

На правах рукописи

Полищук Лили Владимировна

**Совершенствование контроля частоты желудочковых
сокращений у пациентов с постоянной формой
фибрилляции предсердий**

3.1.20 – Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Москва 2022

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

д.м.н., профессор

Канорский Сергей Григорьевич

Официальные оппоненты:

Дроботя Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Шварц Юрий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Защита диссертации состоится «27» мая 2022 г. в «15-00» часов на заседании диссертационного совета 21.1.038.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (121552, Москва, Рублёвское шоссе, 135, конференц-зал №2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России и на сайтах ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России – www.bakulev.ru и Высшей аттестационной комиссии (ВАК) – <https://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Автореферат разослан «18» апреля 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.1.038.01

доктор медицинских наук

Газизова Д.Ш.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Предметом исследования является индивидуализированный контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП). В рекомендациях Европейского общества кардиологов подчеркивается необходимость исследований в области определения целевого диапазона ЧЖС при ФП (Hindricks G. et al., 2021). Необходим поиск современных параметров контроля при ведении больных с постоянной формой ФП.

Влияние уровня тропонина I на прогноз у пациентов с ФП было показано в исследовании ARISTOTLE, в котором более высокий уровень тропонина I, определяемый высокочувствительным методом, был связан с большим риском кардиальной смерти (Hijazi Z. et al., 2014). Показано, что в развитии ишемических инсультов, а также скрытых церебральных ишемий, приводящих в дальнейшем к снижению когнитивных функций, у пациентов с ФП существенную роль играют снижение церебральной перфузии и нарушения гемодинамики на тканевом уровне (Бокерия Л.А., 2013; Poggesi A. et al., 2015; Scarsoglio S. et al., 2017; Dagres N. et al., 2018).

Академик РАН Л.А. Бокерия и соавт. (2013), впервые изучив непосредственное влияние ФП на дистальный кровоток, показал, что, обнаруживая общие патологические тенденции кровообращения на этом уровне, в первую очередь замедление тканевого кровотока, можно получать объективные данные о повышенном риске локального тромбообразования. Вышеизложенные положения определяют актуальность данной научной работы.

Цель исследования: оценить возможность использования уровня сердечного тропонина I, определяемого высокочувствительным

методом (hsTnI), параметров тканевой гемодинамики, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), эхокардиографических данных, а также оценки симптомов и качества жизни пациентов при подборе индивидуального режима медикаментозной терапии для контроля ЧЖС у пациентов с постоянной формой ФП в возрасте старше 65 лет.

Задачи исследования

Для пациентов с постоянной формой ФП в возрасте старше 65 лет:

- 1) проанализировать наличие связи между диапазоном ЧЖС в покое и уровнем биомаркера hsTnI;
- 2) определить оптимальные параметры контроля ЧЖС для стратегии фармакологического контроля ЧЖС с кардиопротективной направленностью;
- 3) провести многомерный регрессионный анализ для оценки характера влияния режима контроля ЧЖС на уровень hsTnI с выявлением наиболее значимых предикторов;
- 4) исследовать наличие связи режима контроля ЧЖС с показателями тканевой гемодинамики, уровнем NT-proBNP, структурно-функциональным состоянием миокарда, качеством жизни при медикаментозном контроле частоты бета-адреноблокатором и провести ее анализ;
- 5) определить оптимальные параметры контроля ЧЖС для стратегии фармакологического контроля ЧЖС с благоприятным влиянием на тканевую гемодинамику.

Научная новизна. В настоящем исследовании впервые проанализировано влияние режима медикаментозного контроля ЧЖС на уровень hsTnI у пациентов с постоянной формой ФП, впервые дана характеристика влияния режима медикаментозного контроля ЧЖС

бисопрололом на показатели тканевой гемодинамики у таких пациентов. Было впервые проанализировано изменение уровня NT-proBNP и диастолической функции, а также качества жизни по специфическому для ФП опроснику «Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life (AFEQT) Questionnaire» и визуальной аналоговой шкале «EQ-VAS» системы «EQ-5D-5L» в связи с диапазоном целевой ЧЖС при медикаментозном контроле частоты бисопрололом. В работе впервые определены параметры контроля ЧЖС у пациентов с постоянной формой ФП для стратегии фармакологического контроля ЧЖС с кардиопротективной, по уровню hsTnI, направленностью; впервые определены параметры контроля ЧЖС для стратегии фармакологического контроля ЧЖС с благоприятным влиянием на тканевую гемодинамику.

