



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Ремоделирование левого предсердия и левожелудочково-артериальное взаимодействие у больных с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью: эффекты амиодарона и соталола****А.А. Шаваров<sup>1,2</sup>, Е.В. Кохан<sup>2</sup>, Г.К. Киякбаев<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

**Цель.** Сравнить влияние амиодарона и соталола на параметры эхокардиографии у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса (ХСН-сФВ), оценить прогностическую ценность параметров левожелудочково-артериального взаимодействия (ЛЖАВ) и эхокардиографии в отношении рецидивов ФП.

**Материал и методы.** В открытое рандомизированное исследование были включены 60 пациентов (27 мужчин, медиана возраста 65 [61; 72] лет) с рецидивирующей формой ФП, ХСН-сФВ (I-II функционального класса по NYHA) и стабильной формой ишемической болезни сердца (ИБС). Пациенты первой группы (n=30) в течение 3 месяцев получали амиодарон 200 мг/сут и метопролол 50 мг/сут, второй группы — соталол 160 мг/сут. Клинические характеристики пациентов и сопутствующая терапия были сопоставимы в двух группах. Исходно и через 3 месяца проводили эхокардиографию.

**Результаты.** Динамика большинства показателей оказалась сходной в сравниваемых группах. При этом в группе амиодарона было выявлено более значительное уменьшение передне-заднего размера левого предсердия (ЛП) ( $p=0,02$ ), улучшение глобальной продольной деформации левого желудочка (ЛЖ) ( $p=0,0008$ ) и диастолической функции ЛЖ ( $p<0,05$ ). В то же время на фоне лечения соталолом в большей степени возрастала скорость глобальной деформации ЛП в фазу наполнения ( $p=0,03$ ). Еал обратно коррелировал с размером ЛП, конечным диастолическим объемом (КДО) ЛП и глобальной деформацией

ЛП в фазу сокращения. Значения общего артериального комплаенса обратно коррелировали с длительностью ФП и количеством рецидивов ФП за 3 месяца. При многофакторном регрессионном ступенчатом анализе было установлено, что только скорость глобальной деформации ЛП в фазу сокращения имеет независимую связь с полным антиаритмическим эффектом ( $\beta=0,38$ ,  $p=0,04$ ).

**Заключение.** У пациентов с рецидивирующей ФП, ХСН-сФВ и стабильной ИБС более высокая скорость глобальной деформации ЛП в фазу сокращения ассоциирована с лучшим антиаритмическим эффектом. Амиодарон и соталол обладали сопоставимой антиаритмической активностью, однако амиодарон оказывал более благоприятное действие на структурные параметры ЛП. При подтверждении полученных данных в более крупных исследованиях применение амиодарона может оказаться более предпочтительным у данной группы больных. Корректированный левожелудочковый эластанс и общий артериальный комплаенс не имеют прогностической ценности в отношении рецидивов ФП.

**Ключевые слова.** *Фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, левожелудочково-артериальное взаимодействие, дисфункция левого предсердия.*

**Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (4), 24-29.**

**Ф**ибрилляция предсердий (ФП) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — два взаимосвязанных и взаимоотягощающих заболевания, развитие и прогрессирование которых обусловлены сходными, особенно у больных с сохранной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ),

Адрес: Москва, ул. Вавилова, 61, ГКБ №64

процессами структурного, нейрогормонального и электрического ремоделирования [1-4]. В патогенезе ФП и ХСН с сохраненной ФВ (ХСН-сФВ) важную роль играет морфофункциональное ремоделирование левого предсердия (ЛП), связанное с состоянием ЛЖ, на которое не в последнюю очередь влияет характер левожелудочково-артериального взаимодействия (ЛЖАВ) [5-7]. Показано, что ригидность ЛЖ и ЛЖАВ оказывают действие не только на развитие, но и на прогноз ХСН и ФП [6,7]. Вместе с тем, связь ЛЖАВ со структурно-функциональным состоянием ЛП при ФП и ХСН-сФВ, а также эффект на него антиаритмических препаратов остаются недостаточно изученными. Целью нашего исследования было изучение влияния антиаритмических препаратов III класса на параметры эхокардиографии и ЛЖАВ у пациентов с ФП и ХСН-сФВ, а также оценка их прогностической ценности в отношении рецидивов ФП.

### Материал и методы

В проспективное сравнительное открытое рандомизированное исследование были включены 60 пациентов (27 мужчин, медиана возраста 65 [61; 72] лет) с неклапанной рецидивирующей формой ФП (длительностью >6 мес; документированный эпизод ФП в течение предшествующих 3 мес; синусовый ритм на момент включения), стабильной формой ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН I-II функционального класса по NYHA. Все пациенты относились к группе умеренного или высокого риска развития тромбоемболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc.

