

Функция левого предсердия при различных по интенсивности режимах пульсурежающей терапии бета-адреноблокаторами у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии

Кохан Е.В.*, Киякбаев Г.К., Озова Е.М., Романова В.А., Кобалава Ж.Д.

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Цель. Изучить влияние снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) бета-адреноблокаторами (ББ) на функцию левого предсердия (ЛП) у пациентов с рецидивирующей малосимптомной фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. В открытом проспективном исследовании пациенты с рецидивирующей ФП (EHRA 2a и ниже), АГ, синусовым ритмом и ЧСС ≥ 70 уд/мин рандомизировались к различным по интенсивности снижения ЧСС пульсурежающим режимам терапии ББ (целевая ЧСС ≤ 70 уд/мин против целевая ЧСС > 70 уд/мин). В начале и конце исследования всем пациентам выполняли эхокардиографию с оценкой функции ЛП (фракция опорожнения, ФО), а также аппланационную тонометрию с целью измерения параметров центрального артериального давления. Первичной конечной точкой в исследовании была медиана значений ФО ЛП при различных режимах терапии через 16 нед лечения.

Результаты. 47 пациентов были рандомизированы в группу целевой ЧСС ≤ 70 уд/мин и 44 – в группу целевой ЧСС > 70 уд/мин. Среди них 44 и 41 завершили исследования. В конце исследования (медиана наблюдения 4,5 месяца) медиана ЧСС была 62 [60; 67] уд/мин в группе ЧСС ≤ 70 уд/мин и 73 [72; 76] уд/мин в группе ЧСС > 70 уд/мин. Пациенты принимали сопоставимую антигипертензивную терапию, а межгрупповые различия по уровню систолического и диастолического артериального давления отсутствовали. В конце исследования медиана ФО ЛП в группе ЧСС ≤ 70 уд/мин оказывалась меньше, чем в группе сравнения (37 против 42%; $p=0,01$). Пациенты из группы ЧСС ≤ 70 уд/мин также имели меньшие значения E'_{cp} и большие значения индекса аугментации. В регрессионном анализе после включения в модель E'_{cp} и индекса аугментации связь между группой рандомизации и ФО ЛП теряла свою значимость.

Заключение. Терапия ББ с достижением межприступной ЧСС ≤ 70 уд/мин сопровождается худшей сохранностью функции ЛП после 16-ти недельной терапии, чем при менее интенсивном режиме (целевая ЧСС > 70 уд/мин).

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, функция левого предсердия, артериальная гипертензия, частота сердечных сокращений.

Для цитирования: Кохан Е.В., Киякбаев Г.К., Озова Е.М., Романова В.А., Кобалава Ж.Д. Функция левого предсердия при различных по интенсивности режимах пульсурежающей терапии бета-адреноблокаторами у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):429-437. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-08.

Left Atrial Function in Different Modes of Heart-Rate Lowering Therapy with Beta-Blockers in Patients with Recurrent Atrial Fibrillation and Hypertension

Kokhan E.V.*, Kiyakbaev G.K., Ozova E.M., Romanova V.A., Kobalava Zh.D.
Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Aim. To study the impact of heart rate (HR) reduction with beta-blockers (BB) on left atrial (LA) function in hypertensive patients with paroxysmal or persistent mild symptomatic atrial fibrillation.

Material and methods. In this open prospective trial we randomly assigned patients with hypertension, sinus rhythm, elevated heart rate (≥ 70 bpm), and recurrent atrial fibrillation (EHRA 2A or less) to receive BB with a target HR of less or greater than 70 bpm for at least 4 months. All the patients underwent an echocardiogram [left atrial (LA) function was assessed as emptying fraction] and applanation tonometry at baseline and after 4 months. Primary endpoint was median LA emptying fraction (LAEF) measurement at the end of the study.

Results. 47 patients were randomized to group with a target HR of ≤ 70 bpm and 44 patients to > 70 bpm. Among them 44 and 41 patients completed the study. Median follow up was 4.4 months. At the end of the study (4.5 months) median HR was 62 [60; 67] bpm in ≤ 70 group and 73 [72; 76] bpm in > 70 group. Both groups received similar antihypertensive therapy and there were no intergroup differences in systolic and diastolic blood pressure. At the end of the study, patients in ≤ 70 group had significantly lower LAEF compared with > 70 group (37% vs 42%; $p=0.01$). E'_{avg} was lower and augmentation index was higher in ≤ 70 group as compared to > 70 . In regression analysis, after E'_{avg} and augmentation index were included in the model, the association between LAEF and randomization group lost its significance.

Conclusion. Beta blockers treatment with strict HR reduction (≤ 70 bpm) significantly reduced LA function as compared to lenient target HR (> 70 bpm).

Keywords: atrial fibrillation, left atrial function, heart rate, hypertension.

For citation: Kokhan E.V., Kiyakbaev G.K., Ozova E.M., Romanova V.A., Kobalava Zh.D. Left Atrial Function in Different Modes of Heart-Rate Lowering Therapy with Beta-Blockers in Patients with Recurrent Atrial Fibrillation and Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3): 429-437. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-08.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kokhhan@gmail.com

Received/Поступила: 28.01.2021

Accepted/Принята в печать: 24.02.2021

Введение

Известно, что повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) является независимым фактором риска неблагоприятных исходов как в общей популяции [1, 2], так и в отдельных подгруппах пациентов, в том числе, имеющих артериальную гипертонию (АГ) [3].

Если среди больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) снижение избыточной ЧСС сопряжено с улучшением прогноза [4, 5], то при сохраненной ФВ, в том числе, среди пациентов, имеющих ХСН, стабильную ишемическую болезнь сердца (ИБС) и АГ, все не так очевидно [6].

В последней редакции европейских рекомендаций по АГ значение ЧСС > 80 уд/мин обозначено как фактор, дополнительно увеличивающий сердечно-сосудистый риск [7], в то же время целесообразность и интенсивность медикаментозного снижения ЧСС при ее высоком уровне остаются неопределенными.