Практическая значимость работы. По результатам работы впервые предложено использовать уровень hsTnI и показатели тканевой гемодинамики для оценки и коррекции проводимого медикаментозного контроля ЧЖС у пациентов с постоянной формой ФП старше 65 лет для предотвращения хронического повреждения миокарда и предупреждения прогрессирования протромботических факторов на тканевом уровне, приводящего к усугублению когнитивных нарушений. Предложенная тактика кардиопротективного контроля ЧЖС с учетом тканевой гемодинамики позволит улучшить прогноз для пожилых пациентов с ФП и снизить социальное бремя ФП, обусловленное инвалидизацией, связанной с когнитивными нарушениями.

Положения, выносимые на защиту

1. При проведении медикаментозного контроля ЧЖС бисопрололом у пациентов старше 65 лет с постоянной формой ФП уровень hsTnI снижался.

2. У пациентов старше 65 лет с постоянной формой ФП контроль ЧЖС в покое в диапазоне 80–100 уд./мин уступал контролю в диапазоне 60–79 уд./мин в отношении достижения клинически значимого снижения уровня hsTnI.
3. Функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации и наличие сахарного диабета 2 типа по результатам многофакторного регрессионного анализа являлись значимыми факторами, влияющими на степень изменения уровня hsTnI при контроле ЧЖС бисопрололом у пациентов старше 65 лет с постоянной формой ФП.
4. Контроль ЧЖС в диапазоне 80–100 уд./мин в покое показал преимущество в сравнении с контролем в диапазоне 60–79 уд./мин в отношении предотвращения снижения средней скорости кровотока на тканевом уровне у пациентов старше 65 лет с постоянной формой ФП.
5. Нижняя граница целевого диапазона ЧЖС при медикаментозном контроле с направленностью на предотвращение снижения средней скорости кровотока на тканевом уровне по результатам ROC-анализа составляла 75 уд./мин для пациентов старше 65 лет с постоянной формой ФП.

Реализация результатов работы. Результаты исследования внедрены в клиническую практику ГБУЗ «КБСМП г. Краснодар» министерства здравоохранения Краснодарского края (МЗ КК), используются в лекционных материалах на кафедре терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов (ФПК и ППС) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Также результаты могут быть использованы в клинической практике в лечебных учреждениях.

Апробация работы. Материалы диссертации были доложены и обсуждены на XIV Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 20–22 ноября 2019 г., организаторы: Российское научное медицинское общество терапевтов, Министерство здравоохранения России, Российская академия наук), на Конкурсе молодых ученых, проходившем в рамках этого Конгресса, работе был присужден Диплом III степени. Материалы диссертации были представлены на Российских национальных конгрессах кардиологов (Москва, 2018 г.; Казань, 2020 г.), VIII Всероссийском съезде аритмологов (Томск, 2019 г.), XIV Международном конгрессе «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2020 г.). Апробация диссертации состоялась 09.04.2021 г. на совместном заседании кафедры терапии №2 ФПК и ППС, кафедры поликлинической терапии с курсом ОВП (семейная медицина) ФПК и ППС, кафедры пропедевтики внутренних болезней, кафедры восстановительной медицины, физиотерапии, мануальной терапии, ЛФК и спортивной медицины ФПК и ППС, кафедры терапии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол № 76.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Структура диссертации. Работа изложена на 114 страницах печатного текста, иллюстрирована 14 таблицами и 6 рисунками. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 228 источников, из них 19 на русском языке, 2 на немецком языке, 207 на английском языке.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая структура клинического материала, критерии включения/исключения

