 38 (12;89) и 40 (12;96) мес., соответственно,  $p = 0,042$ . В группах пациентов СНсФВ и СНнФВ (50,9% и 47,9%, соответственно) наибольшее число больных имели диагноз СН раньше дебюта ФП, а в группе СНпФВ лишь у 38,7% пациентов дебют СН был раньше постановки диагноза ФП,  $p = 0,039$ .

Доля больных с пароксизмальной формой ФП была почти в 2 раза выше в группе СНсФВ — 37,2% в сравнении с пациентами из групп СНпФВ и СНнФВ (20% и 21,9%, соответственно),  $p < 0,001$ . Кроме того, пациенты с СНсФВ имели более высокие цифры артериального давления и меньшую частоту сердечных сокращений (ЧСС). Лишь у 26,6% больных с СНсФВ ЧСС была  $> 100$  уд./мин, в то

время как у больных с СНпФВ и СНнФВ контроль ЧСС был хуже, ЧСС  $> 100$  уд./мин регистрировалась у 37,3% и 36,1% пациентов, соответственно,  $p = 0,005$ .

Популяция больных исследования имела высокий риск ТЭО и кровоотечений, медиана по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составляла 4 балла (3;5), медиана по HAS-BLED — 3 балла (2;4). Группы больных отличались по риску ТЭО и кровоотечений, пациенты с СНсФВ имели больше баллов как по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, так и HAS-BLED в сравнении с пациентами СНпФВ и СНнФВ,  $p < 0,001$  (рис. 1, табл. 2).

Медикаментозная терапия пациентов в регистре представлена в таблице 4. В группе пациентов с СНсФВ чаще выбиралась стратегия контроля ритма ( $p < 0,001$ ) и этим пациентам чаще назначались антиаритмические препараты ( $p < 0,001$ ). Обращало на себя внимание, что лишь у 45,5% пациентов со сниженной ФВ ЛЖ была подобрана рациональная терапия СН. За рациональную терапию при СН со сниженной ФВ ЛЖ нами было принято наличие в схеме лечения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторов (БАБ), антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) в дозах, превышающих 50% от целевых значений, а также диуретиков при наличии симптомов задержки жидкости. Частота назначения длительной антикоагулянтной терапии в популяции

Таблица 4

## Медикаментозная терапия

Параметры	Все пациенты (n=1003)	ФП-СНсФВ (n=387)	ФП-СНпФВ (n=150)	ФП-СНнФВ (n=466)	Значимость, p
<b>Стратегия терапии ФП</b>					
Контроль ритма	339 (33,8%)	157 (40,6%)	52 (34,7%)	130 (27,9%)	<0,001
Контроль ЧСС	664 (66,2%)	230 (59,4%)	98 (65,3%)	336 (72,1%)	
Рациональная терапия СН	396 (39,5%)	106 (27,4%)	78 (52%)	212 (45,5%)	<0,001
<b>Группы препаратов</b>					
БАБ	830 (82,8%)	301 (77,8%)	136 (90,7%)	393 (84,3%)	<0,001
Антиаритмические препараты	255 (25,4%)	123 (31,8%)	37 (24,7%)	95 (20,4%)	<0,001
иАПФ	658 (65,6%)	187 (48,3%)	113 (75,3%)	358 (76,8%)	<0,001
БРА	218 (21,7%)	116 (30%)	27 (18%)	75 (16,1%)	<0,001
АМКР	642 (64%)	164 (42,4%)	116 (77,3%)	362 (77,7%)	<0,001
Статины	606 (60,4%)	252 (65,1%)	89 (59,3%)	265 (56,9%)	0,046
Диуретики	883 (88%)	332 (85,8%)	131 (87,3%)	420 (90,1%)	0,137
Дигоксин	360 (35,9%)	101 (26,1%)	53 (35,3%)	206 (44,2%)	<0,001
Пероральные антикоагулянты (Варфарин/НОАК)	738 (73,6%)	297 (76,7%)	121 (80,7%)	320 (68,7%)	<0,001
Варфарин	403 (40,2%)	157 (40,6%)	66 (44%)	180 (38,6%)	0,491
НОАК	335 (33,4%)	140 (36,2%)	55 (36,7%)	140 (30%)	0,107
Антиагреганты	466 (46,5%)	177 (45,7%)	61 (40,7%)	228 (48,9%)	0,200

**Сокращения:** АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НОАК — новые оральные антикоагулянты, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 5

## Исходы пациентов с СН в сочетании с ФП

Конечные точки	Все пациенты (n=1003)	ФП-СНсФВ (n=387)	ФП-СНпФВ (n=150)	ФП-СНнФВ (n=466)	Значимость, p
Госпитализация по причине ухудшения СН	574 (57,2%)	204 (52,7%)	99 (66%)	271 (58,2%)	0,017
Сердечно-сосудистая смертность	102 (10,2%)	16 (4,1%)	14 (9,3%)	72 (15,5%)	<0,001
Тромбоэмболические события	34 (3,4%)	14 (3,6%)	7 (4,7%)	13 (2,8%)	0,451
Ишемический инсульт	27 (2,7%)	12 (3,1%)	4 (2,7%)	11 (2,4%)	0,776
Инфаркт миокарда	101 (10,1%)	26 (6,7%)	20 (13,3%)	55 (11,8%)	0,014
Комбинированная точка (инсульт, ИМ, сердечно-сосудистая смертность)	201 (17%)	49 (12,7%)	33 (22%)	119 (25,5%)	<0,001
Крупные кровотечения	39 (3,9%)	15 (3,9%)	7 (4,7%)	17 (3,6%)	0,815

**Сокращения:** ИМ — инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий.

больных исследования составляла 73,6%, 40,2% пациентов принимали варфарин и 33,4% находились на терапии новыми оральными антикоагулянтами (НОАК). Наиболее часто антикоагулянтная терапия назначалась пациентам с СНпФВ — 80,7% больных, при СНсФВ и СНнФВ частота назначения антикоагулянтной терапии была ниже — 76,7% и 68,7%, соответственно,  $p < 0,001$ .