Связано это с тем, что в настоящее время отсутствуют рандомизированные клинические исследования, в которых бы изучались эффекты медикаментозного снижения ЧСС при АГ. Кроме того, имеются данные о меньшей эффективности бета-адреноблокаторов (ББ) по сравнению с другими гипотензивными препаратами в составе комбинированной терапии АГ [8, 9]. И, наконец, обсуждается вероятность увеличения риска смертельных исходов по мере снижения ЧСС на фоне приема ББ [10], связанного, как полагают, с недостаточным снижением центрального артериального давления (цАД) [11, 12].

Поэтому в настоящее время прием ББ при АГ является обоснованным лишь в определенных клинических ситуациях, одной из которых является необходимость контроля частоты сокращений желудочков у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [7]. Вместе с тем оптимальные значения межприступной ЧСС у пациентов с рецидивирующей ФП на фоне АГ также остаются неопределенными. В исследовании М. Sardana и соавт. назначение ББ пациентам с АГ ассоциировалось с худшей функциональной сохранностью левого предсердия (ЛП) по сравнению с антигипертензивными препаратами других классов [13]. Очевидно, что последнее может быть значимым для пациентов с ФП.

В этой связи целью нашего исследования стало изучение влияния различных по интенсивности снижения ЧСС режимов терапии ББ на функцию ЛП у пациентов с рецидивирующей ФП на фоне АГ.

Материал и методы

Критерии включения и исключения

В одноцентровое открытое проспективное рандомизированное исследование включались пациенты

≥ 50 лет с неклапанной рецидивирующей (пароксизмальная или персистирующая) ФП (EHRA 2a), не требующей назначения антиаритмических препаратов, контролируемой АГ (АД < 140/90 мм рт.ст.), гипертрофией ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ > 115 г/м² у мужчин и > 95 г/м² у женщин), ЧСС ≥ 70 уд/мин и синусовым ритмом.

Исключались пациенты с предполагаемой обратимой причиной ФП (заболевания щитовидной железы и др.), имеющие ИБС (типичная стенокардия и/или указание на перенесенные инфаркт миокарда и/или реваскуляризацию, гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий), принимающие антиаритмические препараты на момент включения или в ближайшие 3 мес, перенесшие радиочастотную абляцию/хирургическое лечение ФП/пороков сердца, с несинусовым ритмом на момент выполнения исследований, АД ≥ 140/90 мм рт.ст., атриовентрикулярной блокадой 2-3 степени или 1 степени с интервалом PR > 240 мс, синдромом слабости синусового узла, ФВ ЛЖ на момент обследования < 50% или указанием на такое снижение ФВ в анамнезе, ХСН II-IV функционального класса по NYHA, умеренной/тяжелой митральной регургитацией, тяжелыми соматическими заболеваниями, плохой визуализацией при эхокардиографии (ЭхоКГ), злоупотребляющие алкоголем.

Дизайн и протокол исследования

Изучалось влияние различных по интенсивности режимов пульсурежающей терапии (16 нед) ББ (ЧСС ≥ 70 уд/мин против ЧСС < 70 уд/мин) на функцию ЛП (рис. 1).

Скрининг. Во время скринингового визита осуществлялась проверка соответствия пациента критериям включения/исключения, обсуждалась готовность принять участие в исследовании, уточнялась способность правильного самоконтроля АД и ЧСС. ЧСС, измеренная во время скрининга, считалась исходной ЧСС и учитывалась в последующем анализе.

Рандомизация. Все пациенты последовательно рандомизировались к двум режимам пульсурежающей терапии ББ. Для первой группы целевая ЧСС составила > 70 уд/мин, а для второй – ≤ 70 уд/мин. Рандомизация проводилась отдельно у мужчин и женщин методом блоковой рандомизации (размер блока=4; количество блоков=15) с использованием электронного ресурса (www.randomization.com). Во время этого же визита проводилось измерение АД, выполнение ЭхоКГ и аппланационной тонометрии. Все полученные значения учитывались в последующем анализе.

Вмешательство. Все включенные в исследование пациенты получали ББ и антигипертензивную терапию. Дозировки могли корректироваться во время рандомизации, через 2 и 4 нед на усмотрение исследователя

