

Влияние амиодарона и соталола на желудочково-предсердное ремоделирование в зависимости от пола больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий

Е.В. Кохан², Г.К. Киякбаев^{1,2}, А.А. Шаваров^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

² МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Цель. Изучить влияние антиаритмических препаратов (ААП) III класса на желудочково-предсердное ремоделирование в зависимости от пола больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с артериальной гипертонией (АГ) и рецидивирующей фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. В исследование были включены 27 мужчин и 28 женщин (медиана возраста 65 [60; 72] лет) с рецидивирующей ФП, ИБС и АГ. Пациенты в течение трех месяцев получали терапию ААП III класса (амиодароном и соталолом). Исходно и через 3 месяца после начала лечения всем пациентам проводили эхокардиографию с оценкой диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), глобальной деформации левого предсердия (ГДЛП) в фазы наполнения (н) и сокращения (с) и глобальной продольной деформации ЛЖ.

Результаты. При сопоставимых структурно-функциональных параметрах ЛП у женщин были хуже показатели диастолической функции ЛЖ: E/E' (11,2 против 13,0; $p=0,03$) и $E/E'/$ конечный диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ) (0,09 против 0,13 мл⁻¹; $p=0,001$). При сходной динамике частоты сердечных сокращений и АД у мужчин наблюдалось более значительное уменьшение индекса объема ЛП (-4 против -1 мл/м²; $p=0,03$), улучшение ГДЛПн (2,0 против 0,7%; $p=0,001$) и ГДЛПс (-1,8 против -1,6%; $p=0,02$). Диастолическая функция ЛЖ (E' , E/E' , $E/E'/$ КДО ЛЖ) значительно улучшилась только у мужчин. Только у женщин в подгруппах с разной эффективностью антиаритмической терапии были обнаружены значимые различия E' , E/E' , $E/E'/$ КДО ЛЖ.

Заключение. Женщины и мужчины имеют сопоставимые морфо-функциональные параметры ЛП, но женщины характеризуются более выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ, что может объяснять их большую предрасположенность к развитию хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса. У мужчин трехмесячная терапия ААП III класса при сопоставимом антиаритмическом эффекте ассоциируется с более выраженными положительными изменениями большинства структурно-функциональных параметров ЛП и ЛЖ. У жен-

щин, в отличие от мужчин, имеется связь между антиаритмической эффективностью и показателями, отражающими диастолическую функцию ЛЖ.

Ключевые слова. Фибрилляция предсердий, гендерные различия, диастолическая дисфункция, амиодарон, соталол.

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (3), 43-48.

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающееся устойчивое нарушение ритма сердца, значительно ухудшающее качество и прогноз жизни больных [1]. Более 6 миллионов европейцев страдают ФП, распространенность которой в ближайшие 50 лет, по меньшей мере, удвоится, что обусловлено старением населения [1-4].

В развитии фиброза левого предсердия (ЛП) – главного морфофункционального субстрата ФП, – помимо ишемической болезни сердца (ИБС), важную роль играет гемодинамическая перегрузка ЛП [5-7]. Основным фактором, способствующим этой перегрузке, является артериальная гипертензия (АГ), действие которой реализуется посредством диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [8,9]. Увеличение посленагрузки на миокард, связанной с АГ и влияющей на функцию ЛЖ, тесно ассоциировано с давлением в аорте [10,11], зависящим от многих факторов, в том числе от артериальной жесткости [12]. Однако взаимосвязь структурно-функционального ремоделирования ЛП с параметрами центрального АД изучена недостаточно. Дисфункция ЛП и нарушение диастолической функции ЛЖ ассоциированы с развитием хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса (ФВ), которой преимущественно страдают женщины [7,13-15]. Кроме этого, результаты некоторых исследований позволяют предполагать, что ФП имеет худшее прогностическое значение у женщин как в общей популяции, так и у больных, имеющих нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ [16-18]. Разное прогностическое значение ФП у мужчин и женщин, помимо различий в клинико-демографических характеристиках [19], может объясняться особенностями морфофункционального ремоделирования ЛП

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, Городская клиническая больница №64

[20,21] и худшей эффективностью антиаритмической терапии у женщин [22].

Целью исследования было изучение влияния антиаритмических препаратов (ААП) III класса на желудочково-предсердное ремоделирование в зависимости от пола больных ИБС с АГ и рецидивирующей ФП.

Материал и методы

В проспективное сравнительное исследование были включены 55 пациентов, в том числе 27 мужчин и 28 женщин (медиана возраста 65 [60; 72] лет) с неклапанной рецидивирующей ФП (длительностью >6 мес), стабильной формой ИБС и АГ. Все пациенты перенесли хотя бы один документированный эпизод ФП в течение предшествующих 3 мес, имели сохранную ФВ ЛЖ (>50%) и относились к группе умеренного или высокого риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂VASc.

В течение трех месяцев пациенты получали антиаритмическую терапию препаратами III класса – амиодароном или соталолом. Амиодарон назначали по стандартной схеме в дозе 1200 мг/сут в течение 8 дней с переходом на поддерживающую дозу 200 мг/сут. Метопролол как препарат, рекомендованный при ИБС, в этой группе назначали в стартовой дозе 25 мг/сут, которую в последующем титровали до достижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) 55-60 в минуту или максимально переносимой дозы. Еще одним поводом для назначения метопролола этим пациентам было стремление уравнивать β-блокирующие эффекты выбранных режимов антиаритмической терапии. Соталол назначали в дозе 160-320 мг/сут в два приема. Отсутствие рецидивов ФП на фоне приема ААП за период наблюдения рассценивали как достижение полного антиаритмического эффекта (ААЭ).

Всем больным проводили эхокардиографию на аппарате Vivid 7 (GE, США) через 10 дней и 3 месяца после начала лечения. Оценивали передне-задний размер ЛП и индекс объема ЛП (ИОЛП) по биплановому методу. Нормальными считали значения передне-заднего размера ЛП ≤4 см и ИОЛП ≤34 мл/м². Фракцию выброса ЛЖ рассчитывали по методу Simpson, массу миокарда ЛЖ – по формуле R.Devereux и индексировали к площади поверхности тела (ИММЛЖ). Для анализа диастолической функции ЛЖ применяли традиционный метод исследования трансмитрального потока в импульсно-волновом доплеровском режиме, а также анализ движения фиброзного кольца митрального клапана методом тканевой доплеровской визуализации. Для неинвазивной оценки жесткости ЛЖ рассчитывали отношение E/E' к конечному диастолическому объему ЛЖ (КДО ЛЖ) [23]. Глобальную деформацию ЛП (ГДЛП) оценивали по 6 сегментам в 4-камерной позиции и по 6 сегментам в 2-камерной позиции в фазы наполнения и сокращения. Для определения глобальной продольной деформации ЛЖ (ГПД ЛЖ) применяли три стандартных апикальных доступа (трехкамерную, четырехкамерную и двухкамерную позиции) с использованием 16-сегментной модели строения ЛЖ.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программ Statistica 8.0. Для описания количественных производных использовали медиану (Me) и 25-й и 75-й процентиля (межквартильный интервал – МИ). Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Статистическую значимость различий оценивали по непараметрическим критериям Вилкоксона и Манна-Уитни. О различиях качественных признаков судили по критериям χ^2 и χ^2 с поправкой Йетса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По большинству клинико-демографических показателей, а также сопутствующей терапии группы мужчин и женщин были сопоставимы (табл. 1). Однако среди мужчин было больше курильщиков, в то время как женщины характеризовались более высоким значением медианы индекса массы тела. Персистирующая форма ФП среди мужчин встречалась несколько чаще, чем среди женщин (63 и 50%, соответственно, $p=0,33$). Количество мужчин с частыми (более одного раза в два месяца) рецидивами ФП оказалось больше, чем женщин (59 и 39%; $p=0,14$), но все эти отличия не достигли статистической значимости. Кроме того, между группами отсутствовали отличия по медиане продолжительности ФП, которая составила 3,5 и 3,2 года, соответственно, у мужчин и женщин ($p=0,83$), что в совокупности свидетельствовало о сопоставимом характере течения аритмии. Хотя все пациенты относились к группе умеренного или высокого риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂VASc, антикоагулянты на момент включения в исследование получали менее трети из них.

Группы мужчин и женщин характеризовались сопоставимыми параметрами как функциональной сохранности ЛП, так и показателями его структурного ремоделирования (табл. 2). У подавляющего большинства пациентов в обеих группах отмечено выраженное объемное ремоделирование ЛП (ИОЛП >34 мл/м²) (85 и 71% случаев, соответственно; $p=0,36$). Доля пациентов с атриомегалией (передне-задний размер ЛП >4 см) в группах мужчин и женщин составила 56 и 46%, соответственно ($p=0,5$).