Исследование было проведено в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации «Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика», требованиями Всемирной организации здравоохранения и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации на базе ГБУЗ «Краевой клинический госпиталь для ветеранов войн им. проф. В.К. Красовитова» МЗ КК и ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» МЗ КК с октября 2018 г. по апрель 2020 г. Все пациенты, включенные в исследование, дали добровольное информированное согласие в письменной форме. Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол № 67 от 05 октября 2018 г. В исследование были включены 210 пациентов в возрасте 66–85 лет с диагнозом постоянной формы ФП. Критерии включения в исследование: наличие постоянной формы ФП без планирования кардиоверсии, медикаментозной антиаритмической терапии или аблации; возраст > 65 лет; балл по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ для мужчин и ≥ 3 для женщин; подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Основными критериями исключения являлись: 1) митральный стеноз умеренной или тяжелой степени; 2) механический протез клапана сердца; 3) непереносимость или противопоказания к назначению бета-адреноблокаторов, пероральных антикоагулянтов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ); 4) тиреотоксикоз, гипотиреоз, злоупотребление алкоголем (модифицируемые состояния, способствующие развитию ФП);

5) фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) < 40%; 6) известная ишемическая болезнь сердца в анамнезе, стенокардия, признаки ишемии на ЭКГ, нарушения локальной сократимости миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), динамика уровня hsTnI, соответствующая инфаркту миокарда; 7) декомпенсация хронической сердечной недостаточности в течение 14 дней до рандомизации; 8) сахарный диабет 1 типа; 9) индекс массы тела ≥ 35 кг/м²; 10) терапия, замещающая функцию почек; 11) хирургическое вмешательство в течение 3 месяцев до рандомизации.

Методы

В качестве основных методов использовались: 1) оценка уровня hsTnI на анализаторе «ARCHITECT i2000SR» (Abbot, США), аналитический диапазон – 0,00–50000 нг/л, предел детекции – 1,1 нг/л, 99-й процентиль верхнего референсного предела – 26,2 нг/л (15,6 нг/л для женщин и 34,2 нг/л для мужчин), коэффициент вариации (CV) определения 99-го процентиля верхней референсной границы – 3,5% для мужчин и 5,3% для женщин, наименьшая концентрация, определяемая с CV < 20% – 1,3 нг/л, с CV < 10% – 4,7 нг/л; 2) оценка параметров тканевой гемодинамики – средней скорости кровотока (Vm) и величины пульсационного индекса (PI) на тканевом уровне (сосуды ногтевого валика) – методом высокочастотной ультразвуковой доплеровской флоуметрии («Минимакс-Допплер-К», Россия, датчик 20 МГц); 3) оценка уровня NT-proBNP методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа; 4) ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ; 5) трансторакальная ЭхоКГ с оценкой размеров и объемов левого предсердия (ЛП) и ЛЖ, с индексацией объемов к площади поверхности тела (ППТ), оценкой доплерографических показателей диастолической дисфункции,

определяемых на фоне ФП согласно рекомендациям (Nagueh S.F. et al., 2016); 6) оценка симптомов и качества жизни по данным «AFEQT» и системы «EQ-5D-5L» с визуальной аналоговой шкалой «EQ-VAS». Также при обследовании пациентов выполнялись сбор жалоб и анамнеза, осмотр, тест 6-минутной ходьбы, стандартные лабораторные исследования, верификация коморбидной патологии. Статистический анализ выполнен с помощью программы SPSS Statistics версии 20.0 (IBM, США). Непрерывные переменные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) или как медиана и межквартильный интервал – Me [25-й перцентиль; 75-й перцентиль] в зависимости от характера распределения. Для бинарных исходов вычислялся относительный риск (RR) с 95% доверительным интервалом (ДИ) и проверкой статистической значимости с помощью точного критерия Фишера (ТКФ) для независимых выборок. Р-значения для множественных сравнений были скорректированы по Бонферрони. Установленный уровень статистической значимости – 0,05, мощность – 0,80.

