

Канорский С. Г., Полищук Л. В.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

КОНТРОЛЬ ЧАСТОТЫ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ СОКРАЩЕНИЙ ПРИ ПОСТОЯННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: КАРДИОПРОТЕКЦИЯ И ТКАНЕВАЯ ГЕМОДИНАМИКА

Цель	Оценка степени повреждения миокарда и тканевой гемодинамики у пожилых пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий (ФП) в зависимости от достигнутого диапазона частоты желудочковых сокращений (ЧЖС).
Материал и методы	Проведено проспективное рандомизированное слепое исследование, включавшее 75 пациентов в возрасте ≥ 60 лет с постоянной ФП. В качестве терапии, урежающей ЧЖС, всем пациентам был назначен биспролол. Пациентов рандомизировали в 2 группы методом перестановки блоков (permuted blocks design) по диапазону целевой ЧЖС в покое: 1-я группа – 60–79 уд./мин ($n=38$), 2-я группа – 80–100 уд./мин ($n=37$). Все пациенты также получали периндоприл и аписабан. Оценивались уровень тропонина I высокочувствительным методом (вчТн), параметры тканевой гемодинамики – средняя скорость кровотока (V_m) и пульсационный индекс (PI) – методом высокочастотной ультразвуковой доплеровской флоуметрии, эхокардиографические показатели ремоделирования левых отделов сердца – исходно и через 6 мес контроля ЧЖС.
Результаты	Средний возраст пациентов составил 74 ± 7 лет. Медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль] исходного уровня вчТн: 10,2 [5,25; 21,2] нг/л в 1-й и 10,3 [5,4; 20,4] нг/л во 2-й группе ($p=0,91$). Целевой диапазон ЧЖС был достигнут у 89,5% пациентов 1-й и 100% – 2-й группы. ЧЖС покоя через 6 мес: 70 ± 4 уд./мин в 1-й группе ($n=34$) и 88 ± 5 уд./мин во 2-й группе ($n=37$) ($p_1, p_2 < 0,001$). По данным эхокардиографии, значительного прогрессирования ремоделирования миокарда не наблюдалось. Уровень вчТн достоверно снижался в обеих группах, но более выражено – в 1-й группе: до $8,0$ [4,13; 17,23; $p_1 < 0,001$] нг/л против $9,2$ [4,8; 17,5] нг/л во 2-й группе ($p_1, p_2 < 0,001$). Выявлена слабая прямая корреляция степени снижения ЧЖС и уровня вчТн ($r_s=0,44$; $p=0,009$ в 1-й и $r_s=0,41$; $p=0,01$ во 2-й группе), коэффициент регрессии в 1-й группе 0,78 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,21 до 1,3 ($p=0,009$), во 2-й группе – 0,14, 95% ДИ от 0,04 до 0,24 ($p=0,007$). V_m увеличивалась до $2,93 \pm 0,10$ ($p < 0,001$) и $3,21 \pm 0,09$ см/с ($p < 0,001$), PI снижался до $1,42 \pm 0,03$ усл. ед. ($p < 0,001$) и $1,34 \pm 0,02$ усл. ед. ($p < 0,001$) в 1-й и 2-й группах соответственно.
Заключение	При терапии для контроля ЧЖС у пациентов с постоянной ФП старше 60 лет наблюдается положительная динамика показателей повреждения миокарда (вчТн) и тканевой гемодинамики (V_m и PI). Это показывает возможность применения данных параметров при дальнейшем совершенствовании тактики ведения таких пациентов.
Ключевые слова	Постоянная фибрилляция предсердий; частота желудочковых сокращений; высокочувствительный тропонин I; параметры тканевой гемодинамики
Для цитирования	Kanorskii S. G., Polischuk L. V. Control of Ventricular Rate in Permanent Atrial Fibrillation: Cardio-protection and Tissue Hemodynamics. Kardiologiya. 2020;60(3):30–36. [Russian: Канорский С. Г., Полищук Л. В. Контроль частоты желудочковых сокращений при постоянной фибрилляции предсердий: кардиопротекция и тканевая гемодинамика. Кардиология. 2020;60(3):30–36.]
Автор для переписки	Канорский Сергей Григорьевич. E-mail: kanorskysg@mail.ru

Контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) остается возможной долгосрочной терапевтической стратегией при ведении пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Данных об оптимальных параметрах контроля ЧЖС, полученных из рандомизированных контролируемых исследований, в настоящее время недостаточно для формулирования рекомендаций в этой области класса I и уровня доказательности A. Принятое в руководстве Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению пациентов с ФП [1] положение о ЧЖС < 110 уд./мин («мягкий контроль частоты») в качестве стартовой целевой ча-