При сравнении структурно-функциональных пара-

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика больных

Показатели	Мужчины (n=27)	Женщины (n=28)	p
Возраст, годы	65 (59; 72)	65 (60; 72)	0,90
ИМТ, кг/м ²	31 (28; 35)	33 (29; 36)	0,04
Курение, n (%)	17 (63)	5 (19)	0,001
Стенокардия, n (%)	15 (56)	21 (75)	0,10
Инфаркт миокарда, n (%)	9 (33)	6 (21)	0,44
Инфаркт мозга, n (%)	3 (11)	4 (14)	0,85
Сахарный диабет, n (%)	5 (19)	8 (29)	0,56
СКФ _{MDRD} , мл/мин/1,73 м ²	61 (50; 76)	63 (61; 70)	0,58
Лечение, n (%)			
Ингибиторы АПФ/АРА	23 (85)	24 (86)	0,74
Антагонисты альдостерона	7 (28)	7 (25)	0,82
Тиазидные диуретики	15 (56)	16 (57)	0,91
Антиагреганты	15 (56)	15 (54)	0,88
Антикоагулянты	7 (26)	7 (25)	0,82
ЧСС в минуту	68 (65; 73)	67 (64; 70)	0,41
САД, мм рт. ст.	136 (120; 150)	138 (130; 150)	0,36
ДАД, мм рт. ст.	84 (80; 90)	82 (79; 88)	0,38
CHA ₂ DS ₂ VASc, баллы	3 (2; 4)	3 (2; 4)	0,30

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление

ТАБЛИЦА 2. Морфофункциональные параметры левого предсердия, систолической и диастолической функций левого желудочка до и на фоне антиаритмической терапии

Показатели	Мужчины (n=27)		p	Женщины (n=28)		p	p'
	Исходно	3 мес		Исходно	3 мес		
ПЗР ЛП, см	4,4 (3,9; 4,6)	4 (3,9; 4,2)	<0,001	4,2 (3,8; 4,7)	4 (3,7; 4,2)	<0,001	0,46
ИОЛП, мл/м ²	41 (37; 46)	36 (31; 41)	<0,001	41 (33; 46)	39 (32; 43)	0,04	0,97
ГДЛПн, %	12,4 (10,4; 14,7)	14,9 (12,7; 16,4)	<0,001	12,6 (10,5; 16,3)	13,3 (11,7; 15,6)	0,09	0,64
ГДЛПс, %	-12,4 (-15; -10,6)	-14,8 (-16,8; -12,9)	<0,001	-12,9 (-15,3; -10,6)	-14,6 (-17,2; -12,7)	0,001	0,65
ИММЛЖ, г/м ²	111 (95; 129)	107 (92; 124)	0,32	115 (96; 129)	114 (98; 123)	0,78	0,73
ФВ ЛЖ, %	61 (58; 65)	61 (58; 64)	0,76	62 (58; 65)	62 (58; 65)	0,80	0,79
ГПД ЛЖ, %	-17,1 (-14,8; -19)	-18,2 (-17; -19,4)	<0,001	-17,4 (-15,9; -19,7)	-17,8 (-16,2; -19,6)	0,053	0,65
E, м/с	0,59 (0,49; 0,71)	0,78 (0,64; 0,89)	<0,001	0,70 (0,50; 0,86)	0,72 (0,55; 0,88)	0,23	0,17
A, м/с	0,6 (0,55; 0,79)	0,55 (0,47; 0,60)	<0,001	0,61 (0,56; 0,74)	0,58 (0,53; 0,62)	0,03	0,93
E/A	0,84 (0,75; 0,95)	1,35 (1,1; 1,66)	<0,001	0,96 (0,79; 1,53)	1,01 (0,86; 1,48)	0,16	0,15
E', м/с	0,06 (0,05; 0,08)	0,09 (0,08; 0,1)	<0,001	0,05 (0,05; 0,07)	0,05 (0,04; 0,1)	0,07	0,11
E/E'	11,2 (6,5; 14,2)	9,2 (6,4; 11,9)	0,01	13 (9,4; 17,8)	12,9 (10,1; 16,9)	0,39	0,03
E/E'/КДО ЛЖ, мл ⁻¹	0,09 (0,06; 0,11)	0,07 (0,05; 0,08)	<0,001	0,13 (0,1; 0,18)	0,12 (0,1; 0,16)	0,22	0,001

Примечание: p – сравнение параметров в группах мужчин и женщин до и после лечения, p' – сравнение исходных характеристик мужчин и женщин; ПЗР ЛП – передне-задний размер левого предсердия; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ГДЛПн – глобальная деформация левого предсердия в фазу наполнения; ГДЛПс – глобальная деформация левого предсердия в фазу сокращения; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ГПД ЛЖ – глобальная продольная деформация левого желудочка; E – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; A – пиковая скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка (при сокращении предсердий); E/A – отношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка; E' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана со стороны латеральной стенки в раннюю диастолу; E/E' – отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к скорости движения фиброзного кольца митрального клапана; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка

метров ЛЖ у мужчин и женщин было выявлено, что при сопоставимых КДО [109 (88; 115) и 108 (93; 114) мл, соответственно; p=0,92], КСО [41 (30; 46) и 41 (36; 47) мл; p=0,8], ИММЛЖ [111 (95; 129) и 115 (96; 129) г/м²; p=0,73] и показателях систолической функции ЛЖ [ФВ (61 и 62%; p=0,79), ГПД ЛЖ (-17,1 и -17,4%; p=0,65)] в двух группах у женщин были выше E/E' (p=0,03) и отношение E/E'/КДО ЛЖ (p=0,001). При этом признаки диастолической дисфункции ЛЖ имели место у всех включенных в исследование пациентов.