Больные были рандомизированы методом “конвертов” на две группы: амиодарон + метопролола сукцинат (n=30) или соталол (n=30). Период наблюдения составил 3 мес. Амиодарон назначали в дозе 1200 мг/сут на 8 дней с переходом на поддерживающую дозу 200 мг/сут. Метопролол применяли в стартовой дозе 25 мг/сут с последующим титрованием до достижения частоты сердечных сокращений 55-60 в минуту или максимальной переносимой дозы. На момент завершения участия в исследовании амиодарон в дозе 200 мг принимали 25 (83,3%) пациентов, 300 мг – 5 (16,7%). Метопролол был назначен 26 (86,6%) пациентам в дозе 50 мг/сут, 2 (6,7%) – 75 мг/сут и 2 (6,7%) – 100 мг/сут. Во второй группе соталол назначали в дозе 160-320 мг/сут в два приема. К 3-му месяцу терапии 21 (70,0%) пациент принимал препарат в дозе 160 мг/сут, 7 (23,3%) – 240 мг/сут, 2 (6,7%) – 320 мг/сут.

Отсутствие рецидивов ФП на фоне приема антиаритмических препаратов за период наблюдения рассматривали как достижение полного антиаритмического эффекта.

Всем пациентам проводили трансторакальную эхокардиографию для оценки глобальной деформации ЛЖ, ЛП и ее скорости в соответствии с протоколом, описанным нами ранее [8]. Артериальный эластанс (Еа) рассчитывали как отношение конечного систолического давления (КСД) к ударному объему (УО), левожелудочковый эластанс (Еес) – как отношение КСД к конечному систолическому объему (КСО), при этом КСД = 0,9 × САД. Индекс ЛЖАВ оценивали по отношению Еа/Еес. Показатели Еес и Еа индексировали к площади поверхности тела (ЕесI и ЕаI). Левожелудочковый эластанс Еес также корректировали по отношению к массе миокарда левого желудочка (ММЛЖ), конечному диастолическому объему (КДО) ЛЖ и отношению ММЛЖ/КДО [9-11]. Общий артериальный комплаенс

рассчитывали как отношение УО к пульсовому давлению (ПД). Индекс общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС) рассчитывали по формуле: (ДАД + ПД/3) × 80/сердечный индекс [12].

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 8.0. Для описания количественных переменных использовали медиану (Ме) и 25-й и 75-й процентиля (межквартильный интервал – МИ). Достоверность различий оценивали по непараметрическим критериям Вилкоксона и Манна-Уитни. О различиях качественных признаков судили по критерию  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Для оценки взаимосвязи между показателями рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для построения прогностических моделей использовали логистический регрессионный анализ. Различия средних величин и корреляции считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Исходно группы пациентов, получавших амиодарон или соталол, были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям (табл. 1) и сопутствующей терапии. При анализе эхокардиографических показателей до назначения антиаритмических средств в сравниваемых группах выявили различия ИММЛЖ ( $p=0,03$ ), E ( $p=0,01$ ), E/E' ( $p=0,004$ ) и EesI ( $p=0,04$ ), которые за исключением последнего показателя оказались выше в группе амиодарона (табл. 2). При изучении показателей структурно-функционального ремоделирования увеличение передне-заднего размера ЛП в группе амиодарона выявили чаще, чем в группе соталола [20 (66%) и 11 (37%) случаев, соответственно;  $p=0,04$ ], в то время как частота увеличения ИОЛП [15 (50%) и 21 (70%) случаев;  $p=0,19$ ] и гипертрофии ЛЖ [27 (90%) и 23 (77%) случаев;  $p=0,30$ ] была сопоставимой в двух группах. Индекс Еа/Еес был сопоставим в сравниваемых группах, при этом значение Еа/Еес < 0,6 в группе амио-

**ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика больных двух групп**

Показатели	Амиодарон (n=30)	Соталол (n=30)	p
Возраст, годы	66 (62; 72)	64 (60; 69)	0,14
Мужчины/женщины	17/13	10/20	0,06
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34 (30; 36)	30 (28; 33)	0,68
Арт. гипертония, n (%)	30 (100)	30 (100)	0,15
Стенокардия, n (%)	21 (70)	18 (60)	0,41
Инфаркт миокарда, n (%)	12 (40)	14 (47)	0,60
ХСН II ФК, n (%)	12 (40)	15 (50)	0,60
СКФ <sub>MDRD</sub> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	62 (58; 65)	65 (56; 71)	0,59
Ингибиторы АПФ/АРА, n (%)	27 (90)	24 (80)	0,89
Диуретики, n (%)	25 (83)	24 (80)	0,78
Антиагреганты, n (%)	19 (63)	15 (50)	0,43
Антикоагулянты, n (%)	10 (33,3)	5 (16,6)	0,23
ЧСС в минуту	68 (64; 73)	68 (64; 71)	0,92
САД, мм рт. ст.	137 (128; 148)	139 (130; 152)	0,54
ДАД, мм рт. ст.	84 (80; 90)	81 (80; 90)	0,87

