

Е.П. Попова¹, О.Т. Богова², С.А. Чандирли²,
А.А. Шуэб², С.Н. Пузин², Д.А. Сычѐв², В.П. Фисенко¹



¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

Спектральный анализ variability сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне применения соталолола и бисопролола

Обоснование. Фибрилляция предсердий — одна из наиболее распространенных форм нарушений ритма сокращений сердца. Несмотря на неоднозначное отношение к фармакотерапии фибрилляции предсердий, проблема подбора адекватной антиаритмической терапии для профилактики и лечения персистирующей формы заболевания остается актуальной и вызывает значительный интерес. Для эффективного подбора лекарственных препаратов при аритмиях можно использовать метод спектрального анализа variability сердечного ритма. **Цель исследования** — изучение влияния антиаритмического препарата соталолола и β -адреноблокатора бисопролола на спектральные показатели variability сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий. **Методы.** Обследовано 167 пациентов с фибрилляцией предсердий обоего пола в возрасте от 46 до 94 лет. В исследование были включены пациенты как с впервые выявленной фибрилляцией предсердий, так и имеющие давность заболевания от 6 мес до 8 лет (персистирующая форма). У всех пациентов в качестве сопутствующего заболевания отмечена гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск 4. Также у пациентов диагностирована ишемическая болезнь сердца с/без инфаркта миокарда в анамнезе. Изучены спектральные характеристики variability сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий. В качестве антиаритмических средств применяли соталолол (в дозе 40–80 мг 2 раза в день, внутрь) и бисопролол (по 2,5–5 мг 1 раз в день, внутрь). **Результаты.** На фоне приема соталолола при сравнении спектров variability сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной и персистирующей формой фибрилляции предсердий были получены следующие результаты: доля очень низкой частоты (very low frequency, VLF) в группе с впервые выявленной фибрилляцией предсердий составляет более половины спектра, тогда как в группе с персистирующей формой — 18%, доля низкой частоты (low frequency, LF) выше у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий, однако коэффициент LF/HF в этой группе в 2 раза ниже, чем в группе сравнения. При сравнении спектров variability сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне бисопролола показано, что доля LF у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий в 2 раза ниже, а доля высокой частоты (high frequency, HF) в 2 раза выше, чем у пациентов с персистирующей формой заболевания. **Заключение.** На фоне соталолола у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий значительную роль сохраняют гуморальные факторы, роль блуждающего нерва минимальна, тогда как на фоне бисопролола преобладает влияние парасимпатической нервной системы. У пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий на фоне соталолола и бисопролола наблюдается повышение активности симпатической нервной системы.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, персистирующая форма фибрилляции предсердий, спектральный анализ variability сердечного ритма, соталолол, бисопролол.

(Для цитирования: Попова Е.П., Богова О.Т., Чандирли С.А., Шуэб А.А., Пузин С.Н., Сычѐв Д.А., Фисенко В.П. Спектральный анализ variability сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне применения соталолола и бисопролола. Вестник РАМН. 2020;75(2):135–143. doi: 10.15690/vramn1102)

Обоснование

Фибрилляция предсердий (ФП) — одна из наиболее распространенных форм нарушения сокращений сердца [1, 2]. К факторам, способствующим увеличению распространенности ФП, относят возраст и наличие сопутствующих заболеваний, таких как сердечная недостаточность [3]. Для ФП характерно хаотическое сокращение предсердий. Одним из главных признаков фибрилляции предсердий является отсутствие волн Р на электрокардиограмме, которая является необходимым методом диагностики этого состояния. Патогенез ФП обусловлен динамическим взаимодействием нескольких факторов, в том числе триггерной активностью и риентри. Применение антиаритмических препаратов IA, IC, III, а также II класса (бета-адреноблокаторов) [4] с целью поддержания синусового ритма при ФП имеет ограниченный успех. Одновременно

антиаритмические препараты обладают аритмогенным действием. Результаты некоторых исследований показали, что антиаритмические препараты, широко применяемые в клинической практике (диазопирамид, хинидин и соталолол), могут увеличивать смертность [5]. В других исследованиях установлено, что антиаритмическая лекарственная терапия улучшает качество жизни пациентов и толерантность к физической нагрузке [6]. Несмотря на смещение фокуса разработки лекарственных средств, применяемых при ФП, в сторону антикоагулянтов с целью эффективной тромбопрофилактики [7, 8], а также на развитие новых технологий картирования и катетерной абляции, которые сделали способы хирургического лечения ФП безопаснее и эффективнее [9], проблема подбора адекватной антиаритмической терапии для профилактики и лечения персистирующей формы ФП остается актуальной и вызывает значительный интерес [10–12].

Для эффективного подбора лекарственных препаратов при аритмии можно использовать метод спектрального анализа variability сердечного ритма, который в последнее время получил широкое распространение. Метод анализа спектральных показателей variability сердечного ритма основан на оценке временных и частотных характеристик изменчивости сердечного цикла. Этот метод основан на анализе медленных колебательных циклов, постоянно происходящих в организме человека, которые развиваются согласно закономерностям автоволновых процессов. Спектральный анализ variability сердечного ритма может дать представление о регулирующем влиянии различных систем организма на деятельность сердца. Этот метод позволяет оценить роль вегетативной нервной системы (симпатического и парасимпатического отделов), а также гуморальных, эндокринных и иммунных механизмов в осуществлении хронотропной функции сердца [13].

