



**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЭФФЕКТОМ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ
НА ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ
И ПОКАЗАТЕЛЯМИ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

И.В. Корнелюк^{1*}, О.М. Корнелюк², В.А. Рабцевич³, С.А. Дубень⁴

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск

³Белорусский государственный экономический университет, Минск

⁴23-я городская поликлиника, Минск

*Контактная информация. Тел.: +375 29 758 61 67, e-mail: sduben@mail.ru

**BETA-BLOCKERS EFFECT INFLUENCE ON CAPACITY TOLERANCE
AND HEART RATE VARIABILITY INTERDEPENDENCE
IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION**

I.V. Karnialiuk^{1*}, A.M. Karnialiuk², V.A. Rabtsevich³, S.A. Duben⁴

¹Belarusian State Medical University, Minsk

²Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», Minsk

³Belarusian State Economic University, Minsk

⁴23rd City Polyclinic, Minsk

*Corresponding author. Tel.: +375 29 758 61 67, e-mail: sduben@mail.ru

Высокие показатели вариабельности желудочковых сокращений свидетельствуют об увеличении нерегулярности сокращений сердца и оказывают неблагоприятное воздействие на гемодинамику даже при удовлетворительных показателях среднесуточного числа сердечных сокращений. Пороговый уровень основного показателя вариабельности желудочковых сокращений SDRR составил 175. Достижение нормосистолии с помощью бета-адреноблокаторов приводило к статистически значимому увеличению пройденной дистанции по тесту 6-минутной ходьбы с 330,0 [310,0/360,0] до 345,0 [332,5/392,5] при условии, что SDRR < 175.

KEYWORDS

atrial fibrillation,
rate control,
heart rate variability,
beta-blockers

High level of heart rate variability may be caused by rate irregularity increase and has unfavourable influence on hemodynamic even at satisfactory average daily heart rate. Rate control with beta-blockers lead to distance increase by 6-minute walk test from 330,0 [310,0/360,0] till 345,0 [332,5/392,5] in case SDRR < 175.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

фибрилляция
предсердий,
контроль частоты
сердечных сокращений,
вариабельность
желудочковых
сокращений,
бета-адреноблокаторы

Введение. Принципы лечения фибрилляции предсердий (ФП) основаны на понимании ее роли в ухудшении внутрисердечной гемодинамики, риске развития тромбоэмболических осложнений и усугублении сердечной недостаточности. На данный момент существует две стратегии ведения пациентов с ФП – контроля частоты желудочковых сокращений при сохранении ФП и контроля ритма, т. е. восстановление синусового ритма и его поддержание с помощью противорецидивной антиаритмической терапии. Обе тактики имеют как свои преимущества, так и свои недостатки.

Многоцентровые исследования, проведенные в начале 2000-х (AFFIRM, PIAF, HOT CAFE), не показали убедительных преимуществ контроля частоты сокращений желудочков перед стратегией контроля ритма [1–3].

В то же время все чаще авторы убеждаются в оправданности стремления к кардиоверсии у пациентов трудоспособного возраста, поскольку нельзя сбросить со счетов обширную доказательную базу, свидетельствующую о взаимосвязи ФП с повышенным риском ишемического инсульта, сердечной недостаточности, тромбоэмболических осложнений, а также двукратным увеличением смертности от всех



причин [4, 5]. Мнение о том, что успешное удержание синусового ритма может снижать риск кардиоваскулярных событий, подтвердили недавние исследования ATHENA [6] и ROCKET-AF [7].

С учетом множества факторов, способных оказывать влияние на устойчивость ФП и эффект проводимой терапии, выбор тактики лечения и антиаритмического препарата должен быть дифференцированным.

При выборе стратегии контроля ритма у большинства пациентов, особенно при структурной патологии сердца, существует риск рецидива ФП. В связи с этим возникает вопрос о назначении противорецидивной терапии. За прошедшие годы было выполнено большое число исследований, в том числе контролируемых, которые доказали эффективность основных антиаритмических препаратов (ААП) в предотвращении пароксизмов ФП. Однако по заключению экспертов European Society of Cardiology (ESC), изложенном в последнем консенсусе по диагностике и лечению ФП, результаты исследований оказались неудовлетворительными с точки зрения выбора оптимального препарата в зависимости от конкретной ситуации [8].

Ярким примером в этом отношении являются бета-адреноблокаторы (БАБ). С одной стороны, эти препараты входят в перечень основных средств для лечения ИБС и ХСН, частым осложнением которых и является ФП. В ряде исследований была получена доказательная база благоприятного эффекта БАБ касательно снижения смертности у пациентов с систолической дисфункцией и синусовым ритмом [9, 10]. С другой стороны, они обладают лишь умеренной антиаритмической эффективностью. БАБ не рекомендуется использовать для восстановления ритма, хотя они могут быть назначены для повышения эффективности электрической кардиоверсии. С противорецидивной целью БАБ рекомендованы только при четко доказанных симпатoadреналовых пароксизмах, а также могут назначаться после первого эпизода ФП. Однако использование БАБ у других пациентов ограничено [11]. С этой точки зрения представляло интерес уточнить группу пациентов, у которых можно ожидать эффекта от назначения БАБ.