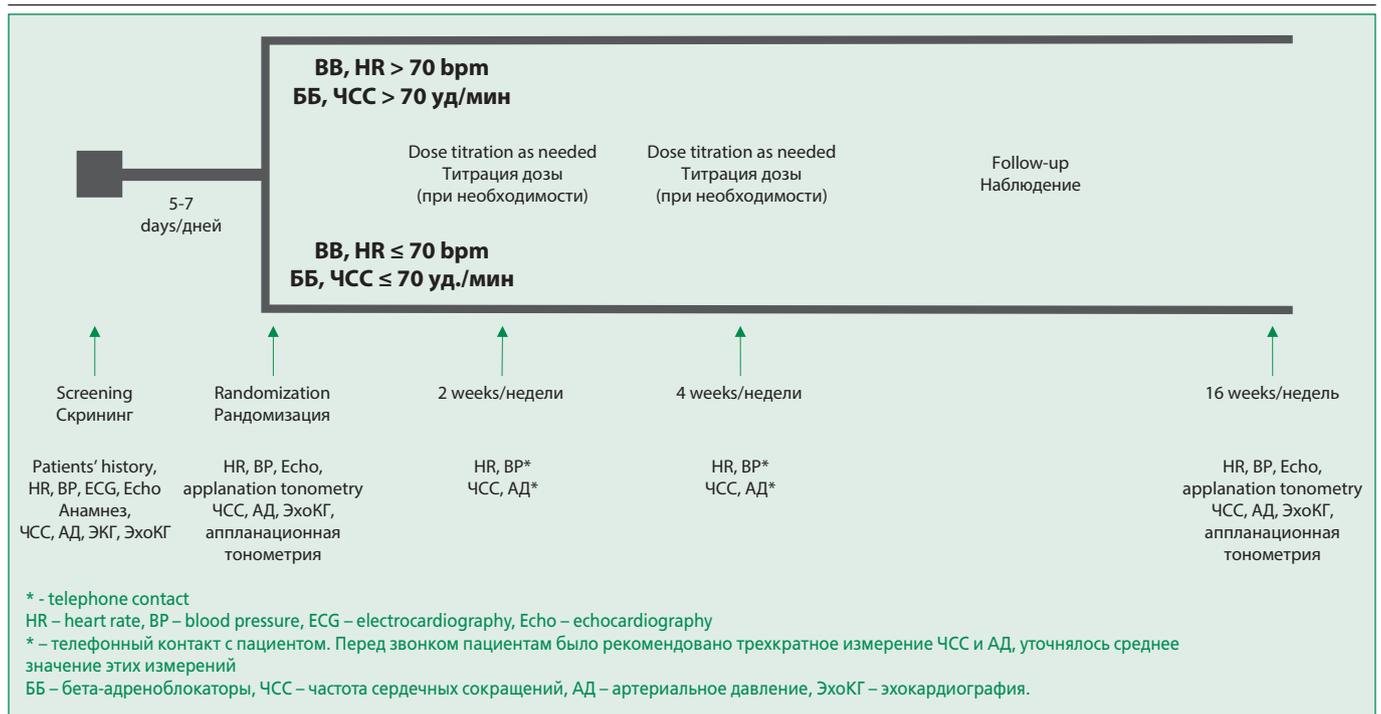


Figure 1. Study design
Рисунок 1. План исследования

в соответствии с самочувствием пациента и целевыми значениями ЧСС. Так, если во время телефонного контакта (через 2 и 4 нед) пациент сообщал о большей, чем целевая, ЧСС в группе ≤70 уд/мин, доза ББ увеличивалась и, напротив, если пациент сообщал о меньшей, чем целевая ЧСС в группе >70 уд/мин, доза ББ уменьшалась. В случае соответствия ЧСС целевой, отсутствия выраженной брадикардии (ЧСС < 50 уд/мин) и тахикардии (ЧСС > 100 уд/мин), а также симптомов, связанных с приемом ББ, доза препарата не менялась. Период наблюдения после последней корректировки дозы составлял как минимум 12 нед (точная продолжительность зависела от возможности пациента и врача провести заключительный визит). На заключительном визите выполнялись измерение АД и ЧСС, ЭхоКГ и аппланационная тонометрия.

Наблюдение. В случае возникновения жалоб, не представляющих угрозу жизни, очередного беспокоящего пациента пароксизма ФП, было рекомендовано связаться с исследователем. При пароксизмах ФП, не сопровождающихся нарушением гемодинамики, угрозой жизни, рекомендовалась выжидательная тактика в сочетании с внеочередной дозой пульсурежающего препарата (при ЧСС > 110 уд/мин).

Конечные точки. Первичной конечной точкой исследования была медиана значения фракции опорожнения (ФО) ЛП на момент окончания исследования при различных по интенсивности режимах пульсурежающей терапии ББ.

Методы обследования пациентов

Всем пациентам, помимо общеклинического обследования, проводили ЭКГ, ЭхоКГ и аппланационную тонометрию.

Двумерная ЭхоКГ проводилась на аппарате Vivid 7 (GE, США). Объем ЛП оценивался в две фазы: перед открытием митрального клапана (в конце зубца Т на ЭКГ) – максимальный объем и после закрытия митрального клапана (в конце комплекса QRS на ЭКГ) – минимальный объем. Объемы индексировались к площади поверхности тела пациента (ИО_{max} ЛП; ИО_{min} ЛП). На основании измерения объема ЛП в разные фазы рассчитывалась фракция опорожнения (ФО) ЛП:

$$\text{ФО ЛП} = \frac{(\text{max объем ЛП} - \text{min объем ЛП})}{(\text{max объем ЛП})} \times 100\%.$$

Определялась ФВ, масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и рассчитывался индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). Из параметров диастолической функции оценивалась E, и E'_{ср}, рассчитывалось их отношение E/ E'_{ср}.

Оценка параметров ЦАД и измерение СРПВ проводились с помощью аппланационной тонометрии (SphygmoCor At CorMedical, Syndey, Australia). Измерению предшествовала оценка периферического АД. Автоматически рассчитывались: центральное систолическое АД (цСАД), центральное диастолическое АД (цДАД), амплификация пульсового АД, давление аугментации, индекс аугментации (ИА), ИА, нормализованный по ЧСС 75 уд/мин (ИА75), скорость рас-

пространения пульсовой волны (СРПВ) на каротидно-феморальном сегменте.

ЧСС оценивалась на этапах скрининга, рандомизации и завершения исследования по данным автоматического расчета ЭКГ-регистратора, а также при самоконтроле АД по данным индивидуального автоматического тонометра (среднее из трех измерений).

Статистический анализ

Исследования, посвященные оценке изменения ФО ЛП при терапии ББ, отсутствуют, поэтому расчет размера выборки проспективной части проводился на основании работы, опубликованной M.Sardana и соавт., в которой у пациентов с АГ оценивались эффекты ББ в отношении изменения функции ЛП. В работе отсутствуют данные о ФО ЛП, однако указаны средние значения индекса резистентности ЛП. Учитывая, что индекс резистентности – величина, в определенной степени близкая ФО ЛП и коррелирующая с ней с коэффициентом корреляции 1, было принято допущение о возможности использования значений индекса резистентности для расчета выборки нашего исследования. Так, для 80% мощности при двустороннем уровне значимости 5% ($\alpha=0,05$) для обнаружения схожих различий нам необходимо было набрать 41 пациента в каждую группу. Учитывая предполагаемую потерю около 10% пациентов за время исследования, был запланирован набор как минимум 90 пациентов.

Для описания количественных производных с учетом малого размера выборки использовались медиана

(Me) и межквартильный интервал [25%;75%]. Качественные переменные описывались абсолютными (n) и относительными (%) значениями.