Цель исследования — изучить влияние антиаритмического препарата III класса соталолола и β-адреноблокатора бисопролола на спектральные показатели variability сердечного ритма у пациентов с ФП с целью выявления изменений в разных отделах вегетативной нервной системы, преимущественно участвующих в хронотропной функции сердца.

Методы

Дизайн исследования

Проведенное исследование является наблюдательным (наблюдательным), одноцентровым, одномоментным (поперечное), выборочным, неконтролируемым и не-

ослепленным. В ходе исследования проанализированы данные электрокардиограмм пациентов с фибрилляцией предсердий.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты с впервые выявленной ФП и имеющие давность заболевания от 6 мес до 8 лет (персистирующая форма), а также пациенты с сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда (в анамнезе), сахарный диабет 2-го типа.

Критерии невключения: острый инфаркт миокарда.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе кардиологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы».

Продолжительность исследования

Начало исследования — декабрь 2018 г., окончание исследования — сентябрь 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

В ходе исследования были проанализированы результаты электрокардиограмм пациентов с фибрилляцией предсердий, находившихся на лечении в кардиологическом отделении: использование метода электрокардиографии предусмотрено стандартным протоколом лечения; дополнительных процедур, необходимых для исследования, не проводилось. Диагностические процедуры также были предусмотрены стандартным протоколом лечения пациента (в исследовании использованы сведения из медицинских карт пациентов).

E.P. Popova¹, O.T. Bogova², S.A. Chandirli², A.A. Shueb², S.N. Puzin², D.A. Sychev², V.P. Fisenko¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Spectral Analysis of Heart Rhythm Variability in Atrial fibrillation Patients Using Sotalol and Bisoprolol

Background. Atrial Fibrillation is one of the most common arrhythmias. Despite the different attitude to the pharmacotherapy of Atrial Fibrillation, the problem of selection of adequate antiarrhythmic therapy for the prevention and treatment of persistent Atrial Fibrillation remains relevant and is of great interest to researchers. For the effective selection of drugs in the treatment of arrhythmia can be successfully used the method of spectral analysis of heart rhythm variability. **Aims:** to study the effect of antiarrhythmic drug Sotalol and β-adrenoblocker Bisoprolol on the spectral parameters of heart rhythm variability in patients with Atrial Fibrillation. **Methods.** 167 patients with Atrial Fibrillation of both sexes aged 46 to 94 years were examined. The study included patients with the first diagnosed Atrial Fibrillation, and with persistent Atrial Fibrillation during of 6 months to 8 years. Arterial hypertension has diagnosed in all patients. Also, patients were diagnosed with coronary heart disease with a history of myocardial infarction and without myocardial infarction. Spectral analysis of heart rhythm variability was conducted in patients with Atrial Fibrillation. Therapy in patients was performed with the antiarrhythmic drug Sotalol (80–160 mg, orally) and Bisoprolol (2.5–5 mg, orally). **Results.** Spectral analysis of heart rhythm variability in patients Atrial Fibrillation using Sotalol showed that the proportion of VLF in patients with the first diagnosed Atrial Fibrillation is more than half of the spectrum, whereas in patients with persistent Atrial Fibrillation this parameter is 18%, the proportion of LF is higher in patients with persistent Atrial Fibrillation. The coefficient LF/HF in patients with persistent Atrial Fibrillation is two times lower than in patients with the first diagnosed Atrial Fibrillation. Spectral analysis of heart rhythm variability in patients Atrial Fibrillation using Bisoprolol, it was shown that the proportion of LF in patients with the first diagnosed Atrial Fibrillation was 2 times lower, and the proportion of HF was twice higher than in patients with persistent Atrial Fibrillation. **Conclusions.** In this study, a spectral analysis of heart rate variability in patients with Atrial Fibrillation, who receive antiarrhythmic drug therapy with sotalol and bisoprolol, was carried out. It was found that humoral factors play a significant role in patients with the first diagnosed Atrial Fibrillation during sotalol therapy, the role of the vagus in this group of patients is minimal, while in patients with bisoprolol therapy the vagus has a dominant effect on the activity of the heart.

Keywords: atrial fibrillation, sotalol, bisoprolol.

(For citation: Popova EP, Bogova OT, Chandirli SA, Shueb AA, Puzin SN, Sychev DA, Fisenko VP. Spectral Analysis of Heart Rhythm Variability in Atrial fibrillation Patients Using Sotalol and Bisoprolol. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(2):135–143. doi: 10.15690/vramn1102)

Исходы исследования

Основной исход исследования

Конечной точкой исследования является определение вегетативного баланса пациента, о котором авторы судят по значению коэффициента LF/HF.

