

Влияние амиодарона, соталола и бисопролола на вариабельность сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий

Екатерина Петровна Попова^{1*}, Сергей Сергеевич Пузин¹,
Ольга Таймуразовна Богова², Сергей Никифорович Пузин^{1,2,3},
Дмитрий Алексеевич Сычев², Владимир Петрович Фисенко¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

³ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии Россия, 141534, Московская область, д. Лыткино, 777

Цель. Изучить влияние антиаритмических препаратов III класса (амиодарон, соталол), а также бета-адреноблокатора бисопролола на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с разными формами фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. Использован спектральный анализ вариабельности сердечного ритма 5-минутных интервалов электрокардиографии. В исследование включены пациенты с впервые выявленной и длительно персистирующей ФП. В качестве сопутствующих заболеваний были диагностированы артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда (в анамнезе), нарушения проведения и сахарный диабет 2 типа. Рассчитывали общую мощность спектра (TP), мощность колебаний в области очень низких частот (VLF), низких частот (LF) и высоких частот (HF).

Результаты. У пациентов с впервые выявленной ФП без сопутствующих заболеваний после введения амиодарона в структуре спектра преобладает VLF, что свидетельствует о значительной роли гуморальных факторов в регуляции частоты сердечных сокращений. На фоне амиодарона мощность LF, отражающая активность симпатической нервной системы, преобладает над мощностью HF. У пациентов с впервые выявленной ФП на фоне ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа, перенесших инфаркт миокарда и одновременно имеющих нарушения проведения, на фоне амиодарона симпатические влияния преобладают над парасимпатическими в 3,6 раза. У пациентов, у которых снижается количество сопутствующих заболеваний, коэффициент LF/HF уменьшился до 1,66. Снижение количества негативных факторов сопровождается возрастанием влияния блуждающего нерва на деятельность сердца. При исследовании эффектов соталола коэффициент LF/HF был в два раза ниже в группе пациентов с длительно персистирующей ФП. У пациентов, получавших в качестве антиаритмической терапии бисопролол, доля LF в группе пациентов с впервые выявленной ФП в 2 раза ниже, а доля HF в два раза выше, чем в группе пациентов с длительно анамнезом ФП.

Заключение. Влияние антиаритмических препаратов на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма зависит от длительности ФП. Наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы может значительно изменять влияние антиаритмических препаратов на спектральные параметры вариабельности сердечного ритма и сопровождается повышением симпатической активности. У пациентов с впервые выявленной ФП амиодарон и соталол вызывают сходное действие: на их фоне преобладают симпатические влияния; на фоне бисопролола преимущественное влияние принадлежит блуждающему нерву. У пациентов с длительно персистирующей ФП наблюдается противоположное действие препаратов: на фоне амиодарона более выражено влияние блуждающего нерва, а на фоне бисопролола преобладают симпатические влияния. На фоне соталола также преобладают симпатические влияния, более выраженные у пациентов с впервые выявленной ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антиаритмические препараты, вегетативная нервная система, вариабельность сердечного ритма.

Для цитирования: Попова Е.П., Пузин С.С., Богова О.Т., Пузин С.Н., Сычев Д.А., Фисенко В.П. Влияние амиодарона, соталола и бисопролола на вариабельность сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):721-729. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-07

Effect of Amiodarone, Sotalol and Bisoprolol on Heart Rate Variability in Patients with Atrial Fibrillation

Ekaterina P. Popova^{1*}, Sergey S. Puzin¹, Olga T. Bogova², Sergey N. Puzin^{1,2,3}, Dmitry A. Sychev², Vladimir P. Fisenko¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 Russia

³ Federal Research Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation. Lytkino der. 777, Moscow Region, 141534 Russia

Aim. To study the effect of class III antiarrhythmic drugs (amiodarone and sotalol), and the β -blocker bisoprolol on the spectral parameters of heart rate variability in patients with different forms of atrial fibrillation (AF).

Material and methods. Spectral analysis of heart rate variability of 5-minute electrocardiography intervals was used. The study included patients with newly diagnosed AF and having a duration of the disease from 6 months to 8 years. Arterial hypertension, coronary artery disease, myocardial infarction (in history), conduction disorders and type 2 diabetes mellitus were diagnosed as comorbidities. The following parameters were calculated: the total power (TP) of the spectrum, the power of very low frequencies (VLF), low frequencies (LF) and high frequencies (HF).

Results. In the group of patients with newly diagnosed AF without concomitant diseases after administration of amiodarone, VLF prevails in the spectrum structure, which indicates a significant role of humoral factors in the regulation of heart rate. The power of LF, reflecting the activity of the sympathetic nervous system, prevails over HF power after administration of amiodarone. In patients with newly diagnosed AF, having concomitant diseases, sympathetic influences prevail over parasympathetic ones by 3.6 times after administration of amiodarone. In the group of patients who have reduced the number of comorbidities, the LF/HF decreases and is only 1.66 after administration of amiodarone. The decrease in the number of negative factors is also accompanied by an increase in the influence of the vagus nerve on the activity of the heart. In the study of the effects of sotalol,

the LF/HF in this group was twice lower in the group of patients with long-term AF. In patients receiving bisoprolol as antiarrhythmic therapy, the proportion of LF in the group of patients with newly diagnosed AF is 2 times lower, and the proportion of HF is twice higher than in the group of patients with long-term AF.

Conclusion. The effect of antiarrhythmic drugs on the spectral parameters of heart rate variability depends on the duration AF. The presence of concomitant diseases of the cardiovascular system can significantly change the effect of antiarrhythmic drugs on the spectral parameters of heart rate variability and is accompanied by an increase in sympathetic activity. In patients with newly diagnosed AF, amiodarone and sotalol cause a similar effect – the predominance of sympathetic influence; when using bisoprolol, the predominant influence belongs to the vagus nerve. In patients with long-term AF, the opposite effect of drugs is observed: the use of amiodarone is accompanied by a more pronounced influence of the vagus nerve, and bisoprolol – the predominance of sympathetic influence. When using sotalol, sympathetic influences also prevail, more pronounced in patients with newly diagnosed AF.

