

# Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: гендерные особенности желудочково-предсердного ремоделирования при сохраненной фракции выброса левого желудочка

Жанна Давидовна Кобалава<sup>1,2</sup>, Елизавета Васильевна Кохан<sup>2</sup>,  
Гайрат Калувич Киякбаев<sup>1,2</sup>, Андрей Анатольевич Шаваров<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов  
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова  
Россия, 199991, Москва, ул. Ленинские Горы, 1

На сегодняшний день имеется достаточное количество данных, подтверждающих существование гендерных особенностей эпидемиологии, патогенеза и прогностического значения фибрилляции предсердий (ФП). Структурная и функциональная перестройка левого предсердия, являющаяся главным субстратом возникновения и поддержания ФП, может быть более выражена у женщин, причиной чему, вероятно, являются свойственные им особенности нарушения диастолической функции миокарда левого желудочка, ремоделирование которого находится в тесной связи с параметрами давления в аорте. Гендерные различия центрального контура пульсовой волны были обнаружены во многих исследованиях, однако прогностическое значение этих параметров, а также их связь с ремоделированием левого предсердия нуждаются в дополнительном изучении. Текущие рекомендации по ведению больных с ФП уравнивают стратегии контроля ритма и частоты сокращений желудочков. В исследовании RACE выяснилось, что если среди мужчин исходы при обеих стратегиях не отличались, то у женщин рандомизация в группу контроля ритма достоверно повышала риск наступления комбинированной конечной точки, включившей сердечно-сосудистую смерть, развитие хронической сердечной недостаточности, тромбоэмболические осложнения, тяжелые побочные эффекты антиаритмической терапии. По-видимому, в определенных ситуациях у женщин с рецидивирующей ФП стратегию контроля частоты желудочковых сокращений можно рассматривать даже как более предпочтительную. Существующую терапию ФП сложно назвать оптимальной, в связи с чем одним из путей ее усовершенствования может быть учет гендерных особенностей предсердно-желудочково-артериального взаимодействия. Для подтверждения этого предположения необходимо проведение крупных хорошо организованных проспективных исследований.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ремоделирование левого предсердия, диастолическая дисфункция, центральное давление.

**Для цитирования:** Кобалава Ж.Д., Кохан Е.В., Киякбаев Г.К., Шаваров А.А. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: гендерные особенности желудочково-предсердного ремоделирования при сохраненной фракции выброса левого желудочка. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):541-549. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-541-549>

## Atrial Fibrillation and Arterial Hypertension: Gender Differences of Ventriculoatrial Remodeling with Preserved Ejection Fraction

Zhanna D. Kobalava<sup>1,2</sup>, Elizaveta V. Kokhan<sup>2</sup>, Gayrat K. Kiyakbaev<sup>1,2</sup>, Andrey A. Shavarov<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> People's Friendship University of Russia (RUDN University). Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University. GSP-1, Leninskie Gory ul. 1, Moscow, 119991 Russia

Today there is enough data on gender differences in regard to epidemiology, pathogenesis and prognostic value of atrial fibrillation (AF). Left atrial structural and functional changes associated with development and persistence of AF can be more significant for women than for men. Explanation for it can be provided by a higher prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in women, which is strongly related with central aortic pressures. Many studies have shown gender differences of central pulse wave contour; however further investigations of their prognostic power and relationship with left atrial remodeling are needed. According to current guidelines for AF management rhythm control is not a superior treatment strategy compared with heart rate control. The subanalysis of RACE study showed that rhythm control in female patients with AF increased significantly the risk of composite endpoints including cardiovascular mortality, heart failure, thromboembolic events, bleedings, severe side effects of antiarrhythmic drugs and the need for a pacemaker implantation. It seems that in some cases rate control approach may be preferable in female patients with recurrent AF. The current management of AF is still suboptimal and one of the ways to increase effectiveness should take into consideration the gender differences of left atrial, left ventricular and arterial interaction. More relevant randomized studies will be required to confirm this hypothesis.

**Keywords:** atrial fibrillation, left atrial remodeling, diastolic dysfunction, central aortic pressure.

**For citation:** Kobalava Z.D., Kokhan E.V., Kiyakbaev G.K., Shavarov A.A. Atrial Fibrillation and Arterial Hypertension: Gender Differences of Ventriculoatrial Remodeling with Preserved Ejection Fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):541-549. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-541-549

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): shavarov@yahoo.com

Received / Поступила: 13.06.2017

Accepted / Принята в печать: 20.06.2017

## **Введение**

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из самых распространенных устойчивых нарушений ритма сердца в клинической практике, существенно ухудшающее качество и прогноз жизни больных [1-4]. К наиболее частым причинам развития неклапанной ФП относятся артериальная гипертензия (АГ), что связано не только с ее широкой распространенностью [5], но и с характерным для нее развитием диастолической дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ) [6,7], приводящей к аритмогенному и морфофункциональному ремоделированию левого предсердия (ЛП) [7]. Кроме того, дисфункция ЛП и нарушение диастолической функции ЛЖ ассоциированы с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, патогенез и подходы к лечению которой активно изучаются [8]. В настоящее время имеются основания полагать, что на формирование патогенетической цепочки «АГ – диастолическая дисфункция ЛЖ – ремоделирование ЛП – ФП/ХСН» влияют много факторов, в том числе, пол пациента. Понимание значимости каждого из этих факторов в отдельности и во взаимодействии с другими является важным условием для формирования эффективных лечебно-профилактических мероприятий. В данном обзоре представлены ключевые положения, связанные с гендерными особенностями эпидемиологии, клинико-прогностического значения, желудочково-предсердного ремоделирования при сохраненной ФВ ЛЖ и лечения сочетания неклапанной ФП и АГ.