Всем пациентам в качестве терапии, урежающей ЧЖС, назначался селективный блокатор бета1-адренорецепторов бисопролол. Пациентов рандомизировали в 2 группы по диапазону целевой ЧЖС в покое: 1-я группа – 60–79 уд./мин, 2-я группа – 80–100 уд./мин. ЧЖС покоя в обеих группах исходно, в период титрации дозы бисопролола, во время контрольных посещений оценивали по данным ЭКГ в 12 отведениях. В конце периода титрации осуществляли контроль ЧЖС при суточном мониторинге ЭКГ для исключения эпизодов брадикардии. Пациенты обеих групп получали ингибитор АПФ периндоприл и прямой пероральный антикоагулянт апиксабан. Были установлены две первичные конечные точки: 1) клинически

значимое снижение уровня hsTnI через 12 месяцев терапии (положительный кардиопротективный эффект), клинически значимый эффект констатировали при изменении показателя на 50% и более от исходного значения, учитывая возможность влияния биологической и аналитической вариабельности; 2) клинически значимое снижение Vm через 6 месяцев (отрицательное влияние на тканевую гемодинамику).

Вторичными конечными точками были: уровень NT-proBNP, PI, показатели диастолической функции и ремоделирования ЛП и ЛЖ, а также улучшение уровня качества жизни. Точками безопасности были определены: синкопе, жизнеугрожающие побочные эффекты препарата для контроля ЧЖС (нарушение проводимости, потребовавшее госпитализации).

Результаты собственных исследований

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов. После рандомизации группы оказались сопоставимыми по исходным характеристикам пациентов (Таблица 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов

Показатель	1-я группа (n=105)	2-я группа (n=105)	p
Возраст, годы (M±SD)	74,29±5,59	73,86±5,65	0,581
Доля пациентов мужского пола, %	61,91	62,86	0,887
Длительность постоянной ФП, годы (Me [25-й перцентиль; 75-й перцентиль])	4 [4; 5]	4 [3; 5]	0,127
Артериальная гипертензия, %	95,24	96,19	0,733
Сахарный диабет 2-го типа, %	16,19	15,24	0,850
Балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc (M±SD)	4,71±1,41	4,65±1,45	0,582
Исходная ЧЖС, уд./мин (M±SD)	99,16±4,84	98,35±5,50	0,259
ФК ХСН по NYHA, %:			0,906
I	8,57	7,62	
II	64,76	67,62	
III	26,67	24,76	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	74,51±9,53	73,28±10,85	0,384
Размер ЛП по длинной оси, мм (M±SD)	49,79±3,68	49,63±4,39	0,775
мужчины	51,55±3,02	51,64±3,76	0,880
женщины	46,93±2,77	46,23±3,11	0,294
Максимальный объем ЛП/ПППТ, мл/м ² (M±SD)	43,33±4,60	42,58±4,80	0,249

Продолжение Таблицы 1.

КДР ЛЖ, мм (M±SD)	53,99±3,72	53,68±4,41	0,582
мужчины	55,77±3,05	55,65±3,87	0,844
женщины	51,10±2,78	50,33±3,06	0,245
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ² (M±SD)	69,24±3,27	68,62±3,90	0,213
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	52,02±3,38	52,26±3,86	0,632
Максимальная скорость трикуспидальной регургитации (постоянноволновой доплер), м/с (M±SD)	2,94±0,12	2,93±0,22	0,683
е' септальная, см/с (M±SD)	4,31±2,01	4,52±1,82	0,428
е' латеральная, см/с (M±SD)	6,51±1,62	6,63±2,21	0,654
Е/е' среднее (M±SD)	15,58±1,13	15,62±2,11	0,864
Примечания: ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – New-York Heart Association; СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology; КДР – конечный диастолический размер; КДО – конечный диастолический объем; ФВ – фракция выброса; е' – скорости септальной и латеральной стенок фиброзного кольца митрального клапана в фазу раннего диастолического наполнения; Е – максимальная скорость раннего быстрого наполнения ЛЖ.			

Классы используемых препаратов и дозы основных препаратов указаны в Таблице 2.