**Результаты наблюдения пациентов в течение 12 мес.** В течение 12 мес. наблюдения 57,2% больных хотя бы один раз были госпитализированы в стационар по причине декомпенсации СН. Наибольшая частота госпитализаций наблюдалась в группе

с СНпФВ (66%), реже госпитализировались пациенты с СНсФВ (52,7%),  $p = 0,017$  (табл. 5). В исследовании были отмечены значимые различия по частоте сердечно-сосудистой смерти в зависимости от ФВ ЛЖ. Увеличение смертности ассоциировалось со снижением ФВ ЛЖ, так, сердечно-сосудистая смертность в группе пациентов с СНсФВ составляла 4,1%, в группах СНпФВ и СНнФВ 9,3% и 15,5%, соответственно,  $p < 0,001$  (табл. 5, рис. 2 А).

Частота ТЭО в общей когорте больных в течение 12 мес. составила 3,4%, ишемический инсульт перенесли 2,7% больных, данные показатели не зависели от ФВ ЛЖ (рис. 2 Б, В). Примечательно, что у не-

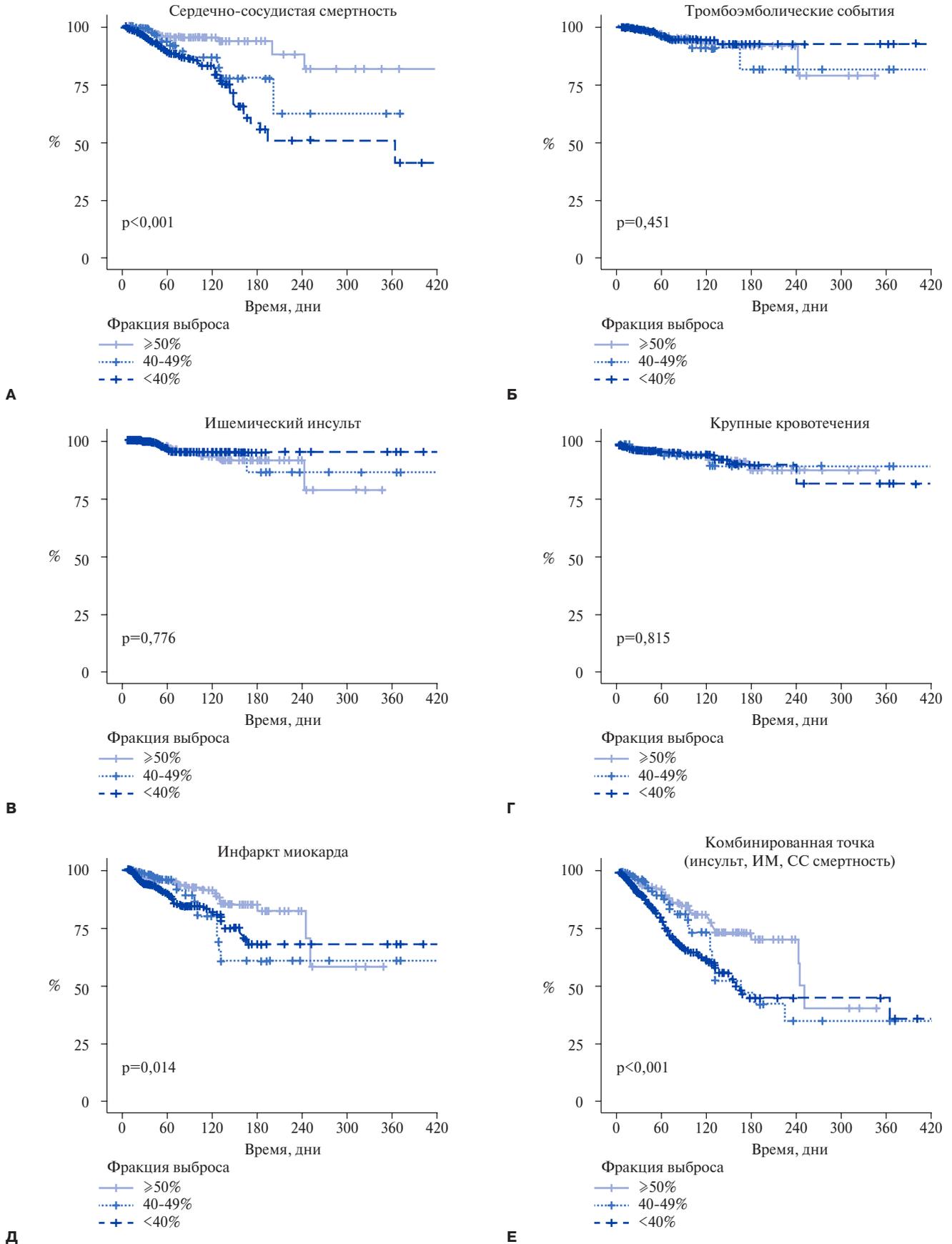


Рис. 2. Кривые Каплана-Майера для подгрупп по ФВ ЛЖ.