## **Эпидемиология**

Известно, что по времени развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них женщины на 5-10 лет отстают от мужчин [9]. Например, в исследовании INTERHEART [10] было установлено, что первый инфаркт миокарда развивается у женщин в среднем на 9 лет позже, а крупный анализ Arrelros и соавт. [11] показал, что первый инсульт возникает у мужчин на 4,3 года раньше, чем у женщин. Аналогичная закономерность наблюдается и среди пациентов, страдающих ФП, наиболее часто встречающейся аритмией в клинической практике, которая охватывает 1-2% населения [1]. В большинстве исследований, проведенных среди больных ФП, женщины были в среднем на 5 лет старше, чем мужчины [12-14]. Согласно опубликованному в этом году данным регистра GARFIELD-AF [15], включившим 28624 пациента, средний возраст женщин с впервые диагностированной ФП составил 72,4 года против 67,6 лет у мужчин, а количество пациентов старше 75 лет составило, соответственно, 46,9 и 30,4%.

Помимо небольшой разницы в возрасте женщины и мужчины, страдающие ФП, отличаются и некоторыми клиническими характеристиками. Анализ, прове-

денный среди участников крупного обсервационного исследования Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation с участием свыше 5 тыс. пациентов [14], показал, что более трети пациентов с ФП каждого пола имели ХСН, частота встречаемости которой значимо не отличалась между двумя группами. Однако были выявлены выраженные гендерные особенности в распространенности типов ХСН (с низкой и сохраненной ФВ). Так, частота встречаемости ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) среди женщин была в 2,5 раза выше, чем у мужчин, тогда как мужчины в 1,7 раза чаще имели сниженную ФВ ЛЖ. Помимо этого, женщины чаще имели АГ и сахарный диабет, в то время как мужчины характеризовались большей распространенностью ишемической болезни сердца (ИБС). Аналогичные результаты были получены и в других, менее масштабных исследованиях [12,16]. Такой характер распределения вариантов ХСН среди больных ФП согласуется с общепопуляционным профилем [17-19], что может косвенно свидетельствовать об отсутствии значимого специфического влияния ФП на формирование типа дисфункции ЛЖ, которое в большей степени определяется гендерными особенностями распространения АГ и ИБС. В связи с этим, а также принимая во внимание тот факт, что возникновение ФП в подавляющем большинстве случаев – исход структурно-функциональной перестройки ЛП, являющейся следствием АГ, ХСН и ИБС, а также других состояний, прямо или косвенно воздействующих на миокард [20], при определении прогностического значения ФП у больных разного пола, по-видимому, следует обращать внимание не только на характер сопутствующих заболеваний, но и на отчасти связанную с ними гендерную специфику ремоделирования миокарда ЛЖ и ЛП.

## **Желудочково-предсердное ремоделирование: механизмы и клинико-прогностическое значение**

### *Ремоделирование левого предсердия и его прогностическое значение*

Известно, что выраженность структурно-функциональной перестройки ЛП ассоциирована с сердечно-сосудистой и общей смертностью как в общей популяции [21], так и у больных, перенесших инфаркт миокарда [22], а также имеющих ФП [23] или ХСН [24,25]. Однако гендерные особенности ремоделирования ЛП и его прогностического значения изучены недостаточно. Вторичный анализ данных исследования AFFIRM [26] показал, что при ФП увеличенный размер ЛП встречался статистически значимо чаще у женщин, чем у мужчин (69,4 против 65,3%;  $p=0,032$ ). Кроме этого, только у женщин была установлена значимая ассоциация между размером ЛП (непрерывная переменная) и смертностью от сердечно-сосудистых причин (отношение рисков [ОР] 2,28; 95% доверительный интервал [ДИ]

1,33-3,9;  $p=0,003$ ), сохранявшаяся даже после коррекции показателя по сопутствующей антикоагулянтной терапии, массе миокарда ЛЖ, его ремоделированию и дисфункции митрального клапана. У мужчин с сердечно-сосудистой смертью значимо были связаны лишь наличие ХСН и перенесенный инфаркт миокарда. При анализе выживаемости не мужчины, а женщины с увеличенным размером ЛП имели больший риск смерти от сердечно-сосудистых причин по сравнению с пациентами, не имеющими атриомегалии (logrank test: 6,55;  $p=0,011$  и logrank test: 3,46;  $p=0,063$ , соответственно, для женщин и мужчин). Однако женщины при этом чаще имели АГ и ХСН и гипертрофию ЛЖ, которые не только могут оказывать самостоятельное влияние на ремоделирование ЛП, но и повышают риск наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что, безусловно, затрудняет оценку половых особенностей прогностической роли дилатации ЛП. Вместе с тем большая распространенность АГ и гипертрофии ЛЖ у женщин позволяют предполагать, что ХСН у них протекала с нарушением, преимущественно, диастолической функции миокарда ЛЖ. При этом, как отмечалось выше, у пациентов с ХСНсФВ нарушение структуры и функции ЛП ассоциировано с такими неблагоприятными исходами, как сердечно-сосудистая госпитализация и смертность [25], вероятность которых у женщин с увеличенным размером ЛП была выше, что косвенно укрепляет предположение о наличии гендерных особенностей ремоделирования сердца.

В исследовании, проведенном Yu и соавт. [27], целью которого был поиск гендерных отличий в электрофизиологическом и структурно-функциональном ремоделировании ЛП во взаимосвязи с риском тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, влияние клинко-демографических характеристик было отчасти нивелировано путем подбора соответствующих по возрасту и большинству сопутствующих заболеваний (в том числе АГ и ХСН) групп женщин и мужчин, страдающих ФП. В ходе сравнения исходных характеристик было установлено, что индекс объема ЛП у женщин был статистически значимо больше, чем у мужчин (39 против 35 мл/м<sup>2</sup>;  $p<0,001$ ), кроме этого, женщины имели большие значения отношения E/E' (12,2 против 10,3;  $p<0,001$ ), которое является одним из основных параметров, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ, отражая давление его наполнения. При этом в группах с разным риском тромбоэмболических осложнений было показано, что если при 0 или 1 баллах по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc статистически значимые различия отсутствовали, то при количестве баллов  $\geq 2$  выявленные в общей группе различия в ремоделировании ЛП становились еще более значимыми. Кроме того, среди пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений значимые отличия

проявлялись и в меньшей скорости потока в ушке ЛП у женщин, что, в некотором роде, является патофизиологическим обоснованием присвоения им дополнительного балла в шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc.