Анализ в подгруппах

Критерием выделения 8 подгрупп было наличие у пациента с ФП сопутствующих заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца с инфарктом миокарда и без инфаркта миокарда в анамнезе:

- 1) группа С-1.1 (на фоне соталола, пациенты с впервые выявленной фибрилляцией предсердий без сопутствующих заболеваний);
- 2) группа С-1.2 (на фоне соталола, пациенты с впервые выявленной фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе);
- 3) группа С-2.1 (на фоне соталола, пациенты с персистирующей формой фибрилляции предсердий без сопутствующих заболеваний);
- 4) группа С-2.2 (на фоне соталола, пациенты с персистирующей формой фибрилляции предсердий, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе, сахарным диабетом 2-го типа);
- 5) группа Б-1.1 (на фоне бисопролола, пациенты с впервые выявленной фибрилляцией предсердий без сопутствующих заболеваний);
- 6) группа Б-1.2 (на фоне бисопролола, пациенты с впервые выявленной фибрилляцией предсердий, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе, сахарным диабетом 2-го типа);
- 7) группа Б-2.1 (на фоне бисопролола, пациенты с персистирующей формой фибрилляции предсердий без сопутствующих заболеваний);
- 8) группа Б-2.2 (на фоне бисопролола, пациенты с персистирующей формой фибрилляции предсердий, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе).

Методы регистрации исходов

Вариабельность сердечного ритма изучали с помощью компьютерного комплекса Astrocord (Россия) в соответствии с требованиями рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [14] на пятиминутных интервалах электрокардиограмм. Электрокардиограммы регистрировали у пациентов после восстановления синусового ритма и назначения в качестве антиаритмической терапии для предотвращения возобновления ФП соталола или бисопролола. При развитии устойчивого антиаритмического эффекта (не ранее чем через 3 сут от начала приема препарата) проводили регистрацию электрокардиограмм для анализа вариабельности сердечного ритма, данные заносили в память компьютера и математически обрабатывали с помощью метода быстрого преобразования Фурье, позволяющего оценить степень влияния отделов вегетативной нервной системы (симпатического и парасимпатического) на хронотропную функцию сердца.

Оценивались спектральные показатели вариабельности сердечного ритма [14]:

- Т — общая мощность спектра колебаний интервалов RR, мс²;
- VLF (very low frequency — очень низкая частота) — мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот 0,04–0,003 Гц (25–333 сек), мс²;

- LF (low frequency — низкая частота) — мощность спектра интервалов RR в области низких частот 0,15–0,04 Гц (6,5–25 сек), мс²;
- HF (high frequency — высокая частота) — мощность спектра интервалов RR в области высоких частот 0,4–0,15 Гц (2,5–6,5 сек), 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 — симпто-вагальный индекс, отражающий баланс симпатических и парасимпатических регуляторных влияний на сердце.

Этическая экспертиза

Протокол исследования прошел этическую экспертизу Локального этического комитета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 10-18 от 05.12.2018.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Результаты обрабатывали статистическим методом дисперсионного анализа, достоверными считали результаты при $p < 0,05$, расчет проводили с помощью компьютерной программы BioStat LE 6.5.0.0 (разработчик: AnalystSoft Inc. и Exel), данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Обследовано 167 пациентов обоего пола в возрасте от 46 до 94 лет с ФП, имеющих в качестве сопутствующего заболевания гипертоническую болезнь III стадии (отечественная классификация стадий гипертонической болезни), 3-й степени (классификация степеней артериальной гипертензии АСС/АНА от 2017 г.), риск 4. Кроме гипертонической болезни, у пациентов отмечены ишемическая болезнь сердца с/без инфаркта миокарда в анамнезе, сахарный диабет 2-го типа.

Всем пациентам согласно стандартам обследования проводили лабораторные (общеклинические, гематологические, биохимические) и инструментальные (рентгенография грудной клетки, эхокардиография, электрокардиография) исследования.

Изучены спектральные характеристики вариабельности сердечного ритма, записи электрокардиограмм больных ФП, поступивших в отделение кардиореанимации. В первой группе ($n = 80$) пациенты получали соталол (в дозе 40–80 мг 2 раза в день, внутрь), во второй ($n = 87$) — бисопролол (по 2,5–5 мг 1 раз в день, внутрь).

У всех пациентов, в протоколе лечения которых использован соталол, была диагностирована гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск 4. По наличию других сопутствующих заболеваний пациенты были разделены на 4 подгруппы, которые представлены в табл. 1.

Таблица 1. Группы пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих соталол и бисопролол

Параметры	Впервые выявленная ФП		Персистирующая форма ФП	
	<i>n</i> = 80: соталол (40–80 мг 2 раза в день, внутрь)			
	Группа С-1 (<i>n</i> = 40)		Группа С-2 (<i>n</i> = 40)	
Номер группы	С-1.1	С-1.2	С-2.1	С-2.2
Количество пациентов	21	19	24	16
Гипертоническая болезнь	+	+	+	+
Ишемическая болезнь сердца		+		+
Инфаркт миокарда		+		+
Сахарный диабет 2-го типа				+
	<i>n</i> = 87: бисопролол (2,5–5 мг 1 раз в день, внутрь)			
	Группа Б-1 (<i>n</i> = 41)		Группа Б-2 (<i>n</i> = 46)	
Номер группы	Б-1.1	Б-1.2	Б-2.1	Б-2.2
Количество пациентов	21	20	24	22
Гипертоническая болезнь	+	+	+	+
Ишемическая болезнь сердца		+		+
Инфаркт миокарда		+		+
Сахарный диабет 2-го типа		+		