Режимы антиаритмической терапии были сопоставимы в сравниваемых группах. Так, соотношение пациентов, принимающих амиодарон и соталол, составило 16/11 у мужчин и 14/14 у женщин (p=0,5). После 3-месячной терапии полный ААЭ был достигнут у 15 (56%) мужчин и 15 (54%) женщин (p=0,77).

В обеих группах отмечалась сходная статистически значимая динамика основных гемодинамических показателей. Так, медиана ЧСС в обеих группах снизилась на 2 в минуту (p<0,01 для обеих групп), систолическое артериальное давление (САД) – на 6 мм рт. ст. у мужчин и на 8 мм рт. ст. у женщин (p<0,001 для обеих групп), диастолическое артериальное давление (ДАД) – на 2 мм рт. ст. у мужчин (p<0,001) и на 1 мм рт. ст. у женщин (p=0,03). Изменение размеров ЛЖ также оказалось статистически значимым и сопоставимым в двух группах. Медиана КДР уменьшилась с 4,7 до 4,5 см у мужчин и с 4,6 до 4,5 см у женщин (p<0,001 для обеих групп), а медиана КСР – с 3,1 до 3,0 см в обеих группах (p<0,01). КДО, КСО, ФВ и ИММЛЖ в сравниваемых группах за период лечения существенно не изменились.

Как у мужчин, так и у женщин наблюдалась положительная статистически значимая динамика структурных параметров ЛП (табл. 2). Так, в двух группах было отмечено сопоставимое уменьшение передне-заднего

размера ЛП и ИОЛП. При сравнении функциональных параметров ЛП до и после лечения выявлено, что у мужчин и женщин имели место статистически значимое уменьшение скорости волны A и положительная динамика (более отрицательные значения) ГДЛП в фазу сокращения. При этом показатели ГДЛП в фазу наполнения значимо улучшились только у мужчин. Изменение параметров диастолической функции ЛЖ, а также значений ГПД ЛЖ достигло статистической значимости также только в группе мужчин.

В ходе сравнительного анализа выраженности изменений показателей эхокардиографии у мужчин и женщин (рис. 1) было установлено, что при сходных изменениях ЧСС, САД, ДАД и передне-заднего размера ЛП у мужчин отмечалась более выраженная положительная динамика объемного ремоделирования ЛП (ИОЛП) и показателей его деформации (ГДЛП в фазы наполнения и сокращения), а также скорости волны A (-0,06 против -0,02; p<0,001). Параметры, отражающие диастолическую функцию ЛЖ, практически не изменились у женщин, но значимо улучшились у мужчин. Более того, динамика медианы отношения E/E'/КДО ЛЖ носила разнонаправленный характер – у мужчин она снижалась, а у женщин, напротив, увеличивалась.

При анализе морфофункциональных показателей сердца через 3 месяца лечения у больных с различным ААЭ установлено, что в группах мужчин и женщин при сопоставимых значениях ЧСС, ИОЛП, A и E/A пациенты без рецидивов аритмии за период наблюдения к концу лечения характеризовались меньшими САД и передне-задним размером ЛП, лучшими показателями деформации ЛП и большей скоростью раннего диастолического наполнения ЛЖ (табл. 3). Мужчины с полным ААЭ имели меньший ИММЛЖ, чем в подгруппе сравнения, тогда как у женщин подобное различие

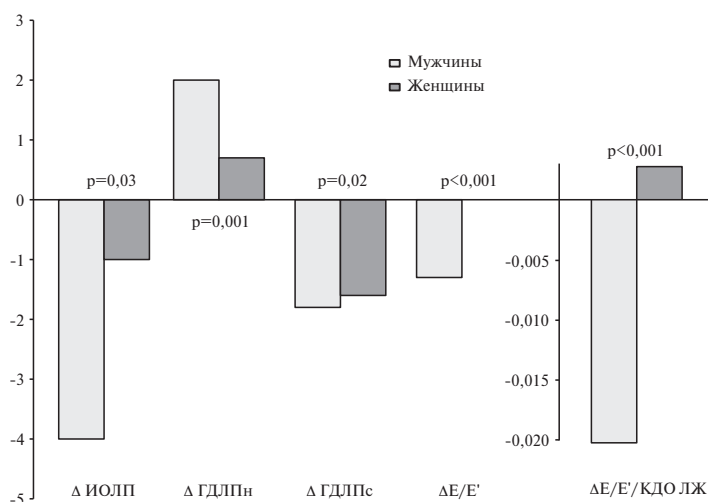


Рис. 1. Сравнение динамики морфофункциональных параметров ЛП и диастолической функции ЛЖ на фоне трехмесячной терапии ААП III класса в группах мужчин и женщин