Пациенты анализировались в составе той или иной подгруппы (ЧСС >70 уд/мин и ≤70 уд/мин) на основании данных рандомизации, а не достигнутых значений ЧСС (анализ intention-to-treat). Для сравнения значений количественных признаков на момент окончания исследования использовался критерий Манна-Уитни. Для оценки ассоциации между группой рандомизации и ФО ЛП на момент окончания исследования использовался многофакторный линейный регрессионный анализ. Оценка производилась после последовательного включения в модель потенциальных кофакторов: пола, возраста, E'_{cp} , ИА и дозы ББ.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выполнения расчетов использовалась программа Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

В исследование был включен 91 пациент (рис. 2): 47 были рандомизированы к более интенсивному пульсурежающему режиму терапии ББ (целевая ЧСС ≤70 уд/мин; далее «группа ЧСС ≤70»), 44 – к менее интенсивному режиму (целевая ЧСС >70 уд/мин, далее «группа ЧСС >70»). Завершили исследование и были включены в анализ 44 пациента из группы ЧСС ≤70 (с 3 пациентами был потерян контакт) и 41 пациент из группы ЧСС >70 (с 1 пациентом потерян контакт; у 2 – ФП на заключительном визите).

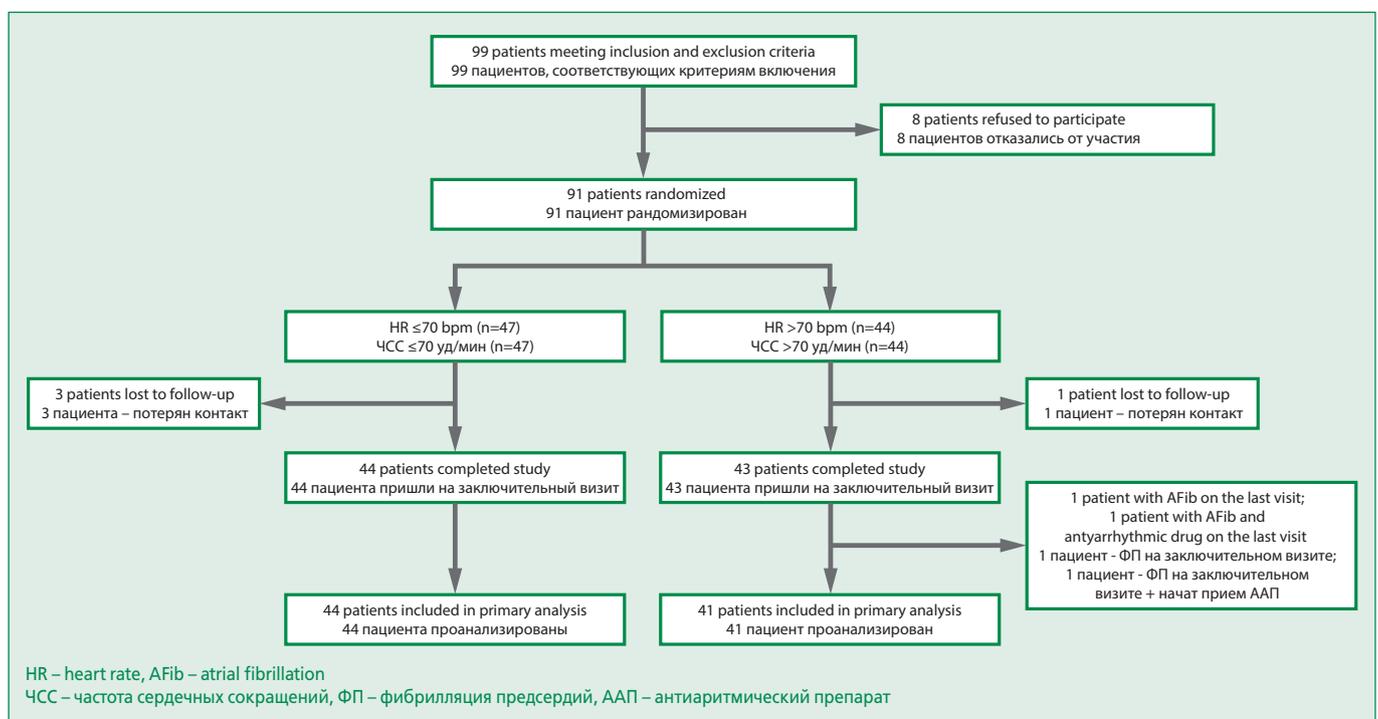


Figure 2. Study groups

Рисунок 2. Группы наблюдения.

Table 1. Baseline characteristics of patients randomized to different pulse-lowering regimens

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов, рандомизированных к разным режимам пульсурежающей терапии

Параметр	ЧСС \leq 70 (n=47)	ЧСС $>$ 70 (n=44)	p
Клинико-демографические характеристики			
Возраст, годы	66 [61; 71]	65 [61; 70]	0,81
Женщины, n (%)	24 (51)	22 (50)	0,92
ИМТ, кг/м ²	28 [27; 33]	29 [27; 33]	0,67
Курение, n (%)	11 (23)	14 (32)	0,37
Форма ФП, n (%)			
• пароксизмальная	26 (55)	21 (48)	0,47
• персистирующая	21 (45)	23 (52)	
Инфаркт головного мозга/ТИА, n (%)	5 (11)	7 (16)	0,54
Сахарный диабет, n (%)	9 (19)	9 (21)	1
СНА ₂ DS ₂ VASC, баллы	3 [2; 3]	2 [2; 3]	0,6
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	60 [51; 69]	60 [50; 70]	0,82
ЧСС, уд/мин	78 [76; 80]	76 [74; 78]	0,09
САД, мм рт.ст.	129 [125; 134]	132 [126; 136]	0,19
ДАД, мм рт.ст.	78 [73; 81]	80 [75; 82]	0,24
Морфо-функциональные параметры миокарда ЛЖ и ЛП			
ИММЛЖ, г/м ²	123 [116; 131]	123 [116; 129]	0,83
ФВ ЛЖ, %	58 [55; 64]	60 [57; 62]	0,95
Е, см/с 60 [46; 78]	63 [60; 87]	0,51	
Е' _{ср} , см/с	8,3 [6,4; 9,4]	8,4 [6,6; 9,5]	0,59
Е/Е' _{ср} 7,8 [6,4; 11,8]	8,5 [7; 10]	0,79	
ИО _{макс} ЛП, мл/м ²	37 [31; 40]	36 [31; 39]	0,82
ИО _{мин} ЛП, мл/м ²	20 [16; 25]	18 [16; 25]	0,78
ФО ЛП, %	45 [35; 54]	48 [35; 54]	0,83
Параметры давления в аорте			
цСАД, мм рт.ст.	117 [113; 121]	119 [114; 123]	0,3
цДАД, мм рт.ст.	80 [74; 82]	81 [76; 83]	0,24
Амплификация пульсового АД, %	136 [127; 145]	137 [130; 143]	0,81
Давление аугментации, мм рт.ст.	10 [8; 14]	10 [9; 13]	0,5
ИА, % 29 [22; 33]	28 [24; 34]	0,49	
ИА ₇₅ , %	30 [22; 34]	29 [26; 35]	0,48
СРПВ, м/с	9,9 [8,3; 12,2]	9,6 [7,9; 11,5]	0,53
<p>ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела, ФП – фибрилляция предсердий, ТИА – транзиторная ишемическая атака, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, Е'_{ср} – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (среднее значение из измерений в латеральной и медиальной частях), ИО_{макс}ЛП – индекс максимального объема левого предсердия, ИО_{мин}ЛП – индекс минимального объема левого предсердия, ФО ЛП – фракция опорожнения левого предсердия, цСАД – центральное систолическое артериальное давление, цДАД – центральное диастолическое артериальное давление, АД – артериальное давление, ИА – индекс аугментации, ИА₇₅ – индекс аугментации, нормализованный по частоте сердечных сокращений 75/минуту, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны</p>			