При постоянной ФП, когда целью терапии является достижение нормосистолии, назначают препараты, замедляющие проведение через атриовентрикулярный узел (АВУ). Среди них БАБ занимают одно из центральных мест [12]. Однако и здесь имеют место существенные противоречия. Существует два принципиальных подхода к контролю частоты. Первый – «жесткий» контроль числа сердечных сокращений (ЧСС), использованный в исследовании AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management), где адекватный контроль частоты по суточному мониторингованию ЭКГ (СМ ЭКГ) определен на уровне среднего – ЧСС 80/мин в период отдыха и 100/мин при физической нагрузке при максимальной частоте не более 110 [13]. Второй – «мягкий» контроль, описанный в исследовании RACE [14],

где контроль ЧСС был определен как средний – ЧСС в покое не более 100/мин.

Еще в 1989 г. исследование Lewis et al. показало более высокую способность БАБ поддерживать нормосистолию на фоне физических нагрузок по сравнению с дигоксином с точки зрения «строгого контроля ЧСС» – от 60 до 80/мин в покое и от 90 до 115 при физической нагрузке [15].

В 2004 г. результаты исследования AFFIRM [16] еще раз подтвердили более высокую эффективность БАБ с точки зрения «строгого» контроля ЧСС по сравнению с дигоксином и блокаторами кальциевых каналов. Однако в исследовании было отмечено и несколько «озадачивающих» моментов. Во-первых, контроль ЧСС при нагрузке на фоне дигоксина оказался сопоставим с контролем ЧСС с помощью БАБ, а разница в среднесуточных показателях достигалась на счет более выраженного снижения ЧСС в покое. Авторы высказали предположение, что причиной такого неожиданного результата могли стать назначение дигоксина у пациентов с исходной хронотропной некомпетентностью. Во-вторых, было установлено, что при «жестком» контроле ЧСС (в покое 60–80/мин и при физической нагрузке 90–115/мин) 7,3 % наблюдаемых пациентов потребовалась имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС). Важным пунктом исследования стало также доказательство более высокой эффективности сочетанной терапии БАБ с дигоксином. Последний вывод был подтвержден в более поздних исследованиях [17, 18].

Обсуждение оптимального контроля ритма возобновилось в 2010 г. после исследования Lenient Versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation [19], в котором было показано отсутствие преимуществ «строгого» контроля ЧСС над «мягким» с точки зрения оценки всех «твердых точек»: кардиоваскулярная смерть, госпитализация, прогрессирование ХСН, профилактика эмболизма и жизненно-опасные нарушения ритма [19]. Эти данные согласуются с результатами исследования AF-CHF (Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure) [20]. По данным этих исследований в рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ХСН 2012 г. отмечается, что оптимальный уровень ЧСС для пациентов с ФП не определен [21].

Новый виток обсуждения выбора препарата для контроля ЧСС возник в 2013 г., когда Riera et al. опубликовали метаанализ четырех многоцентровых исследований, посвященный оценке эффективности БАБ в лечении сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ), в которых принимали участие 8680 пациентов, у которых имела место ФП. По результатам установлено, что положительное влияние БАБ на основные точки исследования у пациентов с ФП было достоверно ниже, чем у лиц с синусовым ритмом (СР) [22]. Авторы выдвинули несколько предположений относительно данного факта. Во-первых, это могло быть связано

с менее эффективным контролем ЧСС при ФП, так как в этом случае воздействие осуществлялось на уровне атриовентрикулярного (АВ), а не синусового узла (СУ). Однако данные ЧСС в сравниваемых группах метаанализа были сопоставимы. И хотя сравнение проводилось только в покое, авторы обращают внимание на отсутствие в ранее проведенных исследованиях преимущества «строгого» контроля ЧСС. В связи с этим они высказали предположение, что утрата систолы предсердий у пациентов с ФП приводит к повышению потребности в более высокой ЧСС для поддержания компенсации. Кроме того, ЧСС при ФП определяется АВ проведением. По мнению авторов, замедление ЧСС могло быть связано с нарушением проведения, что само по себе ассоциировано с негативными результатами.

Таким образом, для адекватной оценки достижения нормосистолии недостаточно учитывать только средние, минимальные и максимальные значения ЧСС за сутки. Необходимо принимать во внимание, что негативное влияние ФП на гемодинамику обусловлено не только тахисистолией и утратой систолы предсердий, но и нерегулярностью сердечных сокращений. Аритмия приводит к неравномерному наполнению камер сердца, их дилатации, появлению дефицита пульса и, как следствие, усугублению ХСН [23]. В частности, в исследовании AFFIRM [24] при «жестком» контроле средних уровней ЧСС именно усугубление неритмичности сокращений с эпизодами брадисистолии потребовало имплантации ЭКС у части пациентов. Возможно, именно с проблемой нерегулярности сокращений связано, что исследование RACE II [19] не показало преимущества строгого контроля ЧСС по сравнению с более «мягкой» стратегией контроля частоты.

Для оценки динамики ЧСС широкое применение получило суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ). Кроме таких положительных моментов, как возможность оценки динамики ЧСС при физиологических нагрузках, характерных для конкретного пациента, этот метод дает возможность оценить степень нерегулярности сердечных сокращений. Для этого, в частности, используется методика анализа вариабельности синусового ритма (ВРС).