отсутствовало. В то же время у женщин с сохраняющимися рецидивами ФП к концу лечения параметры ЛЖ, характеризующие как систолическую (ГПД ЛЖ), так и диастолическую (E' , E/E' , $E/E'/КДО$) функцию, оказались статистически значимо хуже, чем у пациенток с полным ААЭ, а у мужчин показатели функциональной активности ЛЖ в сравниваемых подгруппах отличались несущественно.

Обсуждение

Нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ — ведущий механизм ремоделирования ЛП у пациентов с АГ [8,24]. При этом известно, что распространенность диастолической дисфункции ЛЖ выше у женщин как в общей популяции [25], так и среди больных АГ [26] и ИБС [27]. Сравнение структурно-функциональных особенностей миокарда мужчин и женщин в нашем исследовании

показало, что при сопоставимых размерах полостей, ИММЛЖ и наличии признаков диастолической дисфункции ЛЖ у всех пациентов женщины характеризовались более высокими, чем у мужчин, значениями E/E' и $E/E'/КДО$, которые отражают давление наполнения ЛЖ и, возможно, характеризуют его “жесткость” ($E/E'/КДО$). При этом структурно-функциональные показатели ЛП в сравниваемых группах отличались несущественно. Отсутствие межгрупповых различий в ремоделировании ЛП при более выраженных нарушениях диастолической функции ЛЖ у женщин, возможно, является следствием нескольких причин, одной из которых может быть сопоставимый и достаточно длительный анамнез ФП, которая, как известно, оказывает существенное влияние на структуру и функцию ЛП [28].

Ранее было показано, что на фоне терапии ААП III класса может наблюдаться улучшение диастолической функции миокарда ЛЖ, а также регресс морфофункционального ремоделирования ЛП [29-31], связанный как с улучшением диастолического профиля наполнения ЛЖ, так и с увеличением межприступного интервала и связанного с ним преобладания синусового ритма. Нами была проанализирована эффективность амиодарона и соталола у больных с рецидивирующей ФП в зависимости от пола. У мужчин и женщин частота достижения полного антиаритмического эффекта оказалась сопоставимой и составила чуть более 50%. Изменения ЧСС, САД и ДАД, как и ожидалось, также были сходными.

При сравнении влияния терапии на показатели структурно-функционального ремоделирования ЛП в зависимости от пола было установлено, что при сходной динамике передне-заднего размера ЛП, мужчины характеризовались более выраженным уменьшением ИОЛП, который, вероятно, более чувствителен к гемодинамической разгрузке ЛП. Улучшение показателей

ТАБЛИЦА 3. Конечные параметры гемодинамики, левого предсердия и левого желудочка у мужчин и женщин в зависимости от эффективности терапии

Показатели	Мужчины (n=27)		p	Женщины (n=28)		p
	Полный ААЭ (n=15)	Неполный ААЭ (n=12)		Полный ААЭ (n=15)	Неполный ААЭ (n=13)	
ЧСС в минуту	65 (65; 68)	69 (64; 70)	0,29	67 (65; 71)	65 (64; 68)	0,20
САД, мм рт. ст.	124 (120; 130)	140 (130; 145)	<0,001	125 (120; 128)	133 (130; 145)	0,001
ДАД, мм рт. ст.	80 (80; 82)	86 (82; 90)	<0,001	80 (78; 82)	80 (78; 87)	0,75
ПЗР ЛП, см	3,9 (3,8; 4)	4,2 (4,2; 4,5)	0,001	3,8 (3,5; 4)	4,1 (3,9; 4,3)	0,02
ИОЛП, мл/м ²	36 (33; 39)	35 (30; 41)	0,34	34 (32; 47)	39 (36; 47)	0,11
ГДЛПн, %	15,6 (13,5; 17,1)	13,7 (12,2; 15,3)	<0,001	14,7 (12,9; 16,6)	12,9 (10,4; 13,6)	0,007
ГДЛПс, %	-15,9 (-17,4; -13,7)	-13,9 (-14,9; -12,7)	0,04	-16,8 (-18,5; -14,8)	-13,8 (-14,8; -10,9)	0,02
ИММЛЖ, г/м ²	120 (105; 132)	128 (94; 141)	0,02	128 (94; 141)	131 (122; 144)	0,26
ГПД ЛЖ, %	-18,5 (-17,2; -19,5)	-18,9 (-17,7; -19,6)	0,37	-16,3 (-15,8; -17,6)	-18,7 (-18,1; -19,9)	0,01
E, м/с	0,82 (0,78; 0,9)	0,66 (0,54; 0,78)	0,009	0,91 (0,72; 0,97)	0,7 (0,59; 0,87)	0,02
A, м/с	0,58 (0,51; 0,65)	0,51 (0,47; 0,55)	0,15	0,56 (0,51; 0,63)	0,55 (0,51; 0,57)	0,56
E/A	0,78 (0,68; 0,85)	0,83 (0,06; 0,1)	0,18	0,79 (0,71; 0,93)	0,94 (0,75; 1,16)	0,10
E', м/с	0,1 (0,08; 0,1)	0,09 (0,06; 0,1)	0,16	0,09 (0,07; 0,11)	0,05 (0,05; 0,06)	<0,001
E/E'	8,9 (6,9; 10,9)	9,4 (6,2; 9,9)	0,27	10,3 (8,9; 13,2)	13,4 (11,9; 15,7)	0,008
E/E'/КДО ЛЖ мл ⁻¹	0,09 (0,06; 0,1)	0,07 (0,05; 0,09)	0,12	0,1 (0,08; 0,13)	0,14 (0,12; 0,16)	<0,001