Keywords: atrial fibrillation, antiarrhythmic drugs, autonomic nervous system, heart rate variability.

For citation: Popova E.P., Puzin S.S., Bogova O.T., Puzin S.N., Sychev D.A., Fisenko V.P. Effect of Amiodarone, Sotalol and Bisoprolol on Heart Rate Variability in Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):721-729. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-07

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kispo-pharm@mail.ru

Received/Поступила: 15.10.2019

Accepted/Принята в печать: 29.11.2019

Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) как способ выбора лекарственного препарата при терапии аритмии и артериальной гипертензии (АГ) получает все большее распространение в клинической практике [1]. Благодаря проводимому математическому анализу временных и частотных характеристик изменчивости сердечного ритма, данный метод позволяет получать представление о медленных колебательных процессах [2]. Они относятся к естественным, постоянно существующим в организме человека процессам, имеют свойства автоволн и могут быть описаны с помощью математических законов. Метод спектрального анализа позволяет получить представление о регулирующей роли вегетативной нервной системы (ВНС) (симпатического и парасимпатического отделов), а также гуморальных факторов в хронотропной функции сердца [3,4].

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из самых опасных наджелудочковых аритмий, поскольку, в отличие от других видов, она может вызвать смерть пациента из-за тромбоэмболических осложнений, которые могут развиваться вследствие ФП [5,6]. ФП является социально значимой проблемой, так как сопровождается потерей трудоспособности, ухудшением качества жизни и снижением ее продолжительности. Смертность пациентов с ФП в 2 раза выше, чем у больных с синусовым ритмом. ФП достаточно часто встречается в практике врача и прогрессивно возрастает с возрастом. У лиц моложе 50 лет встречаемость ФП составляет 0,2 %, тогда как у пациентов старше 65 лет этот показатель составляет около 2 % от общего количества случаев нарушений ритма. Принято считать, что в основе развития ФП может лежать нарушение проведения (re-entry) [7,8] или автоматизма (триггерная активность) [7,9]. В последние десятилетия установлена важная роль вегетативной нервной системы в развитии ФП [10,11].

Использование спектрального анализа ВСР при выборе терапии сердечной недостаточности и нарушениях сердечного ритма достаточно широко отражено в литературе [12]. Этот метод отличается простотой и информативностью.

Цель исследования: изучить влияние антиаритмических препаратов III класса (амиодарон, соталол), а также бета-адреноблокатора бисопролола на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с разными формами ФП.

Материал и методы

В ходе открытого, нерандомизированного, неконтролируемого исследования проанализированы данные электрокардиограмм пациентов с ФП, изучены спектральные характеристики ВСР. Исследование выполнено на базе Городской клинической больницы №24 г. Москвы (отделение кардиореанимации). В исследование были включены пациенты (n=304) с впервые выявленной ФП, или имеющие документированную давность ФП от 6 месяцев до 8 лет (критерий включения). Критерий не включения: наличие тяжелой степени сердечной недостаточности, инфаркт миокарда (ИМ) в острой фазе.

Всем пациентам проводили лабораторные исследования согласно стандартам обследования – общеклинические, гематологические, биохимические. Были проведены инструментальные исследования: рентгенография грудной клетки, эхокардиография, электрокардиография (ЭКГ).

ВСР изучали с помощью компьютерного комплекса «Astrocard» (Astrocard, Россия) в соответствии с требованиями рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [14] на 5-ти минутных интервалах ЭКГ, которые регистрировали после введения препарата и развития антиаритмического эф-

фекта. Оценивали статистические, геометрические и спектральные показатели ВСР [1]:

- NN – средняя продолжительность сердечного цикла, мс (NN означает ряд нормальных интервалов «normal to normal» с исключением экстрасистол);
- SDNN – стандартное отклонение сердечного цикла, мс. При коротких записях ЭКГ данный показатель оценивает короткие сердечные циклы;
- HRV – триангулярный индекс (величина, представляющая собой интеграл плотности распределения, т.е. отношение общего числа RR интервалов к их максимуму), характеризует общую вариабельность сердечных циклов;
- T – общая мощность спектра колебаний интервалов RR, мс²;
- VLF – мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот 0,04-0,003 Гц (25-333сек), мс²;
- LF – мощность спектра интервалов RR в области низких частот 0,15-0,04 Гц (6,5-25сек), мс²;
- HF – мощность спектра интервалов RR в области высоких частот 0,4-0,15 Гц (2,5-6,5сек), мс²;
- %VLF – процент колебаний очень низких частот в общей мощности спектра;
- %LF – процент колебаний низких частот в общей мощности спектра;
- %HF – процент колебаний высоких частот в общей мощности спектра;
- LF/HF – симпато-вагальный индекс, отражающий баланс симпатических и парасимпатических регуляторных влияний на сердце.

В качестве антиаритмической терапии применяли амиодарон (600 мг, внутривенно капельно), соталол (40-80 мг 2 р/сут, внутрь) и бисопролол (2,5-5 мг 1 р/сут, внутрь).

У всех пациентов имелись сопутствующие заболевания: артериальная гипертония (АГ; 3 стадия, 3 сте-

пень, риск 4), ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушения проводимости (сведения о наличии нарушений проводимости были получены из карты пациента, решение о назначении препарата принимал врач с учетом противопоказаний), ИМ в анамнезе, сахарный диабет (СД) 2 типа. Проводимая терапия этих состояний не менялась за время исследования. Распределение пациентов по наличию сопутствующих заболеваний представлено в табл. 1.