Изучение ВРС было начато еще в 60-е гг. Еще в 1971 г. Wolf et al. впервые показали связь между снижением ВРС и высоким риском смерти пациентов, перенесших инфаркт миокарда. В основе метода ВРС лежит количественный анализ RR-интервалов, измеряемых по ЭКГ [25]. В настоящее время доказано, что клинически ригидный циркадный ритм ассоциируется с высоким риском развития угрожающих жизни аритмий и внезапной смерти у пациентов с кардиомиопатией и ИБС [26]. Значительное снижение вариабельности ритма после перенесенного инфаркта миокарда является независимым предиктором развития внезапной смерти [27]. В то же время до настоящего времени взаимосвязь между показателями ВРС и эффективностью различных антиаритмических препаратов изучена мало.

При постоянной ФП ситуация меняется. Оценка ригидности ритма в этом случае теряет свою актуальность в связи с отсутствием собственно синусового ритма. Однако возможна оценка степени нерегулярности сердечных сокращений с использованием показателей вариабельности желудочковых сокращений (ВЖС) [23]. У всех пациентов с ФП будут отмечаться более высокие показатели ВЖС по сравнению с показателями вариабельности ритма сердца при синусовом ритме, однако чрезмерное повышение показателей ВЖС свидетельствует об увеличении степени иррегулярности сердечного ритма, что может усугублять неблагоприятный гемодинамический эффект ФП и прогрессирование ХСН.

Цель исследования – изучить диагностическую ценность показателей вариабельности ритма сердца по данным суточного мониторирования ЭКГ с точки зрения возможности прогнозирования антиаритмического эффекта бета-адреноблокаторов у пациентов с ИБС и фибрилляцией предсердий.

Объект и предмет исследования. В исследование был включен 51 пациент в возрасте от 45 до 76 лет с хроническими формами ИБС, из них 23 человека с пароксизмами ФП и 28 – с постоянной ФП длительностью от 6 месяцев до 5 лет.

Динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось с помощью ЭКГ, СМ ЭКГ с оценкой ВРС при синусовом ритме и ВЖС на фоне хронической ФП, ЭхоКГ. Для количественной оценки пароксизмов ФП использовался самоконтроль пациентов с помощью дневников-хронокарт (ДХК). Переносимость физических нагрузок у пациентов с постоянной ФП проводилась с помощью теста 6-минутной ходьбы (Т6). Результаты медикаментозной терапии оценивались в течение 2–3 мес.

При оценке ВРС анализировались все синусовые (нормальные) сокращения (NN-интервалы). Анализ ВЖС проводился по показателям, аналогичным показателям вариабельности ритма сердца при синусовом ритме, но в статистическую обработку поступали все суправентрикулярные интервалы RR за период записи. Для оценки ВРС (ВЖС) использовались следующие показатели:

SDNN (SDRR) – стандартное отклонение NN (RR)-интервалов;

SDANN (SDARR) – стандартное отклонение средних значений NN (RR)-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам;

SDNNi (SDRRi) – среднее значение стандартных отклонений NN (RR)-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам;

RMS – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN (RR)-интервалами.

Анализ результатов исследования проводился с помощью программ Statistica для Windows (версия 6.0), BioStat. Достоверность межгрупповых различий средних величин изучалась при помощи критери-

ев Манна-Уитни (сравнение двух групп) или Краскела-Уоллиса (более двух групп). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Сравнение двух независимых выборок по частоте исследуемого признака осуществлялось на основе критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность. Сравнение двух зависимых выборок по количественному признаку (до и после лечения) выполнялось с помощью критерия парного сравнения Вилкоксона. Для уточнения набора факторов, связанных с определяющими клиническими показателями успешности лечения, использовался корреляционный анализ, непараметрический однофакторный дисперсионный анализ, а также ROC-анализ. Также на основе таблиц сопряженности определялось отношение правдоподобия для диагностических критериев.

Пациенты с пароксизмами ФП. Для профилактики пароксизмов пациентам были назначены бета-адреноблокаторы: метопролол – 50–100 мг/сут, бисопролол – 5–10 мг/сут, атенолол – 50–100 мг/сут (II класс ААП). Критерием эффективности были полное прекращение симптомных пароксизмов ФП или уменьшение их числа за месяц в 3 раза и более (по данным ДХК).

Все пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от результата лечения: в первую вошли пациенты с эффектом, во вторую – без эффекта лечения.

Пациенты с постоянной ФП. Для контроля ЧСС назначались метопролол 25–100 мг/сут или бисопролол 2,5–10 мг/сут. Критерием эффективности проводимой терапии являлось достижение среднесуточного уровня ЧСС не более 90/мин. В зависимости от достижения нормосистолии пациенты также были разделены на две подгруппы.

Результаты. Пациенты с пароксизмами ФП.