Медиана наблюдения за участниками составила 4,5 [4,25; 4,5] мес в группе ЧСС \leq 70 и 4,5 [4,25; 4,5] мес. в группе ЧСС $>$ 70 (p=0,56).

Пациенты изучаемых групп были сопоставимы по исходным клиническим и эхокардиографическим показателям, а также параметрам периферического и центрального АД (табл. 1). Сопутствующая медикаментозная терапия также была сопоставимой: так, помимо ББ на момент рандомизации все пациенты получали антикоагулянтную терапию и ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов принимали 7 и 13 пациентов в группах ЧСС \leq 70 и ЧСС $>$ 70, соответственно (p=0,13).

На рис. 3 представлена динамика ЧСС в двух группах за время исследования. Медиана изменения ЧСС за весь период составила -15 (-19; -11) уд/мин в группе ЧСС \leq 70 и -3 (-5; -1) уд/мин в группе ЧСС $>$ 70; разница между группами -11 (95% ДИ -14;-9) уд/мин (p<0,001). К концу четвертой недели запланированных значений ЧСС достигли 43 (94%) из группы ЧСС \leq 70 и 42 (98%) из группы ЧСС $>$ 70. На заключительном визите целевые значения ЧСС были зарегистрированы у 41 (93%) из группы ЧСС \leq 70 и у 40 (98%) из группы ЧСС $>$ 70.

Из ББ все пациенты принимали бисопролол или метопролола сукцинат. Так, в группе ЧСС \leq 70 количество пациентов, принимающих бисопролол и метопролола сукцинат, составило 35 (80%) и 9 (20%), а в группе ЧСС $>$ 70 – 31 (76%) и 10 (24%); p=0,66. Медиана дозы ББ, принимаемой на момент окончания исследования, в пересчете на бисопролол составила 5 [5; 7,5] мг в группе ЧСС \leq 70 и 2,5 [2,5; 5] мг в группе ЧСС $>$ 70 (p<0,001).

Как систолическое, так и диастолическое АД на момент окончания исследования были сопоставимы: 129 (126; 130) против 130 (126; 132) мм рт.ст. (p=0,32) и 78 (72; 81) против 78 (74; 80) мм рт.ст. (p=0,53), соответственно в группах ЧСС \leq 70 и ЧСС $>$ 70, и существенно не отличались от исходных значений.

Наличие рецидивов ФП за время наблюдения отметили 29 (66%) пациентов из группы ЧСС \leq 70 и 26 (63%) из группы ЧСС $>$ 70 (p=0,81).

При сравнении морфо-функциональных параметров ЛП на момент окончания исследования были выявлены статистически значимые различия в ФО ЛП (рис. 4), которая оказывалась статистически значимо меньше (37 [30; 44] против 42 [38; 53]%, p=0,01) в подгруппе ЧСС \leq 70 (первичная конечная точка). При этом значимых различий в объемных характеристиках ЛП обнаружено не было (табл. 2).

Из морфо-функциональных параметров ЛЖ обращало на себя внимание значимое различие по средней скорости движения фиброзного кольца митрального

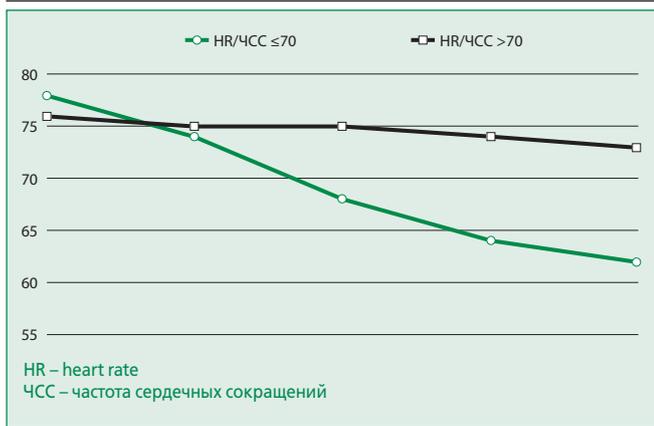


Figure 3. Heart rate in different treatment regimes
Рисунок 3. Медианы ЧСС в двух группах на протяжении исследования.

клапана, которая оказалась больше в группе ЧСС > 70 (табл. 2), однако отношение E/E'_{cp} было сопоставимым.

При сравнении параметров центрального АД на момент окончания исследования (табл. 3) были выявлены статистически значимые различия по цСАД, давлению и индексу аугментации, а также амплификации пульсового АД. Все параметры, за исключением последнего, оказывались больше в группе ЧСС ≤ 70. Однако межгрупповые различия по ИА нивелировались после нормализации его значений по ЧСС 75 уд/мин.