Таким образом, в обоих этих исследованиях выраженность структурного ремоделирования ЛП у женщин была значимо больше, чем у мужчин, тогда как у здоровых людей размер ЛП, в том числе, нормализованный по площади поверхности тела, больше у мужчин [28]. При этом если в исследовании AFFIRM большую распространенность атриомегалии у женщин хотя бы отчасти можно объяснить их более тяжелым общим состоянием, то во втором исследовании группы больных разного пола значимо не отличались по возрасту и сопутствующим заболеваниям. В этой связи можно предполагать, что более выраженное нарушение как структурной, так и функциональной сохранности ЛП у женщин в совокупности с характерным для них профилем ремоделирования ЛЖ могут обуславливать более неблагоприятное течение ФП в женской популяции. И здесь напрашивается вопрос о значимости вклада в более выраженную морфофункциональную перестройку ЛП у женщин присущих им свойств стенок ЛП в виде их возможной большей, чем у мужчин, восприимчивости к фиброзированию [29] и способствующему ему ремоделированию ЛЖ.

#### *Диастолическая функция левого желудочка и ремоделирование левого предсердия*

Гемодинамическая перегрузка ЛП – один из ключевых механизмов, приводящих к нарушению его сократительной функции, а впоследствии – и к изменению структуры [30]. Основным же фактором, способствующим этой перегрузке, помимо дисфункции митрального клапана, следует, по всей видимости, считать АГ, влияние которой реализуется через формирование диастолической дисфункции ЛЖ [6,7]. В исследовании Yamano и соавт. [31], в котором объемную оценку ЛП и ЛЖ проводили одновременно с помощью 3D эхокардиографии, индекс объема ЛП увеличивался пропорционально степени нарушения диастолической функции ЛЖ от 35,8 мл/м<sup>2</sup> при замедленной релаксации до 57,8 мл/м<sup>2</sup> ( $p<0,001$ ) при рестриктивном типе нарушения трансмитрального кровотока. Кроме того, параллельно повышению давления наполнения ЛЖ снижалась резервуарная, а впоследствии – и сократительная функция ЛП. Для пациентов же с ФП, помимо связи между скоростью потока в ушке ЛП и отношением E/E' ( $\beta=-0,2$ ;  $p=0,013$ ), не зависящем от размера ЛП и сопутствующих заболеваний [32], установлена ассоциация более выраженного нарушения диастолической функции ЛЖ (E/E') с инсультом и транзиторной ишемической атакой (отношение шансов [ОШ] 1,638; 95% ДИ 1,05-2,554;  $p=0,03$ ) [33]. Таким образом, диа-

столеческая дисфункция ЛЖ тесно взаимосвязана с ремоделированием ЛП, через выраженность которого, она, вероятно, оказывает неблагоприятное влияние на прогноз пациентов с ФП.

Однако гендерные особенности связи ремоделирования ЛЖ и ЛП не изучались как в общей популяции, так и среди больных с ФП, а, учитывая растущую распространенность последней и возможное более неблагоприятное значение структурно-функциональной перестройки ЛП у женщин, вопрос их взаимосвязи в зависимости от пола пациентов представляет не только научный, но и практический интерес.

Известно, что нарушение диастолической функции ЛЖ встречается гораздо чаще у женщин как в общей популяции [34], так и у больных АГ [35]. А риск ХСН, вызванной АГ, т.е. фактором, способствующим нарушению диастолической функции миокарда ЛЖ, и, как следствие, приводящим преимущественно к ХСНсФВ, – в 1,5 раза выше у женщин по сравнению с мужчинами [36]. Предрасположенность к развитию диастолической дисфункции ЛЖ отчасти может быть объяснена тем, что миокард ЛЖ женщин по мере старения, а также в ответ на увеличение посленагрузки, вызванной АГ или стенозом устья аорты, более склонен к концентрическому ремоделированию и гипертрофии, чем миокард ЛЖ у мужчин [37]. При этом гендерные особенности характера структурного ремоделирования ЛЖ и выраженности нарушения его диастолической функции сохраняются и среди больных ХСНсФВ. Так, среди участников исследования PARAMOUNT [38] было показано, что наличие концентрического фенотипа ремоделирования ЛЖ было значимо ассоциировано только с женским полом (ОШ 2,6; 95% ДИ 1,3-5;  $p=0,006$ ), а значение параметра  $E'/E'$ , несмотря на сопоставимый возраст пациентов, оказалось статистически значимо больше у женщин по сравнению с мужчинами (15,8 против 12,1;  $p<0,001$ ).

Хотя точная причина более значительного нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ у женщин на сегодняшний день остается неясной, очевидно, что в основе различий лежат гендерные особенности сердечно-сосудистого старения, в которых не последняя роль принадлежит гуморальным механизмам [39-43]. Например, в исследовании Okura и соавт. [44] было показано, что  $E'$  – параметр, характеризующий способность ЛЖ к релаксации, был выше у женщин, чем у мужчин в возрастных группах 30-39 и 40-49 лет, тогда как среди пожилых пациентов более высокие значения  $E'$  имели мужчины, а перекрест приходился на возраст 45-55 лет, что позволяет связать изменения в способности миокарда ЛЖ к релаксации с эффектами женских половых гормонов.

Таким образом, большая распространенность диастолической дисфункции, предрасполагающей к раз-

витию ХСНсФВ среди женщин, может являться одной из главных причин более выраженного, чем у мужчин, структурно-функционального ремоделирования ЛП.