В эту группу были включены 23 человека (13 (56,5 %) мужчин и 10 (43,5 %) женщин). Среди пациентов были выделены подгруппы в зависимости от эффекта – пациенты в подгруппах оказались сопоставимы по полу, возрасту, наличию сопутствующих заболеваний, исходным эхокардиографическим показателям и большинству показателей ВРС. Были выявлены достоверные различия по одному из показателей ВРС – SDNNi. Среди пациентов, у которых БАБ оказались эффективны, этот показатель исходно был достоверно ниже, чем среди пациентов, у которых не фоне приема БАБ эффекта не отмечено (табл. 1).

При дополнительном анализе с помощью точного двустороннего критерия Фишера было установлено, что эффект лечения достигается чаще у пациентов, у которых исходно показатель SDNNi был < 42 ($p = 0,012$). Чувствительность – 77 %, специфичность – 80 %, отношение правдоподобия положительного результата (LR+) составляет 3,9 (95 % ДИ 1,1–13,8) (рис. 1).

Достоверных изменений эхокардиографических показателей за 3 мес не отмечено ни в одной из подгрупп. При анализе динамики показателей ВРС на фоне приема БАБ наблюдалось закономерное замедление ритма у всех пациентов (достоверное снижение ЧСС – средних, максимальных и минимальных значений, увеличение Mean). Одновременно у пациентов с положительным эффектом терапии регистрируется статистически значимое увеличение почти всех показателей ВРС (табл. 2). У пациентов без эффекта также имела место тенденция к росту показателей ВРС, однако менее выраженная – достоверно увеличилось только SDANN.

При дополнительном анализе установлено, что у пациентов с достигнутым положительным эффектом отмечено статистически значимое увеличение показателя SDNNi (LR+ = 2,5, 95 % ДИ 1,2–5,3), а рост этого

Таблица 1

Исходные показатели ВРС пациентов, принимавших БАБ, в зависимости от эффекта			
Показатель	Эффект «+» (n = 13)	Эффект «-» (n = 10)	MW*
	Me [LQ/UQ]	Me [LQ/UQ]	p
ЧСС _{ср}	77,0 [71,0/88,0]	69,5 [64,0/76,0]	0,11
ЧСС _{мин}	50,0 [44,0/56,0]	44,5 [40,0/53,0]	0,17
ЧСС _{макс}	141,0 [125,0/156,0]	135,0 [109,0/174,0]	0,80
Mean	796,0 [681,0/851,0]	860,5 [769,0/934,0]	0,09
SDNN	126,0 [108,0/127,0]	125,0 [122,0/136,0]	0,38
SDNNi	35,0 [30,0/41,0]	44,5 [43,0/48,0]	0,03*
SDANN	83,0 [78,0/86,0]	96,5 [86,0/109,0]	0,05
RMS	26,0 [22,0/29,0]	25,5 [22,0/31,0]	0,92

* Достоверность различий независимых выборок по критерию Манна-Уитни.

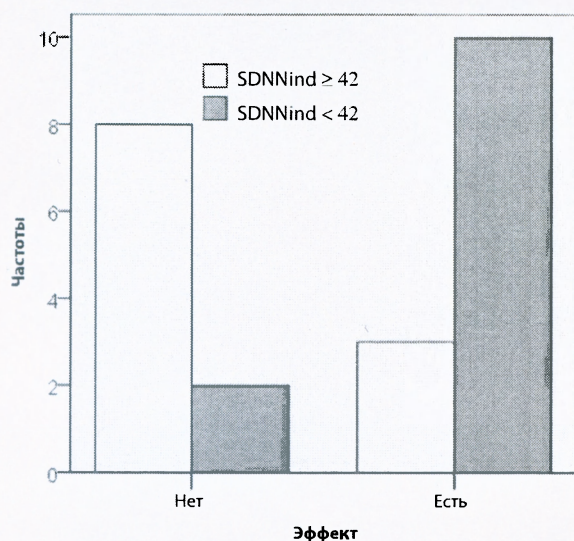


Рис. 1. Связь эффекта терапии бета-адреноблокаторами с исходным уровнем SDNNi

показателя в процессе лечения более чем на 4 единицы увеличивает вероятность положительного эффекта в 3,9 раза (ДИ 1,1–13,8) с чувствительностью 77 % и специфичностью 80 % (рис. 2).

Пациенты с постоянной ФП. Эту группу составили 28 человек (16 (57,2 %) мужчин и 12 (42,8 %) женщин). На фоне БАБ добиться целевых уровней среднесуточных ЧСС удалось у 26 (92,9 %) пациентов. При этом отмечено статистически значимое снижение ЧСС (средних, минимальных и максимальных значений) по сравнению с исходными данными. Одновременно имел место достоверный рост одного из основных по-

казателей ВЖС – SDRR. Остальные показатели ВЖС не показали достоверной динамики. Обращает на себя внимание, что коррекция тахисистолии с применением БАБ не сопровождалась повышением толерантности к физической нагрузке по данным Т6 (табл. 3).

Учитывая, что отсутствие повышения толерантности к физической нагрузке по данным Т6, несмотря на достижение целевых уровней среднесуточной ЧСС, могло быть связано с ростом нерегулярности сокращений, был проведен дополнительный анализ зависимости дистанции Т6 от ВЖС. Отмечена статистически значимая обратная корреляция между показателем SDRR и длиной пройденной дистанции, а также приростом дистанции Т6 (табл. 4).