На завершающем этапе анализа мы оценили ассоциации между значениями ФО ЛП на момент окончания исследования и группой рандомизации (табл. 4). Так, рандомизация в группу ЧСС ≤ 70 оказывалась статистически значимо связана со снижением ФО ЛП (модель 1). Однако после включения в модель

E'_{cp} , (модель 2) а также ИА (модель 3) ассоциация между группой рандомизации и ФО ЛП теряла свою значимость. При этом значение коэффициента β для E'_{cp} между моделями 2 и 3 отличалось более, чем на 10%, что свидетельствовало о том, что часть ассоциации между E_{cp} и ФО ЛП объясняется значениями ИА. Включение же в модель дозы ББ (модель 4) никак не влияло на ассоциацию между ФО ЛП и группой рандомизации.

Обсуждение

В этом исследовании мы изучали эффекты различных по интенсивности режимов пульсурежающей терапии ББ (ЧСС ≥ 70 уд/мин против ЧСС < 70 уд/мин) относительно функции ЛП, оцениваемой по значению его фракции опорожнения у пациентов с рецидивирующей ФП на фоне АГ.

ББ являются наиболее часто используемым классом препаратов в случае выбора стратегии контроля частоты сокращений желудочков у пациентов с ФП [14], что и обусловило их выбор при пульсурежающей терапии.

Как отмечалось выше, в настоящее время согласованной позиции по целевому терапевтическому уровню ЧСС у больных с АГ не существует, поэтому выбор в пользу порогового значения 70 уд/мин был сделан, исходя из результатов программы Glasgow Blood Pressure Clinic, в которой пациенты с АГ и ЧСС в диапазоне 61-70 имели наименьший риск сердечно-сосудистых событий [15], а также объединенного анализа исследований ONTARGET и TRANSCEND, продемонстрировавшего увеличение риска больших сердечно-сосудистых событий, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой и смерти

Table 2. Morphofunctional parameters of the left atrium and left ventricle at the end of the study

Таблица 2. Морфофункциональные параметры левого предсердия и левого желудочка на момент окончания исследования

Параметр	ЧСС ≤ 70 (n=44)	ЧСС > 70 (n=41)	p
ИО _{max} ЛП, мл/м ²	38 [35; 41]	37 [34; 40]	0,45
ИО _{min} ЛП, мл/м ²	22 [16; 25]	19 [16; 25]	0,66
ИММЛЖ, г/м ²	123 [114; 136]	118 [113; 127]	0,15
ФВ ЛЖ, %	60 [55; 62]	59 [56; 60]	0,68
E, см/с	64 [52; 71]	61 [51; 81]	0,77
E'_{cp} , см/с	7 [5,3; 8,7]	8,3 [6,1; 9,9]	0,04
E/E'_{cp}	8,5 [6,8; 11,9]	7,8 [6,9; 9,4]	0,31

ИО_{max} ЛП – индекс максимального объема левого предсердия, ИО_{min} ЛП – индекс минимального объема левого предсердия, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, E – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, E'_{cp} – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (среднее значение из измерений в латеральной и медиальной частях)

Table 3. Central blood pressure parameters at the end of the study

Таблица 3. Параметры центрального АД на момент окончания исследования

Параметр	ЧСС ≤ 70 (n=44)	ЧСС > 70 (n=41)	p
цСАД, мм рт.ст.	121 [116; 123]	120 [114; 122]	0,047
цДАД, мм рт.ст.	79 [73; 82]	79 [75; 81]	0,45
Амплификация пульсового АД, %	121 [116; 127]	131 [124; 142]	<0,001
Давление аугментации, мм рт.ст.	13 [10; 15]	11 [9; 13]	0,04
ИА, %	34 [28; 39]	26 [24; 32]	0,002
ИА ₇₅ , %	27 [26; 35]	27 [23; 32]	0,21
СРПВ, м/с	9,4 [8,2; 11,1]	9,4 [8,1; 10,9]	0,83

цСАД – центральное систолическое артериальное давление, цДАД – центральное диастолическое артериальное давление, АД – артериальное давление, ИА – индекс аугментации, ИА₇₅ – индекс аугментации, нормализованный по частоте сердечных сокращений 75/мин, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

Table 4. Unadjusted and adjusted (according to E'_{avg} , AI_{75} and beta-blockers dose) regression coefficients for the association of the left atrial emptying fraction with heart rate ≤ 70 beats/min

Таблица 4. Нескорректированные и скорректированные (по E'_{cp} , IA_{75} и дозе ББ) коэффициенты регрессии для ассоциации ФО ЛП с ЧСС ≤ 70 уд/мин

Параметр	Модель 1, коэффициент β	Модель 2, коэффициент β	Модель 3, коэффициент β	Модель 4, коэффициент β
ЧСС ≤ 70 уд/мин	-0,24 ($p=0,008$)	-0,16 ($p=0,057$)	-0,15 ($p=0,079$)	-0,18 ($p=0,07$)
E'_{cp}		0,32 ($p<0,001$)	0,28 ($p=0,001$)	0,29 ($p=0,001$)
ИА			-0,21 ($p=0,02$)	-0,2 ($p=0,04$)
Доза ББ				0,07 ($p=0,52$)

ЧСС – частота сердечных сокращений, E'_{cp} – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (среднее значение из измерений в латеральной и медиальной частях),
ИА – индекс аугментации, ББ – бета-адреноблокатор

Модель 1: ЧСС ≤ 70 уд/мин, пол, возраст. Модель 2: модель 1+ E'_{cp} . Модель 3: модель 2+ИА. Модель 4: модель 3+доза ББ

от всех причин в группе пациентов с исходной ЧСС ≥ 70 уд/мин, по сравнению с больными с ЧСС < 70 уд/мин [16].

Выбор ФО ЛП как первичной конечной точки был обусловлен, с одной стороны, относительно небольшой длительностью исследования и, с другой, продемонстрированной, возможно, более существенной, чем у IO_{max} ЛП, ценностью этого показателя при прогнозировании не только развития и рецидивов ФП [17, 18], но и исходов среди различных групп пациентов [19-21].

По результатам выполненного исследования более интенсивное снижение ЧСС ББ с достижением ее межприступных значений ≤ 70 уд/мин ассоциировалось с худшей функциональной сохранностью ЛП в исходе 16-недельной терапии, чем менее интенсивный режим (целевая ЧСС > 70 уд/мин).