Таблица 2. Характеристика групп по назначенным препаратам

Препараты	1-я группа (n=105)	2-я группа (n=105)	p
Бисопролол, мг/сут. (M±SD)	8,33±1,76	2,67±1,01	< 0,001
Периндоприл, мг/сут. (M±SD)	3,12±1,36	6,74±3,28	< 0,001
Апиксабан, мг/сут. (M±SD)	9,62±1,33	9,48±1,54	0,482
Диуретики, %	48,57	46,67	0,782
Статины, %	41,91	43,81	0,780
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, %	63,81	64,76	0,885

Целевой диапазон ЧЖС был достигнут у 92,38% пациентов 1-й и 100% – 2-й группы. ЧЖС покоя в конце периода титрации дозы бисопролола составляла 73,42±5,63 уд./мин в 1-й группе (n = 97) и 88,52±6,65 уд./мин во 2-й группе (n = 105) ($p_1 < 0,001$ при сравнении с исходными значениями, $p_2 < 0,001$ при сравнении значений 1-й и 2-й групп), через 6 месяцев наблюдения – 72,16±6,22 и 88,35±6,49 уд./мин в 1-й и 2-й группах соответственно ($p_1, p_2 < 0,001$), через 12 месяцев – 71,21±5,20 и 86,36±2,42 уд./мин ($p_1, p_2 < 0,001$).

Динамика уровня hsTnI у пациентов с постоянной формой ФП в зависимости от режима контроля ЧЖС. Под влиянием терапии контроля ЧЖС через 6 месяцев уровень hsTnI достоверно снижался в обеих группах, но более выражено – в группе с диапазоном ЧЖС 60–79 уд./мин: до 2,90 [1,80; 6,40] нг/л ($p_1 < 0,001$) против 5,0 [3,10; 7,70] нг/л во 2-й группе ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$), снижение (Δ) уровня hsTnI в 1-й группе через 6 месяцев составляло 3,10 [2,00; 4,70] нг/л, во 2-й группе – 1,90 [1,00; 2,80] нг/л ($p < 0,001$). Сопоставление групп по динамике hsTnI представлено на Рисунке.