Таким образом, увеличение нерегулярности сердечных сокращений препятствует повышению толерантности к физическим нагрузкам при достижении нормосистолии. С помощью построения характеристической кривой установлено, что оптимальной точкой разделения является SDRR = 175, для которой характерны максимальные значения чувствительности (81 %) и специфичности (66 %) теста (AUC = 0,796 [0,67; 0,93], p = 0,001) (рис. 3). Превышение порогового уровня SDRR = 175 сопровождалось нарушением переносимости физической нагрузки, выражавшемся в отсутствии прироста длины дистанции при проведении теста Т6.

Целевой уровень SDRR < 175 убыл отмечен лишь у 8 из 26 пациентов (30,8 %) с достижением нормосистолии. У этих пациентов имело место статистически значимое увеличение пройденной дистанции (с 330,0 [310,0/360,0] до 345,0 [332,5/392,5]). У остальных 18 (69,2 %) наблюдалось превышение порогового уровня SDRR. У этих пациентов, несмотря на достигнутый уровень среднесуточной ЧСС, не было достоверной ди-

Таблица 2

Группа	Положительный эффект			Нет эффекта		
	исходно	на лечении	W*	исходно	на лечении	W*
Показатель	Me [LQ/UQ]	Me [LQ/UQ]	p	Me [LQ/UQ]	Me [LQ/UQ]	p
ЧСС _{ср}	77,0 [71,0/88,0]	62,0 [55,0/68,0]	0,001*	69,0 [64,0/76,0]	61,0 [56,0/63,0]	0,007*
ЧСС _{мин}	50,0 [44,0/56,0]	46,0 [42,0/48,0]	0,02*	44 [40,0/53,0]	42,0 [38,0/46,0]	0,14
ЧСС _{макс}	141,0 [125,0/156,0]	119,0 [106,0/128,0]	0,005*	135,0 [109,0/174,0]	106,5 [94,0/122,0]	0,04*
Mean	796,0 [681,0/851,0]	982,0 [886,0/1052,0]	0,001*	860,0 [769,0/934,0]	979,0 [960/1037]	0,007*
SDNN	126,0 [108,0/127,0]	137,0 [126,0/138,0]	0,002*	125,0 [122,0/136,0]	129,0 [125,0/136,0]	0,1
SDNNi	35,0 [30,0/41,0]	48,0 [44,0/50,0]	0,001*	44,0 [43,0/48,0]	43,0 [43,0/49,0]	0,96
SDANN	83,0 [78,0/86,0]	101,0 [89,0/103,0]	0,01*	96,0 [86,0/109,0]	99,0 [94,0/117,0]	0,02*
RMS	26,0 [22,0/29,0]	33,0 [28,0/37,0]	0,04*	25,0 [22,0/31,0]	29,0 [22,0/37,0]	0,61

*Достоверность различий зависимых групп по парному критерию Вилкоксона.

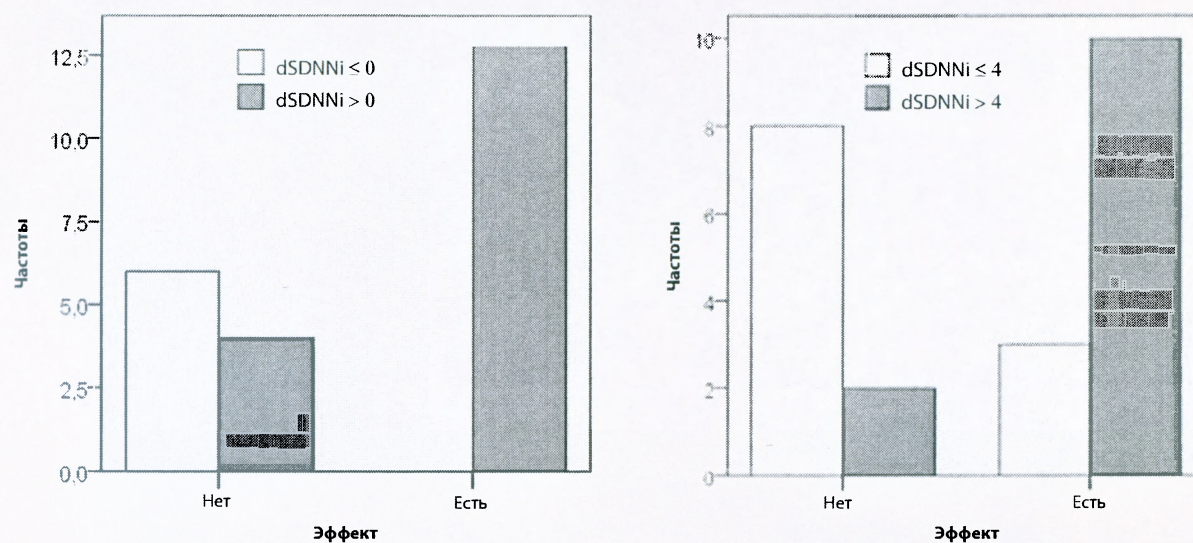


Рис. 2. Связь эффекта терапии бета-адреноблокаторами с динамикой SDNNi на фоне лечения

намики по Т6 (330,0 [320,0/340,0] и 325,0 [320,0/355,0] соответственно). Таким образом, достижение нормосистолии, сопровождавшееся ростом нерегулярности сердечных сокращений, не приводило к росту толерантности к физической нагрузке. Достоверных изменений показателей ЭхоКГ не наблюдалось ни в одной из двух подгрупп.