Таблица 6

## Однофакторный регрессионный логистический анализ риска госпитализации из-за декомпенсации СН

Группы факторов	Фактор	ФП-СНсФВ		ФП-СНпФВ		ФП-СНнФВ	
		ОР (2,5-97,5)	p	ОР (2,5-97,5)	p	ОР (2,5-97,5)	p
Демографические характеристики	Возраст >65 лет	2,329 (1,462-3,745)	<0,001			1,736 (1,17-2,584)	0,006
	Женский пол	1,866 (1,198-2,921)	0,006				
Стиль жизни, привычки	Курение (когда-либо)	1,852 (1,073-3,236)	0,028				
	Вредные привычки	2,009 (1,107-3,723)	0,023				
	Злоупотребление алкоголем					1,37 (1,038-1,828)	0,028
	Физическая активность			0,549 (0,274-1,081)	0,085	0,616 (0,399-0,944)	0,027
Симптомы и синдромы	Признаки СН	1,482 (1,146-1,946)	0,003				
	Повышение венозного давления					2,383 (1,02-5,847)	0,048
	Симптомы СН					2,275 (1,1-4,844)	0,028
Сопутствующие заболевания	Сахарный диабет	1,733 (1,048-2,908)	0,034				
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипертензия					2,347 (1,524-3,663)	<0,001
	Трикуспидальная недостаточность	1,408 (1,027-1,949)	0,036				
	Недостаточность аортального клапана	1,721 (1,074-2,865)	0,028				
	Недостаточность на клапане легочной артерии	3,69 (1,46-10,87)	0,01				
	Значимый стеноз коронарной артерии					2,166 (1,276-3,8)	0,005
	КТИ, %					1,138 (1,047-1,244)	0,003
	Заболевания периферических сосудов	1,73 (1,126-2,673)	0,013				
	Инсульт/ТИА/тромбоэмболия в анамнезе	1,866 (1,198-2,921)	0,006				
Лечение	Антиаритмические препараты	0,622 (0,393-0,978)	0,041				
	иАПФ	0,582 (0,371-0,907)	0,017				
	БКК при постоянной ФП	0,505 (0,311-0,812)	0,005				
	БРА	0,466 (0,288-0,745)	0,002			0,587 (0,331-1,01)	0,06
	Антикоагулянты					0,389 (0,257-0,587)	<0,001
	БАБ при постоянной ФП					0,279 (0,152-0,496)	<0,001
	Рациональная терапия СН					0,409 (0,271-0,611)	<0,001
	АМКР					0,584 (0,361-0,942)	0,027
	НОАК					0,588 (0,377-0,907)	0,017
	Стратегия контроля ЧСС (против контроля ритма)	1,779 (1,156-2,747)	0,009			0,283 (0,125-0,599)	<0,001
ФП/СН особенности	Развитие СН после дебюта ФП	2,002 (1,049-3,879)	0,037				
	Длительность ФП	1,005 (1,001-1,01)	0,022				
	Длительность СН					1,005 (1,002-1,009)	0,003
	ФВ					0,958 (0,922-0,995)	0,026
	Персистирующая форма ФП (против пароксизмальной)	0,464 (0,296-0,722)	0,001			2,755 (1,451-5,405)	0,002
Риск ТЭО/кровоотечения	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1,393 (1,215-1,608)	<0,001	1,191 (0,981-1,46)	0,083	1,215 (1,089-1,359)	0,001
	HAS-BLED	1,461 (1,174-1,836)	0,001			1,196 (1,014-1,414)	0,035

**Сокращения:** АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ — бета-адреноблокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КТИ — кардиоторакальный индекс, НОАК — новые оральные антикоагулянты, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений.

скольких пациентов (10 больных — 1% от выборки) наблюдалось 2 различных события в течение года (например, ишемический инсульт и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)). В исследовании было зарегистрировано 39 крупных кровоотечений (3,9%), из них 13 (1,3%) случаев желудочно-кишечных кро-

воотечений, 6 (0,6%) — легочных кровоотечений, 5 (0,5%) — интракраниальных кровоотечений и 15 (1,5%) кровоотечений другой локализации (рис. 2 Г).

В течение 12 мес. наблюдения в общей когорте больных был зарегистрирован 101 (10,1%) новый случай ИМ. В подавляющем большинстве случаев

Таблица 7

Однофакторный регрессионный логистический анализ риска сердечно-сосудистой смертности