#### *Центральное давление и диастолическая дисфункция левого желудочка – звенья цепи ремоделирования левого предсердия*

Хотя исследования, посвященные оценке взаимосвязи параметров центрального давления в аорте (цАД) и структурно-функционального ремоделирования ЛП отсутствуют, очевидно, что одним из ключевых звеньев этой связи является изменение функциональной активности ЛЖ, в связи с чем важным представляется обсуждение гендерных ассоциаций параметров цАД и диастолической дисфункции ЛЖ.

Центральное давление в аорте, по-видимому, более точно, чем периферическое АД, отражает постнагрузку на миокард ЛЖ, являясь в этой связи важнейшим фактором, определяющим его морфофункциональное ремоделирование [45]. Причем результаты крупного мета-анализа Vlachopoulos и соавт. [46] свидетельствуют о лучшей предикторной способности параметров цАД в отношении сердечно-сосудистой и общей смертности по сравнению с периферическим АД. При этом давление и индекс аугментации (прироста), центральное пульсовое давление, а также характер волны отражения выделяются как наиболее чувствительные параметры пульсовой волны, отражающие, независимо от уровня периферического АД, вероятность неблагоприятных исходов [47,48]. Показано [49], что у леченных пациентов с АГ изменение массы миокарда ЛЖ за период лечения значимо коррелировало с дельтой амплитуды отраженной волны и индекса прироста, но не с изменением АД и скоростью распространения пульсовой волны. В проспективном исследовании Chirinos и соавт. [50] для определения риска возникновения ХСН у пациентов, не имеющих указаний на сердечно-сосудистые заболевания, в зависимости от давления в разные периоды систолы площадь под систолической кривой «давление-время» (PTI) была разделена на три части (PTI<sub>1</sub>, PTI<sub>2</sub>, PTI<sub>3</sub>), соответствующие равным временным промежуткам. Установлено, что пациенты, не страдающие АГ, однако, имеющие большие значения PTI<sub>3</sub>/(PTI<sub>1</sub>+PTI<sub>2</sub>), т.е. большее давление в конце систолы, имели больший риск развития ХСН, чем пациенты с АГ, но с меньшим значением этого отношения. Стоит отметить, что значение изучаемого показателя оказалось статистически значимо больше у женщин, чем у мужчин, даже после коррекции по таким параметрам, как рост, наличие сахарного диабета, уровень артериального давления, принимаемая антигипертензивная терапия и др. [59,4% (95% ДИ 59,3-59,5%) против 58,8% (95% ДИ 58,7-58,9%);  $p<0,0001$ ]. Полученные данные свидетельствуют о том, что в ремодели-

рование ЛЖ наибольший вклад вносит нагрузка на него в период поздней систолы, увеличение которой связано с наложением в этот период прямой и ретроградной волн [51]. В свою очередь, вероятность такого феномена определяется как жесткостью сосудистого русла, так и частотой сердечных сокращений (ЧСС) [52]. При этом амплитуда и время возврата отраженной волны могут отличаться у женщин и мужчин.

Действительно, гендерные различия центрального контура пульсовой волны были обнаружены во многих исследованиях [53-55]. Отчасти большая величина и меньшее время возврата ретроградной волны у женщин объясняется их меньшим ростом, а, следовательно, и меньшим расстоянием до точек отражения, чем у мужчин [55]. Однако в большинстве из этих исследований гендерные отличия сохранялись и после корректировки по росту [53,54,56], в связи с чем большая величина индекса аугментации у женщин может быть обусловлена свойственными им особенностями артериальной жесткости и упруго-эластических свойств артерий мелкого и среднего калибра. Так, во многих работах у сопоставимых по возрасту групп женщин и мужчин жесткость артерий, для оценки которой использовались разные методы, оказывалась значительно больше у первых [57, 58]. При этом индекс аугментации, увеличиваясь с возрастом, достигает плато у женщин раньше, чем у мужчин – примерно после 60 лет [59], и затем даже может снижаться [53]. Примечательно, что возраст достижения плато индекса прироста примерно совпадает с обсуждающимся выше возрастом начала снижения способности ЛЖ к релаксации у женщин, определяя в этой связи их возможную ассоциацию.

Таким образом, кроме гендерных отличий параметров давления в аорте, причиной значительного нарушения диастолической функции у женщин может быть и характерная для них более прочная, чем у мужчин, связь центральной гемодинамики с функциональным состоянием миокарда ЛЖ [56-58,60]. Так, в работе Shim и соавт. [56] было показано, что при сопоставимых клинико-демографических характеристиках у пациентов без систолической дисфункции ЛЖ, несмотря на сходные параметры периферического артериального давления (АД), женщины имели статистически значимо большие значения центрального пульсового АД и индекса прироста, в том числе нормализованного к ЧСС, тогда как значения амплификации пульсового давления были больше у мужчин. При этом только у женщин была обнаружена связь индекса аугментации и амплификации пульсового давления с  $E'$ . Амплификация пульсового давления была, кроме того, связана с  $E/E'$  и с индексом объема ЛП. Вместе с этим у женщин период изгнания из ЛЖ был статистически значимо больше и обратно коррелировал с  $E'$ , в то время как у мужчин значимых связей между эти-

ми параметрами обнаружено не было. Из чего можно предположить, что у женщин более высокий индекс прироста был причиной большей нагрузки на ЛЖ в период его поздней систолы, приведшей к ее удлинению и нарушению процессов релаксации ЛЖ (уменьшение  $E'$ ), которое, в свою очередь, явилось причиной более выраженного, чем у мужчин, повышения значения  $E/E'$ .

В аналогичном исследовании Higashi и соавт. [60] у женщин, но не у мужчин, индекс прироста и скорость распространения пульсовой волны оказались значимо ассоциированы с  $E/E'$ . При многофакторном регрессионном анализе только среди женщин большие значения индекса прироста ассоциировались с уменьшением способности ЛЖ к релаксации (снижение  $E'$ ).