С учетом того, что именно БАБ обычно используются для «жесткого» контроля ЧСС, представлялось важным уточнить роль нерегулярности сердечных сокращений на фоне приема БАБ в проявлении признаков сердечной недостаточности. Был проведен дополнительный анализ толерантности к физической

нагрузке по данным Т6 в зависимости от превышения порогового уровня SDRR < 175. Установлено, что на фоне лечения БАБ положительная динамика Т6 чаще встречается при достижении SDRR < 175. Чувствительность теста – 87,5 %, специфичность – 55 %, отношение правдоподобия LR⁺ = 1,9 [1,1–3,4] (рис. 4). Таким образом, достижение нормосистолии на фоне приема БАБ приводило к росту толерантности к физической нагрузке при условии удержания уровня SDRR не более 175.

Обсуждение. Пациенты с пароксизмами ФП. За последние годы было проведено большое количество сравнительных исследований по оценке эффек-

Таблица 3

Показатель	Среднесуточная ЧСС ≤ 90 (n = 26)		W*, p
	исходно Me [LQ/UQ]	на лечении Me [LQ/UQ]	
T6	330,0 [320,0/340,0]	332,5 [320,0/360,0]	0,06
ЧСС _{ср}	101,0 [96,0/111,0]	76,5 [69,0/83,0]	< 0,001*
ЧСС _{мин}	52,0 [47,0/59,0]	44,5 [38,0/47,0]	< 0,001*
ЧСС _{макс}	179,0 [161,0/193,0]	153,5 [133,0/170,0]	< 0,001*
Mean	613,0 [535,0/668,0]	783,0 [721,0/869,0]	< 0,001*
SDRR	172,0 [161,0/184,0]	179,5 [173,0/202,0]	0,002*
SDRRi	105,0 [97,0/112,0]	105,0 [92,0/116,0]	0,66
SDARR	145,5 [133,0/153,0]	147,5 [127,0/164,0]	0,58
RMS	59,0 [48,0/64,0]	58,0 [51,0/67,0]	0,45

*Сравнение зависимых групп по парному критерию Вилкоксона.

Таблица 4

Связь дистанции по Т6 и показателей ВЖС по Спирмену в целом по группе на фоне лечения

Связь между показателями	Spearman (R)	p
T6&SDRR	-0,53	< 0,001
dT6&SDRR	-0,52	< 0,001

тивности различных антиаритмических препаратов с точки зрения профилактики рецидива ФП. Однако, как уже было сказано ранее, все эти исследования не отвечают на вопрос, какой препарат выбрать у конкретного пациента [8].

Особенно остро проблема выбора антиаритмического препарата стоит у пациентов с ИБС. Как известно, наиболее эффективны с точки зрения поддержания синусового ритма амиодарон и препараты I класса. Однако длительный прием амиодарона сопряжен с большим числом побочных эффектов, а препараты I класса у пациентов ИБС, особенно после инфаркта миокарда, повышают риск внезапной смерти. Бета-адреноблокаторы, помимо антиаритмического, обладают также антиишемическим и антигипертензивным действием, но по антиаритмической активности существенно уступают вышеупомянутым классам препаратов [28, 29]. Поэтому возможность прогнозирования эффективности БАБ у пациентов с ИБС может помочь в выборе препарата. Одним из таких критериев прогнозирования эффекта БАБ может быть ВРС.

В нашем исследовании было показано, что эффект лечения с помощью БАБ чаще достигался у пациентов с исходно сниженной ВРС по данным СМ ЭКГ. В частности, было установлено, что эффект лечения БАБ достигается чаще в 3,9 раза (95 % ДИ 1,1–13,8) при исходном $SDNN_i < 42$ с чувствительностью 77 % и специфичностью 80 % (точный двусторонний критерий Фишера $p = 0,012$). Таким образом, исходно низкие показатели ВРС могут быть предиктором эффективности терапии бета-адреноблокаторами. При этом рост показателя $SDNN_i$ в процессе лечения более чем на 4 единицы увеличивает вероятность положительного эффекта в 3,9 раза (95 % ДИ 1,1–13,8) с чувствительностью 77 % и специфичностью 80 %. Учитывая полученные результаты, назначение БАБ в качестве антиаритмической терапии у пациентов с пароксизмами ФП можно рекомендовать в первую очередь лицам с исходно низкой ВРС, выявленной при проведении СМ ЭКГ.