Сравнение количественных данных в группах проводили при помощи однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В спектре здорового человека, как свидетельствуют данные многочисленных исследований, преобладает мощность VLF, их доля составляет 60-70% и превышает доли всех остальных составляющих спектра. Мощность HF (30-35%) преобладает над LF (5-15%), коэффициент LF/HF равен 0,3-0,4 [1].

У пациентов, получавших в качестве антиаритмической терапии амиодарон (600 мг, внутривенно капельно; $n=137$), в 34,3% случаев из сопутствующих заболеваний регистрировал только АГ (табл. 1). У пациентов с впервые выявленной ФП и только АГ после введения амиодарона в структуре спектра преобладает VLF. Их доля занимает более половины общей мощности, что свидетельствует о значительной роли гуморальных факторов в регуляции частоты сердечных сокращений (ЧСС). Мощность LF, отражающая активность симпатической нервной системы (СНС), преобладает над мощностью HF в 2,7 раза. Таким образом, СНС оказывает преобладающее влияние на хронотропную функцию сердца на фоне терапии амиодароном у пациентов с впервые развившейся ФП (табл. 2).

Table 1. Distribution of patients in the study groups by the presence of concomitant diseases

Таблица 1. Распределение пациентов изучаемых групп по наличию сопутствующих заболеваний

Заболевания	Амиодарон (n=137)		Соталол (n=80)		Бисопролол (n=87)	
	ВВФП (n=69)	ДПФП (n=68)	ВВФП (n=40)	ДПФП (n=40)	ВВФП (n=41)	ДПФП (n=46)
АГ без сопутствующих заболеваний, n (%)	22 (31,9)	25 (36,8)	21 (52,5)	24 (60)	21 (51,2)	24 (52,2)
Нарушения проводимости, n (%)	10 (14,7)	10 (14,7)				
ИБС+ИМ+ Нарушения проводимости+СД, n (%)	11 (15,9)					
ИБС+ИМ+СД, n (%)	12 (17,4)			16 (40)	20 (48,8)	
ИБС+СД, n (%)	14 (20,3)					
ИБС+ИМ, n (%)		10 (14,7)	19 (47,5)			22 (47,8)
ИБС+ИМ+ нарушения проводимости, n (%)		12 (17,6)				
СД, n (%)		11 (16,2)				
ВВФП – впервые выявленная фибрилляция предсердий, ДПФП – длительно протекающая фибрилляция предсердий, АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия), ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет						

Table 2. Spectral parameters of heart rate variability in patients with newly diagnosed atrial fibrillation treated with amiodarone (600 mg, intravenous; n=69)

Таблица 2. Спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий на фоне амиодарона (600 мг, внутривенно капельно; n=69)

Параметр	ФП+АГ (n=22)	ФП+АГ+ИБС+ИМ+ нарушение проведения +СД (n=11)	ФП+АГ+ИБС+ИМ+СД (n=12)	ФП+АГ+ИБС+СД (n=14)	ФП+АГ+ нарушение проведения (n=10)
VLF, %	77,4±7,8	69,3±11,9*	8,7±1,6*	70,2±8,6*	27,4±5,6*
LF, %	15,6±4,8	23,7±9,1*	56,6±3,3*	12,1±3,5	59,3±5*
HF, %	6,9±3,9	7,1±3,2	34,6±3,2*	17,7±6,3*	13,2±2,8*
LF/HF	2,7±0,9	3,6±0,9*	1,7±0,2*	0,7±0,2*	4,6±0,8*
NN	1016,6±139,6	854,2±27,5*	1333,2±8,7*	710,7±18,9*	925,8±3,9
SDNN	53,3±14,4	36,3±11,5*	120,2±7*	16,3±2,7*	47,1±7,4
HVR	0,106±0,041	0,133±0,008	0,051±0,003*	0,166±0,008	0,205±0,002*

*p<0,05 по сравнению с группой ФП+АГ
 АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия), ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, VLF – мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот 0,04-0,003 Гц, LF – мощность спектра интервалов RR в области низких частот 0,15-0,04 Гц, HF – мощность спектра интервалов RR в области высоких частот 0,4-0,15 Гц, LF/HF – симпат-вагальный индекс, NN – средняя продолжительность сердечного цикла, SDNN – стандартное отклонение сердечного цикла, HRV – триангулярный индекс

У пациентов с впервые развившейся ФП на фоне ИБС и СД 2 типа, перенесших ИМ, и одновременно имеющих нарушения проведения, симпатические влияния преобладают над парасимпатическими в 3,6 раза. Доля VLF значительно превышает доли остальных компонентов, и составляет 69%, что свидетельствует о важной роли гуморальных факторов в регуляции сердечного ритма у пациентов с СД 2 типа. В группе пациентов, у которых снижается количество сопутствующих заболеваний, а именно – отсутствуют нарушения проведения, доли LF и HF значительно возрастают с одновременным снижением доли VLF. Преобладание симпатических влияний сохраняется, но становится невыраженным. Коэффициент LF/HF снижается, и составляет всего 1,66. Тенденция к снижению активности СНС сохраняется в группе пациентов, имеющих в качестве сопутствующих заболеваний ИБС и СД 2 типа. В этой группе пациентов наблюдается преобладание влияния блуждающего нерва на сердце в 1,5 раза. Мощность VLF значительно выше всех остальных составляющих спектра, доля VLF – 70%. Таким образом, в указанной группе пациентов значительную роль в регуляции хронотропной функции сердца играют гуморальные факторы. Снижение количества негативных факторов также сопровождается увеличением влияния блуждающего нерва на деятельность сердца.

Таким образом, была установлена следующая зависимость: при увеличении количества сопутствующих заболеваний (неблагоприятных факторов), роль СНС в регуляции деятельности сердца возрастает. Значение коэффициента LF/HF при коморбидных состояниях у пациентов, получавших терапию амиодароном, представлено на рис. 1.