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; остальные сокращения те же, что и в табл. 2.

объемного ремоделирования ЛП у мужчин отчасти привело и к более выраженной положительной динамике его функциональных характеристик. Так, изменения ГДЛП в обе фазы оказались более выраженными в группе мужчин, что в совокупности с улучшением способности ЛЖ к релаксации (увеличение E') и уменьшением его жесткости (снижение $E/E'/\text{КДО}$) закономерно привело к нормализации диастолического профиля наполнения ЛЖ (E/A). При этом у женщин за период лечения медиана ГДЛП в фазу наполнения значимо не изменилась, что, возможно, связано с отсутствием изменений ГПД ЛЖ, показателей его диастолической функции (E' , E/E'), а также жесткости ($E/E'/\text{КДО}$ ЛЖ). Отсутствие положительной динамики параметров диастолической функции ЛЖ у женщин может объясняться как исходно худшими значениями этих характеристик, так и особенностями используемых антиаритмических препаратов. Так, известно, что оба препарата обладают β -адреноблокирующими свойствами, а в нашем исследовании амиодарон пациенты принимали еще и в сочетании с метопрололом. Последний назначали в связи с наличием ИБС, а также с целью уравнивать эффекты препаратов в этом отношении. При этом ряд исследований [32–34] свидетельствует о некотором негативном влиянии β -адреноблокаторов на центральный контур пульсовой волны, проявляющемся в диссоциации между снижением периферического АД и давления в аорте, связанном, как полагают, с уменьшением ЧСС и, вероятно, с периферической вазоконстрикцией. В работе С. Shim и соавт. [35] было показано, что среди пациентов без систолической дисфункции ЛЖ, несмотря на сходные параметры периферического АД, женщины имели большие значения центрального пульсового давления и индекса аугментации, в том числе нормализованного к ЧСС, тогда как значения амплификации пульсового давления были выше у мужчин. При этом только у женщин была обнаружена связь индекса аугментации и амплификации пульсового давления с E' . Амплификация пульсового давления была, кроме того, связана с E/E' и ИОЛП. Таким образом, создается впечатление, что параметры гемодинамики в аорте у женщин ассоциированы с ремоделированием миокарда ЛЖ и ЛП более прочно, чем у мужчин. Исходя из этого, можно предположить, что обозначенные особенности изменения центрального контура пульсовой волны, связанные с β -адреноблокирующим эффектом антиаритмической терапии, также могли служить причиной отсутствия положительной динамики показателей диастолической функции ЛЖ у женщин.

Несмотря на благоприятные изменения желудочково-предсердного ремоделирования у мужчин, эффективность антиаритмической терапии оказалась сопоставимой в обеих группах. С одной стороны, это может быть связано с тем, что выраженность электрофизиологического действия ААП III класса нивелирует различия морфофункционального ответа на лечение, с другой — с относительно коротким периодом наблюде-