стоты для терапии контроля ЧЖС основано на результатах исследований RACE II (RAte Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) [2, 3] и AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) [4]. В целевом обновлении Американской кардиологической ассоциации (АНА)/Американской коллегии кардиологов (ACC)/Общества ритма сердца (HRS) от 2019 г. для Руководства АНА/ACC/HRS от 2014 г. по ведению пациентов с ФП [5] не затронут раздел о контроле ЧЖС в связи с отсутствием результатов исследований, клинически значимо изменяющих представления об этом направлении в лечении пациен-

тов с ФП. Таким образом, эксперты АНА/АСС/НРС предлагают в качестве основных положений стратегию контроля частоты с ЧЖС покоя <80 уд/мин для уменьшения симптомов ФП (класс Па, уровень доказательности В) и стратегию мягкого контроля (ЧЖС покоя <110 уд/мин) для пациентов без симптомов с сохраненной систолической функцией левого желудочка – ЛЖ (класс Пб, уровень доказательности В). Для пациентов с ФП и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) эксперты ESC отмечают как возможный диапазон ЧЖС от 60 до 100 уд/мин [6], основываясь на доступных данных [4, 7–9]. При этом как в рекомендациях ESC, так и в руководстве АНА/АСС/НРС подчеркивается необходимость дальнейших исследований в этой области.

Поиск новых направлений изучения указанной проблемы для оптимизации врачебных решений при контроле ЧЖС у больных с ФП приводит к необходимости оценки гемодинамики в терминальном звене сосудистой сети для выявления предпосылок к ишемическим нарушениям головного мозга [10], что особенно важно при ведении пациентов пожилого возраста. Кроме того, актуально изучение воздействия различных режимов терапии для контроля ЧЖС при ФП на показатели повреждения миокарда.

Цель исследования: оценить степень повреждения миокарда и тканевую гемодинамику у пожилых пациентов с постоянной ФП в зависимости от достигнутого диапазона ЧЖС.

Материал и методы

В исследование были включены 75 пациентов в возрасте 61–85 лет с постоянной ФП на фоне гипертонической болезни и/или постоянной ФП как проявлением известной стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) без стенокардии (категория больных с хроническим коронарным синдромом – «пациенты без симптомов или с симптомами >1 года после первоначального диагноза или реваскуляризации» согласно рекомендациям ESC от 2019 г. по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов [11]), которым требовалась коррекция терапии для контроля ЧЖС (2б, 3 класс по модифицированной шкале European Heart Rhythm Association).

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие постоянной ФП без планирования кардиоверсии, медикаментозной антиаритмической терапии или абляции;
- 2) возраст >60 лет;
- 3) подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) непереносимость/противопоказания к назначению бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), пероральных антикоагулянтов;
- 2) неконтролируемая артериальная гипертензия;

- 3) данные о наличии дополнительных путей проведения в сердце в анамнезе;
- 4) модифицируемые состояния, способствующие развитию ФП (гипотиреоз, тиреотоксикоз);
- 5) абляция атриовентрикулярного узла, ритм электрокардиостимулятора, планируемая имплантация электрокардиостимулятора;
- 6) необходимость назначения комбинированной терапии для достижения ЧЖС в целевом диапазоне;
- 7) стенокардия, признаки ишемии на электрокардиограмме (ЭКГ) или новые зоны снижения сократимости миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ);
- 8) декомпенсация ХСН с внутривенным введением инотропных препаратов, вазодилататоров или диуретиков в течение 14 дней до рандомизации;
- 9) инфаркт миокарда в течение 1 года перед включением в исследование;
- 10) миокардит, перикардит, проведенная/планируемая трансплантация сердца;
- 11) гипертрофическая кардиомиопатия;
- 12) хирургическое вмешательство в течение 3 мес до рандомизации;
- 13) терапия, замещающая функцию почек.

Исследование одобрено независимым этическим комитетом при ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России.

Все пациенты в качестве терапии, урежающей ЧЖС, принимали селективный блокатор бета₁-адренорецепторов биспролол с титрацией дозы для достижения ЧЖС покоя в рекомендованном ESC диапазоне 60–100 уд/мин [6]. Пациентов рандомизировали в 2 группы методом перестановки блоков (permuted blocks design) по диапазону целевой ЧЖС в покое: 1-я группа – 60–79 уд/мин (n=38), 2-я группа – 80–100 уд/мин (n=37).

ЧЖС покоя в обеих группах исходно, в период титрации дозы биспролола, а также во время контрольных посещений (через 3 и 6 мес) оценивали по данным ЭКГ в 12 отведениях (после отдыха в положении лежа в течение 3 мин). В конце периода титрации, после достижения ЧЖС в целевом диапазоне, в 1-й группе осуществляли контроль ЧЖС при суточном мониторингировании ЭКГ (комплекс «Миокард-Холтер», Россия) для исключения брадикардии. При необходимости суточное мониторингирование ЭКГ повторяли в ходе наблюдения (при снижении ЧЖС, требующем коррекции дозы бета-адреноблокатора). В случае невозможности достижения целевого диапазона ЧЖС при приеме биспролола, необходимости кардиоверсии, абляции пациентов исключали из исследования.