В группе пациентов с длительно персистирующей ФП и без сопутствующих заболеваний на фоне амиодарона доля VLF ниже аналогичного показателя в группе сравнения, и не превышает половины от общей мощности спектра (табл. 3). При этом мощность HF значительно возрастает, и превышает мощность LF в 1,5 раза. Следовательно, в этой группе пациентов преобладающая роль в регуляции деятельности сердца принадлежит блуждающему нерву.

При анализе геометрических показателей наблюдали подтверждение данных, полученных при спектральном анализе. Триангулярный индекс в группе пациентов с длительно протекающей ФП статистически значимо превышал аналогичный показатель для группы пациентов с впервые выявленной ФП (табл. 3).

У пациентов с длительно персистирующей ФП, страдающих ИБС и перенесших ИМ с нарушением проведения, на фоне терапии амиодароном наблюдали превышение мощности LF над HF в 5 раз, что свидетельствует о значительном возрастании роли симпатических влияний на деятельность сердца (рис. 1).

У пациентов с ИБС с анамнезом ИМ без нарушения проведения доля LF немного снижалась, что сопровождалось одновременным увеличением доли VLF, доля HF не изменялась, коэффициент LF/HF уменьшался до 4,5. В группе пациентов, имеющих только нарушения проведения (без ИБС и ИМ), тенденция снижения активности симпатических влияний на сердце сохранялась. В этой группе мощность HF возрастала с одновременным уменьшением мощности VLF, доля LF также несколько увеличивалась. Коэффициент

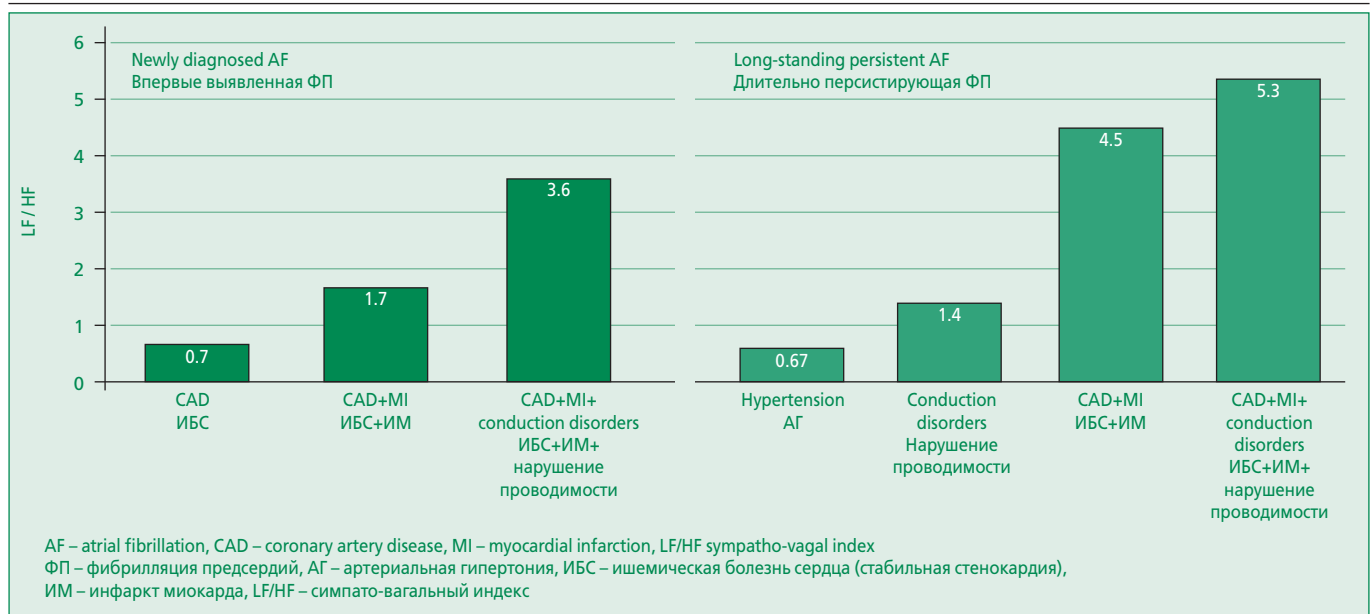


Figure 1. LF/HF ratio in groups of patients treated with amiodarone (600 mg, intravenous)

Рисунок 1. Значение коэффициента LF/HF в группах пациентов, получавших терапию амиодароном (600 мг, внутривенно капельно)

коэффициент LF/HF составлял всего 1,4, что свидетельствует о небольшом преобладании симпатической активности в спектре ВСП пациентов данной группы. Таким образом, уменьшение количества неблагоприятных факторов (ИМ, ИБС и нарушения проведения) у пациентов с длительно протекающей ФП сопровождалось снижением симпатических влияний на деятельность сердца. При сравнении двух групп пациентов с длительно персистирующей ФП без сопутствующих заболеваний и с СД 2 типа установлено, что статистически значимых различий в спек-

тральных показателях нет. Таким образом, наличие СД у пациентов с длительно протекающей ФП значительно не влияет на ВСП.

У 56,3% пациентов, получавших в качестве антиаритмической терапии соталол (40-80мг 2 р/сут, внутрь; n=80), была диагностирована только АГ 3 стадии, 3 степени, риск 4. При сравнении спектров вариабельности сердечного ритма пациентов с впервые выявленной и длительно персистирующей ФП было показано, что доля VLF в группе с впервые выявленной ФП составляет более половины спектра, тогда как в

Table 3. Spectral parameters of heart rate variability in patients with long-standing persistent atrial fibrillation treated with amiodarone (600 mg, intravenous; n=68)

Таблица 3. Спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий на фоне амиодарона (600 мг, внутривенно капельно; n=68)