Исследования, в которых бы у пациентов с АГ/АГ и ФП проспективно сравнивались различные по интенсивности режимы пульсурежающей терапии, на настоящий момент отсутствуют, поэтому полученные нами данные трудно с чем-то сопоставить напрямую. В то же время в исследовании EDIFY, в котором у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ и ЧСС > 70 уд/мин, 90% из которых имели АГ, тестировалась терапия ивабрадином, в группе последнего к исходу 8 мес терапии, помимо более выраженного снижения ЧСС, отмечалась и большая динамика IO_{max} ЛП в сторону его увеличения, в сравнении с группой плацебо [22]. В этой связи имеются основания полагать что у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ интенсивное медикаментозное снижение ЧСС может сопровождаться худшей структурно-функциональной сохранностью ЛП.

Обсуждая причины этого, в целом можно рассматривать три сценария: снижение функциональной активности ЛП из-за нарушения процессов релаксации ЛЖ; нарушение, опосредованное через предсердно-желудочково-артериальное сопряжение и связанное

с повышением давления в аорте при терапии ББ и отрицательный инотропный эффект ББ на миокард ЛП.

В связи с этим следует отметить, что в исходе терапии обращали на себя внимание статистически значимые межгрупповые различия по значению E'_{cp} , характеризующему способность ЛЖ к релаксации, а также таким параметрам давления в аорте, как ЦСАД, амплификация пульсового АД, давление и индекс аугментации. Значения последних, кроме амплификации пульсового АД, оказывались статистически значимо больше в группе ЧСС ≤ 70 , что косвенно указывало на большую постнагрузку на миокард ЛЖ в этой подгруппе пациентов и соответствовало существующим представлениям о влиянии ББ на профиль центральной пульсовой волны. Таким образом, более интенсивный режим пульсурежающей терапии ББ в исходе 16-недельной терапии был сопряжен не только с худшей функциональной сохранностью ЛП, но и с худшей способностью ЛЖ к расслаблению, а также, вероятно, большей нагрузкой на него в период систолы.

Для оценки вклада способности ЛЖ к релаксации, а также участия аорто-желудочково-предсердного взаимодействия в изменении функции ЛП при терапии ББ нами был выполнен многофакторный регрессионный анализ, где зависимой переменной была ФО ЛП, независимой – группа рандомизации, а в качестве потенциальных кофакторов рассматривались E'_{cp} , ИА и доза ББ. Установлено, что при добавлении в модель E'_{cp} связь между группой рандомизации (различные режимы пульсурежающей терапии) и значением ФО ЛП теряла свою значимость. Это косвенно указывает на то, что более низкие значения ФО ЛП во многом были обусловлены снижением E'_{cp} . В то же время добавление в модель ИА хотя и уменьшало значение коэффициента β для связи ФО и E'_{cp} , что свидетельствовало о влиянии ИА на эту связь, однако не влияло на ее значимость. Все это говорит о том, что снижение функциональной сохранности ЛП при терапии ББ с

достижением более низкой целевой ЧСС (≤ 70 уд/мин) являлось опосредованным и было одновременно связано с двумя факторами: снижением способности ЛЖ к релаксации (E'_{cp}) и увеличением ИА.

Повышение параметров цАД при терапии ББ было продемонстрировано во многих исследованиях [11, 23, 24], и именно с последним связывают неудачи ББ в нескольких РКИ, выполненных у пациентов с АГ [12]. Предполагается, что вызванные ББ неблагоприятные эффекты в отношении давления в аорте могут быть связаны не только с уменьшением ЧСС, но и с другими механизмами (удлинение систолы ЛЖ, вазотропное влияние) [25]. В нашей работе после приведения ИА к ЧСС 75 уд/мин межгрупповые различия по нему нивелировались при сопоставимых значениях СРПВ, что указывает на преимущественно частотнозависимый характер его повышения. Отсутствие проявлений, не связанных с ЧСС эффектов ББ, возможно, объясняется относительно непродолжительным периодом наблюдения.

О невысокой вероятности связи выявленных межгрупповых различий ФО ЛП с возможным отрицательным инотропным эффектом ББ косвенно свидетельствуют результаты многофакторного анализа, согласно которому включение в модель дозы препарата (ББ) не повлияло на ассоциации между ФО ЛП, E'_{cp} и ИА.

И, наконец, сопоставимая частота рецидивов ФП в сравниваемых группах за период вмешательства уравнивает возможное влияние характера аритмии на особенности морфо-функционального ремоделирования ЛП при различных режимах пульсурежающей терапии.

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о том, что более интенсивный режим пульсурежающей терапии ББ у больных с АГ и рецидивирующей неклапанной ФП сопряжен с более низкими значениями ФО ЛП через 4 мес лечения, и этот эффект, вероятно, связан с недостаточным снижением (или даже повышением) цАД.

В связи с этим возникает предположение о том, что выбор режима пульсурежающей терапии в межприступный период у данного контингента больных может повлиять как на характер течения ФП, так и на отдаленный прогноз.

Таким образом, обсуждая значение результатов исследования, можно заключить, что у пациентов с рецидивирующей ФП на фоне АГ терапия ББ с достижением межприступной ЧСС ≤ 70 уд/мин может оказаться менее благоприятной, чем более мягкий контроль

ЧСС. Однако для подтверждения этого предположения необходимо проведение более мощных и длительных проспективных исследований с оценкой жестких конечных точек.

Ограничения исследования

Во-первых, наше исследование было открытым, одноцентровым и включило в себя относительно небольшое число участников. Однако на сегодняшний день оно является первым проспективным рандомизированным исследованием, изучавшим эффекты различных режимов пульсурежающей терапии ББ у пациентов с рецидивирующей ФП на фоне АГ. Во-вторых, мощность исследования была достаточной только для выявления различий по ФО ЛП, в связи с чем все дальнейшие сравнения, как и попытку оценить вклад диастолической функции ЛЖ, ИА и дозы ББ в значения ФО ЛП в исходе лечения, следует рассматривать как «поисковые». Причем, последнее осложняется еще и неодновременностью выполнения ЭхоКГ и аппланационной тонометрии (период времени между двумя исследованиями составлял до 2 ч). И, в-третьих, выполненное нами исследование не позволяет однозначно говорить о сопоставимости двух вариантов пульсурежающей терапии с точки зрения клинического течения ФП, в том числе – успешности контроля частоты сокращений желудочков во время ее рецидивов.