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД и ДАД – систолическое и диастолическое АД

**ТАБЛИЦА 2. Исходные структурно-функциональные параметры миокарда в двух группах**

Показатели	Амиодарон (n=30)	Соталол (n=30)	p
Размер ЛП, см	4,5 (4,0; 4,6)	4,0 (3,8; 4,7)	0,30
ЛП >4 см, n(%)	20 (66)	11 (37)	0,04
КДО ЛП, мл	83 (72; 98)	77 (62; 92)	0,38
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	37 (30; 44)	39 (31; 48)	0,40
ГДЛП (н), (%)	12,1 (8,0; 15,4)	12,3 (10,4; 14,8)	0,76
ГДЛП (с), (%)	-12,4 (-14,5; -10,6)	-12,8 (-15,5; -10,5)	0,19
Скорость ГДЛП (н), с <sup>-1</sup>	1,90 (1,55; 2,31)	1,92 (1,55; 2,15)	0,63
Скорость ГДЛП (с), с <sup>-1</sup>	-1,77 (-2,31; -1,52)	-1,93 (-2,03; -1,50)	0,95
КДР ЛЖ, см	4,7 (4,5; 5,1)	4,6 (4,4; 4,8)	0,29
КСР ЛЖ, см	3,1(2,8; 3,4)	3,1 (2,9; 3,2)	0,56
КДО ЛЖ, мл	110 (94; 118)	100 (92; 110)	0,17
КСО ЛЖ, мл	44 (32; 49)	38 (35; 42)	0,06
ФВ ЛЖ, %	61 (58; 65)	61 (58; 64)	0,37
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	133 (122; 144)	120 (106; 135)	0,04
ГПД ЛЖ, (%)	-17,3 (-19; -12,9)	-17,4 (-19,7; -16,1)	0,39
E, м/с	0,71 (0,59; 0,88)	0,55 (0,46; 0,70)	0,01
A, м/с	0,60 (0,55; 0,79)	0,61 (0,55; 0,74)	0,76
E/A	0,89 (0,76; 1,56)	0,89 (0,71; 1,0)	0,93
E', см/с	0,05 (0,05; 0,06)	0,06 (0,05; 0,08)	0,11
E/E'	13,4 (9,7; 15,1)	12,6 (8,4; 14,8)	0,004
ВИВР, мс	89 (89; 98)	89 (82; 96)	0,07
DT, мс	186 (152; 204)	189 (163; 228)	0,54
EaI, мм рт. ст./мл/м <sup>2</sup>	0,95 (0,85; 1,05)	1,01 (0,90; 1,20)	0,14
EesI, мм рт. ст./мл/м <sup>2</sup>	1,43 (1,19; 1,90)	1,70 (1,54; 1,93)	0,04
EesxММЛЖ, мм рт. ст.хг/мл	631 (530; 887)	693 (561; 876)	0,46
EesxКДО, мм рт. ст.	318 (294; 364)	336 (304; 369)	0,47
Ees/(ММЛЖ/КДО), мм рт. ст./г	1,52 (1,21; 1,75)	1,66 (1,44; 1,94)	0,18
Ea/Ees	0,60 (0,53; 0,73)	0,61 (0,56; 0,67)	0,56
ОАК, мл/мм рт.ст.	1,13 (0,98; 1,40)	1,11 (1,00; 1,34)	0,76
ИОПСС, динxсм <sup>2</sup> xсм <sup>-5</sup>	3877 (3152; 4419)	3947 (3445; 4385)	0,70

Примечание: ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ГДЛП н(с) – глобальная продольная деформация левого предсердия в фазу наполнения (сокращения); E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ; A – максимальная скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ; E/E' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости ранней диастолической волны движения фиброзного кольца митрального клапана; DT – время замедления; ВИВР – время изоволюметрического расслабления ЛЖ; КСР(О) – конечный систолический размер (объем); КДР(О) – конечный диастолический размер (объем); ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ГПД ЛЖ – глобальная продольная деформация левого желудочка, ОАК – общий артериальный комплаенс

дарона отмечено у 14 (47%) пациентов, в группе соталолола – у 12 (40%; p=0,79).

При однофакторном корреляционном анализе была выявлена прямая взаимосвязь EaI с возрастом ( $r=0,44$ ;  $p<0,0001$ ) и обратная – с передне-задним размером ЛП ( $r=-0,38$ ;  $p=0,003$ ), КДО ЛП ( $r=-0,33$ ;  $p=0,009$ ) и глобальной деформацией ЛП в фазу сокращения ( $r=-0,31$ ;  $p=0,02$ ). Значения EesI прямо коррелировали с возрастом ( $r=0,38$ ;  $p=0,003$ ) и обратно – с E/A ( $r=-0,3$ ;  $p=0,02$ ). Показатели Ea/Ees прямо коррелировали с E/E' ( $r=0,4$ ;  $p=0,002$ ) и обратно – с ФВ ( $r=-0,43$ ;  $p<0,0001$ ). Значения общего артериального комплаенса обратно коррелировали с длительностью ФП ( $r=-0,27$ ;  $p=0,04$ ) и количеством рецидивов ФП за 3 месяца ( $r=-0,36$ ;  $p=0,005$ ).