Группы факторов	Фактор	ФП-СНсФВ		ФП-СНпФВ		ФП-СНнФВ	
		ОР (2,5-97,5)	p	ОР (2,5-97,5)	p	ОР (2,5-97,5)	p
Лабораторные исследования	Общий холестерин			0,515 (0,291-0,851)	0,014		
	МНО	2,825 (1,353-7,937)	0,013				
Симптомы и синдромы	Анемия	5,618 (1,799-16,667)	0,002	4,219 (1,156-14,286)	0,022		
	Признаки СН	2,299 (1,441-3,676)	<0,001	1,567 (0,924-2,653)	0,089	1,497 (1,163-1,927)	0,002
	Симптомы СН	1,961 (1,335-2,941)	0,001			1,346 (1,121-1,629)	0,002
Сопутствующие заболевания	Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ по данным эндоскопии					2,353 (0,951-5,464)	0,053
	Нарушение функции печени			5,291 (1,425-18,519)	0,009		
	Заболевания почек	4,184 (1,245-12,5)	0,013				
Сердечно-сосудистая система	Недостаточность аортального клапана			2,907 (0,915-10,101)	0,075		
	Артериальная гипертония					2 (1,089-3,891)	0,032
	КТИ, %	1,597 (1,133-2,841)	0,036			1,161 (1,053-1,294)	0,004
	ИМ и/или инсульт в анамнезе	3,521 (1,222-11,494)	0,024				
	Недостаточность на клапане легочной артерии					2,725 (1,269-5,882)	0,009
	Увеличение правого предсердия					3,546 (1,235-14,925)	0,04
	Трикуспидальная недостаточность					1,37 (0,983-1,908)	0,061
	Эхокардиографические признаки перенесенного ИМ	3,636 (1,233-10,526)	0,016			1,957 (1,129-3,509)	0,02
	Расширение ствола легочной артерии					2,375 (1,224-4,608)	0,01
	Крупное кровотечение в анамнезе	6,494 (2,174-19,231)	0,001	3,891 (1,073-13,158)	0,03		
Лечение	Антикоагулянты					0,389 (0,225-0,666)	0,001
	НОАК					0,42 (0,202-0,806)	0,013
	Периферические вазодилататоры					4,587 (1,695-11,905)	0,002
	Статины	0,254 (0,083-0,724)	0,011			0,627 (0,366-1,08)	0,089
	иАПФ	0,22 (0,069-0,84)	0,015				
	БАБ при постоянной ФП					0,404 (0,213-0,791)	0,006
	БКК при постоянной ФП	0,172 (0,009-0,872)	0,091				
	Рациональная терапия СН					0,432 (0,238-0,757)	0,004
ФП/СН особенности	Развитие СН после дебюта ФП					0,463 (0,209-0,987)	0,05
	Возраст начала ФП					1,037 (1,011-1,067)	0,007
	ЧСС >100 уд./мин			4,545 (0,917-33,333)	0,081		
Риск ТЭО/кровоотечения	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1,385 (1,029-1,869)	0,031			1,163 (1,01-1,342)	0,037
	HAS-BLED	2,105 (1,305-3,425)	0,002	1,938 (1,238-3,175)	0,005	1,37 (1,098-1,715)	0,006

**Сокращения:** БАБ — бета-адреноблокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИМ — инфаркт миокарда, КТИ — кардиоторакальный индекс, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — новые оральные антикоагулянты, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность, СНпФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНнФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ТЭО — тромбоемболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений.

это были повторные ИМ (96 из 101). Среди пациентов, которые при включении в исследование имели в анамнезе перенесенный ИМ, частота повторного ИМ составила 25,1%, в то время как частота развития первого ИМ была низкой — 0,8%, p<0,001. Были выявлены статистически значимые различия по частоте ИМ между пациентами в зависимости от ФВ ЛЖ, наименьшая частота наблюдалась у пациентов с СНсФВ — 6,7%, p=0,014 (рис. 2 Д). Кроме того, в группе пациентов с СНсФВ наблюдалась наименьшая частота достижения комбинированной

конечной точки (инсульт, ИМ, сердечно-сосудистая смертность) — 12,7%, в группах с СНпФВ и СНнФВ частота достижения комбинированной конечной точки составила 22% и 25,5%, соответственно, p<0,001 (рис. 2 Е).

**Предикторы неблагоприятного прогноза.** Мы провели поиск и анализ факторов, влияющих на достижение конечных точек в исследовании для трех групп пациентов: СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ. Анализ факторов, имеющих связь с исходами, привел нас к выводу, что ФР неблагоприятных исходов значительно

Таблица 8

## Однофакторный регрессионный логистический анализ риска ИМ

Группы факторов	Фактор	ФП-СНсФВ		ФП-СНпФВ		ФП-СНнФВ	
		ОР (2,5-97,5)	р	ОР (2,5-97,5)	р	ОР (2,5-97,5)	р
Лабораторные исследования	Триглицериды					1,566 (1,11-2,362)	0,02
Демографические характеристики	Возраст >65 лет	3,115 (1,044-13,398)	0,071	3,27 (1,099-12,063)	0,047		
Стиль жизни, привычки	Физическая активность	0,455 (0,173-1,069)	0,086				
	Неправильное питание					4,714 (1,363-29,721)	0,038
Симптомы и синдромы	Признаки АГ (акцент II тона на ЛА, ГЛЖ)	3,242 (1,269-9,964)	0,022	10,108 (1,969-185,253)	0,027		
	Анемия					1,964 (0,84-4,21)	0,097
	Признаки СН	1,87 (1,256-2,754)	0,002	1,962 (1,237-3,208)	0,005		
Сопутствующие заболевания	Нарушение функции печени			4,417 (1,34-13,764)	0,011		
Сердечно-сосудистая система	Недостаточность аортального клапана	0,418 (0,148-1,045)	0,082	7,368 (2,457-27,37)	0,001	3,427 (1,565-7,683)	0,002
	Заболевания периферических сосудов	8,226 (3,029-28,777)	<0,001				
	Патологические изменения на электрокардиограмме			10,88 (2,92-70,815)	0,002		
	ИМ и/или инсульт в анамнезе	9,643 (3,547-33,762)	<0,001				
	Кардиомиопатия	1,591 (0,827-2,635)	0,096	1,68 (0,88-2,999)	0,086	1,528 (0,947-2,371)	0,068
	Семейная история раннего развития ИБС			0,256 (0,039-0,972)	0,08	1,911 (1,009-3,569)	0,044
	Значимый стеноз коронарной артерии			3,316 (1,1-9,569)	0,028	2,036 (1,025-3,888)	0,035
	Стентирование коронарных артерий в анамнезе	3,311 (1,131-8,591)	0,019	4,727 (1,528-14,174)	0,006	2,043 (0,99-4,011)	0,044
	ТЭЛА в анамнезе	5,873 (0,809-29,014)	0,041	5,7 (1,041-28,378)	0,032		
	Трикуспидальная недостаточность					1,601 (1,105-2,323)	0,013
	Венозные тромбозы нижних конечностей	4,543 (0,966-16,216)	0,03	9 (0,76-127,873)	0,078		
	Эхокардиографические признаки перенесенного ИМ	9,509 (3,986-24,457)	<0,001	10,51 (2,822-68,395)	0,002	4,459 (2,144-10,482)	<0,001
	Расширение ствола ЛА	4,165 (1,47-11,651)	0,006	9,797 (2,931-39,334)	<0,001	2,727 (1,323-5,652)	0,006
	Лечение	Ривароксабан			0,114 (0,006-0,79)	0,057	
Дигоксин				0,324 (0,072-1,051)	0,088		
иАПФ				0,407 (0,147-1,158)	0,084		
Ивабрадин						6,313 (1,516-24,687)	0,007
ФП/СН особенности	Развитие СН после дебюта ФП	3,154 (1,026-11,799)	0,058			0,471 (0,19-1,101)	0,089
	Возраст начала СН	1,051 (1,005-1,101)	0,033	1,045 (0,996-1,102)	0,082		
	Персистирующая форма ФП					0,158 (0,009-0,752)	0,071
	ЧСС в покое			0,382 (0,143-0,945)	0,043		
Риск ТЭО/кровоотечения	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1,372 (1,077-1,752)	0,01	1,398 (1,069-1,865)	0,017		
	HAS-BLED			1,609 (1,09-2,432)	0,019		