Основные результаты исследования

1. Изучение спектральных показателей variability сердечного ритма у пациентов с ФП на фоне соталола

При сравнении спектров variability сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной и персистирующей формой ФП были получены следующие результаты: доля VLF в группе с впервые выявленной ФП (группа С-1.1) составляет более половины спектра, тогда как в группе с персистирующей формой ФП (группа С-2.1) — 18%, доля LF выше в группе С-2.1, однако коэффициент LF/HF в этой группе в 2 раза ниже, чем в группе С-1.1, из-за того что доля HF в последней группе составляет около 10%, тогда как в группе сравнения — 33% (табл. 2).

Таким образом, в обеих исследуемых группах преобладают симпатические влияния на сердце, однако в группе с впервые выявленной ФП (С-1.1) значительную роль сохраняют гуморальные факторы. Кроме того, в группе С-1.1 роль блуждающего нерва была минимальна.

При спектральном анализе для пациентов с впервые выявленной ФП и ишемической болезнью сердца с инфарктом миокарда в анамнезе (группа С-1.2) было показано, что достоверных отличий с группой сравнения (группа С-1.1) по интенсивности VLF и LF нет, доля HF снижена в 2 раза, в результате коэффициент LF/HF превышает аналогичный показатель в группе сравнения в 2 раза (см. табл. 2). Таким образом, у пациентов с впервые выявленной ФП и ишемической болезнью сердца с инфарктом миокарда в анамнезе возрастают симпатические влияния на миокард.

Был проведен спектральный анализ variability сердечного ритма в группе пациентов с персистирующей формой ФП и ишемической болезнью сердца с инфарктом миокарда в анамнезе, сахарным диабетом 2-го типа (группа С-2.2). Показано, что доля VLF в группе С-2.2 превышает аналогичный показатель в группе сравнения (группа С-2.1) в 2,5 раза, доля LF ниже в 2 раза, а доля HF существенно не изменяется (см. табл. 2). Коэффициент

Таблица 2. Спектральные показатели variability сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне соталола в дозе 40–80 мг 2 раза в день внутрь (*n* = 80)

Параметры	Пациенты с впервые выявленной фибрилляцией предсердий		Пациенты с персистирующей формой фибрилляции предсердий	
	Группа С-1.1: без сопутствующих заболеваний (1)	Группа С-1.2: ИБС + ИМ (2)	Группа С-2.1: без сопутствующих заболеваний (3)	Группа С-2.2: ИБС + ИМ + СД (4)
VLF, %	59,49 ± 12,5 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,0001	60,27 ± 12,93	18 ± 5,23 <i>p</i> ₃₋₄ = 0,0001	45,29 ± 12,04
LF, %	30,27 ± 10,65 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,0002	32,58 ± 12,34	49,3 ± 12,31 <i>p</i> ₃₋₄ = 0,0002	21,37 ± 6,07
HF, %	9,54 ± 4,15 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,0049 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,0001	4,29 ± 1,82	34,85 ± 8,1	30,09 ± 11,29
LF/HF, %	3,35 ± 0,91 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,0008 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,0001	7,66 ± 2,95	1,47 ± 0,47 <i>p</i> ₃₋₄ = 0,0001	0,71 ± 0,25

Примечание: здесь и в табл. 3: VLF — доля очень медленных частот в спектре, %; LF — доля медленных частот в спектре, %; HF — доля быстрых частот в спектре, %; *p* — статистически значимые различия между параметрами. ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет.

Таблица 3. Спектральные показатели variability сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне бисопролола в дозе 2,5–5 мг 1 раз в день внутрь ($n = 87$)

Параметры	Пациенты с впервые выявленной фибрилляцией предсердий		Пациенты с персистирующей формой фибрилляции предсердий	
	Группа Б-1.1: без сопутствующих заболеваний (1)	Группа Б-1.2: ИБС + ИМ + СД (2)	Группа Б-2.1: без сопутствующих заболеваний (3)	Группа Б-2.2: ИБС + ИМ (4)
VLF, %	32,63 ± 7,53 $p_{1-2} = 0,0036$	47,00 ± 8,48	35,83 ± 8,23 $p_{3-4} = 0,0001$	74,06 ± 8,23
LF, %	29,13 ± 8,14 $p_{1-3} = 0,0018$	37,52 ± 10,21	47,70 ± 4,72 $p_{3-4} = 0,0002$	20,63 ± 4,75
HF, %	39,59 ± 8,24 $p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$	14,90 ± 4,38	18,02 ± 4,32 $p_{3-4} = 0,0001$	7,19 ± 2,90
LF/HF, %	0,77 ± 0,27 $p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$	2,89 ± 0,94	2,76 ± 0,64	2,22 ± 0,91

LF/HF в группе С-2.2 меньше единицы, что свидетельствует о преобладающем влиянии блуждающего нерва на хронотропную функцию сердца, кроме того, значительную роль играют гуморальные факторы. В группе пациентов с персистирующей формой ФП без сопутствующих заболеваний на фоне соталола преобладающее влияние на деятельность сердца сохраняет симпатическая нервная система.