Пациенты обеих групп получали ингибитор АПФ периндоприл в дозе, зависевшей от достигавшегося уровня артериального давления и переносимости лечения, и пероральный антикоагулянт апиксабан в дозе, корректируемой согласно инструкции препарата.

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов

Показатель	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=37)	p
Возраст, годы (M±SD)	73,6±7,5	73,9±7,0	0,890
Доля пациентов мужского пола, %	65,8	67,6	0,870
Длительность постоянной ФП, годы Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]	4 [2,25; 5,75]	4 [3; 5]	0,693
Артериальная гипертензия, %	84,2	83,8	0,960
ИМ в анамнезе, %	18,4	16,2	0,805
Сахарный диабет 2-го типа, %	15,8	13,5	0,781
Балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc (M±SD)	4,4±1,7	4,4±1,6	0,976
Систолическое АД, мм рт. ст. (M±SD)	151,2±18,5	150,1±15,4	0,791
Диастолическое АД, мм рт. ст. (M±SD)	86,6±10,4	89,6±10,2	0,216
Исходная ЧЖС, уд./мин (M±SD)	98±7	99±7	0,733
Класс по модифицированной шкале симптомов EHRA, %			
• 2b	39,5	40,5	0,571
• 3	60,5	59,5	
ФК ХСН по NYHA, %			
• I	5,3	8,1	0,869
• II	57,9	54,1	
• III	36,8	37,8	
NT-proBNP, нг/л Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]	1530 [982; 1834]	1562 [1096; 1894]	0,862
Размер ЛП по длинной оси, мм (M±SD)	46,3±4,7	46,2±3,0	0,913
Максимальный объем ЛП/ППТ, мл/м ² (M±SD)	43,4±4,1	42,8±3,7	0,508
КДР ЛЖ, мм (M±SD)	53,4±5,8	53,3±3,0	0,854
КДО ЛЖ/ППТ, мл/м ² (M±SD)	44,2±4,5	43,4±5,2	0,478
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	51,6±3,5	51,3±4,2	0,737
Максимальная скорость трикуспидальной регургитации (постоянноволновой доплер), м/с (M±SD)	2,93±0,31	2,89±0,28	0,559
e' септальная, см/с (M±SD)	7,2±2,0	7,0±1,8	0,651
e' латеральная, см/с (M±SD)	8,1±1,7	7,9±2,3	0,669
E/e' средняя (M±SD)	15,1±1,9	15,4±2,1	0,518
Препараты			
• биспролол, мг/сут (M±SD)	5,3±0,8	2,5±1,0	<0,001
• периндоприл, мг/сут (M±SD)	2,8±0,8	3,6±1,3	0,002
• аликсбан, мг/сут (M±SD)	9,2±1,8	9,1±2,0	0,821
• диуретики, %	71,1	70,3	0,941
• статины, %	39,5	40,5	0,925
• антагонисты минералокортикоидных рецепторов, %	63,2	64,9	0,883

ФП – фибрилляция предсердий; ИМ – инфаркт миокарда; АД – артериальное давление; ЧЖС – частота желудочковых сокращений; EHRA – European Heart Rhythm Association; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – New York Heart Association; NT-proBNP – N-концевой пропептид мозгового натрийуретического гормона; ЛП – левое предсердие; ППТ – площадь поверхности тела; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; e' – скорости септальной и латеральной стенок фиброзного кольца митрального клапана в фазу раннего диастолического наполнения; E – максимальная скорость раннего быстрого наполнения ЛЖ.

Выполняли трансторакальную ЭхоКГ в В-режиме (ультразвуковой сканер UGEО H60-RUS), с датчиком 3,5 МГц по стандартной методике [12]. Оценивали ЭхоКГ-показатели предсердного и желудочкового ремоделирования – размер и объем левого предсердия (ЛП), конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ. Переднезадний линейный размер ЛП измеряли в конце систолы ЛЖ из парастернальной позиции по длинной оси. Определение линейного размера дополняли оценкой максимального объема ЛП в конце систолы желудочков биплановым методом дисков (модифицированный метод Симпсона) с использованием четырех- и двухкамерной апикальных позиций [12], объем ЛП индексировали по площади поверхности тела (ППТ, рассчитывалась по формуле Мостеллера). КДР ЛЖ измеряли парастернально по длинной оси. Кроме того, оценивали конечный систолический и диастолический объемы (КСО, КДО) ЛЖ – из апикальной позиции в четырех- и двухкамерном сечениях биплановым методом дисков, рассчитывали фракцию выброса (ФВ) ЛЖ: (КДО ЛЖ – КСО ЛЖ)/КДО ЛЖ [12]. ФВ ЛЖ не рассматривали в качестве показателя ремоделирования в связи с возможной неточностью определения на фоне ФП, особенно при высокой ЧЖС, поэтому ее динамику не включали в анализ. Приводятся только полученные при исходном обследовании данные. В исходную характеристику также включены доплерографические показатели диастолической дисфункции, определяемые на фоне ФП согласно рекомендациям Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) и Американского эхокардиографического общества (ASE) [13] (см. табл. 1). Раннюю диастолическую скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (e') на уровне межжелудочковой перегородки и боковой стенки измеряли при импульсно-волновом тканевом доплеровском исследовании из апикальной четырехкамерной позиции, вычисляли усредненную e' [13]. Клиническую симптоматику ХСН определяли по шкале оценки клинического состояния больного ХСН (в модификации В.Ю. Мареева) [14].