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛА — легочная артерия, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений.

различаются для групп в зависимости от ФВ. Однако необходимо отметить, что группы имели значимые различия по целому ряду параметров, которые были описаны выше. Предикторами госпитализации

по причине декомпенсации СН в группе больных с СНсФВ были возраст >65 лет, женский пол, курение, сахарный диабет, атеросклероз периферических артерий, инсульт или транзиторная ишемическая

атака в анамнезе, дебют СН после развития ФП. Для пациентов с СНнФВ предикторами госпитализации по причине декомпенсации СН были возраст >65 лет, артериальная гипертензия, гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий. Большой предсказывающей значимостью в отношении госпитализации для пациентов с СНнФВ обладали симптомы, а для больных СНсФВ — признаки СН. Персистирующая форма ФП в сравнении с пароксизмальной снижала риск госпитализации при СНсФВ и увеличивала частоту госпитализаций у пациентов с СНнФВ. Выбор стратегии контроля ЧСС в сравнении с контролем ритма увеличивал риск госпитализаций у больных с СНсФВ и снижал у пациентов с СНнФВ. У пациентов с СНсФВ риск госпитализации снижался при регулярном приеме антиаритмических препаратов, антагонистов кальция, персистирующей форме ФП, приеме блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Для пациентов с СНнФВ снижали риск госпитализации прием антикоагулянтов, в частности прием НОАК, а также БАБ, АМКР, блокаторов РААС и рациональная терапия СН, которая включала БАБ, антагонисты РААС и АМКР. Кроме того, больший риск госпитализации имели пациенты с высоким баллами по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED (табл. 6).

ФР сердечно-сосудистой смертности также имели различия по группам в зависимости от ФВ ЛЖ. Предикторами сердечно-сосудистой смертности у пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ были анемия, нарушение функции печени, крупное кровотечение в анамнезе и высокий риск кровотечений по шкале HAS-BLED. Общими для пациентов с СНсФВ и СНнФВ ФР сердечно-сосудистой смертности являлись симптомы и признаки СН, признаки перенесенного ИМ по данным эхокардиографии, а также высокий риск ТЭО и кровотечений по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED. Значимыми ФР для пациентов с СНсФВ были нарушение функции почек и крупное кровотечение в анамнезе, снижали риск смерти прием статинов и иАПФ. Для пациентов с СНнФВ в качестве предикторов сердечно-сосудистой смертности выступали артериальная гипертензия, регургитация на клапане легочной артерии, расширение ствола легочной артерии, увеличение правого предсердия, снижали риск смерти прием антикоагулянтов, БАБ и рациональная терапия ХСН, кроме того, риск смерти был ниже, если СН развивалась позже дебюта ФП (табл. 7).

Оценка ФР ИМ показала, что для пациентов с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ общими ФР были стентирование коронарных артерий в анамнезе и зоны нарушения локальной сократимости по данным эхокардиографии. Кроме того, предикторами развития ИМ у пациентов с СНсФВ являлись признаки СН при объективном осмотре, заболевания пе-

риферических артерий в анамнезе, перенесенный инсульт/ИМ, ТЭЛА в анамнезе и высокий риск ТЭО по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. ФР ИМ в группе пациентов с СНпФВ были возраст старше 65 лет, признаки СН при объективном осмотре, нарушение функции печени, известные стенозы коронарных артерий, ТЭЛА в анамнезе, а также высокий расчетный риск ТЭО и кровотечений. Предикторами ИМ у пациентов с СНнФВ были повышение уровня триглицеридов, известные стенозы коронарных артерий и отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца (табл. 8).

### Обсуждение

Целью нашего исследования было проведение анализа особенностей диагностики и лечения ХСН у пациентов с ФП для оценки исходов пациентов и степени соблюдения клинических рекомендаций по лечению ХСН и ФП в Российской Федерации. Первичной конечной точкой исследования была госпитализация по причине ухудшения СН. По результатам наблюдения в течение 12 мес. частота госпитализаций по причине декомпенсации СН составила 57,2%. Наибольший риск госпитализации имели пациенты с СНпФВ. В качестве вторичных конечных точек были приняты сердечно-сосудистая смертность, любые ТЭО и крупные кровотечения. Было выявлено, что риск сердечно-сосудистой смерти в исследовании увеличивался параллельно снижению ФВ ЛЖ. Несмотря на то, что пациенты СНсФВ имели более высокий расчетный риск ТЭО, частота развития ишемического инсульта не зависела от ФВ ЛЖ. Пациенты с СНсФВ имели наименьший риск достижения комбинированной конечной точки (инсульт, ИМ, сердечно-сосудистая смертность) в сравнении с больными с СНпФВ и СНнФВ.