Через 3 месяца после начала лечения было отмечено достоверное уменьшение медианы ЧСС на 2 в минуту в обеих группах ( $p\leq 0,01$ ), САД – на 7 мм рт. ст. в группе амиодарона ( $p=0,0005$ ) и на 4 мм рт. ст. в группе соталолола ( $p<0,0001$ ). Кроме того, в группе амиодарона статистически значимо снизилось ДАД на 4 мм рт. ст.

( $p=0,03$ ), тогда как в группе сравнения оно не изменялось. Размер ЛП уменьшился на 0,2 см в группе амиодарона ( $p<0,0001$ ) и на 0,1 см в группе соталолола ( $p<0,0001$ ), КДО ЛП – на 1 мл в группе амиодарона ( $p<0,0001$ ) и на 2 мл в группе соталолола ( $p<0,0001$ ), ИОЛП – на 5 мл/м<sup>2</sup> в группе амиодарона ( $p<0,0001$ ) и на 6 мл/м<sup>2</sup> в группе соталолола ( $p<0,0001$ ).

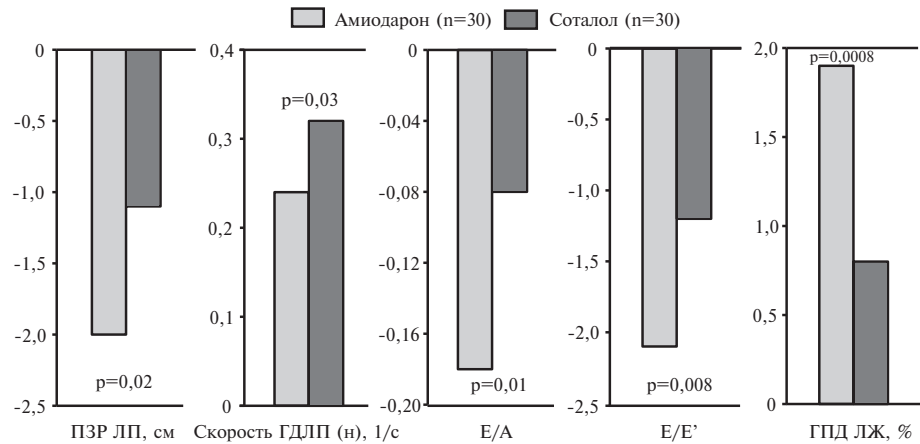
В группе амиодарона диастолическая дисфункция ЛЖ имела у 27 (90%) больных, в группе соталолола – у 23 (77%;  $p=0,3$ ). На фоне терапии амиодароном показатель E/E' снизился до 10,4 (8,2; 12,5), при лечении соталололом – до 7,4 (6,4; 9,8) ( $p<0,0001$  для обоих случаев). Количество пациентов с E/E' >14 в группе амиодарона уменьшилось с 10 (33%) до 4 (13%;  $p=0,13$ ), а в группе соталолола – с 2 (7%) до 0 ( $p=0,47$ ). Показатель E увеличился на 0,13 м/с в группе амиодарона и на 0,17 м/с в группе соталолола, показатель A снизился на 0,5 и 0,9 м/с, соответственно ( $p<0,0001$  для всех случаев). В сравниваемых группах наблюдалась разнонаправленная динамика изменений времени изоволюметрического расслабления: на фоне терапии амиодароном этот показатель увеличился на 1 м/с, а при лечении соталололом уменьшился на 1 м/с ( $p<0,0001$  для обоих случаев).

При оценке глобальной деформации ЛП наблюдалось достоверное ее улучшение по абсолютным значениям и по скоростным показателям в обе фазы как в группе амиодарона, так и в группе соталолола. Так, скорость глобальной деформации ЛП в фазу наполнения повысилась на 0,24 и 0,46 с<sup>-1</sup>, соответственно, глобальная деформация ЛП в фазу наполнения – на 2,5 и 1,6%, скорость глобальной деформации ЛП в фазу сокращения увеличилась на -0,34 и -0,27 с<sup>-1</sup>, а глобальная деформация ЛП в фазу сокращения – на -1,6 и -2,6% соответственно ( $p<0,0001$  для всех случаев). Глобальная продольная деформация ЛЖ возросла на -0,9% в группе амиодарона и на -0,8% в группе соталолола ( $p<0,0001$  для обоих случаев). При этом медианы ФВ ЛЖ, КДО и КСО ЛЖ менялись не существенно, тогда как КДР и КСР ЛЖ достоверно снизились на 0,1 см в обеих группах ( $p<0,0001$  для всех случаев).