ния. Так, известно, что диастолическая дисфункция ЛЖ является независимым предиктором рецидива ФП, особенно в отдаленном периоде [36,37]. Y. Cha и соавт. [38] оценивали эффективность катетерной абляции у пациентов как с нормальными функциональными параметрами ЛЖ, так и с дисфункцией ЛЖ (систолической или диастолической). После первого года наблюдения эффективность абляции у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ была сопоставима с таковой у больных с нормальной функцией ЛЖ и значительно выше, чем у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ. К концу пятилетнего наблюдения у пациентов с любым типом дисфункции ЛЖ число рецидивов было сопоставимым и значительно превышало таковое у пациентов с исходно нормальной функцией ЛЖ. Таким образом, отсутствие положительной динамики показателей диастолической функции ЛЖ, менее выраженные уменьшение ИОЛП и улучшение его функциональных характеристик у женщин в нашем исследовании может неблагоприятным образом сказаться на эффективности антиаритмической терапии в более отдаленном периоде. О вероятности подобного сценария косвенным образом свидетельствует то, что у женщин, в отличие от мужчин, к третьему месяцу наблюдения при положительном ААЭ функциональные показатели ЛЖ, в основном отражающие выраженность диастолической дисфункции, оказались значимо лучше, чем при сохранении рецидивов ФП. Последнее, кроме того, является еще одной иллюстрацией наличия гендерных особенностей предсердно-желудочкового ремоделирования при ФП на фоне АГ и ИБС.

Заключение

Женщины и мужчины с рецидивирующей формой ФП на фоне АГ и ИБС и сходными анамнестическими и клинико-демографическими характеристиками имеют сопоставимые морфофункциональные параметры ЛП, однако женщины характеризуются более выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ, что может объяснять их большую предрасположенность к развитию хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса ЛЖ. У мужчин трехмесячная терапия ААП III класса при сопоставимом антиаритмическом эффекте ассоциируется с более выраженными, чем у женщин, положительными изменениями большинства структурно-функциональных параметров ЛП и ЛЖ. У женщин, в отличие от мужчин, имеется связь между антиаритмической эффективностью и показателями, отражающими диастолическую функцию ЛЖ, в конце трехмесячного лечения. Так, медиана значений E/E' , $E/E'/\text{КДО}$ в подгруппе пациенток с полным антиаритмическим эффектом оказалась статистически значимо ниже, а E' — выше, чем у женщин с сохраняющимися рецидивами ФП.

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893-962.
2. Kannel W, Wolf P, Benjamin E, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and pre-

- disposing conditions for atrial fibrillation: population based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82(8A):2N-9N.
3. Go A, Hylek E, Phillips K, Chang Y, 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.
 4. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Российский кардиологический журнал 2013;4(прил. 3):1-100.
 5. Rucker-Martin C, Milliez P, Tan S, et al. Chronic hemodynamic overload of the atria is an important factor for gap junction remodeling in human and rat hearts. *Cardiovasc Res* 2006;72(1):69-79.
 6. De Jong A, Van Gelder I, Vreesswijk-Baudoin I, et al. Atrial remodeling is directly related to end-diastolic left ventricular pressure in a mouse model of ventricular pressure overload. *PLoS One* 2013;8(9):e72651.
 7. Cameli M, Mandoli G, Mondillo S. Left atrium: the last bulwark before overt heart failure. *Heart Fail Rev* 2017;22(1):123-31.
 8. Matsuda M, Matsuda Y. Mechanism of left atrial enlargement related to ventricular diastolic impairment in hypertension. *Clin Cardiol* 1996;19(12):954-9.
 9. Sardana M, Syed A, Hashmath Z, et al. Beta-blocker use is associated with impaired left atrial function in hypertension. *J Am Heart Assoc* 2017;6(2): pii:e005163.
 10. 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.
 11. Гончаров И.С., Ахметов Р.Е., Александрия Л.Г. и др. Современные представления о роли артериальной ригидности в патогенезе сердечной недостаточности. *Клин фармакол тер* 2013;22(3):53-60.
 12. Троицкая Е.А., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Модулирующий эффект достижения целевого артериального давления в отношении скорости пульсовой волны у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия* 2014;20(6):578-90.
 13. 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.
 14. LeWinter M, Meyer M. Mechanisms of diastolic dysfunction in heart failure with a preserved ejection fraction: If it's not one thing it's another. *Circ Heart Fail* 2013;6(6):1112-5.
 15. Scantlebury D, Borlaug B. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? *Curr Opin Cardiol* 2011;26(6):562-8.
 16. Benjamin E, Wolf P, D'Agostino R, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98(10):946-52.
 17. Emdin C, Wong C, Hsiao A, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2016;532:h7013.
 18. Lam C, Carson P, Anand I, et al. Sex differences in clinical characteristics and outcomes in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail* 2012;5(5):571-8.
 19. Potpara T, Marinkovic J, Polovina M, et al. Gender-related differences in presentation, treatment and long-term outcome in patients with first-diagnosed atrial fibrillation and structurally normal heart: the Belgrade atrial fibrillation study. *Int J Cardiol* 2012;161(1):39-44.
 20. Park J, Kim T, Kang K, et al. Gender difference in left atrial electroanatomical remodeling and hemodynamic association with left atrial pulse pressure in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;128:A13597.
 21. Yu H, Lee J, Kim T, et al. Advanced left atrial remodeling and appendage contractile dysfunction in women than in men among the patients with atrial fibrillation: potential mechanism of stroke. *J Am Heart Assoc* 2016;5(7):pii:e003361.
 22. Rienstra M, Van Veldhuisen D, Hagens V, et al. Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation: data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(7):1298-306.
 23. Kasner M, Sinning D, Burkhoff D, et al. Diastolic pressure-volume quotient (DPVQ) as a novel echocardiographic index for estimation of LV stiffness in HFpEF. *Clin Res Cardiol* 2015;104(11):955-63.
 24. Aljazeera A, Gin K, Barnes M, et al. Atrial remodeling in newly diagnosed drug-naïve hypertensive subjects. *Echocardiography* 2013;30(6):627-33.
 25. Okura H, Takada Y, Yamabe A, et al. Age- and gender-specific changes in the left ventricular relaxation: a Doppler echocardiographic study in healthy individuals. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2(1):41-6.
 26. Voors A, Terpstra W, Smit A, et al. Gender-related differences in left ventricular structural and functional responses to hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;19(11):915-7.
 27. Ferreira R, Worthington A, Huang C, et al. Sex differences in the prevalence of diastolic dysfunction in cardiac surgical patients. *J Card Surg* 2015;30(3):238-45.
 28. Sanfilippo A, Abascal V, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990;82(3):792-7.
 29. Юсупов А.А., Киякбаев 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.
 30. Шаваров А.А., Кохан Е.В., Киякбаев Г.К. Ремоделирование левого предсердия и левожелудочково-артериальное взаимодействие у больных с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью: эффекты амиодарона и соталола. *Клин фармакол тер* 2016;25(4):24-9.
 31. Anastasiou-Nana M, Margari 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(9):1017-9.
 32. London G, Asmar R, O'Rourke M, et al. Mechanism (s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:92-99.
 33. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, et al. for the EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination. The EXPLOR Study. *Hypertension* 2010;55:1314-22.
 34. Williams B, Lacy P, Thom S, et al. for the CAFE and ASCOT investigators. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. *Circulation* 2006;113:1213-25.
 35. Shim C, Park S, Choi D, et al. Sex differences in central hemodynamics and their relationship to left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(10):1226-33.
 36. Caputo M, Urselli R, Capati E, et al. Usefulness of left ventricular diastolic function assessed by pulsed tissue Doppler imaging as a predictor of atrial fibrillation recurrence after successful electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2011;108(5):698-704.
 37. Formento C, Antolini M, Frea S, et al. Prediction of atrial fibrillation recurrence after cardioversion in patients with left-atrial dilation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(3):335-41.
 38. Cha Y, Wokhlu A, Asirvatham S, et al. Success of ablation for atrial fibrillation in isolated left ventricular diastolic dysfunction: a comparison to systolic dysfunction and normal ventricular function. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4(5):724-32.