Согласно данным исследования ЭПОХА-ХСН [23] 56,8% пациентов с ХСН в России имеют сохраненную ФВ ЛЖ, в нашем исследовании число больных с сохраненной ФВ ЛЖ было ниже — 38,6%. Это может быть связано с тем, что большинство пациентов было включено в стационаре, что говорит о тяжести заболевания в исследуемой подгруппе. Также стоит отметить, что в наше исследование включались пациенты с доказанным повышением уровней натрийуретических пептидов, тогда как в исследовании ЭПОХА-ХСН использовались иные критерии постановки диагноза СНсФВ.

По нашим данным рациональная терапия ХСН, а также длительная антикоагулянтная терапия являются ключевыми факторами снижения риска госпитализации и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СНнФВ. Несмотря на это, терапия в исследованной когорте была неоптимальной. В группе пациентов с СНнФВ иАПФ принимали 76,8% больных, БРА — 16,1% пациентов, БАБ — 84,3%, АМКР —

77,7%. Недостаточный уровень соблюдения клинических рекомендаций прослеживается во многих обсервационных исследованиях в сравнении с данными рандомизированных клинических исследований. Так, в регистре EORP-AF и АПФ принимали 48% больных, БРА — 21%, БАБ — 72,2%, диуретики — 59,2% [24]. В регистре QUALIFY (n=7092) проводилась оценка уровня соблюдения клинических рекомендаций по лечению ХСН, авторы проанализировали частоту назначения иАПФ, БРА, БАБ, АМКР и ивабрадина. Уровень соблюдения рекомендаций был хорошим у 67%, умеренным у 25% и плохим у 8% пациентов. Доля пациентов, которые получали целевую дозу препаратов или  $\geq 50\%$  от целевой дозы, была низкой (27,9% и 63,3% для иАПФ, 14,8% и 51,8% для БАБ, 6,9% и 39,5% для БРА, 70,8% и 99,1% для АМКР, 26,6% и 86,4% для ивабрадина, соответственно) [25]. Терапия, которую получали пациенты в нашем исследовании, оказывала существенное влияние на частоту госпитализаций. Для пациентов с СНнФВ наиболее важным фактором было то, получали ли они антикоагулянтную терапию и ее тип. Рациональная терапия (антагонист РААС+БАБ+АМКР) существенно снижала риск повторной госпитализации. В проспективном многоцентровом исследовании AF-SHF прием БАБ ассоциировался со снижением смертности, но не снижал частоту госпитализаций у пациентов с СНнФВ и ФП, независимо от формы или бремени ФП [26]. Эти данные расходятся с результатами метаанализа Kotecha D, et al. [16], по данным которого БАБ у пациентов с СНнФВ и ФП не снижали смертность от всех причин, отношение рисков 0,97 по сравнению с плацебо (95% доверительный интервал (ДИ) 0,83-1,14) в отличие от пациентов с синусовым ритмом — 0,73 (95% ДИ 0,67-0,880),  $p=0,002$ . В работе Rienstra M, et al. был сделан вывод о том, что действие бета-адреноблокаторов у пациентов с ХСН и ФП значительно отличается от действия этих препаратов у пациентов с ХСН и синусовым ритмом, тем не менее они не оказывают благоприятного воздействия на частоту госпитализаций по причине декомпенсации ХСН или смертность [27].

Все пациенты с ФП и СН имеют строгие показания к назначению антикоагулянтной терапии. Прием антикоагулянтов является доказанным способом влияния на прогноз пациентов с ХСН в сочетании с ФП [17], однако результаты многоцентровых регистров по проблеме ФП, таких как GARFIELD (The Global Anticoagulant Registry in the FIELD) [28] и Euro Heart Survey AF [29], показывают значимый разрыв между клиническими рекомендациями по ведению пациентов и реальной клинической практикой. Частота назначения длительной антикоагулянтной терапии в популяции больных нашего исследования составляла 73,6%. В регистре Euro Heart Survey AF у 32% больных не проводилась антикоагулянтная терапия при отсутствии противопо-

показаний [29]. Результаты регистра GARFIELD показывают, что 38% больных с риском ТЭО по шкале CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$  не получили антикоагулянты, в то время как у 42,5% пациентов низкого риска (CHADS<sub>2</sub> =0) проводилась антикоагулянтная терапия [28]. По данным метаанализа Kotecha D, et al. (n=54,587) частота назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ХСН в сочетании с ФП еще ниже (особенно в когортных исследованиях), 49,9% и 54,8% для пациентов с СНсФВ и СНнФВ, соответственно [30]. Метаанализ Savarese G, et al. (n=55011) показывает, что хотя у пациентов СН в сочетании с ФП смертность выше, но, если они принимают антикоагулянты, частота ТЭО и крупных кровотечений у них не отличается от пациентов без СН [31]. Вышесказанное еще раз подчеркивает необходимость назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ХСН в сочетании с ФП.