Нормализация передне-заднего размера ЛП была отмечена у 3 (10%) больных, получавших амиодарон, и у 2 (7%) пациентов в группе сравнения ( $p=1,0$ ), ИОЛП – у 5 (17%) и 7 (23%) больных, соответственно ( $p=0,75$ ). Количество больных с нормальным КДО ЛП не изменилось.

При сопоставимом влиянии на ЧСС, САД, КДР и КСР ЛЖ, КДО ЛП и ИОЛП, на фоне лечения амиодароном более значимо улучшилась глобальная продольная деформация ЛЖ, уменьшились передне-задний размер ЛП и выраженность диастолической дисфунк-

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ



**Рис. 1. Сравнение влияния амиодарона и соталола на морфофункциональные показатели миокарда.** ПЗР ЛП – передне-задний размер ЛП; скорость ГДЛП (н) – глобальная деформация левого предсердия (в фазу наполнения); E/A – отношение скорости раннего к скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ; E/E' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения трансмитрального кровотока к максимальной скорости ранней диастолической волны движения фиброзного кольца митрального клапана; ГПД ЛЖ – глобальная продольная деформация левого желудочка

ции ЛЖ (рис. 1), в то время как при лечении соталолом в большей степени возростала скорость глобальной деформации ЛП в фазу наполнения.

Частота рецидивов ФП на фоне трехмесячной терапии амиодароном уменьшилась с 1,7 до 1,1 ( $p=0,0001$ ), а в группе соталола – с 1,7 до 1,2 ( $p=0,01$ ). Полный антиаритмический эффект был достигнут у 18 (60%) больных, принимавших амиодарон, и у 17 (57%) – в группе сравнения ( $p=1,0$ ). Таким образом, в целом полный антиаритмический эффект был достигнут у 35 (58%) больных, в остальных случаях он был частичным.

Пациенты с полным антиаритмическим эффектом характеризовались большей скоростью клубочковой фильтрации при меньших значениях САД, меньшим передне-задним размером ЛП и ИММЛЖ, большими значениями показателя E, глобальной деформации ЛП и ее скорости в фазы наполнения и сокращения, а также меньшим показателем Ees×ММЛЖ при более высоком общем артериальном комплаенсе (табл. 3). При многофакторном регрессионном ступенчатом анализе было установлено, что только скорость глобальной деформации ЛП в фазу сокращения имела независимую связь с полным антиаритмическим эффектом у больных с рецидивирующей ФП ( $\beta=0,38$ ,  $p=0,04$ ).

### Обсуждение

ХСН-сФВ является наиболее частым вариантом сердечной недостаточности в кардиологической практике [1,2]. Несмотря на высокую распространенность, ХСН-сФВ далеко не всегда диагностируют своевременно, хотя связанная с ней смертность сопоставима с таковой у пациентов с ХСН и низкой ФВ [13]. Результаты недавних исследований, продемонстрировавших наличие диастолической дисфункции ЛЖ и снижение продольной деформации ЛЖ при ХСН-сФВ, позволяют рассматривать последнюю как стадию, предшествующую развитию ХСН со сни-

женной ФВ [14,15]. Дисфункция ЛП также ассоциируется с развитием ХСН-сФВ, а увеличенные индексированные объемы ЛП коррелируют с выраженностью диастолической дисфункции ЛЖ и клиническими симптомами ХСН [16,17]. У пациентов с ХСН-сФВ наличие ФП и нарушение функции ЛП ассоциируются с неблагоприятными клиническими исходами [18,19], что подчеркивает важность выявления функциональных нарушений и терапевтического воздействия на ранних этапах заболевания.

В нашем исследовании у 36 (60%) из 60 пациентов с рецидивирующей ФП и ХСН-сФВ на фоне стабильной ИБС обнаружено увеличение ИОЛП, у всех пациентов были снижены показатели глобальной деформации ЛП и ее скорости, у 51 (85%) – имела гипертрофия ЛЖ, у 50 (83%) – диастолическая дисфункция ЛЖ. Терапия антиаритмическими препаратами III класса ассоциировалась с достоверным уменьшением ЧСС и САД, улучшением структурных и функциональных показателей ЛП и ЛЖ. На фоне приема амиодарона отмечалась более выраженная положительная динамика передне-заднего размера ЛП, глобальной продольной деформации

**ТАБЛИЦА 3. Сравнение клинических, лабораторных и структурно-функциональных показателей сердца у больных с ФП в зависимости от эффективности антиаритмической терапии**