2. Изучение спектральных показателей variability сердечного ритма у пациентов с ФП на фоне бисопролола

При сравнении спектров variability сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной (группа Б-1.1) и персистирующей формой ФП (группа Б-2.1) без сопутствующих заболеваний на фоне бисопролола показано, что доля LF в группе Б-1.1 почти в 2 раза ниже, а доля HF в 2 раза выше, чем в группе Б-2.1, доли VLF в обеих группах достоверно не различаются (табл. 3). Коэффициент LF/HF в группе Б-1.1 меньше единицы, что свидетельствует о преобладающем влиянии блуждающего нерва на деятельность сердца на фоне бисопролола, тогда как у пациентов с персистирующей формой ФП преобладающая роль отведена симпатической нервной системе.

Был проведен сравнительный анализ спектральных показателей variability сердечного ритма в исследуемых группах пациентов с впервые выявленной ФП без сопутствующих заболеваний (группа Б-1.1) и с сопутствующими заболеваниями — ишемической болезнью сердца с инфарктом миокарда в анамнезе, а также с сахарным диабетом 2-го типа (группа Б-1.2). Показано, что доли VLF и LF в группе Б-1.2 выше аналогичного показателя в группе сравнения (Б-1.1), доля HF в 3 раза ниже, чем в группе Б-1.1 (см. табл. 3). Коэффициент LF/HF в группе Б-1.2 превышает указанный параметр в группе сравнения в 5 раз, что свидетельствует о преобладающей роли симпатической нервной системы на хронотропную функцию сердца у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Влияние гуморальных факторов на фоне бисопролола в регуляции сердечной деятельности значительно не отличаются, хотя в одной группе, несомненно, имеют место гормональные нарушения в связи с развитием сахарного диабета 2-го типа.

Проведен сравнительный анализ групп пациентов с персистирующей формой ФП с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда (группа Б-2.2) в анамнезе и без сопутствующих заболеваний (группа Б-2.1). Установлено, что доля VLF возрастает, а доли LF и HF

снижаются в группе Б-2.2. Однако коэффициент L/H достоверно не изменяется. Таким образом, на фоне бисопролола в обеих исследуемых группах наблюдается преобладающее влияние симпатической нервной системы на хронотропную функцию сердца. Роль гуморальных факторов значительно выражена у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

При сравнении эффектов соталола и бисопролола на спектральные показатели variability сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной и персистирующей формой ФП без сопутствующих заболеваний установлено, что в группе пациентов с впервые выявленной ФП (группы С-1.1 и Б-1.1) на фоне соталола в структуре спектра variability сердечного ритма преобладают VLF (рис. 1). Доля VLF на фоне соталола (группа С-1.1) достоверно выше, чем в группе бисопролола (группа Б-1.1), тогда как доля HF в несколько раз ниже аналогичного показателя в группе сравнения (группа Б-1.1). Доли LF достоверно не различаются. Коэффициент LF/HF в группе С-1.1 на фоне соталола превышает данный показатель в группе Б-1.1 (на фоне бисопролола) в 4 раза (рис. 2). Таким образом, на фоне соталола у пациентов с впервые выявленной ФП роль блуждающего нерва в регуляции деятельности сердца снижена, тогда как на фоне бисопролола — возрастает. На фоне соталола выраженное влияние на хронотропную функцию сердца оказывают гуморальные факторы.

При анализе спектров variability сердечного ритма у пациентов с персистирующей формой ФП наблюдаются противоположные эффекты. На фоне соталола роль гуморальных факторов значительно снижается. В группе пациентов с персистирующей формой ФП на фоне соталола (С-2.1) доля VLF достоверно ниже, чем аналогичного показателя на фоне бисопролола (Б-2.1) (см. рис. 1). Кроме того, доля HF выше на фоне соталола. Коэффициент LF/HF, отражающий симпато-вагальный баланс, в группе бисопролола (Б-2.1) выше в 2 раза по сравнению с группой соталола (С-2.1) (см. рис. 2).

Таким образом, у пациентов с персистирующей формой ФП на фоне соталола наблюдается преобладающее влияние блуждающего нерва, а роль гуморальных факторов снижена по сравнению с бисопрололом.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений, возникших в ходе проведения исследования и связанных с ним, не возникло.