Параметр	ФП+АГ (n=25)	ФП+АГ+ИБС+ ИМ+ нарушение проведения (n=12)	ФП+АГ+ИБС+ ИМ (n=10)	ФП+АГ+ нарушение проведения (n=10)	ФП+АГ+СД (n=11)
VLF, %	49,2±10,4*	60,5±8,6*	69,9±10,8*	30,2±7,2*	45,4±7,1
LF, %	19,1±5,6*	32,6±7,7*	24,1±9,1*	42,9±10,1*	22,1±3,3
HF, %	30,9±7,5*	6,8±2,5*	5,9±3,1*	26,9±8,1	32,5±6,1
LF/HF	0,7±0,2*	5,3±1,8*	4,5±2,3*	1,4±0,4*	0,7±0,2
NN	1123,9±137,6*	908,5±173,7*	941,6±106,8*	967±30,7*	1121,9±8,7
SDNN	28,9±10,8*	43,4±24,6*	29,4±11,6	24,2±3,9	26,3±2,4
HVR	0,141±0,02*	0,132±0,037	0,182±0,066*	0,177±0,005*	0,129±0,017

*p<0,05 по сравнению с группой ФП+СД

АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия), ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, VLF – мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот 0,04-0,003 Гц, LF – мощность спектра интервалов RR в области низких частот 0,15-0,04 Гц, HF – мощность спектра интервалов RR в области высоких частот 0,4-0,15 Гц, LF/HF – симпато-вагальный индекс, NN – средняя продолжительность сердечного цикла, SDNN – стандартное отклонение сердечного цикла, HRV – триангулярный индекс

Table 4. Spectral parameters of heart rate variability in patients with atrial fibrillation treated with sotalol (40-80 mg twice a day; n=80)

Таблица 4. Спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне лечения соталолом (40-80 мг 2 р/сут, внутрь; n=80)

Параметры	Пациенты с впервые выявленной ФП		Пациенты с длительно персистирующей ФП	
	ФП+АГ (n=21)	ФП+АГ+ИБС+ИМ (n=19)	ФП+АГ (n=24)	ФП+АГ+ИБС+ИМ+СД (n=20)
VLF, %	59,5±12,5	60,3±12,9	18±5,2*†	45,3±12
LF, %	30,3±10,7	32,6±12,3	49,3±12,3*†	21,4±6,1
HF, %	9,5±4,2	4,3±1,8*	34,9±8,1*	30,1±11,3
LF/HF	3,4±0,9	7,7±2,9*	1,5±0,5*†	0,7±0,3
NN	1049,2±71,3	927,7±97,3*	1025,9±61,1†	938,4±51
SDNN	28±11	52,2±13,3*	49,1±6,9*†	22,3±6,1
HVR	0,13±0,03	0,087±0,028*	0,099±0,014*†	0,187±0,045

*p<0,05 по сравнению с группой ФП+АГ (впервые выявленная ФП)
†p<0,05 по сравнению с группой ФП+ИБС+ИМ+СД (длительно персистирующая ФП)

АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия), ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, VLF – мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот 0,04-0,003 Гц, LF – мощность спектра интервалов RR в области низких частот 0,15-0,04 Гц, HF – мощность спектра интервалов RR в области высоких частот 0,4-0,15 Гц, LF/HF – симпато-вагальный индекс, NN – средняя продолжительность сердечного цикла, SDNN – стандартное отклонение сердечного цикла, HRV – триангулярный индекс

группе с длительно персистирующей ФП этот показатель был равен 18%, доля LF была выше в группе с длительно персистирующей ФП, однако коэффициент LF/HF в этой группе был в два раза ниже, чем в группе с впервые выявленной ФП из-за того, что доля HF в последней группе составляла всего 9,5%, тогда как в группе сравнения этот показатель равнялся 35% (табл. 4).

Таким образом, в обеих группах преобладают симпатические влияния на сердце, однако в группе с впервые выявленной ФП значительную роль сохраняют гуморальные факторы. Кроме того, в указанной группе роль блуждающего нерва минимальна.

При спектральном анализе пациентов с впервые выявленной ФП и ИБС с ИМ в анамнезе показано, что статистически значимых отличий с группой сравнения по интенсивности VLF и LF не наблюдается, доля HF снижена в два раза, в результате коэффициент LF/HF превышает аналогичный показатель в группе сравнения в 2,5 раза (табл. 4). Таким образом, у пациентов с впервые выявленной ФП и ИБС с ИМ в анамнезе возрастают симпатические влияния на миокард.

В исследовании проведен спектральный анализ ВСР в группе пациентов с длительно персистирующей ФП, ИБС и ИМ в анамнезе и СД 2 типа. Доля VLF в группе пациентов с ИБС+ИМ+СД 2 типа превышает аналогичный показатель в группе сравнения в 2,5 раза, доля LF ниже в 2,3 раза, а доля HF не отличается (табл. 4). Коэффициент LF/HF в группе пациентов с длительно персистирующей ФП+ИБС+ИМ+СД 2 типа равен 0,7, что свидетельствует о преобладающем влиянии на хронотропную функцию сердца блуждающего

нерва, кроме того, значительную роль играют гуморальные факторы. В группе пациентов с длительно персистирующей ФП без сопутствующих заболеваний на фоне соталола преобладающее влияние на деятельность сердца сохраняет СНС.

У 51,2% пациентов, получавших в качестве антиаритмической терапии бисопролол (2,5-5 мг 1 р/сут, внутрь; n=87), была диагностирована только АГ 3 стадии, 3 степени, риск 4. При сравнении спектров ВСР пациентов с ФП на фоне бисопролола показано, что доля LF в группе пациентов с впервые выявленной ФП в 2 раза ниже, а доля HF в два раза выше, чем в группе пациентов с длительно протекающей ФП, доли VLF в обеих группах статистически значимо не отличаются (табл. 5). Коэффициент LF/HF в группе пациентов с впервые выявленной ФП равен 0,8, что свидетельствует о преобладающем влиянии блуждающего нерва на деятельность сердца на фоне бисопролола, тогда как в группе пациентов с длительно протекающей ФП преобладающая роль принадлежит СНС.