Застойная СН является независимым ФР инсульта при ФП [32]. В крупных обсервационных исследованиях было отмечено, что распространенность ФП выше у пациентов с СНсФВ. Считается, что это связано с повышенной жесткостью левого предсердия, наблюдаемой при СНсФВ, в то время как СНнФВ связана с эксцентрическим ремоделированием левого предсердия [33]. По результатам ESC-NF Long-Term Registry частота встречаемости ФП у пациентов с СНнФВ, СНпФВ и СНсФВ составила 27%, 29% и 39%, соответственно [34]. В регистре Swedish HF пациенты были старше, и частота ФП была выше — 53%, 60%, и 65% у больных с СНнФВ, СНпФВ и СНсФВ, соответственно, но, как и в предыдущем исследовании, доминировали пациенты с СНсФВ [35]. По данным анализа подгруппы пациентов с ХСН в регистре PREFER in AF пациенты с СНсФВ имели более высокий риск ТЭО по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в сравнении с пациентами СНнФВ и СНпФВ (4,7 vs 4,1 и 4,4, соответственно). Несмотря на это в группе пациентов с СНсФВ число инсультов было ниже в сравнении с двумя другими группами (0,65% vs 1,71% при СНпФВ; 1,75% при СНнФВ;  $p=0,014$ ). Было выявлено, что риск инсульта увеличивался на 0,054% при снижении ФВ ЛЖ на 1% (95% ДИ 0,013-0,096;  $p=0,031$ ), а у пациентов, принимающих антикоагулянты (90% когорты), риск инсульта увеличивался на 0,030% при снижении ФВ ЛЖ на 1% (95% ДИ 0,011-0,048;  $p=0,003$ ). Предикторами ТЭО у пациентов с ФП в сочетании с СН были сниженная ФВ ЛЖ, класс по NYHA и возраст [36]. Это интересное наблюдение, т.к., несмотря на более низкий расчетный риск инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, снижение ФВ ЛЖ ассоциировалось с увеличением частоты инсультов. Кроме того, стоит отметить тот факт, что шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc не учитывает ФВ при ХСН. В нашем исследовании пациенты с СНсФВ также имели более высокий риск ТЭО по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, однако достоверных различий по частоте ТЭО в зависимости от ФВ ЛЖ мы не выявили.

Мы не выявили значимых различий между группами по частоте крупных кровотечений, малое число событий не позволило нам проанализировать ФР кровотечений.

Выбор стратегии контроля ритма или ЧСС у пациентов с ХСН в сочетании с ФП имеет значимые различия в зависимости от ФВ ЛЖ. Эффективность двух стратегий лечения ФП у больных СНнФВ сравнивали в исследовании AF-CHF [26]. Достоверных различий по уровню общей или сердечно-сосудистой смертности, частоте инсульта и госпитализаций по причине декомпенсации СН между двумя группами выявлено не было. Возможно, отсутствие эффективности фармакологического контроля ритма объясняются недостатками современных антиаритмических препаратов, которые не всегда обеспечивают стойкое удержание синусового ритма и вызывают нежелательные явления, в частности имеют проаритмические эффекты. Альтернативой антиаритмической терапии могут служить немедикаментозные методы лечения, в частности катетерная абляция. В настоящее время имеются данные исследования CASTLE-AF, которое показало влияние катетерной абляции на жесткие конечные точки у больных СНнФВ и ФП [37]. Доказательная база в отношении выбора стратегии контроля ритма или ЧСС у пациентов с СНсФВ и ФП ограничена. Анализ регистра GWTG-HF (n=15682) показывает, что выбор стратегии контроля ритма имеет преимущества над контролем ЧСС у пациентов с СНсФВ и ФП старше 65 лет. Выбор тактики контроля ритма ассоциировался со снижением общей смертности в течение года наблюдения, отношение рисков 0,86; 95% ДИ 0,75-0,98; p=0,02 [38]. В нашем исследовании выбор стратегии контроля ритма и прием антиаритмических препаратов снижали частоту госпитализаций у пациентов СНсФВ.

Согласно полученным данным пациенты с СНнФВ имели наиболее высокие показатели сердечно-сосудистой смерти, кроме того СНнФВ ассоциировалась с достижением комбинированной конечной точки (инсульт, ИМ, сердечно-сосудистая смертность). Аналогичные данные были получены в метаанализе Kotecha D, et al. (n=54587), пациенты с СНнФВ и ФП имели более высокий уровень смертности в сравнении с больными СНсФВ и ФП, 24% vs 18%, соответственно, p=0,02 [30]. Стоит отметить, что, как и в нашем исследовании, в данном метаанализе частота инсультов между группами не различалась в зависимости от ФВ ЛЖ. Однако действительно ФП независимо связана с ухудшением прогноза, остается спорным при СНнФВ и плохо изучено при СНсФВ и СНпФВ. По данным ESC-HFA HF Long-Term Registry (n=14964) наличие ФП ассоциировалось с увеличением риска госпитализации по причине декомпенсации ХСН и комбинированной конечной точки (госпитализация по причине де-

компенсации ХСН+общая смертность) у пациентов с СНсФВ и СНпФВ, но не у СНнФВ в сравнении с аналогичными группами пациентов с синусовым ритмом [34]. Напротив, результаты Swedish Heart Failure Registry (n=41446) показывают, что ФП связана с увеличением риска смерти, госпитализации по причине декомпенсации ХСН и инсульта во всех группах по ФВ [35].

Группа пациентов с СНпФВ значимо отличалась от двух других групп в отношении достижения первичной конечной точки. В этой группе процент повторно госпитализированных пациентов был значимо выше. Мы выявили, что каждая группа характеризовалась своими собственными факторами, связанными с первичной конечной точкой.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Несмотря на большой пул пациентов, включенных в него, сравниваемые группы имели существенные исходные различия. В связи с недостаточным использованием хирургических методов лечения ХСН, данные об имплантации кардиовертера-дефибриллятора, проведении сердечной ресинхронизирующей терапии, катетерной абляции не были включены в статистический анализ. Тем не менее, мы накопили большой объем данных, которые отражают реальную ситуацию в клинической практике для нашей страны и могут быть сопоставлены с работами из других стран. Наша цель состояла в том, чтобы изучить различия между группами в зависимости от ФВ ЛЖ и определить предикторы неблагоприятных исходов. Мы исследовали, насколько современная клиническая практика в России соответствует международным рекомендациям. Данное исследование было первым в нашей стране и включало пациентов из 23 регионов России.