Показатели	Полный ААЭ (n=35)	Неполный ААЭ (n=25)	p
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	65 (61; 77)	58 (50; 65)	0,01
САД, мм рт. ст.	128 (120;130)	140 (130;145)	0,005
ПЗР ЛП, см	3,9 (3,6; 4,0)	4,2 (4,1; 4,4)	0,0002
ГДЛП (н), %	15,7 (13,5; 17,9)	12,6 (11,0; 13,7)	0,004
ГДЛП (с), %	-16,2 (-17,4;-14,2)	-13,9 (-14,8;-11,8)	0,008
Скорость ГДЛП (н), с <sup>-1</sup>	2,44 (2,38; 2,60)	1,76 (1,58; 1,92)	<0,0001
Скорость ГДЛП (с), с <sup>-1</sup>	-2,40 (-2,56; -2,26)	-1,66 (-1,83; -1,56)	<0,0001
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	125 (100; 135)	135 (121; 151)	0,003
E, м/с	0,87 (0,75; 0,96)	0,69 (0,56; 0,78)	<0,0001
ВИВР, мс	90 (89; 98)	89 (82; 96)	0,04
Ees×ММЛЖ, мм рт.ст.хг/мл	619 (503; 714)	803 (658; 1008)	0,004
ОАК, мл/мм рт.ст.	1,26 (1,06; 1,46)	1,08 (0,93; 1,21)	0,04

Примечание: ААЭ - антиаритмический эффект

ции ЛЖ, E/A, E/E', DT и времени изоволюмического расслабления, а при приеме соталолола – скорости глобальной деформации ЛП в фазу наполнения.

А. Аппаг и соавт. у больных ИБС, получавших амиодарон по поводу резистентных желудочковых нарушений ритма сердца, через 8 недель выявили достоверное увеличение ФВ ЛЖ на 16% ( $p < 0,01$ ), через 12 недель – уменьшение показателя E/A на 7% ( $p < 0,01$ ), повышение DT и времени изоволюмического расслабления на 36 и 23% ( $p < 0,001$  для обоих случаев), соответственно [20]. На фоне короткого курса терапии соталололом не было отмечено достоверных изменений размеров ЛП и желудочков; единственным показателем, который достоверно увеличился с 48 до 52 ( $p < 0,01$ ), была максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ (E), что свидетельствовало о тенденции к нормализации диастолической функции ЛЖ.

Уменьшение размеров ЛП и увеличение степени глобальной деформации, отражающие улучшение сократимости миокарда ЛП, по-видимому, связаны со способностью изучаемых антиаритмических препаратов улучшать диастолическую функцию ЛЖ [21], а также с увеличением межприступного интервала и связанного с ним преобладания синусового ритма. В экспериментальном исследовании К. Ashikaga и соавт. [22] было показано, что при устойчивой ФП, индуцированной частой стимуляцией, у собак в течение 4 недель амиодарон предотвращал развитие не только электрофизиологического ремоделирования, но и интерстициального фиброза. Нам не удалось выявить различий влияния сравниваемых антиаритмических препаратов на показатели деформации ЛП, которые могут отражать выраженность фиброза ЛП [23,24], что, возможно, связано с относительно небольшой длительностью наблюдения за пациентами с преимущественно синусовым ритмом.

Показатели сократительного ремоделирования находятся в более тесной связи с электрофизиологическими нарушениями при ФП, чем параметры структурной перестройки ЛП, подтверждением чему могут служить результаты оценки зависимости эффективности антиаритмических препаратов от исходных показателей морфофункционального состояния ЛП. Так, частота рецидивов ФП на фоне приема антиаритмических препаратов была достоверно и сопоставимо ниже у пациентов с исходно меньшим размером и лучшими параметрами глобальной деформации ЛП, диастолической функции ЛЖ, меньшим ИММЛЖ.

Многофакторный регрессионный анализ показал, что независимым предиктором антиаритмической эффективности была только скорость глобальной деформации ЛП в фазу сокращения ( $p = 0,04$ ). Результаты нашей работы перекликаются с данными Т.С. Тап и соавт., показавшими, что сниженная скорость деформации ЛП может применяться для прогнозирования новых пароксизмов у больных с ФП. В этом исследовании деформация и скорость деформации ЛП были обратно пропорциональными распространенности фиброза ЛП [25].

Кроме того, развитие и прогрессирование ХСН может рассматриваться в аспекте ЛЖАВ, сопряженного с балансом АД и обеспечением оптимальной работы сердца. Артериальный эластанс (Ea) зависит от артериального комплаенса (отрицательная связь), периферического сопротивления и отраженной волны, а, следовательно, и ЧСС (положительная связь). Левожелудочковый эластанс (Ees) определяется сократительной способностью ЛЖ, его структурным ремоделированием и биохимическими свойствами [26]. Нормальным считается диапазон индекса Ea/Ees от 0,6 до 1,2 [27]. В нашем исследовании у пациентов с ФП и ХСН-сФВ наблюдались сниженные значения Ea/Ees, при этом в 26 (43%) случаях данный показатель был ниже нормы, что согласуется с данными ряда авторов [28-30]. Корреляционный анализ продемонстрировал обратную взаимосвязь EaI с передне-задним размером ЛП ( $r = -0,38$ ;  $p = 0,003$ ), КДО ЛП ( $r = -0,33$ ;  $p = 0,009$ ) и глобальной деформацией ЛП в фазу сокращения ( $r = -0,31$ ;  $p = 0,02$ ). Для других параметров ЛЖАВ взаимосвязи с морфофункциональными характеристиками ЛП не было установлено. Примечательна также полученная обратная корреляция общего артериального комплаенса с анамнезом и частотой эпизодов ФП.