В исследовании был проведен сравнительный анализ спектральных показателей ВСР в исследуемых группах пациентов с впервые выявленной ФП без сопутствующих заболеваний и с сопутствующими заболеваниями – ИБС с ИМ в анамнезе, а также с СД 2 типа. Было показано, что доли VLF и LF в группе пациентов с сопутствующими заболеваниями была выше аналогичного показателя в группе сравнения, доля HF в 2,7 раз ниже (табл. 5). Коэффициент LF/HF превышал группу сравнения в 3,6, что свидетельствует о преобладающей роли СНС в хронотропной функции сердца. Значение гуморальных факторов на фоне би-

Table 5. Spectral indicators of heart rate variability in patients with atrial fibrillation treated with bisoprolol (2.5-5 mg once a day; n=87)

Таблица 5. Спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне бисопролола (2,5-5 мг 1 р/сут внутрь; n=87)

Параметры	Пациенты с впервые выявленной фибрилляцией предсердий		Пациенты с длительно протекающей фибрилляцией предсердий	
	ФП+АГ (n=21)	ФП+АГ+ИБС+ИМ+СД (n=20)	ФП+АГ (n=24)	ФП+АГ+ИБС+ИМ (n=22)
VLF, %	32,6±7,5	47±8,5*	35,8±8,2 [†]	74,1±8,2
LF, %	29,1±8,1	37,5±10,2*	47,7±4,7* [†]	20,6±4,8
HF, %	39,6±8,2	14,9±4,4*	18±4,3* [†]	7,2±2,9
LF/HF	0,8±0,3	2,9±0,9*	2,8±0,6* [†]	2,2±0,9
NN	1006,4±65,6	1131,9±129,8*	953,4±146,8	980,6±133,6
SDNN	43,3±5,8	77,6±31,9*	81,1±45* [†]	33,8±10,8
HVR	0,094±0,01	0,084±0,024	0,108±0,06	0,132±0,033

*p<0,05 по сравнению с группой ФП+АГ
[†]p<0,05 по сравнению с группой ФП+АГ+ИБС+ИМ
 АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия), ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, VLF – мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот 0,04-0,003 Гц, LF – мощность спектра интервалов RR в области низких частот 0,15-0,04 Гц, HF – мощность спектра интервалов RR в области высоких частот 0,4-0,15 Гц, LF/HF – симпатико-вагальный индекс, NN – средняя продолжительность сердечного цикла, SDNN – стандартное отклонение сердечного цикла, HRV – триангулярный индекс

сопролола в регуляции сердечной деятельности значительно не изменяется, хотя в одной группе, несомненно, наблюдались гормональные нарушения в связи с развитием СД 2 типа.

Сравнительный анализ групп пациентов с длительно протекающей ФП без сопутствующих заболеваний и имеющих в качестве сопутствующих заболеваний ИБС и ИМ в анамнезе показал, что доля VLF возрастает, а доли LF и HF снижаются в группе пациентов с ИБС+ИМ. Однако коэффициент LF/HF статистически значимо не изменяется. Таким образом, на фоне бисопролола в обеих исследуемых группах наблюдаем преобладающее влияние СНС на хронотропную функцию сердца. Роль гуморальных факторов значительно выражена в группе пациентов с сопутствующими заболеваниями.

У пациентов с впервые развившейся ФП на фоне амиодарона СНС оказывает преобладающее влияние на хронотропную функцию сердца, тогда как в группе пациентов с длительно протекающей ФП преобладающая роль в регуляции деятельности сердца принадлежит блуждающему нерву. В группе пациентов с сопутствующими заболеваниями (ИБС, ИМ в анамнезе, нарушения проведения и СД 2 типа) повышаются симпатические влияния в регуляции хронотропной функции сердца. Снижение количества негативных факторов сопровождается возрастанием влияния блуждающего нерва на деятельность сердца. Таким образом, была установлена следующая зависимость: при увеличении количества сопутствующих заболеваний (неблагоприятных факторов) роль СНС в регуляции деятельности сердца возрастала независимо от длительности заболевания.

На фоне соталола в обеих группах пациентов независимо от длительности заболевания преобладают симпатические влияния на сердце, в группе с впервые выявленной ФП значительное влияние сохраняют гуморальные факторы. Кроме того, в указанной группе роль блуждающего нерва минимальна. У пациентов с впервые выявленной ФП и с сопутствующими заболеваниями возрастают симпатические влияния на миокард, тогда как в группе с длительно протекающей ФП, ИБС и ИМ в анамнезе и СД 2 типа преобладающее влияние на сердце оказывает блуждающий нерв, кроме того, значительную роль играют гуморальные факторы.

Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей. При изучении влияния соталола и верапамила на ВСР у пациентов с ФП было показано [1], что гипертрофия левого желудочка, сопровождающаяся нарушением его диастолической функции, ассоциируется с уменьшением ВСР и учащением пароксизмов ФП. У пациентов с АГ, осложненной пароксизмальной формой ФП, наблюдается статистически значимое снижение показателей, отражающих высокочастотные колебания, что также, как и в наших исследованиях, свидетельствует о преобладающей роли СНС в регуляции деятельности сердца.