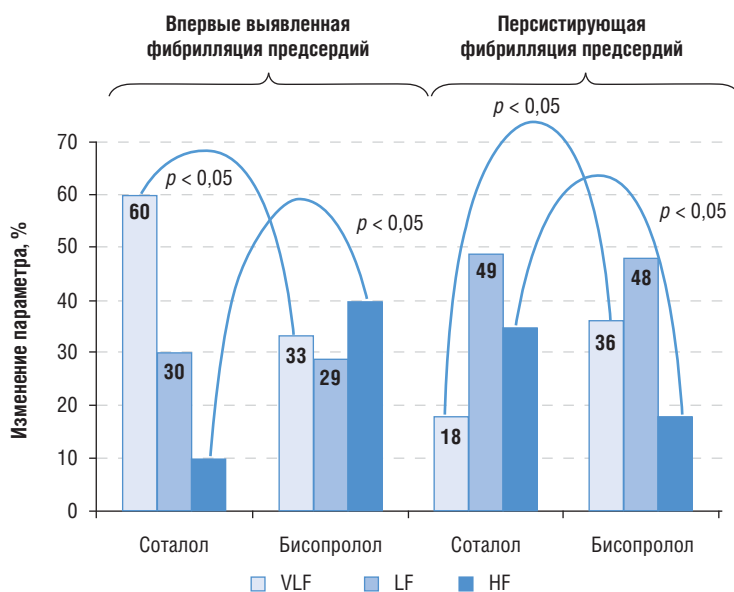


Рис. 1. Влияние соталола и бисопролола на структуру спектра variability сердечного ритма у пациентов с разными формами фибрилляции предсердий

Примечание. 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).

140

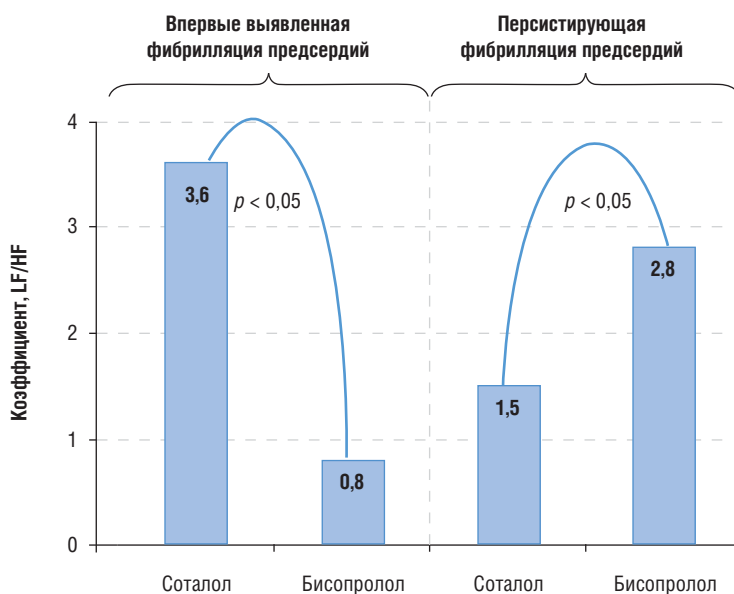


Рис. 2. Влияние соталола и бисопролола на коэффициент LF/HF у пациентов с разными формами фибрилляции предсердий

Примечание. LF/HF — симпато-вагальный индекс.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что патофизиологические процессы, отвечающие за провоцирование и поддержание ФП у пациентов с персистирующей формой заболевания, отличаются от таковых у пациентов с впервые выявленной ФП. Эти результаты согласуются с литературными данными [15]. На различия в ионных токах, отвечающих за формирование механизмов и приводящих к развитию ФП, указывают многие авторы [16]. Кроме того, ионные токи, принимающие участие в патогенезе ФП, зависят от длительности заболевания. Несомненно, необходимо учитывать эти особенности в фармакологических подходах при терапии разных форм ФП. Учитывая сведения об электрофизиологических механизмах, лежащих в основе ФП,

с точки зрения «сицилианского гамбита» [17], критическим компонентом и уязвимым параметром ФП можно считать продолжительность эффективного рефрактерного периода предсердий и скорость анизотропного проведения возбуждения по предсердиям. Молекулярными мишенями для воздействия антиаритмическими препаратами служат K^+ - и Na^+ -токи. Логично предположить, что в терапии ФП наиболее эффективными должны быть препараты, антиаритмическое действие которых связано с замедлением скорости внутрипредсердного проведения, а также препараты, увеличивающие эффективный рефрактерный период предсердий, либо сочетающие эти эффекты, т.е. антиаритмические средства, относящиеся к III классу. Среди них лидером является амиодарон. Его эффективность при купировании пароксизмальной ФП достигает 76–81% [18]. Разочаровывающие резуль-

таты были получены при использовании d,l-соталола, эффективность которого оказалась ниже, чем плацебо, частота восстановления синусового ритма не превышала 25% [19].

При купировании персистирующей ФП наиболее эффективным (60–80%) является амиодарон [20]. Результаты применения d,l-соталола для купирования устойчивой ФП оказались такими же неутешительными, как и при пароксизмальной форме. Частота восстановления синусового ритма при назначении d,l-соталола в дозе 160–480 мг/сут не превышала 25% [21]. Еще более сложной задачей, чем купирование приступа ФП, представляется лекарственная профилактика рецидивов ФП после восстановления синусового ритма. Это связано с необходимостью постоянного приема антиаритмических препаратов, что требует оценки соотношения пользы и риска. Прием препаратов для лечения аритмии является опасным у больных с ФП и органическими поражениями сердца. О наличии аритмогенного действия у антиаритмических препаратов III класса свидетельствуют результаты многих исследований [22]. Одним из способов решения этой проблемы является назначение β -адреноблокаторов. Также следует учитывать, что у 25% больных синусовый ритм после лечения сохраняется в течение 6–12 мес на фоне приема плацебо [23].