Повреждение миокарда оценивали по уровню тропонина I, определявшемуся высокочувствительным методом – вчТн (анализатор «ARCHITECT i2000SR» 99-й процентиль 12 нг/л). Параметры тканевой гемодинамики оценивали по средней скорости кровотока (Vm) и величине пульсационного индекса (PI) на тканевом уровне (сосуды ногтевого валика), определявшихся методом высокочастотной ультразвуковой доплеровской флоуметрии («Минимакс-Доплер К» 20 МГц), имеющим ряд отличий от лазерной доплеровской флоуметрии, определяемых свойствами волн, используемых в этих методах [15]. Согласно принятой методике [15, 16], датчик устанавливали на дистальной фаланге II пальца правой кисти под углом 60° без сдавления кожи, с визуальным и акустическим контролем правильности расположения датчика. PI рассчитывали по формуле:

$$PI = ((V_{ps} - V_d)) / V_m,$$

где V_{ps} – пиковая систолическая скорость кровотока, V_d – конечная диастолическая скорость кровотока [17].

Сравнивали показатели повреждения миокарда и тканевой гемодинамики, а также эхокардиографические данные ремоделирования предсердий и желудочков перед рандомизацией и через 6 мес контроля ЧЖС в целевых диапазонах.

Статистический анализ выполнен с помощью программы SPSS Statistics версии 25.0. Данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) или медиана и межквартильный интервал – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль] в соответствии с распределением данных для непрерывных переменных и частоты выявления (%) для категориальных переменных. Различия между непрерывными данными с нормальным распределением в группах анализировали с использованием t-критерия Стьюдента соответственно для зависимых и независимых выборок. Для сравнения непрерывных данных с распределением, отличным от нормального, применяли U-критерий Манна–Уитни для независимых выборок и тест Вилкоксона для зависимых выборок; для сопоставления категориальных данных использовали критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Наличие корреляций между показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r_s), строили диаграмму рассеяния с нанесением линии линейной регрессии по методу наименьших квадратов. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

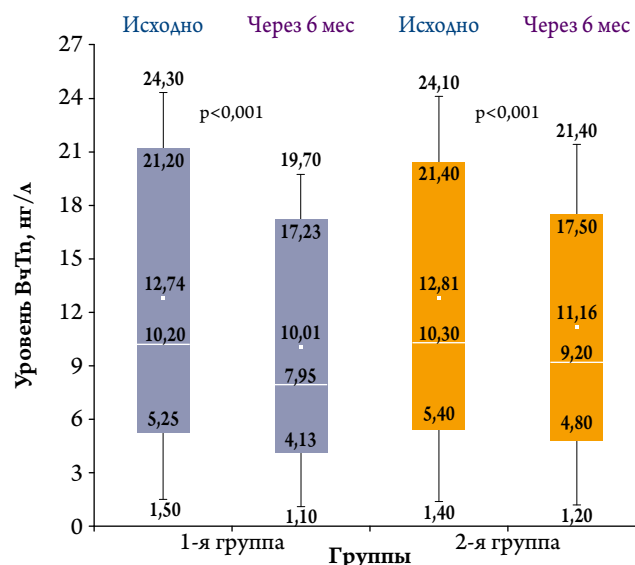
Результаты

Исходные значения изучавшихся показателей в группах оказались сопоставимыми. Медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль] уровня вчТн до рандомизации составляла 10,2 [5,25; 21,2] нг/л в 1-й группе и 10,3 [5,4; 20,4] нг/л во 2-й группе ($p=0,91$). В целом 48% пациентов, включенных в исследование, имели повышенный уровень вчТн (выше 99-го перцентиля). V_m в 1-й группе составляла $2,89 \pm 0,10$ см/с, во 2-й группе – $2,90 \pm 0,07$ см/с ($p=0,49$), PI – $1,43 \pm 0,03$ и $1,43 \pm 0,02$ усл. ед. ($p=0,22$) соответственно. Другие ключевые характеристики пациентов в сравнивавшихся группах статистически значимо не различались (см. табл. 1). В исследовании приняли участие пациенты с ХСН и сохраненной или промежуточной ФВ ЛЖ, диагностированными согласно алгоритму, представленному в Российских клинических рекомендациях [18].