Вместе с тем, влияют ли обозначенные гендерные особенности центрального контура пульсовой волны и желудочково-артериального взаимодействия на долгосрочный прогноз – на настоящий момент непонятно. По большей части это связано с тем, что в крупных исследованиях данный вопрос специально не изучался. Однако о вероятности связанных с полом различий в прогностической ценности параметров центральной гемодинамики свидетельствуют результаты проспективного датского исследования [61], в котором изучалось прогностическое значение индекса аугментации у 1300 мужчин и 1773 женщин в возрасте от 20 до 97 лет, не имеющих указаний на сердечно-сосудистые заболевания. В некоторой степени вопреки изложенным выше фактам оказалось, что высокий уровень индекса аугментации был связан с увеличением риска общей смертности до 1,68 (95% ДИ 1,02-2,76) и риска сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризация и др.) до 1,60 (95% ДИ 1,07-2,39) только у мужчин. У женщин же при нейтральном влиянии на риск сердечно-сосудистых событий (1,12; 95% ДИ 0,78-1,58) наблюдался даже тренд к обратной зависимости между величиной индекса аугментации и общей смертностью (0,70; 95% ДИ 0,46-1,05). При этом сами же авторы данной работы подчеркивают, что полученные результаты не должны рассматриваться как универсальные, т.к. исследование проведено на популяции низкого сердечно-сосудистого риска и без учета возрастных особенностей изменения индекса аугментации у мужчин и женщин, но обосновывают целесообразность продолжения подобных исследований.

Кроме того, в связи с ограниченностью данных требует уточнения вопрос о возможности специфического морфофункционального и аритмогенного ремоделирования ЛП при наличии более прочной ассоциации между параметрами центрального давления в аорте и диастолической функцией ЛЖ именно у женщин. Актуальность ответа на этот вопрос в аспекте обсуждаемой проблемы определяется необходимостью

индивидуализации подходов к лечению пациентов с ФП, которое предполагает применение пульсурежающих препаратов [1], способных повышать индекс аугментации [62].

### **Обоснованность терапии с позиции гендерных особенностей предсердно-желудочково-артериального взаимодействия при фибрилляции предсердий**

Действующие рекомендации по ведению больных с ФП уравнивают стратегии контроля ритма и частоты сокращений желудочков (ЧСЖ) [1]. Вместе с тем при вторичном анализе исследования RACE [13] выяснилось, что если среди мужчин исходы при обеих стратегиях не отличались, то у женщин рандомизация в группу контроля ритма повышала риск наступления комбинированной конечной точки, включившей сердечно-сосудистую смерть, развитие ХСН, тромбоэмболические осложнения, кровотечения, тяжелые побочные эффекты антиаритмической терапии и необходимость в имплантации водителя ритма (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,5-6,3;  $p=0,002$ ). Причем статистически значимые отличия были обнаружены по всем компонентам, за исключением кровотечений и необходимости в имплантации водителя ритма. По-видимому, в определенных ситуациях у женщин стратегию контроля ЧСЖ можно рассматривать даже как более предпочтительную.

Здесь важно отметить, что если у пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ бета-адреноблокаторы (ББ) рассматриваются в качестве препаратов первого выбора для контроля ЧСЖ при ФП, то при сохраненной ФВ ЛЖ подобный приоритет не столь очевиден. Действительно, по данным ряда исследований и мета-анализов, несмотря на достоверное снижение АД и ЧСС, ББ уступают другим антигипертензивным препаратам в выраженности снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, в частности, мозговых инсультов у пациентов с АГ [63,64]. Одной из причин этого феномена, как полагают, является их особенность влияния на центральный контур пульсовой волны, проявляющаяся увеличением индекса аугментации, в том числе нормализованного по ЧСС [62]. Косвенным клиническим подтверждением неблагоприятного влияния ББ на цАД и последующее ремоделирование ЛП у пациентов с ФП могут быть результаты исследования LIFE [65], в котором, несмотря на одинаковое снижение АД на плечевой артерии, риск развития ФП в группе лозартана был на 33% ниже, чем в группе атенолола (ОР 0,67; 95% ДИ 0,55-0,83;  $p<0,001$ ). Помимо этого, пациенты с вновь развившейся ФП на фоне лечения лозартаном имели на 40% меньший риск наступления комбинированной точки, включившей инсульт, ин-

фаркт миокарда, сердечно-сосудистую смерть, госпитализацию с сердечной недостаточностью и внезапную сердечную смерть, чем при аналогичной ситуации в группе сравнения (ОР 0,6; 95% ДИ 0,38-0,94;  $p=0,03$ ).

Возможно, подобное различие в проаритмических и прогностических эффектах атенолола и лозартана связано с неодинаковым влиянием препаратов на ремоделирование ЛП [66], о чем, кроме того, свидетельствуют опубликованные в этом году результаты исследования Sardana и соавт. [67], в котором было показано, что у пациентов с АГ прием ББ по сравнению с другими антигипертензивными препаратами ассоциировался с худшей функциональной сохранностью ЛП. Вместе с тем поперечный дизайн исследования не позволяет оценить причинно-следственный характер связи между используемым препаратом и ремоделированием ЛП. Однако с учетом приведенных выше данных, свидетельствующих об особенностях давления в аорте у женщин и его более прочной связи с ремоделированием ЛЖ, чем у мужчин, можно полагать, что и влияние ББ на структурно-функциональную перестройку ЛЖ и ЛП также имеет гендерную специфику.