Использование антиаритмических препаратов III класса для профилактики рецидивов ФП сопровождается существенным недостатком: при тахикардии их способность удлинять реполяризацию существенно ослабевает, и таким образом снижается их антиаритмический эффект. Эффективность амиодарона в дозе 200–400 мг/сут приближается к 80% [17]. В дозе от 160 до 960 мг/сут d,l-соталол предупреждает возникновение рецидивов ФП у 50–55% больных [19, 24]. Аритмогенное действие препаратов зависит от наличия и тяжести структурных изменений миокарда. По результатам клинических исследований, назначение соталола рекомендовано для пациентов с ишемической болезнью сердца и выраженной дисфункцией миокарда.

У больных с постоянной формой ФП следует контролировать частоту сокращений желудочков. Для этого часто используют комбинированную терапию, включающую сердечные гликозиды, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов. К сожалению, на сегодняшний день лекарственная антиаритмическая терапия ФП не является эффективной. Для решения этой проблемы необходимо оценивать эффективность терапии ФП с учетом патогенеза. Целесообразно принимать во внимание форму и длительность существования ФП, характер и тяжесть органических поражений сердца [25]. Кроме того, важно оценивать вегетативную регуляцию деятельности сердца и влияние вегетативной нервной системы на эффективность антиаритмических препаратов.

По результатам спектрального анализа вариабельности сердечного ритма установлено, что на фоне соталола у всех пациентов с ФП, независимо от длительности заболевания, 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.

Бисопролол вызывает противоположное действие на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма в отличие от соталола. На фоне бисопролола у пациентов с впервые выявленной ФП превалирующее влия-

ние на деятельность сердца принадлежит блуждающему нерву, тогда как в группе пациентов с персистирующей формой ФП преобладающая роль была отведена симпатической нервной системе.

Полученные данные свидетельствуют о важной роли блуждающего нерва в развитии и поддержании ФП, что свидетельствует о необходимости дифференциального подхода к лекарственной терапии у пациентов с разной длительностью заболевания.

Резюме основного результата исследования

Полученные результаты свидетельствуют о влиянии лекарственных препаратов, в том числе антиаритмических, на вегетативную регуляцию деятельности сердца. Это обстоятельство необходимо учитывать при подборе лекарственной терапии у пациентов с ФП. Простым и эффективным способом, позволяющим оценить вегетативный статус пациента и предложить адекватную терапию, является спектральный анализ вариабельности сердечного ритма. Кроме того, спектральный анализ вариабельности сердечного ритма можно использовать при изучении патогенеза ФП.

Обсуждение основного результата исследования

Результаты исследования согласуются с данными, широко представленными в литературе [10, 11], и подтверждают возможность использования спектрального анализа вариабельности сердечного ритма при изучении механизмов [13, 17], лежащих в основе патогенеза различных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь и др. Следует отметить важное практическое значение данного метода при подборе терапии ФП у пациентов с разной длительностью заболевания. Эти результаты согласуются с данными других исследователей [12], которые свидетельствуют о зависимости эффективности препаратов от вегетативного статуса пациента и необходимости учитывать эти обстоятельства при подборе адекватной терапии.

Ограничения исследования

Расчет выборки заранее не проводился, что обусловило неравномерное распределение пациентов в группах. Наименьшее количество пациентов в группе — 16 человек, что позволяет использовать параметрические методы статистической обработки данных. По мнению авторов, выборка является репрезентативной, поскольку включала пациентов с фибрилляцией предсердий широкой возрастной группы и с сопутствующими заболеваниями, что отражает характеристики генеральной совокупности.

Заключение

По результатам проведенного исследования установлено, что антиаритмические препараты влияют на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий и, следовательно, оказывают воздействие на активность разных отделов вегетативной нервной системы, участвующей в регуляции деятельности сердца. Продемонстрировано разнонаправленное действие соталола и бисопролола на спектральные характеристики вариабельности сердечного ритма у пациентов с впервые диагностированным заболеванием.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проведено при поддержке ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Е.П. Попова, О.Т. Богова — сбор данных, их обработка, написание статьи и подготовка материалов; С.А. Чандири — написание статьи и подготовка

материалов; А.А. Шуэб — сбор данных; С.Н. Пузин, Д.А. Сычёв — подготовка статьи и консультирование; В.П. Фисенко — обработка данных, подготовка статьи и консультирование. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Выражение признательности. Авторы выражают благодарность коллективу ГБУЗ «ГКБ 24 ДЗМ» (отделение кардиорепериментации).