У пациентов, получавших в качестве антиаритмической терапии бисопролол, анализ спектральных показателей ВСР показал, что в группе с впервые выявленной ФП определяющую роль в регуляции деятельности сердца имеет блуждающий нерв, тогда как в группе пациентов с длительно персистирующей ФП преобладают симпатические влияния. У пациентов с сопутствующими заболеваниями на фоне бисопро-

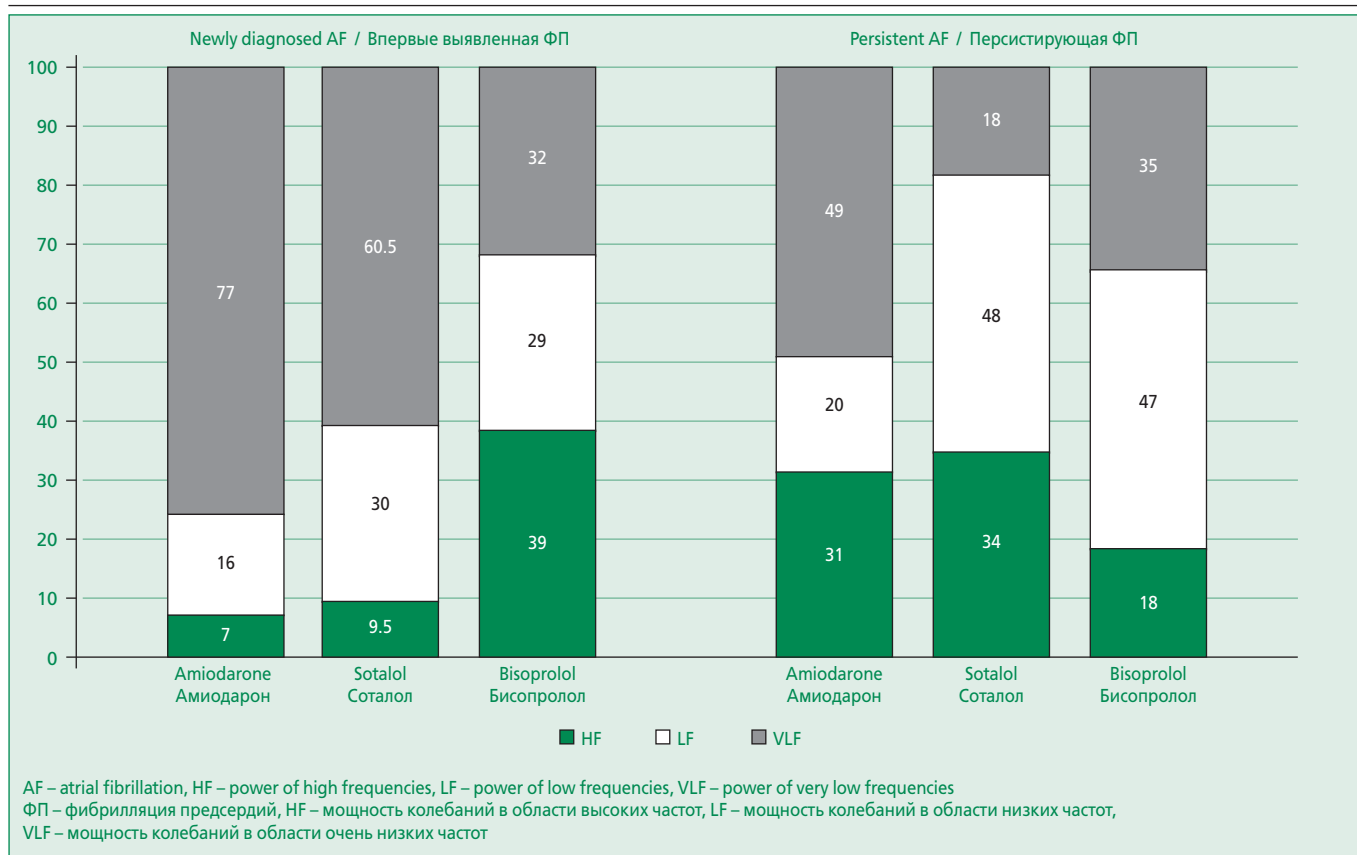


Figure 2. Effect of amiodarone (600 mg, intravenous), bisoprolol (2.5-5 mg, orally) and sotalol (80 mg, orally) on the spectral parameters of heart rate variability in patients with atrial fibrillation.

Рисунок 2. Влияние амиодарона (600 мг, внутривенно), бисопролола (2,5-5 мг, внутрь) и соталола (80 мг, внутрь) на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий.

лола преобладает СНС, независимо от длительности заболевания. Таким образом, у пациентов с впервые выявленной ФП амиодарон и соталол вызывают сходное действие: на их фоне преобладают симпатические влияния; на фоне бисопролола преимущественное влияние принадлежит блуждающему нерву (рис. 2). У пациентов с длительно персистирующей ФП наоборот: на фоне амиодарона и соталола более выражено влияние блуждающего нерва, а на фоне бисопролола преобладают симпатические влияния.

Результаты исследований А.Н. Флейшмана и соавт. [1] показали, что у пациентов с низкой колебательной активностью назначение бета-адреноблокаторов приводит к развитию выраженного антигипертензивного эффекта и улучшению состояния, что согласуется с данными нашего исследования, которые свидетельствуют, что у пациентов с впервые развившейся ФП на фоне бисопролола преобладающее влияние на сердце оказывает блуждающий нерв, при этом доля VLF составляет 32-35%. У пациентов с высоким и средним уровнем колебательной активности на фоне приема бета-адреноблокаторов наблюдается снижение их антигипертензивного эффекта и ухудшение состояния. По нашим данным у пациентов с вы-

сокой колебательной активностью наблюдается повышение симпатической активности.

Результаты исследования проф. С.П. Голицына с соавт. [14] показали, что у пациентов с вазовагальными обмороками наблюдается повышение тонуса блуждающего нерва в положении лежа и неадекватно сниженная реакция СНС при положении стоя. Бета-адреноблокаторы оказались эффективными в данной группе пациентов. В нашем исследовании у пациентов с впервые выявленной ФП на фоне бисопролола влияние блуждающего нерва также становится определяющим в регуляции хронотропной функции сердца.