Пациенты с постоянной ФП. Как известно, БАБ рекомендованы для «жесткого» контроля ЧСС [3, 8]. В исследовании AFFIRM именно БАБ были использованы для «жесткого» контроля. В то же время в исследовании AFFIRM [24] установлено, что при «жестком» контроле ЧСС (в покое 60–80/мин, при физической

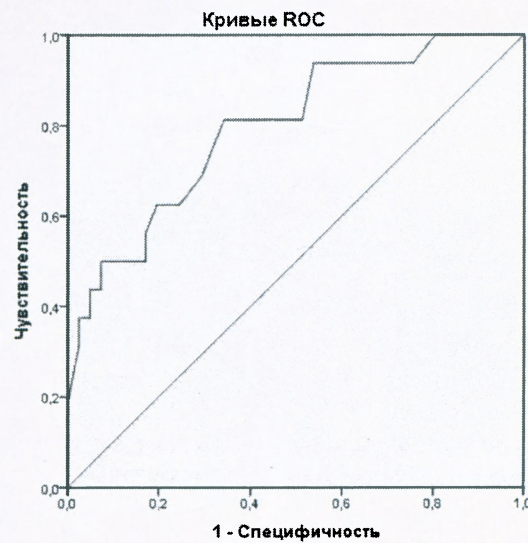


Рис. 3. Характеристическая кривая для определения порогового уровня SDRR-критерия оценки отсутствия прироста Т6

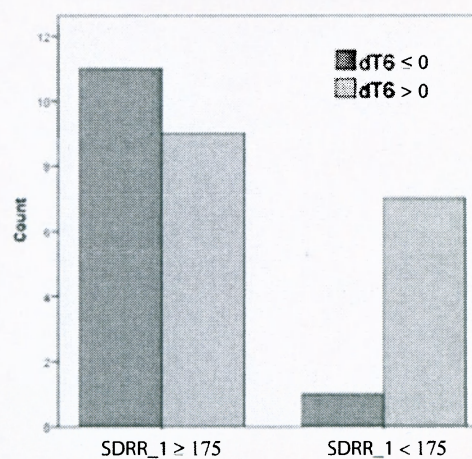


Рис. 4. Связь динамики Т6 с достигнутым SDRR при приеме БАБ исходно и через 3 мес терапии

нагрузке 90–115/мин) 7,3 % наблюдаемых пациентов потребовалась имплантация ЭКС. Подобная ситуация связана, по-видимому, с тем, что при достаточном снижении ЧСС одновременно происходит увеличение нерегулярности сердечных сокращений и появление длительных пауз в работе сердца. Кроме того, недавно опубликованное исследование RACE II [19] не показало преимущества «жесткого» контроля ЧСС (ЧСС покоя < 80/мин) перед более «мягким» (ЧСС покоя < 110/мин). Поэтому представляло интерес выяснить, почему «жесткий» контроль ЧСС не имеет преимуществ перед «мягким».

В нашем исследовании достижение целевых уровней ЧСС при использовании БАБ, сопровождающееся ростом $SDNN_i$, не приводило к увеличению

пройденной дистанции. В то же время у пациентов, у которых при достижении нормосистолии SDRR не превышал порогового значения 175, имело место статистически значимое увеличение пройденной дистанции с 330,0 [310,0/360,0] до 345,0 [332,5/392,5], $p = 0,036$. На фоне лечения БАБ положительная динамика Тб встречается чаще в 1,9 [1,1–3,4] раза при достижении SDRR < 175. Превышение приемлемого уровня ВЖС происходит вследствие увеличения нерегулярности сокращений сердца и препятствует повышению толерантности к физической нагрузке. Таким образом, высокие показатели ВЖС оказывают неблагоприятное воздействие на внутрисердечную гемодинамику даже при удовлетворительных среднесуточных показателях ЧСС. Пороговый уровень

основного показателя ВЖС SDRR составил 175. Следовательно, при назначении медикаментозной терапии в целях достижения нормосистолии нужно поддерживать уровень SDRR, не превышающий данного значения. Кроме того, это может объяснить отсутствие преимуществ «жесткого» контроля ЧСС перед «мягким» при использовании БАБ.