### Заключение

Каждая подгруппа пациентов в зависимости от ФВ ЛЖ имеет особенности течения ХСН и ФП, риски и предикторы неблагоприятных исходов для этих подгрупп различны. Низкая ФВ ЛЖ ассоциируется с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, но не с риском ТЭО (таких как инсульт и системная эмболия). Рациональная терапия ХСН и длительная антикоагулянтная терапия являются ключевыми факторами, снижающими риск повторной госпитализации и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СНнФВ. Стратегия контроля ЧСС имеет некоторые преимущества, связанные со снижением риска госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у пациентов с СНнФВ, тогда как стратегия контроля ритма является более выгодной для пациентов с СНсФВ.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11. doi:10.15420/cfr.2016.25.2.
- Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from HHF registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1123-33. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.053.
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- Weng LC, Preis SR, Hulme OL, et al. Genetic predisposition, clinical risk factor burden, and lifetime risk of atrial fibrillation. *Circulation*. 2018;137(10):1027-38. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031431.
- Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016;532:h7013. doi:10.1136/bmj.h7013.
- Orso F, Fabbri G, Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:15-33. doi:10.1007/164\_2016\_74.
- Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(4):404-15. doi:10.1007/s11897-014-0220-x.
- Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018;391(10120):572-80. doi:10.1016/S0140-6736(17)32520-5.
- Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail*. 2014;1(1):4-25. doi:10.1002/ehf2.12005.
- 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.
- Zhirov IV, Romanova NV, Tereshchenko SN, et al. Epidemiology and management of heart failure patients with atrial fibrillation. *Kardiologiya*. 2015;55(3):91-6. (In Russ.) Жиров И. В., Романова Н. В., Терещенко С. Н. и др. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2015;55(3):91-6. doi:10.18565/cardio.2015.3.91-96.
- Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved vs. reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
- Verma A, Kalman JM, Callans DJ. Treatment of patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation*. 2017;135:1547-63. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026054.
- Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, et al. RE-LY Investigators. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation*. 2013;128(20):2192-201. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000491.
- Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of  $\beta$  blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2235-43. doi:10.1016/S0140-6736(14)61373-8.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J*. 2014;35(40):2797-815. doi:10.1093/eurheartj/ehu204.
- Tereshchenko SN, Zhirov IV, Romanova NV, et al. The first russian register of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation (RIF-CHF): study design. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(6):577-81. (In Russ.) Терещенко С. Н., Жиров И. В., Романова Н. В. и др. Первый российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): дизайн исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(6):577-81. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-6-577-581
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847. doi:10.1016/j.recesp.2012.07.013.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47. doi:10.1093/eurpace/eus305.
- Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-4. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
- Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev V Yu, et al. The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation (part 1) — ЕНРОНА-HSN. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost*. 2006;7(1)(35):4-7. (In Russ.) Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации (часть 1) — данные ЭПОХА-ХСН. *Журнал сердечная недостаточность*. 2006;7(1)(35):4-7.
- Lip GY, Laroche C, Popescu MI, 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.
- Komajda M, Anker SD, Cowie MR, et al. QUALIFY Investigators. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(5):514-22. doi:10.1002/ehf.510.
- Roy D, Talajic M, Nattel S, 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.
- Rienstra M, Damman K, Mulder BA, et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2013;1(1):21-8. doi:10.1016/j.jchf.2012.09.002.
- Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al. GARFIELD Registry Investigators. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One*. 2013;8(5):e63479. doi:10.1371/journal.pone.0063479.
- Nieuwlaar T, Eurlings LW, Cleland JG, et al. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice: reciprocal impact and combined management from the perspective of atrial fibrillation: results of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1690-8. doi:10.1016/j.jacc.2009.01.055.
- Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, et al. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol*. 2016;203:660-6. doi:10.1016/j.ijcard.2015.10.220.
- Savarese G, Giugliano RP, Rosano GMC, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2016;4(11):870-80. doi:10.1016/j.jchf.2016.07.012.
- Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, et al. Assessment of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score in predicting ischemic stroke, thromboembolism, and death in patients with heart failure with and without atrial fibrillation. *JAMA*. 2015;314(10):1030-8. doi:10.1001/jama.2015.10725.
- Sobue Y, Watanabe E, Lip GYH, et al. Thromboembolisms in atrial fibrillation and heart failure patients with a preserved ejection fraction (HFpEF) compared to those with a reduced ejection fraction (HFrEF). *Heart Vessels*. 2018;33(4):403-12. doi:10.1007/s00380-017-1073-5.
- Zafir B, Lund LH, Laroche C, et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J*. 2018;39(48):4277-84. doi:10.1093/eurheartj/ehy626.
- Sartipy U, Dahlstro ¨m U, Fu M, et al. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2017;5:565-74. doi:10.1016/j.jchf.2017.05.001.
- Siller-Matula JM, Pecan L, Patti G, et al. Heart failure subtypes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: The PREFER in AF-HF substudy. *Int J Cardiol*. 2018;265:141-7. doi:10.1016/j.ijcard.2018.04.093.
- Shah SR, Moosa PG, Fatima M, et al. Atrial fibrillation and heart failure — results of the CASTLE-AF trial. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2018;8(4):208-10. doi:10.1080/20009666.2018.1495979.
- Kelly JP, DeVore AD, Wu J, et al. Rhythm Control Versus Rate Control in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From Get With The Guidelines-Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(24):e011560. doi:10.1161/JAHA.118.011560.