Sex differences in the effects of amiodarone and sotalol on left atrioventricular remodeling in patients with recurrent atrial fibrillation

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

Aim. To investigate the impact of gender on the left atrioventricular remodeling properties of class III antiarrhythmic drugs in patients with coronary artery disease (CAD), hypertension and recurrent atrial fibrillation (AF).

Material and methods. Twenty seven men and 28 women (median age of 65 [60;72] years) with CAD, hypertension and recurrent AF were enrolled in this study and treated with class III antiarrhythmic drugs (amiodarone and sotalol). Echocardiographic assessment of left ventricular (LV) diastolic function, peak atrial longitudinal strain (PALS), peak atrial contraction strain (PACS) and LV global longitudinal strain was performed at baseline and after 3 months.

Results. There was no difference between left atrial (LA) structural and functional parameters in men and women. However, in women LV diastolic function was worse: E/E' (13 vs 11,2; $p=0,03$) and $E/E'/LV$ -end diastolic volume (LVEDV) (0,13 vs 0,09 ml⁻¹; $p=0,001$). Despite comparable changes in heart rate and blood pressure, LA volume index (-4 vs -1 ml/m²; $p=0,03$) as well as PALS (2,0 vs 0,7%; $p=0,001$) and PACS (-1,8 vs -1,6%; $p=0,02$) improved more significantly in men. Significant improvement in diastolic function was also observed in male patients only. However, only women had intergroup differences in E' , E/E' , $E/E'/LVEDV$ with complete and partial antiarrhythmic response.

Conclusion. Despite similar LA structural and functional parameters, females compared with males had more pronounced diastolic dysfunction that may contribute to their greater predisposition for heart failure with preserved ejection fraction. During treatment, structural and functional LA and LV parameters in male patients improved more significantly than in females. However, the association between antiarrhythmic efficacy and diastolic function at the end of treatment was observed only in women.

Key words. Atrial fibrillation, gender differences, diastolic function, amiodarone, sotalol.

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (3), 43-48.