Крупных проспективных исследований, посвященных этому вопросу, не проводилось, но результаты некоторых небольших работ [68,69] позволяют предполагать, что механизмы влияния ББ на центральную гемодинамику, действительно, могут по-разному реализовываться у женщин и мужчин. Так, в небольшом исследовании Casey и соавт. [68] было показано, что после внутривенной инфузии пропранолола индекс прироста значимо и сопоставимо увеличивался у женщин и мужчин ( $\Delta 7,5 \pm 1,1$  против  $\Delta 4,6 \pm 1,5$  % соответственно;  $p=0,07$ ), однако после нормализации параметра по ЧСС его статистически значимое увеличение отмечалось только среди женщин ( $\Delta 4,1 \pm 1,1$  против  $\Delta 0,6 \pm 1,2$  %, соответственно, у женщин и мужчин;  $p<0,05$ ). Таким образом, если у мужчин изменение индекса прироста было обусловлено преимущественно пульсурежающим эффектом ББ, то у женщин оно, вероятно, в большей степени определялось ответом периферического сосудистого русла. Результаты представленного исследования иллюстрируют возможность различного ответа на введение ББ у мужчин и женщин, но экстраполировать их на обсуждаемую нами популяцию пациентов с АГ и ФП было бы неправильно, т.к. с одной стороны, эффекты однократного введения и длительного приема препаратов могут отличаться, с другой – возраст его участников (25-28 лет) был существенно ниже среднего возраста пациентов с АГ. Последнее является важным, т.к. известно, что вазоконстрикторные эффекты ББ отчасти обусловлены блокадой периферических  $\beta_2$ -адренорецепторов, чувствительность которых снижается у женщин в постменопаузе [42], а значит, вклад частотно-зависимой компоненты

формирования индекса прироста у них может изменяться с возрастом. Косвенным подтверждением этому могут быть результаты исследования Hoshida и соавт. [69], проведенного среди пациентов с АГ, средний возраст которых составил 70 (35; 96) лет. Так, авторы показали, что только у женщин урежение ЧСС было значимо ассоциировано с ухудшением диастолической функции ЛЖ. Поэтому для определения гендерных особенностей влияния ББ на цАД у больных с АГ и, возможно, связанных с ними ремоделированием ЛЖ и ЛП, необходимо проведение специально спланированных исследований.

Альтернативой ББ в случае сохраненной ФВ могут быть недигидропиридиновые БКК (дилтиазем, верапамил) [1], обладающие некоторыми вазорелаксирующими свойствами и, следовательно, теоретически более благоприятным профилем влияния на параметры давления в аорте [70]. Кроме этого, в исследовании Ulimoen и соавт. [71] терапия пациентов с постоянной формой ФП, основанная на применении дилтиазема или верапамила, сопровождалась снижением NT-proBNP, тогда как применение карведилола или метопролола приводило к увеличению NT-proBNP и снижению толерантности к физической нагрузке. В то же время несколько неблагоприятное электрофизиологическое действие верапамила, проявляющееся в виде укорочения эффективного рефрактерного периода в кардиомиоцитах предсердий, а, следовательно, способствующее возникновению и поддержанию аритмии, может негативным образом сказаться на пациентах с рецидивирующей ФП [72]. Таким образом, в отсутствие крупных проспективных исследований сложно говорить о прогностической роли более благоприятного изменения центрального контура пульсовой волны на фоне терапии БКК у пациентов с рецидивирующей ФП.

Независимо от используемого у пациента с ФП препарата, стратегия контроля ЧСЖ предполагает достижение пульсурежающего эффекта не только при постоянной, но и при рецидивирующей форме аритмии, в последнем случае – для предупреждения высокой ЧЖС во время пароксизмов. В этой связи отдельного исследования требует вопрос об оптимальной степени коррекции последней, которая, по-видимому, будет зависеть не только от сохранности систолической функции ЛЖ и формы ФП, но и от выраженности диастолической дисфункции ЛЖ, пола и возраста пациента с АГ.

Результаты некоторых крупных исследований свидетельствуют о том, что зависимость сердечно-сосудистых исходов от ЧСС, прежде всего, среди пациентов с АГ [73] и ФП [74] может иметь характер U-образной кривой. Похожая зависимость прослеживается также между ЧСС и риском развития ФП [75]. Вероятно, подобное сходство имеет общие причины. При этом среди возможных причин увеличения риска развития ФП при низкой ЧСС помимо автономной дисфункции, дисфункции сино-атриального узла обсуждаются и связанные со снижением ЧСС повышение индекса прироста и давления наполнения ЛЖ, приводящие к морфофункциональной и аритмогенной перестройке ЛП [76]. Поэтому углубление всестороннего представления о роли желудочково-артериального и предсердно-желудочкового взаимодействия, в т.ч. с учетом гендерных и возрастных особенностей представляется важным в аспекте персонализации лечения пациентов с АГ и ФП.