Исходя из вышесказанного можно сделать вывод, что при контроле ЧСС у пациентов с постоянной ФП необходимо учитывать не только средние показатели ЧСС, но и уровень нерегулярности сокращений. Предлагаемый нами метод контроля регулярности сокращений с помощью оценки ВЖС удобен и может быть использован при мониторинговании ЧСС с помощью любой системы СМ ЭКГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Corley S.D., Epstein A.E., DiMarco J.P. et al. Relationship between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study // *Circulation*. 2004; 109: 1509–1513.
2. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial // *Lancet*. 2000; 356: 1789–1794.
3. Opolski G., Torbicki A., Kosior D.A. et al. 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: 476–486.
4. Dries D., Exner D., Gersh B. et al. Atrial fibrillation is associated with 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: 695–703.
5. Elesber A. A., Rosales A.G., Herges R.M. et al. Relapse and mortality following cardioversion of new-onset vs. recurrent atrial fibrillation and atrial flutter in the elderly // *Eur. Heart J.* 2006; 27: 854–860.
6. Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M. et al., ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (7): 668–678.
7. Steinberg B.A., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y. et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial // *Eur. Heart J.* 2015; 36 (5): 288–296.
8. Task Force: Early and comprehensive management of atrial fibrillation: Proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference of atrial fibrillation entitled «research perspectives in atrial fibrillation» // *Eur. Heart J.* 2009; 11 (7): 860–885.
9. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial // *Lancet*. 1999; 353: 9–13.
10. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *Lancet*. 1999; 353: 2001–2007.
11. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2369–2429.
12. Segal J.B., McNamara R.L., Miller M.R. et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control // *J. Fam. Pract.* 2000; 49: 47–59.
13. Steinberg J.S., Sadaniantz A., Kron J. et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study // *Circulation*. 2004; 109: 1973–1980.
14. Hagens V.E., Rancho A.V., Van S.E., et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 241–247.
15. Lewis R.V., McMurray J., McDevitt D.G. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalised patients with chronic atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1989; 13: 1–6.
16. Olshansky B., Rosenfeld L.E., Warner A.L. et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study Approaches to control rate in atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (7): 1201–1208.
17. Fauchier L., Grimard C., Pierre B. et al. Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure // *Am. J. Cardiol.* 2009; 103: 248–254.
18. Khand A.U., Rankin A.C., Martin W. et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1944–1951.
19. Van Gelder I.C., Groenveld H.F., Crijns H.J. et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1363–1373.
20. Roy D., Talajic M., Nattel S. et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2667–2677.
21. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1787–1847.
22. Rienstra M., Damman K., Mulder B.A. et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis // *JCHF* 2013; 1 (1): 21–28.
23. Van den Berg M., Haaksma J., Brouer J. et al. Heart rate variability in patients with atrial fibrillation is related to vagal tone // *Circulation*. 1997; 96 (4): 1209–1216.
24. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1825–1833.



25. Heart rate variability. Task force of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Eur. Heart J.* 1996; 17: 354–381.
26. Hans Desperer. Low heart rate variability determined from Lorenz plots predicts cardiovascular morbidity in apparently healthy men // *Europace*. 2001; 2 (Suppl.): 16
27. Schwartz P.J., Brum J.M., Al-Khlidi H.R. et al. The ALIVE study: heart rate variability prospectively identifies patients at high risk of death after myocardial infarction // *Eur. Heart J.* 2001; 22: 696.
28. Kuhlkamp V., Schirdewan A., Stangl K. et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 139–146.
29. Van Noord T., Tieleman R.G., Bosker H.A. et al. Beta-blockers prevent subacute recurrences of persistent atrial fibrillation only in patients with hypertension // *Europace*. 2004; 6: 343–350.

Поступила 22.10.2015

УДК 616.12-008.331:613.65[-0727-073.173

**ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ
ПО ДАННЫМ СПИРОВЕЛОЭРГОМЕТРИЧЕСКОЙ ПРОБЫ
И ТРЕДМИЛ-ТЕСТА У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

О.А. Суджаева*, С.Г. Суджаева, Н.А. Казаева, Т.С. Губич, О.М. Корнелюк, С.С. Самсонова

Республиканский научно-практический центр «Кардиология, Минск

*Контактная информация. Тел.: +375 29 683 00 42, e-mail: sujajeva@bk.ru

**FEATURES OF DETECTION OF TOLERANCE TO PHYSICAL LOADING
ACCORDING TO SPIRO BICYCLE ERGOMETRY TEST
AND TREADMILL-TEST AT PERSONS WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

V.A. Sujayeva*, S.G. Sudzhayeva, N.A. Kazayeva, T.S. Gubich, O.M. Kornelyuk, S.S. Samsonova

Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», Minsk

*Corresponding author. Tel.: +375 29 683 00 42, e-mail: sujajeva@bk.ru

Цель исследования – провести сравнительный анализ переносимости физической нагрузки различных видов у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от характера реакции параметров центральной гемодинамики. Обследовано 88 пациентов с АГ в возрасте $45,0 \pm 11,3$ года, из них 31 (35 %) – женщины. Установлено, что велоэргометрическая проба и тредмил-тест являются не взаимоисключающими, а взаимодополняющими диагностическими нагрузочными тестами у пациентов с артериальной гипертензией. Велоэргометрическая проба более информативна, чем тредмил-тест для стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, оценки эффективности проводимой терапии и выявления ишемии миокарда у пациентов с артериальной гипертензией.

KEYWORDS

bicycle ergometry test, treadmill-test, spiroergometry, tolerance to physical loading, hemodynamic

Aim of study: to study the features of detection of tolerance to physical loading according to spirobicycle ergometry test and treadmill-test at persons with arterial hypertension. Object of study: 88 patients with hypertension at the age of $45,0 \pm 11,3$ years, 31 (35 %) – women. It is established that bicycle ergometry test and the treadmill-test are not mutually exclusive, but complementary diagnostic loading tests at patients with arterial hypertension. Bicycle stress test is more informative, than the treadmill-test for stratification of risk of development of adverse cardiovascular events, an assessment of efficiency of the antihypertensive therapy and for detection of myocardial ischemia at patients with arterial hypertension.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

велоэргометрическая проба, тредмил-тест, спироэргометрия, толерантность к физической нагрузке, гемодинамика

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) – наиболее распространенная нозологическая форма среди болезней системы кровообращения (БСК) и общеприятый фактор риска развития таких социально-значи-

мых заболеваний, как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

Пробы с динамической физической нагрузкой (ФН) широко используются для объективизации