ЛИТЕРАТУРА

- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(8):837–847. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
- Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res*. 2014;114(9):1483–1499. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302226.
- Sardar MR, Saeed W, Kowey PR. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Heart Fail Clin*. 2016;12(2):205–221. doi: 10.1016/j.hfc.2015.08.017.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2011;12(10):1360–1420. doi: 10.1093/europace/euq350.
- Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD005049. doi: 10.1002/14651858.CD005049.pub4.
- Halsey C, Chugh A. Rate versus rhythm control for atrial fibrillation. *Cardiol Clin*. 2014;32(4):521–531. doi: 10.1016/j.ccl.2014.07.011.
- 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.
- Patel PA, Ali N, Hogarth A, Tayebjee MH. Management strategies for atrial fibrillation. *J R Soc Med*. 2017;110(1):13–22. doi: 10.1177/0141076816677857.
- Matsuo S, Lim KT, Haissaguerre M. Ablation of chronic atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007;4(11):1461–1463. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.07.016.
- Camm AJ, Camm CF, Savelieva I. Medical treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2012;13(2):97–107. doi: 10.2459/JCM.0b013e32834f23e1.
- Hanley CM, Robinson VM, Kowey PR. 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.
- Kanagaratnam L, Kowey P, Whalley D. Pharmacological therapy for rate and rhythm control for atrial fibrillation in 2017. *Heart Lung Circ*. 2017;26(9):926–933. doi: 10.1016/j.hlc.2017.05.134.
- Баевский Р.М., Иванов И.И., Чирейкин Л.В., и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // *Вестник аритмологии*. — 2002. — №24. — С. 65–87. [Baevsky RM, Ivanov II, Chireikin LV, et al. Analysis variability of heart rate rhythm at use of various electrocardiographic systems (methodical recommendations). *Vestnik aritmologii*. 2002;(24):65–87. (In Russ).]
- 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(5):1043–1065. doi: 10.1161/01.cir.93.5.1043.
- Hohendanner F, Heinzel FR, 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.
- Martins RP, Kaur K, Hwang E, et al. Dominant frequency increase rate predicts transition from paroxysmal to long-term persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129(14):1472–1482. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004742.
- DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. *Members of the Sicilian gambit: antiarrhythmic therapy: a pathophysiologic approach*. Armonk, N.Y., Futura Publishing Co., Inc.; 1994.
- Bellandi F, Cantini F, Pedone T, et al. [The efficacy of intravenous propafenone and amiodarone in the conversion of recent onset atrial fibrillation. All year follow up with oral treatment. (In Italian)]. *G Ital Cardiol*. 1993;23(3):261–271.
- Kalusche D, Stockinger J, Betz P, Roskamm H. [Sotalol and quinidine/verapamil (Cordichin) in chronic atrial fibrillation — conversion and 12-month follow-up—a randomized comparison. (In German)]. *Z Kardiol*. 1994;83 Suppl 5:109–116..
- Reimold SC, Cantillon CC, Friedman PL, et al. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1993;71(7):558–563. doi: 10.1016/0002-9149(93)90511-a.
- Coplen SE, Anman EM, Berlin JA, et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion: a meta-analysis of randomized control trials. *Circulation*. 1990;82(4):1106–1116. doi: 10.1161/01.cir.82.4.1106.
- Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, et al. Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy. A multi-center, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Circulation*. 1989;80(6):1557–1570. doi: 10.1161/01.cir.80.6.1557.
- Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, et al. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(3):527–532. doi: 10.1016/0735-1097(92)90003-6.
- Juun-Moller S, Edvardson N, Rehnqvist-Ahlberg N. Sotalol direct quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation. *Circulation*. 1990;82(6):1932–1939. doi: 10.1161/01.cir.82.6.1932.
- Искендеров Б.Г., Рахматуллово Ф.К. Структурные и электрофизиологические показатели функции сердца при пароксизмальной мерцательной аритмии // *Терапевтический архив*. — 2001. — Т.73. — №12. — С. 52–56. [Iskenderov BG, Rakhmatullovo FK. Strukturnyye i elektrofiziologicheskiye pokazateli funktsii serdtsa pri paroksizmal'noy mertsatel'noy aritmii. *Ter arkh*. 2001;73(12):52–56. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Попова Екатерина Петровна, к. биол. н., доцент кафедры фармакологии [*Ekaterina P. Popova*, candidate of biological Sciences, Associate Professor]; **адрес:** 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[**address:** 8/2 Trubetskaya str., 119991 Moscow, Russia]; **e-mail:** kispo-pharm@mail.ru, **SPIN-код:** 5789-0451, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1717-730X>

Богова Ольга Таймуразовна, д.м.н., профессор кафедры [*Olga T. Bogova*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** bogova.olga@yandex.ru, **SPIN-код:** 6116-0120, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5406-7225>

Чандирли Севда Айдыновна, к.м.н., доцент кафедры РАН [*Sevda A. Chandirli*, MD, PhD]; **e-mail:** cha-seva2@yandex.ru, **SPIN-код:** 8633-9570, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1869-0869>

Шуэб Айшат Ахмедовна [*Ayshat A. Shueb*]; **e-mail:** Maritta40@mail.ru, **SPIN-код:** 2775-0367, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4451-5893>

Пузин Сергей Никифорович, д.м.н., профессор, академик РАН РАН [*Sergey N. Puzin*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** s.puzin2012@yandex.ru, **SPIN-код:** 2206-0700, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1030-8319>

Сычёв Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор РАН [*Dmitry A. Sychev*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** dimasychev@mail.ru, **SPIN-код:** 4525-7556, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Фисенко Владимир Петрович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vladimir P. Fisenko*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** vpfisenko@mail.ru, **SPIN-код:** 5187-6425, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9080-5763>