## Заключение

На сегодняшний день накопилось достаточное количество данных, подтверждающих существование гендерных особенностей эпидемиологии, патогенеза и прогностического значения ФП. Структурно-функциональная перестройка ЛП, являющаяся главным субстратом возникновения и поддержания ФП, может быть более выражена у женщин, причиной чему, вероятно, являются свойственные им особенности нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ, ремоделирование которого находится в тесной связи с параметрами давления в аорте. Гендерные различия центрального контура пульсовой волны были обнаружены во многих исследованиях, однако прогностическое значение этих параметров, а также их связь с ремоделированием ЛП нуждаются в дополнительном изучении. Существующую терапию ФП сложно назвать оптимальной, в связи с чем одним из путей ее усовершенствования может быть учет гендерных особенностей предсердно-желудочково-артериального взаимодействия. Для подтверждения этого предположения необходимо проведение крупных хорошо организованных проспективных исследований.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
2. Kannel W, Wolf P, Benjamin E. et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population based estimates. *Am J Cardiol*. 1998; 82(8A):2N-9N.
3. Go A., Hylek E., Phillips K. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5.
4. Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Panchenko E.P. et al. Diagnostics and treatment of atrial fibrillation. RSC, RSSA and RACVS guidelines. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*. 2013;4(suppl.3):1-100. (In Russ.) [Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., и соавт. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ). *Российский Кардиологический Журнал*. 2013;4(прил.3):1-100].
5. Manolis A., Rosei E., Coca A. et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2012;30(2):239-52.
6. Simone G. de, Palmieri V. Diastolic dysfunction in arterial hypertension. *J Clin Hypertens*. 2001;3(1):22-7.
7. Matsuda M., Matsuda Y. Mechanism of left atrial enlargement related to ventricular diastolic impairment in hypertension. *Clin Cardiol* 1996;19(12):954-9.
8. Sanchis L., Gabrielli L., Andrea R. et al. Left atrial dysfunction relates to symptom onset in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):62-7.
9. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V., Oertelt-Prigione S. et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J*. 2016;37(1):24-34.
10. Anand S., Islam S., Rosengren A. et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*. 2008;29(7):932-40.
11. Appellos P., Stegmayr B., TerOnt A. A review on sex differences in stroke treatment and outcome. *Acta Neurol Scand*. 2009;121(6):359-69.
12. Bosch R., Pittrow D., Beltzer A. et al. Gender differences in patients with atrial fibrillation. *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie*. 2013;24(3):176-83.
13. Rienstra M., van Veldhuisen D., Hagens V. et al. Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation: data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(7):1298-306.
14. Dagnes N., Nieuwlaar R., Vardas P.E. et al. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):572-7.
15. Camm A., Accetta G., Al Mahmeed W. et al. Impact of gender on event rates at 1 year in patients with newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation: contemporary perspective from the GARFIELD-AF registry. *BMJ Open*. 2017;7(3):e014579.
16. Ball J., Carrington M., Wood K. et al. Women versus men with chronic atrial fibrillation: insights from the Standard versus Atrial Fibrillation sPecific management studY (SAFETY). *PLoS One*. 2013;8(5):e65795.
17. Lee D., Gona P., Vasan R. et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2009;119(24):3070-77.
18. Borlaug B., Redfield M. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation*. 2011;123(18):2006-14.
19. Scantlebury D., Borlaug B. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(6):562-8.
20. Wyse D., Van Gelder I., Ellinor P. et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1715-23.
21. Gardin J., McClelland R., Kitzman D. et al. M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 2001;87(9):1051-7.
22. Beinart R., Boyko V., Schwammenthal E. et al. Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(2):327-34.
23. Bouzas-Mosquera A., Broullón F.J., Álvarez-García N. et al. Left atrial size and risk for all-cause mortality and ischemic stroke. *CMAJ*. 2011;183(10):E657-64.
24. Pellicori P., Zhang J., Lukaschuk E. et al. Left atrial function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure: clinical associations and prognostic value. *Eur Heart J*. 2015;36(12):733-742.
25. Melenovsky V., Hwang S., Redfield M. et al. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Hear Fail*. 2015;8(2):295-303.
26. Proietti M., Raparelli V., Basili S. et al. Relation of female sex to left atrial diameter and cardiovascular death in atrial fibrillation: The AFFIRM Trial. *Int J Cardiol*. 2016;207:258-63.
27. Yu H., Lee J., Kim T. et al. Advanced left atrial remodeling and appendage contractile dysfunction in women than in men among the patients with atrial fibrillation: potential mechanism of stroke. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(7):e003361.
28. Kou S., Caballero L., Dulgheru R. et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(6):680-90.
29. Li Z., Wang Z., Yin Z. et al. Gender differences in fibrosis remodeling in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *Oncotarget*. 2017 [Epub ahead of print].
30. De Jong A., Van Gelder I., Vreesswijk-Baudoin I. et al. Atrial remodeling is directly related to end-diastolic left ventricular pressure in a mouse model of ventricular pressure overload. *PLoS One*. 2013;8(9):e72651.
31. Yamano M., Yamano T., Iwamura Y. et al. Impact of left ventricular diastolic property on left atrial function from simultaneous left atrial and ventricular three-dimensional echocardiographic volume measurement. *Am J Cardiol*. 2017;119(10):1687-93.
32. Lee J., Shim C., Wi J. et al. Left ventricular diastolic function is closely associated with mechanical function of the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J*. 2013;77(3):697-704.
33. Kim T., Shim C., Park J. et al. Left ventricular diastolic dysfunction is associated with atrial remodeling and risk or presence of stroke in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2016;68(2):104-9.
34. Kloch-Badelek M., Kuznetsova T., Sakiewicz W., et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in European populations based on cross-validated diagnostic thresholds. *Cardiovasc Ultrasound*. 2012;10(1):10.
35. Fujimoto N., Okada Y., Shibata S. et al. Effects of sex and hypertension subtype on haemodynamics and left ventricular diastolic function in older patients with stage 1 hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(11):2282-9.
36. Levy D., Larson M., Vasan R. et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275(20):1557-62.
37. Aurigemma G., Silver K., McLaughlin M. et al. Impact of chamber geometry and gender on left ventricular systolic function in patients > 60 years of age with aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1994;74(8):794-8.
38. Gori M., Lam C., Gupta D. et al. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(5):535-42.
39. Pruijm M., Vollenweider P., Mooser V. et al. Inflammatory markers and blood pressure: sex differences and the effect of fat mass in the CoLaus Study. *J Hum Hypertens*. 2013;27(3):169-75.
40. Gillis E., Sullivan J. Sex Differences in Hypertension: Recent Advances. *Hypertension*. 2016;68(6):1322-7.
41. Meyer S., van der Meer P., van Deursen V.M. et al. Neurohormonal and clinical sex differences in heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34(32):2538-47.
42. Hart E., Charkoudian N., Wallin B. et al. Sex and ageing differences in resting arterial pressure regulation: the role of the  $\beta$ -adrenergic receptors. *J Physiol*. 2011;589(Pt 21):5285-97.
43. Kararigas G., Dworatzek E., Petrov G. et al. Sex-dependent regulation of fibrosis and inflammation in human left ventricular remodelling under pressure overload. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(11):1160-7.
44. Okura H., Takada Y., Yamabe A. et al. Age- and gender-specific changes in the left ventricular relaxation: a Doppler echocardiographic study in healthy individuals. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):41-6.
45. McEnery C., Cockcroft J., Roman M. et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J*. 2014;35(26):1719-25.
46. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., O'Rourke M.F. et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1865-71.
47. Chirinos J., Kips J., Jacobs D. et al. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(21):2170-7.
48. Chirinos J., Zambrano J., Chakko S. et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension*. 2005;45(5):980-5.
49. Hashimoto J., Westerhof B., Westerhof N. et al. Different role of wave reflection magnitude and timing on left ventricular mass reduction during antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 2008;26(5):1017-24.
50. Chirinos J., Segers P., Duprez D. et al. Late systolic central hypertension as a predictor of incident heart failure: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(3):e01335.
51. Chirinos J., Segers P., Gillebert T. et al. Arterial properties as determinants of time-varying myocardial stress in humans. *Hypertension*. 2012;60(1):64-70.
52. Mitchell G., Lacourciere Y., Arnold J. et al. Changes in aortic stiffness and augmentation index after acute converting enzyme or vasopeptidase inhibition. *Hypertension*. 2005;46(5):1111-7.
53. Mitchell G., Parise H., Benjamin E. et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;43(6):1239-45.
54. Segers P., Rietzschel E., De Buyzere M. et al. Noninvasive (input) impedance, pulse wave velocity, and wave reflection in healthy middle-aged men and women. *Hypertension*. 2007;49(6):1248-55.
55. London G., Guerin A., Pannier B. et al. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. Role of body height. *Hypertension*. 1995;26(3):514-9.
56. Shim C., Park S., Choi D. et al. Sex differences in central hemodynamics and their relationship to left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(10):1226-33.
57. Russo C., Jin Z., Palmieri V. et al. Arterial stiffness and wave reflection: sex differences and relationship with left ventricular diastolic function. *Hypertension*. 2012;60(2):362-8.
58. Redfield M., Jacobsen S., Borlaug B. et al. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation*. 2005;112(15):2254-62.
59. Janner J., Godtfredsen N., Ladelund S. et al. Aortic augmentation index: reference values in a large unselected population by means of the SphygmoCor device. *Am J Hypertens*. 2010;23(2):180-5.
60. Higashi H., Okayama H., Saito M. et al. Relationship between augmentation index and left ventricular diastolic function in healthy women and men. *Am J Hypertens*. 2013;26(11):1280-6.
61. Janner J., Godtfredsen N., Ladelund S. et al. High aortic augmentation index predicts mortality and cardiovascular events in men from a general population, but not in women. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(6):1005-12.
62. Williams B., Lacy P., Thom S. et al. for the CAFE and ASCOT investigators. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. *Circulation*. 2006;113:1213-25.