В ряде работ [31-34] высказывается сомнение относительно значения Ea как меры посленагрузки на ЛЖ. Несколькими исследовательскими группами [27,33,34] было показано, что Ea зависит преимущественно от непультсательного компонента посленагрузки (ОПСС) и ЧСС. Нами также была выявлена сильная корреляционная связь между Ea и ОПСС, скорректированным по ЧСС ( $r = 0,91$ ;  $p < 0,0001$ ). По-видимому, стоит с осторожностью относиться к Ea как к показателю, определяющему истинную посленагрузку на ЛЖ. Возможно, именно с этим связано отсутствие прогностической ценности Ea в отношении течения аритмии.

Мы использовали также показатели левожелудочкового эластанса, нормализованные к преднагрузке, посленагрузке и ремоделированию (с учетом КДО и массы миокарда ЛЖ). При анализе эффективности антиаритмических препаратов было установлено, что у пациентов с ФП и неполным антиаритмическим эффектом левожелудочковый эластанс, скорректированный по посленагрузке (Ees×ММЛЖ), был выше ( $p = 0,004$ ), а общий артериальный комплаенс достоверно ниже ( $p = 0,04$ ), чем у больных с отсутствием рецидивов ФП за трехмесячный период наблюдения. Однако при многофакторном регрессионном анализе данные показатели не имели прогностической ценности.

### Заключение

У пациентов с рецидивирующей ФП, ХСН-сФВ и стабильной ИБС более высокая скорость глобальной деформации ЛП в фазу сокращения ассоциирована с лучшим антиаритмическим эффектом. Амиодарон и соталол в равной степени улучшали скорость глобальной деформации ЛП в фазу сокращения, что обеспечило сопоставимый антиаритмический эффект. Вместе с

этим амиодарон оказывал более благоприятное действие на структурные параметры ЛП, что, вероятно, связано с более выраженным улучшением функциональных параметров ЛЖ в виде уменьшения диастолической дисфункции ЛЖ и увеличения глобальной продольной деформации ЛЖ. При подтверждении полученных данных в более крупных исследованиях применение амиодарона может оказаться более предпочтительным у данной группы больных. Корректированный левожелудочковый эластанс и общий артериальный комплаенс не имеют прогностической ценности в отношении рецидивов ФП у пациентов с ХСН-сФВ.

1. Ageev Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В., и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Сердеч недостат 2006;7:112-5.
2. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. N Engl J Med 1982;306(17):1018-22.
3. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JG. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. Eur Heart J 2000;21(8):614-32.
4. Poortvliet R, de Craen A, Gussekloo J, de Ruijter W. Increase in N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels, renal function and cardiac disease in the oldest old. Age Ageing 2015;44(5):841-7.
5. Neumann T, Vollmer A, Schaffner T, Hess OM, Heusch G. Diastolic dysfunction and collagen structure in canine pacing-induced heart failure. J Mol Cell Cardiol 1999;31(1):179-92.
6. Sanderson JE, Yip GW. Heart failure with a normal ejection fraction. BMJ 2009;338:b52.
7. Ishihara H, Yokota M, Sobue T, Saito H. Relation between ventriculoarterial coupling and myocardial energetics in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1994;23(2):406-16.
8. Шаваров А.А., Юсупов А.А., Кыякбаев Г.К., и др. Структурно-функциональное remodelирование левого предсердия и индекс риска развития тромбоэмболических осложнений у больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий. Кардиология 2015;55(11):37-44.
9. Kelly RP, Ting C-T, Yang T-M, et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. Circulation 1992;86:513e21.
10. Najjar SS, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Age and gender affect ventricular-vascular coupling during aerobic exercise. J Am Coll Cardiol 2004;44:611e17.
11. Yip GW, Shang Q, Tam LS, et al. Disease chronicity and activity predict subclinical left ventricular systolic dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. Heart 2009;95:980e7.
12. Borlaug BA, Melenovsky V, Redfield MM, et al. Impact of arterial load and loading sequence on left ventricular tissue velocities in humans. J Am Coll Cardiol 2007;50(16):1570-7.
13. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. JAMA 2006;296:2209-16.
14. Andrea R, Falces C, Sanchis L, et al. Diagnostico de la insuficiencia cardiaca con fraccion de eyeccion preservada o reducida mediante una consulta de alta resolucion. Aten Primaria 2013;45:184-92.
15. Yip G, Wang M, Zhang Y, et al. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition. Heart 2002;87:121-5.
16. Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, Fraser AG. 'Pure' diastolic dysfunction is associated with long-axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure. Eur J Heart Fail 2005;7:820-8.
17. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. Am J Cardiol 2002;90:1284-9.
18. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. J Am Coll Cardiol 2007;49:198-207.
19. Fung JW, Sanderson JE, Yip GW, et al. Impact of atrial fibrillation in heart failure with normal ejection fraction: a clinical and echocardiographic study. J Card Fail 2007;13:649-55.
20. Ammar A, Wong M, Singh BN. Divergent effects of chronic amiodarone administration on systolic and diastolic function in patients with heart disease. Am J Cardiol 1995;7:465-9.
21. Anastasiou-Nana M, Mazari Z, Terrovitis J, et al. Effectiveness of amiodarone therapy in patients with severe congestive heart failure and intolerance to metoprolol. Am J Cardiol 2002;90:1017-19.
22. Ashikaga K, Kobayashi N, Kimura M, et al. Effects of amiodarone on electrical and structural remodeling induced in a canine rapid pacing-induced persistent atrial fibrillation model. Eur J Pharmacol 2006;536:148-53.
23. Kojima T, Kawasaki M, Tanaka R, et al. Left atrial global and regional function in patients with paroxysmal atrial fibrillation has already been impaired before enlargement of left atrium: velocity vector imaging echocardiography study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2012;13:227-34.
24. Gupta DK, Shah AM, Giugliano RP, et al. Left atrial structure and function in

- atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48. Eur Heart J 2014;35:1457-65.
25. Tan TC, Koutsogeorgis ID, Grapsa J, et al. Left atrium and the imaging of atrial fibrosis: catch it if you can! Eur J Clin Invest 2014;44:872-81.
26. Segers P, Stergiopoulos N, Westerhof N. Relation of effective arterial elastance to arterial system properties. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;282(3):H1041-H1046.
27. Chemla D, Antony I, Lecarpentier Y, Nitenberg A. Contribution of systemic vascular resistance and total arterial compliance to effective arterial elastance in humans. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003;285(2):H614-20.
28. Chen CH, Nakayama M, Nevo E, et al. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. J Am Coll Cardiol 1998;32(5):1221-27.
29. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. Heart Fail Clin 2008;4(1):23-36.
30. 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;107:714-20.
31. Chirinos JA, Segers P. Noninvasive evaluation of left ventricular afterload: part 1: pressure and flow measurements and basic principles of wave conduction and reflection. Hypertension 2010;56(4):555-62.
32. Chirinos JA, Segers P. Noninvasive evaluation of left ventricular afterload: part 2: arterial pressure-flow and pressure-volume relations in humans. Hypertension 2010;56(4):563-70.
33. Chirinos JA, Rietzschel ER, Shiva-Kumar P, et al. Effective arterial elastance is insensitive to pulsatile arterial load. Hypertension 2014;64(5):1022-26.
34. Segers P, Stergiopoulos N, Westerhof N. Relation of effective arterial elastance to arterial system properties. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;282:H1041-46.

### Left atrial remodeling and ventricular-arterial coupling in patients with atrial fibrillation: effects of amiodarone and sotalol

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

**Aim.** To compare the effects of amiodarone and sotalol on echocardiographic parameters in patients with recurrent atrial fibrillation (AF) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and to evaluate the predictive value of echocardiographic and ventricular-arterial coupling (VAC) parameters for recurrence of AF.

**Material and methods.** Sixty patients (45% male, mean age of 65 [61; 72] years) with recurrent AF, HFpEF (NYHA I-II) and stable coronary artery disease (CAD) were enrolled in the open randomized trial and were treated with amiodarone (A) 200 mg + metoprolol 50 mg daily (n=30) or sotalol (S) 160 mg daily (n=30). Baseline clinical characteristics and concomitant therapy were comparable in the two groups. Echocardiography was performed at baseline and after 3 months.

**Results.** Left atrial (LA) size, left ventricular (LV) global longitudinal strain and diastolic function improved significantly in the A group. However, LA global strain rate (GSR) during LA filling increased more significantly in the S group. All other parameters changed similarly in the both groups. Eal was inversely correlated with LA size, end-diastolic volume (EDV) and LA global strain during the contractile phase. Total arterial compliance was inversely correlated with AF duration and AF recurrences within 3 months. According to stepwise multiple regression analysis LA GSR during the contractile phase was the only independent parameter associated with the efficacy of antiarrhythmic therapy ( $\beta=0.38$ ,  $p=0.04$ ).

**Conclusion.** A and S had comparable antiarrhythmic effect, but A improved LA size, LV global longitudinal strain and diastolic function more significantly than S in patients with recurrent AF, HFpEF and stable CAD.

**Key words.** Atrial fibrillation, heart failure, ventricular-arterial coupling, left atrium dysfunction.

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 24-29.