Целевой диапазон ЧЖС был достигнут у 89,5% пациентов 1-й и 100% – 2-й группы. В анализ включали пациентов, выполнивших протокол исследования полностью.

ЧЖС покоя в конце периода титрации дозы бисопролола составляла 72 ± 5 уд/мин в 1-й группе ($n=34$) и 89 ± 6 уд/мин во 2-й группе ($n=37$) ($p_1 < 0,001$ при сравнении с исходными значениями, $p_2 < 0,001$ при сравнении значений 1-й и 2-й групп), а через 6 мес наблюдения – 70 ± 4 и 88 ± 5 уд/мин в 1-й и 2-й группах соответственно ($p_1, p_2 < 0,001$).

Рисунок 1. Динамика уровня тропонина I, определенного высокочувствительным методом в покое



вчТн – высокочувствительный тропонин I.

По данным ЭхоКГ, клинически значимое прогрессирование ремоделирования левых отделов сердца в обеих группах не наблюдалось. Размер ЛП через 6 мес контроля ЧЖС составил $46,5 \pm 4,9$ мм в 1-й группе ($p=0,15$ при сравнении с исходным значением) и $46,2 \pm 3,0$ мм во 2-й группе ($p=0,14$), объем ЛП, индексированный по ППТ, – $43,8 \pm 4,1$ ($p=0,09$) и $43,2 \pm 3,7$ мл/м² ($p=0,11$), КДР ЛЖ – $53,3 \pm 6,0$ ($p=0,15$) и $53,2 \pm 3,0$ мм ($p=0,10$) соответственно.

Под влиянием терапии для контроля ЧЖС через 6 мес уровень вчТн достоверно снижался в обеих группах, но более выражено – в группе с диапазоном ЧЖС 60–79 уд/мин: до 8,0 [4,13; 17,23] ($p_1 < 0,001$ при сравнении с исходным значением) нг/л против 9,2 [4,8; 17,5] нг/л во 2-й группе ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$ при сравнении 1-й и 2-й групп), снижение в 1-й группе составило 2,0 [1,1; 3,9] нг/л, во 2-й группе – 1,2 [0,7; 2,7] нг/л ($p=0,02$) (рис. 1).

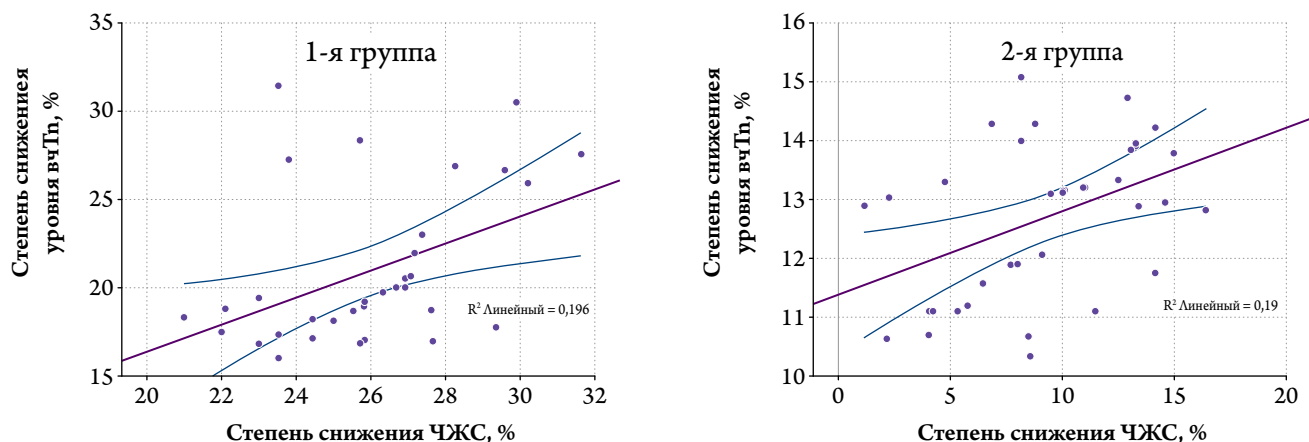
Корреляционный анализ связи степени снижения ЧЖС и уровня вчТн выявил слабую прямую корреляцию ($r_s=0,44$; $p=0,009$ в 1-й группе и $r_s=0,41$; $p=0,01$ во 2-й группе) (рис. 2).

Одновременно наблюдалась тенденция к увеличению V_m и снижению PI в обеих группах. В группе с ЧЖС 80–100 уд/мин она являлась более выраженной. V_m увеличивалась до $2,93 \pm 0,10$ ($p_1 < 0,001$ при сравнении с исходным значением) и $3,21 \pm 0,09$ см/с ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$ при сравнении значений 1-й и 2-й групп), PI снижался до $1,42 \pm 0,03$ ($p_1 < 0,001$) и $1,34 \pm 0,02$ усл. ед. ($p_1, p_2 < 0,001$) соответственно в 1-й и 2-й группах.

Обсуждение

Полученные в нашей работе данные свидетельствуют о снижении уровня повреждения миокарда у пациентов с ФП при контроле ЧЖС в рекомендованном ESC диа-

Рисунок 2. Диаграммы рассеяния, показывающие связь степени снижения ЧЖС (%) со степенью уменьшения уровня тропонина I (%), определенного высокочувствительным методом (вчТп)



Нанесены аппроксимированные линии линейной регрессии и кривые 95% доверительных интервалов (ДИ). Коэффициент регрессии в 1-й группе 0,78 при 95% ДИ от 0,21 до 1,3 ($p=0,009$), во 2-й группе 0,14 при 95% ДИ от 0,04 до 0,24 ($p=0,007$). ЧЖС – частота желудочковых сокращений.

пазоне (60–100 уд/мин). Более заметная положительная динамика по уровню вчТп наблюдалась в группе с целевым диапазоном ЧЖС 60–79 уд/мин.

Известно о постоянном высвобождении кардиоспецифичного тропонина у пациентов с ФП [19–21], при этом персистирующее повышение его уровня связано с худшим прогнозом в сравнении с транзиторным [22]. Анализ уровня вчТп у пациентов с ФП в исследовании ARISTOTLE (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation) выявил связь данного показателя с повышенным риском развития инсульта, смерти от сердечно-сосудистой причины, а также значительного кровотечения [23]. Способность медикаментозного контроля ЧЖС влиять на уровень вчТп отмечалась в перекрестном исследовании [24] у 60 пациентов в возрасте 71 ± 9 лет с ФП без ИБС и ХСН (но эхокардиографическая оценка диастолической функции не проводилась, поэтому не исключено участие пациентов с ХСН и сохраненной ФВ) при очередном приеме дилтиазема, верапамила, метопролола и карведилола. Оба бета-адреноблокатора в этом исследовании снижали уровень вчТп, оцененного в состоянии покоя, на 18% после их приема в течение 3 нед при достигнутой ЧЖС 81 ± 15 уд/мин в случае применения метопролола и 78 ± 11 уд/мин – карведилола. Авторы работы показали также выраженный положительный эффект бисопролола. Наличие лишь слабой корреляции между ЧЖС и уровнем вчТп указывало на необходимость учета не только уменьшения ЧЖС под действием назначенной терапии для заключения о преимуществе одного диапазона над другим. В исследовании [25] снижение уровня тропонина достигалось при нормализации артериального давления, но данный эффект был получен при применении амлодипина и отсутствовал при приеме блокатора ангиотензиновых рецепторов в комбинации с гидрохлоротиазидом. При этом в качестве одного из механизмов высвобождения

тропонина у пациентов с ФП предполагается увеличение уровня ангиотензина II в сердце, что вызывает дополнительный окислительный стресс, повреждающий микрососудистое русло ЛЖ, приводя к ишемии и дисфункции миокарда [26–28]. К отличительной особенности нашего исследования можно отнести аналогичную в обеих группах терапию, включавшую ингибитор АПФ, на фоне которой проводилось лечение бисопрололом, в различной степени урежавшее ЧЖС. Значительное влияние на различие в результатах антиишемического воздействия бета-адреноблокатора для пациентов с ФП как проявлением стабильной ИБС было ослаблено тем, что в исследуемых группах было равное число больных данной категории.

Наличие ХСН также требует учета при анализе результатов, полученных при терапии, урежающей ЧЖС у пациентов с ФП. Ранее показано, что повышенные уровни вчТп у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ связаны с увеличением числа обращений за неотложной помощью, повторных госпитализаций и риска смерти [29]. В другом исследовании [30] у 30,2% пациентов с ХСН и сохраненной ФВ имелась ФП, и уровень вчТп коррелировал с ее наличием. В целом данные о прогностически значимых показателях для больных этой категории все еще ограничены в отличие от пациентов с ХСН со сниженной ФВ. Доказано, что у таких больных повышенный уровень вчТп ассоциирован с неблагоприятными клиническими исходами даже в отсутствие острого коронарного осложнения [31–34]. При ведении пациентов с острой сердечной недостаточностью ранняя оценка вчТп уже рекомендована для стратификации риска [6]. В нашей работе пациенты сравниваемых групп были сопоставимыми по степени тяжести ХСН.

Накоплены данные о том, что в развитии ишемических инсультов у пациентов с ФП помимо кардиогенной тромбоэмболии играют существенную роль нарушения гемодинамики на тканевом уровне. В работе Л. А. Бокерия

и соавт. [10] было показано, что у пациентов с ФП старше 50 лет при длительности ФП более 5 лет, а также при тахисистолии желудочков наблюдается значительное снижение V_m , что на тканевом уровне увеличивает риск локального тромбообразования. В нашем исследовании адекватный контроль ЧЖС положительно влиял на показатели тканевой гемодинамики, полученные методом высокочастотной ультразвуковой доплеровской флоуметрии. При лечении пожилых больных с постоянной ФП биспрололом поддержание ЧЖС в диапазоне 60–79 уд/мин может сопровождаться более выраженным ограничением повреждения миокарда, но тканевая гемодинамика имеет тенденцию к улучшению при ЧЖС в диапазоне 80–100 уд/мин. Принимая во внимание особенности метода и прежде всего выраженную вариабельность наблюдаемых результатов, мы рассматривали динамику V_m и PI у одних и тех же пациентов под влиянием терапии для контроля ЧЖС. Органоспецифичность микроциркуляции также является фактором, опосредующим косвенность параметров, получаемых при оценке тканевой гемодинамики в сосудах ногтевого валика. Между тем, как показано в работе Л.А. Бокерия и соавт. [10], обнаруживая общие патологические тенденции, в первую очередь замедление дистального кровотока, удается получать объективные данные о повышенном риске локального тромбообразования. Замедление кровотока в терминальном звене сосудистой сети способствует повышению вязкости крови и возрастанию напряжения сдвига, являясь одной из причин развивающейся на фоне ФП дисфункции эндотелия. Длительное воздействие этих факторов может приводить к декомпенсации механизмов продукции оксида азота и прогрессированию локального про-

тромботического состояния, что в церебральном кровотоке увеличивает риск развития ишемического инсульта [35].

Заключение

В нашем исследовании продемонстрировано, что при осуществлении контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий старше 60 лет наблюдается положительная динамика показателей повреждения миокарда (тропонин I, определенный высокочувствительным методом) и тканевой гемодинамики (средняя скорость кровотока и пульсационный индекс). Это показывает возможность применения данных параметров при дальнейшем совершенствовании тактики ведения таких пациентов. В то же время внутри диапазона частоты желудочковых сокращений 60–100 уд/мин вероятны разнонаправленные тенденции показателей повреждения миокарда и тканевой гемодинамики. Более строгий контроль частоты желудочковых сокращений при постоянной фибрилляции предсердий обеспечивает более значительное уменьшение повреждения миокарда. Однако оптимальный кровоток на периферии может обеспечиваться при менее строгом урежении частоты желудочковых сокращений в пределах рекомендуемого диапазона. Эти представления открывают возможность индивидуального выбора целевой частоты желудочковых сокращений при постоянной фибрилляции предсердий для преимущественной кардиопротекции или улучшения тканевого, в частности, мозгового кровотока.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 01.10.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609–78. DOI: 10.1093/europace/euw295
- Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2010;362(15):1363–73. DOI: 10.1056/NEJMoa1001337
- Groeneweld HF, Crijns HJGM, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JGP et al. The Effect of Rate Control on Quality of Life in Patients With Permanent Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(17):1795–803. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.055
- Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE et al. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace*. 2006;8(11):935–42. DOI: 10.1093/europace/eul106
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(1):104–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.011
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Li S-J, Sartipy U, Lund LH, Dahlström U, Adiels M, Petzold M et al. Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of β -Blockers in Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Findings From the Swedish Heart Failure Registry. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(5):871–9. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002285
- Hagens VE, Crijns HJGM, Van Veldhuisen DJ, Van Den Berg MP, Rienstra M, Ranchor AV et al. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: Results from the RACE Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *American Heart Journal*. 2005;149(6):1106–11. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.11.030
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T et al. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Recurrent Persistent Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(23):1834–40. DOI: 10.1056/NEJMoa021375
- Bokeria L.A., Bokeria O.L., Bazarsadaeva T.S., Salia N.T., Donakanyan S.A., Biniashvili M.B. et al. Characteristics of NO-dependent auto-