63. Dahlof B., Devereux R., Kjeldsen S. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;59:995-1003.
64. Bangalore S., Sawhney S., Messerli F. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1482-9.
65. Wachtell K., Lehto M., Gerdtis E. et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):712-9.
66. Gerdtis E., Wachtell K., Omvik P. et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension*. 2007;49(2):311-6.
67. Sardana M., Syed A., Hashmath Z. et al. Beta-blocker use is associated with impaired left atrial function in hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(2):e005163.
68. Casey D., Curry T., Joyner M. et al. Acute  $\beta$ -adrenergic blockade increases aortic wave reflection in young men and women: differing mechanisms between sexes. *Hypertension*. 2012;59(1):145-50.
69. Hoshida S., Shinoda Y., Ikeoka K. et al. Age- and sex-related differences in diastolic function and cardiac dimensions in a hypertensive population. *ESC Heart Fail*. 2016;3(4):270-7.
70. Orlova Y.A., Mikhailov G.V., Vitsenya M.V. Comparative effect of bisoprolol and verapamil on central and radial blood pressure in patients with arterial hypertension. *Serdtshe*. 2017;16(1):59-65. (In Russ.) [Орлова Я.А., Михайлов Г.В., Вишня М.В. Сравнительное влияние бисопролола и верапамила на центральное и периферическое АД у больных артериальной гипертензией]. *Сердце*. 2017;16(1):59-65].
71. Ulmoen S.R., Enger S., Pripp A.H. et al. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35(8):517-24.
72. Raatikainen M. Is verapamil a double-edged sword in rate control of paroxysmal atrial fibrillation? *Hear Rhythm*. 2010;7(5):584-5.
73. Kolloch R., Legler U., Champion A. et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J*. 2008;29:1327-34.
74. Steinberg B., Kim S., Thomas L. et al. Increased heart rate is associated with higher mortality in patients with atrial fibrillation (AF): results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of AF (ORBIT-AF). *J Am Heart Assoc*. 2015;4(9):e002031.
75. Böhm M., Schumacher H., Linz D. et al. Low resting heart rates are associated with new-onset atrial fibrillation in patients with vascular disease: results of the ONTARGET/TRANSCEND studies. *J Intern Med*. 2015;278(3):303-12.
76. Aladin A., Al Rifai M., Rasool S. et al. Relation of resting heart rate to incident atrial fibrillation (from the Henry Ford Hospital Exercise Testing Project). *Am J Cardiol*. 2017;119(2):262-7.

*About the Authors:*

**Zhanna D. Kobalava** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, People's Friendship University of Russia (RUDN University); Professor, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University

**Elizaveta V. Kokhan** – Student, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University

**Gayrat K. Kiyakbaev** – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, People's Friendship University of Russia (RUDN University); Professor, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University

**Andrey A. Shavarov** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, People's Friendship University of Russia (RUDN University); Lecturer, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University

*Сведения об авторах:*

**Кобалава Жанна Давидовна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН; профессор факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

**Кохан Елизавета Васильевна** – студентка, факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

**Киякбаев Гайрат Калыевич** – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН; факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

**Шаваров Андрей Анатольевич** – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН; преподаватель факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова