



ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Фибрилляция предсердий при хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса: клиничко-прогностическое значение и проблемы лечения

Е.В. Кохан¹, Г.К. Киякбаев^{1,2}, А.А. Шаваров^{1,2}

¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

² Российский университет дружбы народов, Москва

Частота фибрилляции предсердий (ФП) у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в несколько раз выше, чем в общей популяции. При этом не менее половины больных ХСН имеют сохранную фракцию выброса левого желудочка. Нарушение диастолической функции миокарда желудочков — ведущий механизм формирования ХСН с сохранной ФВ и структурно-функционального ремоделирования левого предсердия, которое способствует развитию ФП. Восстановление и удержание синусового ритма обеспечивают сохранение вклада предсердий в наполнение желудочков и могут привести к уменьшению симптомов и улучшению прогноза больных с ФП и ХСН с сохранной ФВ. В то же время стратегия контроля частоты сокращений желудочков может оказаться более успешной при применении препаратов, благоприятно влияющих на центральный контур пульсовой волны и замедляющих прогрессирование диастолической дисфункции левого желудочка.

Ключевые слова. *Фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 22-30.

Фибрилляция предсердий (ФП) ухудшает клиническое течение и выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1-4], а также оказывает влияние на эффективность лечения ХСН. Например, у пациентов с ФП и ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ) эффективность ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов ниже, чем у пациентов с синусовым ритмом [5,6]. Механизмы развития и клиничко-прогностическое

значение ФП отличаются у пациентов с ХСН и низкой или сохранной ФВ. В обзоре литературы рассматриваются основные аспекты сочетания ФП и ХСН с сохранной ФВ.

Эпидемиология

В связи со старением населения и разработкой эффективных методов диагностики и лечения многих заболеваний количество пациентов с ХСН и ФП неуклонно растет [7]. Распространенность ФП в общей популяции составляет около 1-2% и достигает 25% у людей старше 80 лет [8,9]. По некоторым прогнозам, заболеваемость ФП к 2050 г. увеличится в 2,5-4 раза, а среди людей старше 80 лет она будет диагностирована у каждого второго [8,10]. ФП чаще всего ассоциируется с артериальной гипертонией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом и ХСН [10].

Распространенность ХСН сопоставима с таковой ФП, причем доля пациентов с ХСН и сохранной ФВ также постоянно увеличивается [11]. По данным ряда популяционных исследований [12-22], ФВ не снижена у 40-71% больных ХСН [23]. В российском исследовании ЭПОХА-О-ХСН, проводившемся методом “поперечного среза”, ФВ превышала 50% у 56,8% стационарных пациентов с ХСН, а в 85,6% случаях была не ниже 40% [24]. ХСН с сохранной ФВ чаще встречается у женщин (61-76%) [25], ее распространенность увеличивается с возрастом (от 0% у мужчин и 1% у женщин в возрасте 25-49 лет до 4-6% у мужчин и 8-10% у женщин в возрасте 80 лет и старше) [13]. В Olmsted Country Study с 1987 по 2001 г. было выявлено увеличение распространенности ХСН с сохранной ФВ с 38 до 54%, в то время как распространенность ХСН с низкой ФВ за тот же период существенно не изменилась [26].

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГКБ №64

ХСН с сохранной ФВ по сравнению с ХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) чаще ассоциируется с артериальной гипертензией, ФП и ожирением, реже – с ИБС [12,27]. По данным ряда наблюдательных исследований, ФП встречается как минимум у трети пациентов с ХСН и сохранной ФВ [26,28-30]. В американском регистре ADHERE у 97794 пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией ХСН, частота ФП, зарегистрированной на электрокардиограмме при поступлении, составила 21% среди больных с сохранной ФВ и 17% среди пациентов с низкой ФВ ($p<0,0001$) [31]. R. Zakeri и соавт. в ходе длительного наблюдения установили, что в конечном итоге ФП развивается у 2/3 больных с ХСН и сохранной ФВ [32]. При этом ХСН с сохранной ФВ усиливает ремоделирование левого предсердия (ЛП) и способствует возникновению и сохранению ФП, а также повышает риск тромбоэмболических осложнений [33], в то время как ФП ухудшает качество и продолжительность жизни больных ХСН с сохранной ФВ [25,34]. Пациенты с ФП и ХСН с сохранной ФВ старше, имеют более длительный анамнез ХСН, более выраженную дилатацию ЛП, более высокий уровень NT-proBNP по сравнению с пациентами с синусовым ритмом [34,35].

Прогностическое значение сочетания ФП и ХСН с сохранной ФВ

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что прогноз больных ХСН с сохранной и низкой ФВ практически не отличается [14,16], хотя в некоторых клинических исследованиях смертность больных ХСН с сохранной ФВ была несколько ниже таковой пациентов с ХСН и низкой ФВ [36,37]. J. Somaratne и соавт. при мета-анализе клинических исследований показали, что риск смерти больных ХСН с сохранной ФВ был на 50% ниже, чем у больных со сниженной ФВ [38]. Однако, учитывая старение населения и преобладание в старшей возрастной группе ХСН с сохранной ФВ, общее количество случаев смерти от ХСН с сохранной ФВ, вероятно, выше, чем от ХСН с низкой ФВ. Структура смертности больных ХСН с сохранной ФВ несколько отличается от таковой у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ. Первые примерно в половине случаев умирают от некардиальных причин, что обусловлено их старшим возрастом, а также наличием большого числа сопутствующих заболеваний [39].

Имеются данные о взаимоусиливающем негативном влиянии ХСН и ФП на прогноз. Так, в исследовании EURObservational Research Pilot survey on Atrial Fibrillation однолетняя смертность больных, страдающих ФП и ХСН, была выше, чем больных только с ФП (10,7 и 3,0%, соответственно; $p<0,0001$). При этом смертность больных с систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ не отличалась [40]. Присоединение ФП к уже существующей ХСН с сохранной ФВ сопряжено с более высоким риском смерти, чем развитие ФП до или одновременно с ХСН [32,41].

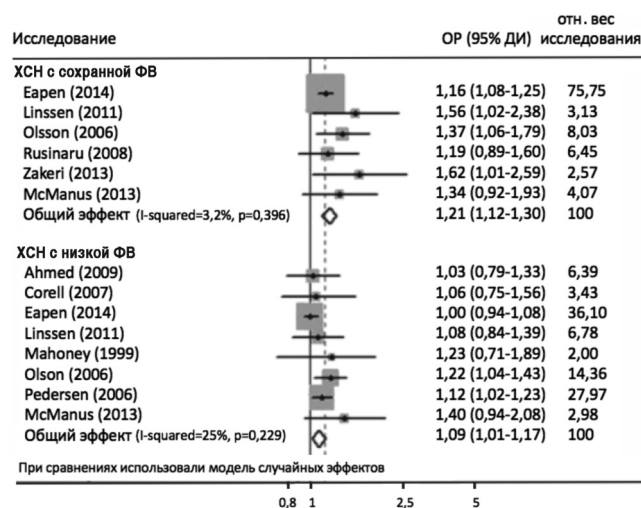


Рис. 1. Влияние ФП на смертность больных ХСН с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка [4]

G. Linssen и соавт. в ходе 18-месячного наблюдения сравнили влияние ФП на прогноз у 927 пациентов с низкой и сохранной ФВ [34]. ФП оказалась независимым предиктором смерти от любых причин и госпитализации по поводу ХСН только в группе больных с сохранной ФВ. Повышение уровня NT-proBNP у пациентов с ФП по сравнению с пациентами, имеющими синусовый ритм, достигло статистической значимости только в группе больных с сохранной ФВ. На более значительное неблагоприятное прогностическое влияние ФП у больных ХСН с сохранной ФВ указывают и результаты недавно опубликованного мета-анализа 20 клинических исследований в целом у 61240 пациентов с ФП и 152306 пациентов с ХСН [4]. ФП увеличивала риск смерти от любых причин у больных ХСН (отношение рисков [ОР] 1,17; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,11-1,23), причем в группе пациентов с ХСН и сохранной ФВ риск увеличивался в большей степени, чем у пациентов с низкой ФВ (ОР 1,21; 95% ДИ 1,12-1,30; и ОР 1,09; 95% ДИ 1,01-1,17; соответственно; $p<0,01$; рис. 1). После исключения из анализа результатов исследования Z. Eapen и соавт. [42] с относительно коротким периодом наблюдения эти различия оказались еще более выраженными (ОР 1,36; 95% ДИ 1,17-1,58; и ОР 1,14; 95% ДИ 1,06-1,22, соответственно).

За рамками этого мета-анализа остались особенности влияния на прогноз различных типов ФП, а также характер смертельных исходов, ассоциированных с ней. Очевидно, что ФП по-разному влияет на течение ХСН с сохранной и сниженной ФВ, что, по-видимому, отражает как указанные выше различия клинко-демографического профиля пациентов, так и неодинаковые механизмы развития двух вариантов ХСН. Вероятно, отсутствие фазы систолы предсердий при ФП приводит к более выраженному нарушению гемодинамики (особенно при физической нагрузке) именно у больных с нарушенной диастолической функцией миокарда желудочков [43,44]. В этой связи можно предположить, что у

данной категории пациентов сохранение синусового ритма будет иметь более значимые благоприятные клинико-прогностические последствия, чем у больных с нарушением систолической функции ЛЖ.

Патофизиологические ассоциации при неклапанной ФП и ХСН с сохранной ФВ

Механизмы развития ХСН с сохранной ФВ остаются не совсем понятными. Если раньше главную роль в ее формировании отводили нарушению диастолической функции миокарда [45], то в последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что ХСН с сохранной ФВ – это неоднородная патология, в патогенезе которой наряду с диастолической дисфункцией важное значение имеют системное воспаление [46], нарушение систолической функции ЛЖ [47], дисфункция нейроэндокринных систем [48], нарушение мышечного метаболизма [49], эндотелиальная дисфункция [50,51], хронотропная недостаточность [52] и др. Сложность изучения ХСН с сохранной ФВ помимо всего прочего обусловлена отсутствием единого мнения о том, какую ФВ считать сохранной. Так, во многих исследованиях критерием сохранной ФВ было ее значение >40%, однако, по мнению некоторых специалистов, ФВ может находиться в диапазоне 40-49% и у больных с потенциальной ХСН и низкой ФВ [43,53].

Тем не менее, почти в 70% случаев нарушение диастолической функции миокарда желудочков является ведущим механизмом формирования ХСН с сохранной ФВ [54,55]. Диастолическая дисфункция включает в себя два тесно взаимосвязанных процесса: снижение эластичности и нарушение релаксации миокарда в диастолу [56], которые приводят к повышению конечного диастолического давления в желудочках. В результате существенно возрастает роль систолы предсердий, вклад которой в достижение адекватного конечного диастолического объема желудочков при отсутствии диастолической дисфункции не превышает 25-30%. При этом предсердия, не обладая достаточной компенсаторной мощностью, быстро увеличиваются в объеме, а их гемодинамическая перегрузка приводит к активации нейроэндокринных систем и процессов фиброза. Таким образом, создаются условия для появления неоднородности проведения электрических импульсов, являющейся субстратом для возникновения и сохранения ФП [57]. В свою очередь, развитие ФП приводит к утрате вклада предсердий в наполнении желудочков, последствия которой пропорциональны выраженности нарушения диастолической функции желудочков и сопряжены с появлением и/или прогрессированием ХСН [57,58]. Развитию гемодинамических нарушений может способствовать и обусловленная ФП высокая частота желудочковых сокращений [59]. От выраженности ремоделирования ЛП зависит не только течение ХСН с сохранной ФВ и ФП, но и риск тромбэмболических осложнений [60,61]. Причем вероятность подобных осложнений прямо связана не только со структурными изменениями, но и со степенью наруше-

ния сократимости ЛП [62,63].

Большинство пациентов с ХСН и сохранной ФВ страдают артериальной гипертонией, которая вносит существенный вклад в развитие диастолической дисфункции ЛЖ. Увеличение посленагрузки на миокард, связанной с артериальной гипертонией и влияющей на функцию ЛЖ, ассоциировано с центральным АД в аорте [64]. S. Subherwal и соавт. [65] выявили зависимость между центральным АД и диастолической функцией у пациентов с сохранной систолической функцией ЛЖ. При этом наиболее прочную связь с E/E' (отношение пиковых скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана), которое отражает давление наполнения ЛЖ и является одним из основных эхокардиографических маркеров диастолической дисфункции ЛЖ, продемонстрировало центральное пульсовое давление. Значения центрального диастолического и среднего АД коррелировали только с E', отражающей способность миокарда к расслаблению. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что АД в плечевой артерии не всегда соответствует значению АД в аорте [66-68], что необходимо учитывать при разработке методов лечения больных ХСН с сохранной ФВ и ФП.

Важную роль в нарушении желудочково-артериального взаимодействия при ХСН с сохранной ФВ играет повышение артериальной жесткости [69-71], которая увеличивается с возрастом [72], а также у пациентов с артериальной гипертонией [73]. P. Lantelme и соавт. [74] продемонстрировали связь артериальной жесткости с размером ЛП, которая сохранялась после внесения поправки на ремоделирование и давление наполнения ЛЖ. Повышение артериальной жесткости способствует ремоделированию ЛП и является фактором риска рецидива ФП после радиочастотной абляции [75]. Считается, что связь между артериальной жесткостью и ФП реализуется через формирование диастолической дисфункции ЛЖ и ХСН с сохранной ФВ [76-80].

В нашем исследовании [81,82] с повышенной скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ), являющейся ключевым маркером артериальной жесткости, ассоциировались не только более старший возраст пациентов и высокие значения центрального АД (систолического и пульсового), но и более тяжелое течение ФП. При многофакторном регрессионном анализе установлена прямая связь частоты рецидивов ФП с СРПВ ($p < 0,0001$), а также с периферическим систолическим АД ($p = 0,002$), диастолическим АД ($p = 0,004$), центральным систолическим ($p = 0,028$) и диастолическим АД ($p = 0,009$), что свидетельствует о важном значении адекватного контроля не только периферического, но и центрального АД для предупреждения прогрессирования ФП.

Таким образом, в патогенезе ХСН с сохранной ФВ, а также ФП ключевое значение имеет диастолическая дисфункция ЛЖ. При этом в формировании диастолической дисфункции ЛЖ и структурно-функционально-

го ремоделирования ЛП помимо активации воспаления, нейрогуморальных систем, эндотелиальной дисфункции важную роль играют факторы, увеличивающие посленагрузку на ЛЖ – артериальная жесткость и повышенное центральное АД. Сочетание ХСН с сохранной ФВ и ФП с патофизиологической точки зрения является гемодинамически неблагоприятной ситуацией, профилактика и коррекция которой должны проводиться с учетом всего многообразия этиопатогенетических факторов развития и прогрессирования двух состояний.

Особенности лечения больных ФП и ХСН с сохранной ФВ

Не останавливаясь подробно на общих проблемах лечения ХСН с сохранной ФВ, связанных в основном с неопределенной эффективностью препаратов, успешно применяющихся при ХСН с низкой ФВ [83-86], представляется важным выделить особенности ведения пациентов с сочетанием ХСН с сохранной ФВ и ФП. Первым препаратом с доказанной эффективностью у больных ХСН с сохранной ФВ может стать LCZ696, состоящий из молекулярных фрагментов валсартана и блокатора неприлизина АНУ377. В клинических исследованиях 2 фазы LCZ696 по сравнению с валсартаном вызывал снижение концентрации NT-proBNP и размера ЛП и улучшение функционального класса ХСН по NYHA, причем эти эффекты не зависели от снижения систолического АД [87]. При наличии ФП у больных ХСН с сохранной ФВ, помимо профилактики тромбоэмболических осложнений, хорошо регламентированной действующими рекомендациями [88], на практике должны решаться вопросы, касающиеся сохранения синусового ритма и контроля частоты желудочковых сокращений.

Контроль ритма или частоты желудочковых сокращений? Несколько клинических исследований, посвященных сравнению двух стратегий ведения больных с ФП вне зависимости от наличия ХСН (PIAF, AFFIRM, RACE, STAF, HOT SAFE [89-93]), не подтвердили преимуществ антиаритмической терапии, направленной на восстановление и удержание синусового ритма, перед стратегией адекватного контроля частоты желудочковых сокращений. Первичные конечные точки в этих исследованиях были разными, начиная с комбинированного показателя [92-93], улучшения симптомов, связанных с ФП [89], и заканчивая смертностью от любых причин [90]. И все же, ретроспективный анализ исследования AFFIRM продемонстрировал уменьшение симптомов ХСН и увеличение толерантности к физической нагрузке у больных ХСН в группе контроля ритма [94].

Единственным крупным рандомизированным клиническим исследованием, в котором сравнивали две стратегии лечения у больных ХСН, является AF-SHF. В него включали только пациентов с низкой ФВ (<35%) [95]. В этом исследовании также не было выявлено статистически значимых отличий сердечно-сосудистой смертности, смертности от любых причин, частоты

инсульта и прогрессирования ХСН между группами контроля ритма и частоты желудочковых сокращений. При этом частота клинически значимой брадикардии и повторных госпитализаций оказалась выше в группе пациентов, получавших антиаритмическую терапию (6 и 3%, соответственно; $p=0,02$ – для брадикардии; 14 и 9%; $p=0,001$ – для повторных госпитализаций).

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, основанным в том числе на результатах перечисленных исследований, у пациентов со стабильной гемодинамикой стратегии контроля ритма и адекватного контроля частоты желудочковых сокращений признаны равнозначными [88]. Однако необходимо отметить, что ни одно из этих исследований не было сосредоточено на пациентах с ХСН и сохранной ФВ. Вместе с тем, ХСН с сохранной ФВ, как указано выше, в большинстве случаев сопровождается диастолической дисфункцией ЛЖ, повышением давления наполнения желудочков, а основную роль в достижении нормального конечного диастолического объема последних играет фаза систолы предсердий. В связи с этим ее утрата при ФП может оказывать более выраженное негативное влияние на течение и исходы ХСН. Это косвенно подтверждается результатами приведенного выше мета-анализа, свидетельствующего о большем увеличении риска смерти от любых причин при наличии ФП у пациентов с ХСН и сохранной ФВ по сравнению с больными со сниженной ФВ ЛЖ [4]. В исследовании SHARM [3] абсолютный риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализация по поводу ХСН был самым высоким у больных ХСН с низкой ФВ и ФП и превышал аналогичный показатель у пациентов с ФП и ХСН с сохранной ФВ (45% и 34%, соответственно). При этом следует отметить, что у пациентов с сохранной ФВ риск смерти при наличии ФП увеличивался в большей степени, чем у пациентов с низкой ФВ (ОР 1,72; 95% ДИ 1,45-2,06; и ОР 1,29; 95% ДИ 1,14-1,46, соответственно; $p=0,008$). Хотя нарушение глобальной функции ЛП может быть более выраженным у больных ХСН с низкой ФВ, дисфункция ЛП сильнее ассоциирована с неблагоприятными исходами у пациентов с ХСН и сохранной ФВ [96]. Таким образом, восстановление и удержание синусового ритма у больных ХСН и сохранной ФВ могут иметь лучшие прогностические перспективы, чем у пациентов со сниженной ФВ.

М. Kong и соавт. [97] в небольшом наблюдательном исследовании сравнили стратегии контроля ритма и частоты желудочковых сокращений у пациентов с ФП и ХСН с сохранной ФВ (>50%). Через 1, 3 и 5 лет статистически значимых различий выживаемости пациентов в группах сравнения выявлено не было. Однако после внесения поправки на клинические характеристики пациентов и антиаритмические препараты была отмечена тенденция к улучшению выживаемости на фоне контроля ритма (ОР 0,69; 95% ДИ 0,45-1,07; $p=0,098$).

Несмотря на кажущиеся преимущества, тактика контроля ритма у пациентов с ХСН и сохранной ФВ может оказаться труднодостижимой в связи с особенно-

стями ремоделирования ЛП. V. Melenovsky и соавт. [96], сравнивая ремоделирование миокарда предсердий при ХСН с низкой и сохранной ФВ, показали, что ЛП у пациентов с сохранной ФВ становится более жестким, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$). Кроме того, у пациентов с ХСН и сохранной ФВ оказались выше напряжение стенок и разница между минимальным и максимальным давлением в ЛП. По мнению авторов, наибольшее влияние на формирование и поддержание ФП оказывает именно жесткость ЛП.

Подтверждением предположения о влиянии особенностей ремоделирования ЛП у больных ХСН и сохранной ФВ на эффективность стратегии контроля ритма могут быть результаты небольшого исследования Y. Nu и соавт. [98], которые показали, что диастолическая дисфункция ЛЖ является независимым предиктором рецидива ФП после катетерной радиочастотной абляции устьев легочных вен. Причем группы пациентов с нормальной и нарушенной диастолической функцией ЛЖ не отличались по диаметру ЛП, что косвенно свидетельствует о различиях внутрисердечной гемодинамики и свойств стенок ЛП, обусловленных развитием диастолической дисфункции ЛЖ.

L. Sanchis и соавт. [99], оценивая функцию ЛП и ЛЖ с помощью *speckle tracking* эхокардиографии у амбулаторных больных с впервые выявленными симптомами ХСН, обнаружили отсутствие различий деформации ЛЖ у пациентов без ХСН и с ХСН и низкой ФВ, в то время как различие деформации ЛП у пациентов без ХСН и с ХСН и сохранной ФВ было статистически значимым. Это позволяет предположить, что дисфункция ЛП появляется уже на самых начальных этапах ХСН с сохранной ФВ и играет важную роль в прогрессировании заболевания. По-видимому, антиаритмическая терапия может оказаться наиболее эффективной именно на ранних этапах ХСН с сохранной ФВ, когда морфологический субстрат аритмии только начинает формироваться, и существует возможность уменьшения выраженности ремоделирования ЛП [100]. При этом в связи с отсутствием выраженных структурно-функциональных изменений сердца имеется возможность применения более широкого спектра антиаритмических препаратов, чем у пациентов с “продвинутой” ХСН. Однако данное допущение, как и предположение о перспективности удержания синусового ритма с помощью антиаритмических препаратов у пациентов с ФП на фоне ХСН с сохранной ФВ нуждается в изучении в проспективных исследованиях.

В качестве альтернативного антиаритмическим препаратам и достаточно перспективного с точки зрения проаритмической безопасности метода сохранения синусового ритма у пациентов с ФП рассматривается катетерная радиочастотная абляция. Так, у пациентов с ФП и ХСН с низкой ФВ изоляция аритмогенных очагов, которые чаще всего находятся в устьях легочных вен, приводила к улучшению функции ЛЖ, качества жизни, а также повышала переносимость физической нагрузки [101,102].

Безопасность и эффективность радиочастотной абляции показаны также у пациентов с ХСН и сохранной ФВ [103]. На фоне стойко удерживаемого синусового ритма отмечено улучшение функционального состояния миокарда в виде снижения E/E' , увеличения фракции опорожнения и уменьшения индекса объема ЛП. Кроме того, увеличилась продольная деформация ЛЖ, снижение которой считают маркером ранней систолической дисфункции при ХСН с сохранной ФВ [47,104]. Частота сердечных сокращений до и после абляции была сопоставимой, что позволяет связать положительную динамику обозначенных показателей преимущественно с восстановлением предсердного компонента в наполнении ЛЖ и подтвердить его гемодинамическое значение в патогенезе ХСН с сохранной ФВ.

Тем не менее, крупные контролируемые исследования, в которых бы сравнивали влияние радиочастотной абляции, антиаритмической терапии и адекватного контроля частоты желудочковых сокращений на жесткие конечные точки, в настоящее время отсутствуют.

Контроль частоты желудочковых сокращений. Для контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с ФП применяют β -адреноблокаторы, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов и дигоксин. Ряд исследований поставил под сомнение положительное влияние β -адреноблокаторов на центральное АД, которое, как было отмечено выше, играет важную роль в патогенезе ХСН с сохранной ФВ. Так, в исследовании REASON, несмотря на одинаковое снижение СРПВ, индекс аугментации в группе атенолола увеличивался, а в группе периндоприла/индапамида уменьшался [66]. В исследованиях ASCOT-CAFE [67] и EXPLOR [68] влияние атенолола как в комбинации с диуретиком, так и в комбинации с амлодипином на центральное АД оказалось менее выраженным, чем ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, при достоверно более существенном снижении частоты сердечных сокращений, но одинаковом снижении АД на плечевой артерии и СРПВ. При этом, как и в исследовании REASON, на фоне приема атенолола индекс аугментации, в том числе нормализованный по частоте сердечных сокращений, повышался, тогда как препараты сравнения снижали этот показатель. Такой эффект β -адреноблокаторов объясняется периферическим вазоконстрикторным действием атенолола и/или своеобразным изменением центрального контура пульсовой волны, обусловленным уменьшением частоты сердечных сокращений [67,105]. Действительно, при снижении ее увеличивается вероятность встречи отраженной и следующей антероградной волн в систолу, а не в диастолу, что может приводить к повышению центрального АД. Существует также мнение, что повышение индекса аугментации на фоне лечения атенололом связано не столько с его влиянием на частоту сердечных сокращений, приводящим к удлинению диастолы, сколько со способностью увеличивать продолжительность систолы ЛЖ [106,107]. Причем вероятность повышения или недостаточного снижения центрального АД

зависит от многих факторов, наиболее важными из которых являются нарушение упруго-эластических свойств артерий среднего и крупного калибра, повышение артериальной жесткости, свойственные пациентам с ХСН и сохранной ФВ и ФП. Кроме того, β -адреноблокаторы, уменьшая симпатическое влияние на сердце, дают отрицательный лузитропный эффект на миокард желудочков [108], что в совокупности с особенностями влияния на центральное АД может способствовать прогрессированию нарушения релаксации миокарда с увеличением давления наполнения ЛЖ и гемодинамической перегрузкой ЛП. Об этом свидетельствуют результаты исследования G. Linssen и соавт. [34], в котором применение β -адреноблокаторов у пациентов с ХСН и сохранной ФВ, в отличие от больных со сниженной ФВ, было сопряжено с увеличением концентрации NT-proBNP.

Таким образом, если у больных ХСН со сниженной ФВ β -адреноблокаторы считают препаратами первого выбора для контроля частоты сердечных сокращений при ФП [109], то при ХСН с сохранной ФВ подобный приоритет не столь очевиден. В большинстве исследований по влиянию на центральное АД использовался атенолол, поэтому экстраполировать полученные результаты на β -адреноблокаторы последующих поколений следует с осторожностью. В ряде исследований показана способность β -адреноблокаторов, обладающих внутренней симпатомиметической активностью и вазодилатирующими свойствами (небиволол, карведилол), снижать как центральное пульсовое давление, так и индекс аугментации [110-114]. Однако эти результаты были получены в сравнительно небольших исследованиях у пациентов с артериальной гипертензией, поэтому пока неясно, насколько значимыми окажутся подобные свойства β -адреноблокаторов у больных ХСН с сохранной ФВ. Например, в проспективном эхокардиографическом подисследовании SENIORS небиволол не улучшил показатели диастолической функции ЛЖ у пациентов с ХСН и ФВ > 35% [115].

У больных ХСН с сохранной ФВ альтернативой β -адреноблокаторам в качестве пульсурежающих средств могут быть недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов [109]. Есть основания полагать, что препараты этой группы, обладающие вазодилатирующими свойствами, окажут более благоприятное влияние на центральный контур пульсовой волны. Существуют данные, подтверждающие благоприятное влияние верапамила и дилтиазема на эластические свойства артерий [116,117]. В нашем небольшом исследовании [118] дилтиазем при трехмесячном лечении пациентов с артериальной гипертензией и рецидивирующей ФП при сопоставимом влиянии на периферическое АД и частоту сердечных сокращений в отличие от метопролола приводил к достоверному снижению центрального систолического АД, но уступал β -адреноблокатору по эффективности в профилактике рецидивов ФП. Кроме того, метопролол лучше контролировал частоту сердечных сокращений во время рецидивов ФП. Применение

дилтиазема, вероятно, более оправдано у больных с редкими пароксизмами ФП, хотя остается открытым вопрос о значении его преимуществ по влиянию на центральное АД для долгосрочного прогноза.

“Мягкий” или “жесткий” контроль частоты желудочковых сокращений. Говоря о контроле частоты желудочковых сокращений у пациентов с ФП и ХСН и сохранной ФВ, следует отметить, что эта стратегия предполагает длительный прием пульсурежающих препаратов не только при постоянной, но и при рецидивирующей форме аритмии; в последнем случае — для предупреждения высокой частоты желудочковых сокращений во время пароксизмов аритмии [119]. Если у пациентов с ХСН и низкой ФВ и синусовым ритмом оптимальным считается снижение частоты сердечных сокращений менее 70 в минуту [109], то при сохранной ФВ такой порог до сих пор не определен. В нескольких исследованиях продемонстрирована связь повышения частоты сердечных сокращений с риском неблагоприятных исходов у больных ХСН с сохранной ФВ, в том числе после внесения поправки на другие прогностические маркеры, включая NT-proBNP [120,121]. В исследовании I-PRESERVE [120] у пациентов с синусовым ритмом увеличение частоты сердечных сокращений на 12,4 в минуту ассоциировалось с повышением риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ХСН на 13% ($p=0,002$) вне зависимости от того, принимали больные β -адреноблокаторы или нет. Однако крупных исследований, направленных на решение вопроса о степени клинически и прогностически значимого снижения частоты сердечных сокращений у данной категории пациентов, не проводилось, а результаты небольших работ неоднозначны.

Нельзя исключить, что в связи с многофакторным патогенезом ХСН с сохранной ФВ задача определения унифицированного оптимального значения частоты сердечных сокращений будет труднодостижимой. Выше уже обсуждались последствия снижения частоты сердечных сокращений в зависимости от степени артериальной жесткости, диастолической дисфункции ЛЖ и центрального АД. В двух исследованиях у больных ХСН с сохранной ФВ и синусовым ритмом были показаны противоположные эффекты ивабрадина на пиковую скорость потребления кислорода, которая снижалась при уменьшении средней частоты сердечных сокращений на 20 в минуту [122] и увеличивалась при снижении частоты сердечных сокращений на 10 в минуту [123]. С одной стороны, эти данные демонстрируют актуальность проблемы, однако с другой стороны, отражают ее многоплановость, так как в первом исследовании пациенты были старше, чем во втором.

Отдельного обсуждения требует вопрос о значении интенсивности контроля частоты желудочковых сокращений при постоянной ФП. Ретроспективный анализ исследований RACE и AFFIRM, в которые включали больных с ХСН и без нее, показал, что у пациентов с постоянной формой ФП и высокой частотой желудочковых сокращений (≥ 100 в минуту) выживаемость была

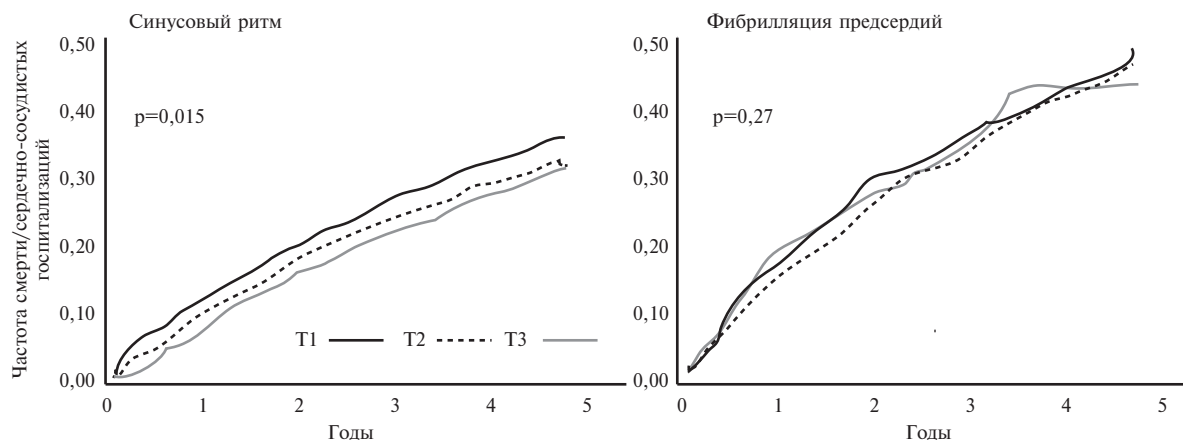


Рис. 2. Связь частоты сердечных сокращений с общей смертностью и сердечно-сосудистой госпитализацией у больных ХСН с сохранной ФВ при синусовом ритме и ФП [120]. T1 – нижняя терциль ЧСС при синусовом ритме 38-61 в минуту, при ФП – 40-72 в минуту; T2 – средняя терциль ЧСС при синусовом ритме 62-72 в минуту, при ФП – 73-85 в минуту; T3 – верхняя терциль ЧСС при синусовом ритме 73-123 в минуту, при ФП – 86-155 в минуту

ниже, чем у больных с частотой желудочковых сокращений <100 и ≤ 80 в минуту [124]. В то же время в исследовании I-PRESERVE у больных ХСН с сохранной ФВ и ФП, в отличие от пациентов с синусовым ритмом, зависимость между исходами и частотой желудочковых сокращений вообще отсутствовала (рис. 2) [120]. По-видимому, эти результаты можно рассматривать как еще одно косвенное подтверждение клинического и прогностического значения сохранения вклада предсердий в наполнении желудочков при диастолической дисфункции ЛЖ. С другой стороны, они свидетельствуют о правомерности выводов проспективного рандомизированного исследования RACE II [125, 126], в котором не было выявлено преимуществ “жесткого” контроля частоты желудочковых сокращений (<80 в минуту) перед более “мягким” (<110 в минуту) и у больных ХСН с сохранной ФВ. Таким образом, у пациентов с ХСН и сохранной ФВ и постоянной формой ФП проблема интенсивности контроля частоты желудочковых сокращений может оказаться менее значимой, чем профилактика прогрессирования диастолической дисфункции ЛЖ, в том числе с учетом действия на центральное АД. Однако для подтверждения этого предположения требуется проведение специально спланированных проспективных исследований.

Заключение

Таким образом, сочетание ХСН с сохранной ФВ и ФП – частая клиническая ситуация, значимо ухудшающая прогноз жизни. Отсутствие доказанной эффективной стратегии лечения больных ХСН с сохранной ФВ и ФП, по-видимому, обусловлено ограниченными представлениями об особенностях патогенеза сочетания этих состояний. Имеющиеся данные позволяют предполагать, что тактика контроля ритма у данной категории больных может оказаться более эффективной, чем у пациентов со сниженной ФВ. Для поиска безопасных и эффективных методов лечения ХСН с сохранной ФВ и ФП необходимо проведение крупных хорошо организованных проспективных исследований.

1. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107(23):2920-5.
2. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol* 1998;32(3):695-703.
3. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, et al; CHARM Investigators. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(10):1997-2004.
4. Cheng M, Lu X, Huang J, et al. The prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure with a preserved and reduced left ventricular function: insights from a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2014;16(12):1317-22.
5. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J* 2015;36:3250-7.
6. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al.; Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta-blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235-43.
7. Braunwald E. Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360-1369.
8. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285(18):2370-5.
9. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213-20.
10. Singh BN. Recent advances in the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;10(suppl H):H2-3.
11. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93(9):1137-46.
12. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289(2):194-202.
13. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al; EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;4(4):531-9.
14. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98(21):2282-9.
15. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(7):1948-55.
16. Kupari M, Lindroos M, Iivanainen AM, et al. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. *J Intern Med* 1997;241(5):387-94.
17. Yip GW, Ho PP, Woo KS, Sanderson JE. Comparison of frequencies of left ventricular systolic and diastolic heart failure in Chinese living in Hong Kong. *Am J Cardiol* 1999;84(5):563-7.
18. Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, et al. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Am J Cardiol* 2000;86(10):1090-6.
19. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al; Cardiovascular Health Study Research Group. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients $>$ or $=$ 65 years of age. *CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. Am J Cardiol* 2001;87(4):413-9.
20. Cortina A, Reguero J, Segovia E, et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the north of Spain). *Am J Cardiol* 2001;87(12):1417-9.
21. Hedberg P, Lonnberg I, Jonason T, et al. Left ventricular systolic dysfunction in 75-year-old men and women; a population-based study. *Eur Heart J* 2001;22:676-83.

22. Morgan S, Smith H, Simpson I, et al. Prevalence and clinical characteristics of left ventricular dysfunction among elderly patients in general practice setting: cross sectional survey. *BMJ* 1999;318(7180):368-72.
23. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47(5):320-32.
24. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации общества специалистов по сердечной недостаточности, российского кардиологического общества и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность* 2013;14:379-472.
25. Bhuiyan T, Maurer MS. Heart failure with preserved ejection fraction: persistent diagnosis, therapeutic enigma. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2011;5(5):440-449.
26. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355(3):251-9.
27. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13(1):18-28.
28. Lee DS, Gona P, Vasan RS, et al. Relation of disease etiology and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Circulation* 2009;119(24):3070-7.
29. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(8):768-77.
30. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004;25(14):1214-20.
31. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(1):76-84.
32. Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation* 2013;128(10):1085-93.
33. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, et al. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur J Heart Fail* 2012;14(3):295-301.
34. Linsens GC, Rienstra M, Jaarsma T, et al. Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13(10):1111-20.
35. McKelvie RS, Komajda M, McMurray J, et al; I-Preserve Investigators. Baseline plasma NT-proBNP and clinical characteristics: results from the irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction trial. *J Card Fail* 2010;16(2):128-34.
36. Davis BR, Kostis JB, Simpson LM, et al; ALLHAT Collaborative Research Group. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Circulation* 2008;118(22):2259-67.
37. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
38. Somaratne JB, Berry C, McMurray JJ, et al. The prognostic significance of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a literature-based meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2009;11(9):855-62.
39. Chan MM, Lam CS. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? *Eur J Heart Fail* 2013;15(6):604-13.
40. Lip GY, Laroche C, Popescu MI, et al. Heart failure in patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *Eur J Heart Fail* 2015;17(6):570-82.
41. McManus DD, Hsu G, Sung SH, et al; Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. Atrial fibrillation and outcomes in heart failure with preserved versus reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e005694.
42. Eapen ZJ, Greiner MA, Fonarow GC, et al. Associations between atrial fibrillation and early outcomes of patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. *Am Heart J* 2014;167:369-375.
43. Zakeri R, Borlaug BA, McNulty SE, et al. Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. *Circ Heart Fail* 2014;7(1):123-30.
44. Phan TT, Abozguia K, Shivu GN, et al. Increased atrial contribution to left ventricular filling compensates for impaired early filling during exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail* 2009;15(10):890-7.
45. Bench T, Burkhoff D, O'Connell JB, et al. Heart failure with normal ejection fraction: consideration of mechanisms other than diastolic dysfunction. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6(1):57-64.
46. Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4(1):44-52.
47. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2007;93(2):155-8.
48. Clarkson PB, Wheeldon NM, MacFadyen RJ, et al. Effects of brain natriuretic peptide on exercise hemodynamics and neurohormones in isolated diastolic heart failure. *Circulation* 1996;93(11):2037-42.
49. Bhella PS, Prasad A, Heinicke K, et al. Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13(12):1296-304.
50. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006;114(20):2138-47.
51. Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM, et al. Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(3):796-802.
52. Brubaker PH, Joo KC, Stewart KP, et al. Chronotropic incompetence and its contribution to exercise intolerance in older heart failure patients. *J Cardiopulm Rehabil* 2006;26(2):86-9.
53. Sweitzer NK, Lopatin M, Yancy CW, Stevenson LW. Comparison of clinical features and outcomes of patients hospitalized with heart failure and normal ejection fraction (> or =55%) versus those with mildly reduced (40% to 55%) and moderately to severely reduced (<40%) fractions. *Am J Cardiol* 2008;101(18):1151-6.
54. Shah AM, Shah SJ, Anand IS, et al; TOPCAT Investigators. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial. *Circ Heart Fail* 2014;7:104-15.
55. Zile MR, Gottdiener JS, Hetzei SJ, et al; I-PRESERVE Investigators. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2011;124(23):2491-501.
56. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure-abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Eng J Med* 2004;350(19):1953-9.
57. Rosenberg MA, Manning WJ. Diastolic dysfunction and risk of atrial fibrillation: a mechanistic appraisal. *Circulation* 2012;126(19):2353-62.
58. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation* 2016;133(5):484-92.
59. Redfield MM, Kay GN, Jenkins LS, et al. Tachycardia-related cardiomyopathy: a common cause of ventricular dysfunction in patients with atrial fibrillation referred for atrioventricular ablation. *Mayo Clin Proc* 2000;75(8):790-5.
60. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285(22):2864-70.
61. 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):27-85.
62. Шаваров А.А., Юсупов А.А., Княкбаев Г.К. и др. Структурно-функциональное ремоделирование левого предсердия и индекс риска развития тромбоэмболических осложнений у больных с ридивидуирующей фибрилляцией предсердий. *Кардиология* 2015;55(11):37-44.
63. Gupta DK, Shah AM, Giugliano RP, et al. Effective anticoagulation with factor Xa next generation in AF-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48 Echocardiographic Study Investigators. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur Heart J* 2014;35(22):1457-1465.
64. Brown DW, Giles WH, Croft JB. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. *Am Heart J* 2000;140(6):848-56.
65. Subherwal S, de las Fuentes L, Waggoner AD, et al. Central aortic pressure is independently associated with diastolic function. *Am Heart J* 2010;159(6):1081-8.
66. Pannier B, Guerin A, London G, et al; REASON Study. [Combination of low-dose perindopril/indapamide versus atenolol in the hypertensive patient]. Effects on systolic pressure and arterial hemodynamics. *REASON Study*. *Arch Mal Coeur Vaisc* 2002;95:11-6.
67. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113(9):1213-25.
68. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S; EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010;55(6):1314-22.
69. Mottram PM, Haluska BA, Leano R, et al. Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease. *Heart* 2005;91(12):1551-6.
70. Zito C, Mohammed M, Todaro MC, et al. Interplay between arterial stiffness and diastolic function: a marker of ventricular-vascular coupling. *J Cardiovasc Med* 2014;15(11):788-96.
71. Agoston-Coldea L, Mocan T, Bobar C. Arterial stiffness and left ventricular diastolic function in the patients with hypertension. *Rom J Intern Med* 2008;46(4):313-21.
72. Mitchell G, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004;43(6):1239-45.
73. O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2005;45:652-8.
74. Lantelme P, Laurent S, Besnard C, et al. Arterial stiffness is associated with left atrial size in hypertensive patients. *Arch Cardiovasc Dis* 2008;101(1):35-40.
75. Lau DH, Middeldorp ME, Brooks AG, et al. Aortic stiffness in lone atrial fibrillation: a novel risk factor for arrhythmia recurrence. *PLoS One* 2013;8(10):e76776.
76. Russo C, Jin Z, Palmieri V, et al. Arterial stiffness and wave reflection: sex differences and relationship with left ventricular diastolic function. *Hypertension* 2012;60(2):362-8.
77. Hori M, Inoue M, Kitakaze M, et al. Loading sequence is a major determinant of afterload-dependent relaxation in intact canine heart. *Am J Physiol* 1985;249(4 Pt 2):H747-54.
78. Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 2003;107(5):714-20.
79. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2007;297(7):709-15.
80. Weber T, Wassertheurer S, O'Rourke MF, et al. Pulsatile hemodynamics in patients with exertional dyspnea: potentially of value in the diagnostic evaluation of suspected heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(18):1874-83.
81. Балабаненко И.М., Шаваров А.А., Княкбаев Г.К. Влияние фибрилляции предсердий легкого течения на структурные и функциональные изменения левого предсердия у пациентов с артериальной гипертензией. *Клин*

- фармакол тер 2015;24(3):53-56.
82. Balabanenko I, Shavarov A, Safarova A, et al. Correlations of atrial fibrillation with structural and functional changes of the left atrium in patients with diastolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015;17(Suppl. 1):P433-34.
 83. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al; PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27(19):2338-45.
 84. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359(23):2456-67.
 85. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362(9386):777-81.
 86. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383-92.
 87. Jhund P, Claggett B, Packer M, et al. The efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction is independent of blood pressure lowering. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(12S).
 88. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33(21):2719-47.
 89. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356(9244):1789-94.
 90. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1825-33.
 91. Hagens VE, Van Gelder IC, Crijns HJ; RACE Study Group. The RACE study in perspective of randomized studies on management of persistent atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7(2):118-21.
 92. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al; STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1690-6.
 93. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al; Investigators of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation Study. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;126(2):476-86.
 94. Guglin M, Chen R, Curtis AB. Sinus rhythm is associated with fewer heart failure symptoms: insights from the AFFIRM trial. *Heart Rhythm* 2010;7(5):596-601.
 95. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358(25):2667-77.
 96. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, et al. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2015;8(2):295-303.
 97. Kong MH, Shaw LK, O'Connor C, et al. Is rhythm control superior to rate control in patients with atrial fibrillation and diastolic heart failure? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2010;15(3):209-17.
 98. Hu YF, Hsu TL, Yu WC, et al. The impact of diastolic dysfunction on the atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J* 2010;74(10):2074-8.
 99. Sanchis L, Gabrielli L, Andrea R, et al. Left atrial dysfunction relates to symptom onset in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(1):62-7.
 100. Юсупов А.А., Княкбаев Г.К., Шаваров А.А., Моисеев В.С. Влияние амиодарона и соталола на морфофункциональные параметры левого предсердия у больных ишемической болезнью сердца с рецидивирующей фибрилляцией предсердий. *Клин фармакол тер* 2015;24(1):38-43.
 101. Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;351(23):2373-83.
 102. Chen MS, Marrouche NF, Khaykin Y, et al. Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(6):1004-9.
 103. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, et al. Efficacy, safety, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(20):1857-65.
 104. Wang J, Khoury DS, Yue Y, et al. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29(10):1283-9.
 105. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(18):1482-9.
 106. Sharman JE, Davies JE, Jenkins C, Marwick TH. Augmentation index, left ventricular contractility, and wave reflection. *Hypertension* 2009;54(5):1099-105.
 107. Шаваров А.А., Княкбаев Г.К., Кобалава Ж.Д. Центральное давление и артериальная жесткость у больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией без систолической дисфункции левого желудочка: эффекты атенолола и ивабрадина. *Журнал Сердечная Недостаточность* 2015;16(3):179-186.
 108. Colin P, Ghaleh B, Hittinger L, et al. Differential effects of heart rate reduction and beta-blockade on left ventricular relaxation during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282(2):H672-9.
 109. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33(14):1787-847.
 110. Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am J Hypertens* 2008;21:663-7.
 111. Dhakam Z, Yasmin G, McEniery CM, et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008; 26(2):351-6.
 112. Kampus P, Serg M, Kals J, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011;57(6):1122-8.
 113. Polonia J, Barbosa L, Silva JA, Bertoquini S. Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with β -blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blockers. *Blood Press Monit* 2010;15(5):235-9.
 114. Shah NK, Smith SM, Nichols WW, et al. Carvedilol reduces aortic wave reflection and improves left ventricular/vascular coupling: a comparison with atenolol (CENTRAL Study). *J Clin Hypertens* 2011;13(12):917-24.
 115. Ghio S, Magrini G, Serio A, et al; SENIORS investigators. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006;27:562-8.
 116. Topouchian J, Asmar R, Sayegh F, et al. Changes in arterial structure and function under trandolapril-verapamil combination in hypertension. *Stroke* 1999;30(5):1056-64.
 117. Stefanadis C, Demellis J, Vlachopoulos C, et al. Aortic function in arterial hypertension determined by pressure-diameter relation: effects of diltiazem. *Circulation* 1997;96(6):1853-8.
 118. Балабаненко И.М., Шаваров А.А., Княкбаев Г.К., Моисеев В.С. Артериальная жесткость и структурно-функциональные изменения левого предсердия у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией: эффекты метопролола и дилтиазема. *Клин фармакол тер* 2015;24(5):23-28.
 119. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий, 2012.
 120. Bohm M, Perez AC, Jhund PS, et al; I-Preserve Committees and Investigators. Relationship between heart rate and mortality and morbidity in the irbesartan patients with heart failure and preserved systolic function trial (I-Preserve). *Eur J Heart Fail* 2014;16(7):778-87.
 121. Takada T, Sakata Y, Miyata S, et al; CHART-2 Investigators. Impact of elevated heart rate on clinical outcomes in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction: a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail* 2014;16(3):309-16.
 122. Pal N, Sivaswamy N, Mahmod M, et al. Effect of selective heart rate slowing in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2015;132(18):1719-25.
 123. Kosmala W, Holland D, Rokek A, et al. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(15):1330-8.
 124. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, et al; RACE AND AFFIRM Investigators. 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.
 125. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362(15):1363-73.
 126. Mulder BA, Van Veldhuisen D, Crijns HJ, et al; RACE II Investigators. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study. *Eur J Heart Fail* 2013;15(11):1311-8.

Atrial fibrillation and chronic heart failure with preserved ejection fraction: clinical significance and treatment

E.V. Kohan, G.K. Kyakbaev, A.A. Shavarov

The prevalence of atrial fibrillation (AF) in patients with heart failure (HF) is several times higher than in the general population. At least half of the patients with symptoms and signs of heart failure have preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF). The main factor of developing HFpEF and, consequently, the structural and functional changes in the left atrium is left ventricular diastolic dysfunction. It has a particular significance in case of AF, resulting in significant deterioration in the quality and length of life of these patients. Maintaining atrial contribution to the filling ventricles can probably decrease symptoms and improve the prognosis of patients with AF and HFpEF. The strategy of ventricular rate control could be more successful with medications having favorable impact on central pulse wave contour and thereby slowing the progression of left ventricular diastolic dysfunction.

Key words. *Atrial fibrillation, CHF with preserved EF. Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 22-30.*