- regulation of tissual blood flow at idiopathic atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology*. 2013;10(2):94–101. [Russian: Бокерия Л.А., Бокерия О.А., Базарсадаева Т.С., Салия Н.Т., Донаканян С.А., Бини-ашивили М.Б. и др. Характеристика NO-зависимой ауторегуляции тканевого кровотока при идиопатической фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2013;10(2):94–101]
11. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233–71. DOI: 10.1093/ehjci/jev014
13. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
14. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. Principles of rational treatment of chronic heart failure. -M.: Media Medika;2000. - 266 p. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения хронической сердечной недостаточности. -М.: Медиа Медика; 2000. - 266с]
15. Orekhova LY, Barmasheva AA. Doppler flowmetry as a tool of predictive, preventive and personalised dentistry. *EPMA Journal*. 2013;4(1):21. DOI: 10.1186/1878-5085-4-21
16. Petrishchev N.N., Menshutina M.A., Vlasov T.D., Vasina E.Yu., Girina M.B., Didur M.D. Complex of diagnostics of vascular endothelial dysfunction. Russia. Patent RU 47202. 2005. Заявка 2005110746/22. . [Russian: Петрищев Н.Н., Меншутина М.А., Власов Т.Д., Васина Е.Ю., Гирина М.Б., Дидур М.Д. Комплекс диагностики дисфункции эндотелия сосудов. Патент России. Номер патента RU 47202. 2005. Номер заявки 2005110746/22]
17. Bagnenko S.S., Decan V.S., Ivanova L.A., Ivanova L.I., Ischenko B.I., Kovalchuk G.V. et al. Ultrasound Diagnostics. A Guide for Physicians. -SPb: Foliant;2009. - 800 p. [Russian: Багненко С.С., Декан В.С., Иванова Л.А., Иванова Л.И., Ищенко Б.И., Ковальчук Г.В. и др. Ультразвуковая диагностика. Руководство для врачей. - СПб: Фолиант; 2009. - 800с]. ISBN 978-5-93929-185-9
18. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–164. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
19. Horjen AW, Ulimoen SR, Enger S, Berge T, Ihle-Hansen H, Norseth J et al. Impact of atrial fibrillation on levels of high-sensitivity troponin I in a 75-year-old population. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2015;75(4):308–13. DOI: 10.3109/00365513.2015.1011224
20. Webb IG, Yam ST, Cooke R, Aitken A, Larsen PD, Harding SA. Elevated Baseline Cardiac Troponin Levels in the Elderly – Another Variable to Consider? *Heart, Lung and Circulation*. 2015;24(2):142–8. DOI: 10.1016/j.hlc.2014.07.071
21. Hussein AA, Bartz TM, Gottdiener JS, Sotoodehnia N, Heckerbert SR, Lloyd-Jones D et al. Serial measures of cardiac troponin T levels by a highly sensitive assay and incident atrial fibrillation in a prospective cohort of ambulatory older adults. *Heart Rhythm*. 2015;12(5):879–85. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.01.020
22. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH et al. Importance of persistent elevation of cardiac biomarkers in atrial fibrillation: a RE-LY substudy. *Heart*. 2014;100(15):1193–200. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304872
23. Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, Granger CB, Alexander JH, Atar D et al. High-Sensitivity Troponin I for Risk Assessment in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 2014;129(6):625–34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006286
24. Horjen AW, Ulimoen SR, Enger S, Norseth J, Seljeflot I, Arnesen H et al. Troponin I levels in permanent atrial fibrillation – impact of rate control and exercise testing. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016;16(1):79. DOI: 10.1186/s12872-016-0255-x
25. Hoshida S, Fukutomi M, Eguchi K, Watanabe T, Kabutoya T, Kario K. Change in High-Sensitive Cardiac Troponin T on Hypertensive Treatment. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2013;35(1):40–4. DOI: 10.3109/10641963.2012.689044
26. Wolke C, Bukowska A, Goette A, Lendeckel U. Redox control of cardiac remodeling in atrial fibrillation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2015;1850(8):1555–65. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.12.012
27. Goette A, Lendeckel U. Electrophysiological effects of angiotensin II. Part I: signal transduction and basic electrophysiological mechanisms. *Europace*. 2008;10(2):238–41. DOI: 10.1093/europace/eum283
28. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeifferberger J, Morawietz H, Strugala D et al. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *European Heart Journal*. 2009;30(11):1411–20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp046
29. Fudim M, Ambrosy AP, Sun J, Anstrom KJ, Bart BA, Butler J et al. High-Sensitivity Troponin I in Hospitalized and Ambulatory Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From the Heart Failure Clinical Research Network. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(24):e010364. DOI: 10.1161/JAHA.118.010364
30. Gohar A, Chong JPC, Liew OW, den Ruijter H, de Kleijn DPV, Sim D et al. The prognostic value of highly sensitive cardiac troponin assays for adverse events in men and women with stable heart failure and a preserved vs. reduced ejection fraction: Cardiac troponin assays in prognosis. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1638–47. DOI: 10.1002/ehj.911
31. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS et al. Cardiac Troponin and Outcome in Acute Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(20):2117–26. DOI: 10.1056/NEJMoa0706824
32. Felker GM, Mentz RJ, Teerlink JR, Voors AA, Pang PS, Ponikowski P et al. Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study: Troponin in Acute Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(12):1262–70. DOI: 10.1002/ehj.341
33. Yousufuddin M, Abdalrhim AD, Wang Z, Murad MH. Cardiac troponin in patients hospitalized with acute decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis: cTn in Patients Hospitalized with ADHF. *Journal of Hospital Medicine*. 2016;11(6):446–54. DOI: 10.1002/jhm.2558
34. Aimo A, Januzzi JL, Vergaro G, Ripoli A, Latini R, Masson S et al. Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin T in Chronic Heart Failure: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Circulation*. 2018;137(3):286–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031560
35. Scarsoglio S, Saglietto A, Anselmino M, Gaita F, Ridolfi L. Alteration of cerebrovascular haemodynamic patterns due to atrial fibrillation: an in silico investigation. *Journal of The Royal Society Interface*. 2017;14(129):20170180. DOI: 10.1098/rsif.2017.0180