Заключение

У пациентов с рецидивирующей ФП на фоне АГ пульсурежающая терапия ББ с достижением межприступной ЧСС ≤ 70 уд/мин сопровождается худшей функциональной сохранностью ЛП после 16-недельной терапии, чем при менее интенсивном режиме (целевая ЧСС > 70 уд/мин).

Пациенты с меньшей целевой ЧСС (≤ 70 уд/мин), кроме того, имели большие значения ИА и меньшие – E'_{cp} , причем, изменения именно этих характеристик, по-видимому, во многом обуславливают связь снижения ЧСС с ухудшением функции ЛП.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Российского университета дружбы народов.

Funding: The study was performed with the support of RUDN University.

References / Литература

1. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger R, Cupples L. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1987;113(6):1489-94. DOI:10.1016/0002-8703(87)90666-1.
2. Yu J, Dai L, Zhao Q, et al. Association of Cumulative Exposure to Resting Heart Rate with Risk of Stroke in General Population: The Kailuan Cohort Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(11):2501-9. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.037.
3. Gillman M, Kiyakbaev GK, Kobalava ZH. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1993;125(4):1148-54. DOI:10.1016/0002-8703(93)90128-V.
4. Kjekshus J, Gullestad L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur Heart J.* 1999;1(suppl. H):H64-69.
5. Cleland J, Bunting K, Flather M, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J.* 2018;39(1):26-35. DOI:10.1093/eurheartj/ehx564.
6. Kokhan EV, Kiyakbaev GK, Kobalava ZH. Elevated heart rate in hypertension and coronary artery disease: risk factor or risk marker in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2019;25(4):389-406 (In Russ.) [Кохан Е.В., Киякбаев Г.К., Кобалава Ж.Д. Повышенная частота сердечных сокращений у пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: маркер тяжести заболевания или корригируемый фактор риска при сохраненной фракции выброса левого желудочка. Артериальная гипертензия. 2019;25(4):389-406]. DOI:10.18705/1607-419X-2019-25-4-389-406.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
8. Dahlöf B, Devereux R, Kjeldsen S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359(9311):995-1003. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08089-3.
9. Dahlöf B, Sever P, Poulter N, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895-906. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
10. Bangalore S, Sawhney S, Messerli F. Relation of Beta-Blocker-Induced Heart Rate Lowering and Cardioprotection in Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(18):1482-9. DOI:10.1016/j.jacc.2008.06.048.
11. Williams B, Lacy P, CAFE and the ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) Investigators. Impact of Heart Rate on Central Aortic Pressures and Hemodynamics. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(8):705-13. DOI:10.1016/j.jacc.2009.02.088.
12. Messerli F, Rimoldi S, Bangalore S, et al. When an Increase in Central Systolic Pressure Overrides the Benefits of Heart Rate Lowering. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(7):754-62. DOI:10.1016/j.jacc.2016.03.610.
13. 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):e0055163. DOI:10.1161/JAHA.116.005163.
14. Kotecha D, Melanie C, Deeks JJ, et al. A review of rate control in atrial fibrillation, and the rationale and protocol for the RATE-AF trial. *BMJ Open.* 2017;7(7):e015099. DOI:10.1136/bmjopen-2016-015099.
15. Paul L, Hastie C, Li W, et al. Resting heart rate pattern during follow-up and mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2010;55(2):567-74. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.144808.
16. Lonn E, Rambihar S, Gao P, et al. Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease: an analysis of ONTARGET/TRANSCEND. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(2):149-59. DOI:10.1007/s00392-013-0644-4.
17. Olsen FJ, Møgelvang R, Jensen GB, et al. Relationship Between Left Atrial Functional Measures and Incident Atrial Fibrillation in the General Population: The Copenhagen City Heart Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(6):981-9. DOI:10.1016/j.jcmg.2017.12.016.
18. Chou CC, Lee HL, Chang PC, et al. Left atrial emptying fraction predicts recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *PLoS One.* 2018;13(1). DOI:10.1371/journal.pone.0191196.
19. Kanagala P, Arnold JR, Cheng ASH, et al. Left atrial ejection fraction and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020;36(1):101-10. DOI:10.1007/s10554-019-01684-9.
20. Andersen D, Jensen JS, Møgelvang R, et al. The left atrium emptying fraction as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality in a low risk general population. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1536. DOI:10.1016/s0735-1097(17)34925-2.
21. Gupta S, Matulevicius SA, Ayers CR, et al. Left atrial structure and function and clinical outcomes in the general population. *Eur Heart J.* 2013;34(4):278-85. DOI:10.1093/eurheartj/ehs188.
22. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(11):1495-503. DOI:10.1002/ejhf.876.
23. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, et al. Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure More Effectively Than the Amlodipine-Atenolol Combination. *Hypertension.* 2010;55(6):1314-22. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148999.
24. London G, Asmar R, O'Rourke M, et al. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(1):92-9. DOI:10.1016/j.jacc.2003.07.039.
25. Goupil R, Dupuis D, Troyanov S, et al. Heart rate dependent and independent effects of beta-blockers on central hemodynamic parameters. *J Hypertens.* 2016;34(8):1535-43. DOI:10.1097/HJH.0000000000000978.

About the Authors / Сведения об авторах:

Кохан Елизавета Васильевна [Elizaveta V. Kokhan]
eLibrary SPIN 1307-6750, ORCID 0000-0002-5556-7106
Киякбаев Гайрат Калужевич [Gayrat K. Kiyakbaev]
eLibrary SPIN 3192-2303, ORCID 0000-0002-8532-1270
Озова Елена Меджидовна [Elena M. Ozova]
eLibrary SPIN 1160-8633

Романова Вера Анатольевна [Vera A. Romanova]
ORCID 0000-0001-5673-4984
Кобалава Жанна Давидовна [Zhanna D. Kobalava]
eLibrary SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0002-5873-1768