Закключение

Таким образом, влияние антиаритмических препаратов на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма зависит от длительности заболевания фибрилляцией предсердий. Наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (ИБС, ИМ, нарушение проведения) может значительно изменять влияние антиаритмических препаратов на спектральные параметры вариабельности сердечного ритма и сопровождается повышением симпатической активности. У пациентов с впервые выявленной ФП

амиодарон и соталол вызывают сходное действие: на их фоне преобладают симпатические влияния; на фоне бисопролола преимущественное влияние принадлежит блуждающему нерву. У пациентов с длительно протекающей ФП наблюдается противоположное действие препаратов: на фоне амиодарона более выражено влияние блуждающего нерва, а на фоне бисопролола преобладают симпатические влияния. На фоне соталола преобладают симпатические влияния у всех пациентов, независимо от длительности заболевания, но более выраженные – у пациентов с впервые выявленной ФП. Можно полагать, что амиодарон у пациентов с персистирующей ФП вызывает измене-

ния спектра вариабельности сердечного ритма, который больше приближается к спектру здорового человека, что можно рассматривать как положительное влияние амиодарона на регуляцию деятельности сердца. Бисопролол оказывает аналогичное действие у пациентов с впервые выявленной ФП.

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. Fleishman A.N., Filimonov S.N., Klimina N.V. A New method of selection of drugs for the treatment of arterial hypertension based on spectral analysis of heart rate variability. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2001;12:33-9 (In Russ). [Флейшман А.Н., Филимонов С.Н., Климина Н.В. Новый способ подбора препаратов для лечения артериальной гипертензии на основе спектрального анализа вариабельности ритма сердца. *Терапевтический Архив*. 2001;12:33-9].
2. Bayevsky R.M., Ivanov I.I., Chereikin L.V. et al. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems (guidelines)]. *Journal of Arrhythmology*. 2001;24:65-87 (In Russ). [Баяевский Р.М., Иванов И.И., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник Аритмологии*. 2001;24:65-87].
3. Akselrod S. Components of heart rate variability. Basis studies. In: Malik M., Camm A.J., eds. *Heart Rate Variability*. Armonk. New York: Wiley-Blackwell; 1995. P. 147-163.
4. Stavakis S., Humphrey M.B., Scherlag B.J., et al. Low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:867-75. DOI:10.1016/j.jacc.2014.12.026.
5. Iskenderov B.G., Rakhmatullov F.K. Structural and electrophysiological parameters of heart function in paroxysmal atrial fibrillation. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2001;12:52-6 (In Russ) [Искендеров Б.Г., Ракматуллово Ф.К. Структурные и электрофизиологические показатели функции сердца при пароксизмальной мерцательной аритмии. *Терапевтический Архив*. 2001;12:52-6].
6. Kirchhof P., Breithardt G., Bax J., et al. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network. *European Heart Rhythm Association consensus conference*. *Europace*. 2016;18(1):37-50. DOI:10.1093/europace/euv304.
7. Hanley C.M., Robinson V.M., Peter R. Kowey P.R. Status of Antiarrhythmic Drug Development for Atrial Fibrillation. *New Drugs and New Molecular Mechanisms. Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(3):1-9. DOI:10.1161/CIRCEP.115.002479.
8. Hohendanner F., Heinzel F.R., Blaschke F., et al. Pathophysiological and therapeutic implications in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2018;23(1):27-36. DOI:10.1007/s10741-017-9657-9.
9. Wang Z., Page P., Nattel S. Mechanism of flecainide's antiarrhythmic action in experimental atrial fibrillation. *Circ Res*. 1992;71(2):271-87. DOI:10.1161/01.res.71.2.271.
10. Gal P., Elvan A., Rossi P., et al. Effect of parasympathetic nerve stimulation on atrial and atrioventricular nodal electrophysiological characteristics. *Int J Cardiol*. 2016;205:83-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.12.027.
11. Lok N.S., Lau C.P. Abnormal vasovagal reaction, autonomic function, and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21(2):386-95.
12. Patel P.A., Ali N., Hogarth A., Tayebjee M.H. Management strategies for atrial fibrillation. *J R Soc Med*. 2017;110(1):13-22. DOI:10.1177/0141076816677857.
13. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93:1043-65.
14. Versuta E.V., Pevzner A.V., Golitsyn S.P., et al. Spectral parameters of heart rate variability in patients with vasovagal fainting according to 5-minute ECG recordings. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2009;81:17-21 (In Russ). [Вершута Е.В., Певзнер А.В., Голицын С.П. и др. Спектральные показатели вариабельности ритма сердца у больных с вазовагальными обмороками по данным 5-минутных записей ЭКГ. *Терапевтический Архив*. 2009;81:17-21].

About the Authors:

Ekaterina P. Popova – PhD (Biology), Associate Professor, Chair of Pharmacology, Sechenov University

Sergey S. Puzin – Student, Sechenov University

Olga T. Bogova – MD, PhD, Professor, Chair of Geriatrics and Medical-Social Expertise, Russian Medical Academy Continuous Professional Education

Sergey N. Puzin – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Geriatrics and Medical-Social Expertise, Russian Medical Academy Continuous Professional Education; Professor, Chair of Physical Therapy and Sports Medicine, Sechenov University; Deputy Director for Science, Federal Research Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation

Dmitry A. Sychev – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy Continuous Professional Education

Vladimir P. Fisenko – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Pharmacology, Sechenov University

Сведения об авторах:

Екатерина Петровна Попова – к.б.н., доцент, кафедра фармакологии, Сеченовский Университет

Сергей Сергеевич Пузин – студент, Сеченовский Университет

Ольга Таймуразовна Богова – д.м.н., профессор, кафедра гериатрии и медико-социальной экспертизы, РМАНПО

Сергей Никифорович Пузин – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой гериатрии и медико-социальной экспертизы, РМАНПО; профессор, кафедра лечебной физкультуры и спортивной медицины, Сеченовский Университет; зам. директора по науке, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии

Дмитрий Алексеевич Сычев – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, РМАНПО

Владимир Петрович Фисенко – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой фармакологии, Сеченовский Университет