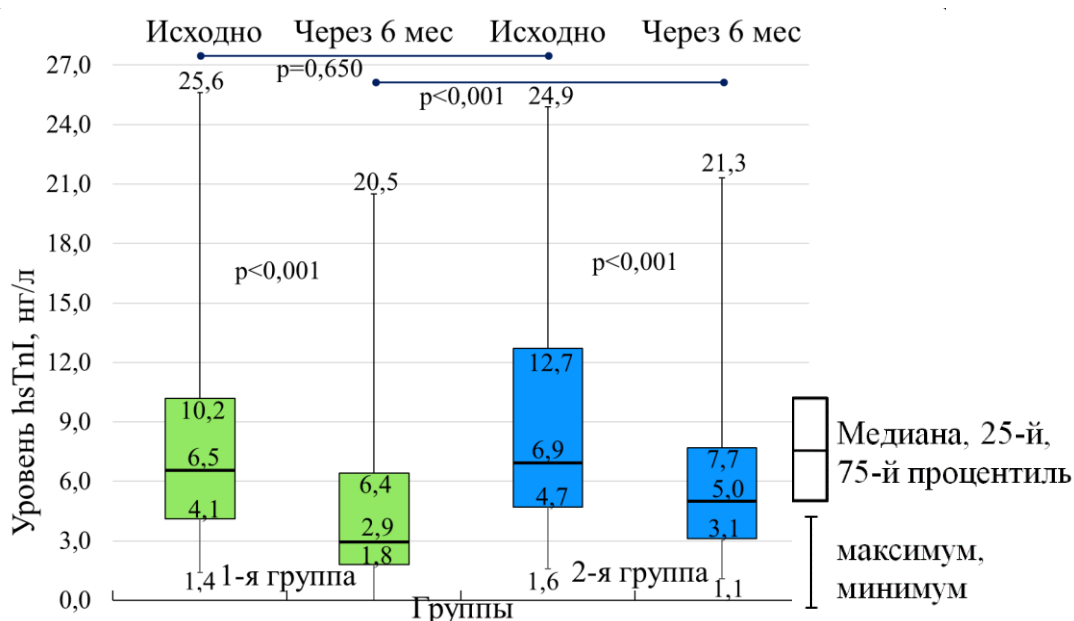


Рисунок. Динамика уровня hsTnI через 6 месяцев

RR достижения первой первичной конечной точки через 12 месяцев для группы с диапазоном 80–100 уд./мин (2-я группа) по сравнению с группой 60–79 уд./мин (1-я группа) составлял 0,308 (95% ДИ 0,222–0,427), $p < 0,001$ согласно ТКФ, что свидетельствует о принятии нулевой гипотезы – уступающая эффективность контроля ЧЖС в диапазоне 80–100 уд./мин в сравнении с контролем ЧЖС в диапазоне 60–79 уд./мин в отношении клинически значимого снижения уровня hsTnI (анализ по протоколу, гипотеза неуступающей эффективности).

Регрессионный анализ связи степени снижения ЧЖС и уровня hsTnI показал значение коэффициента линейной регрессии в 1-й группе 1,718 при 95% ДИ от 1,325 до 2,111 ($p < 0,001$), R-квадрат 0,442. Во 2-й группе значение коэффициента регрессии составляло 2,308 при 95% ДИ от 1,670 до 2,946 ($p < 0,001$), R-квадрат 0,333 ($p < 0,001$).

Также было оценено влияние дозы бета-адреноблокатора на степень снижения уровня hsTnI. Коэффициент корреляции Спирмена (r_s) между суточной дозой бисопролола и снижением hsTnI, выраженным в процентах, составлял в 1-й группе 0,743 ($p < 0,001$) и 0,701 во 2-й группе ($p < 0,001$), выявляя наличие сильной прямой связи.

Регрессионный анализ связи дозы бисопролола и степени снижения уровня hsTnI показал значение коэффициента линейной регрессии в 1-й группе 8,737 при 95% ДИ от 7,246 до 10,228 ($p < 0,001$), R-квадрат 0,588 ($p < 0,001$). Во 2-й группе значение коэффициента регрессии составляло 11,570 при 95% ДИ от 9,560 до 13,581 ($p < 0,001$), R-квадрат 0,559 ($p < 0,001$). Коэффициент детерминации превосходил показатель модели со снижением ЧЖС, но предполагал необходимость поиска дополнительных влияющих переменных. Корреляционной связи между дозой периндоприла и степенью снижения hsTnI выявлено не было ($r_s = -0,065$, $p = 0,525$).

Независимый эффект других переменных оценивался многофакторным дисперсионным анализом со степенью снижения hsTnI, выраженной в процентах, в качестве зависимой переменной. Оценка эффектов межгрупповых факторов представлена в Таблице 3.

Таблица 3. Эффекты факторов по влиянию на степень снижения уровня hsTnI

Факторы	F-критерий	p
Функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации	9,104	< 0,001
Сахарный диабет 2 типа	19,535	< 0,001
Перенесенный инсульт, транзиторная ишемическая атака	4,478	0,038
Артериальная гипертензия	6,524	0,013
Пол	4,892	0,030

После применения поправки на множественные сравнения в пошаговый многомерный регрессионный анализ были включены: функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) (порядковая переменная), сахарный диабет 2 типа (в бинарном виде), возраст, длительность ФП, максимальный объем ЛП/ППТ, КДР ЛЖ, а также степень снижения ЧЖС для поиска первой модели и доза бисопролола – для получения второй модели. Учитываемые статистики коллинеарности – толерантность и VIF (variance inflation factor). Анализ остатков выполнялся с помощью теста Durbin-Watson. Выбранные модели с наибольшим коэффициентом детерминации представлены в Таблице 4.

Таблица 4. Результаты регрессионного анализа

Модель	R ²	В	95% ДИ для В		р	Толерант-ность	VIF
			Нижняя граница	Верхняя граница			
(Константа)	0,602	28,250	11,738	44,762	0,001		
Степень снижения ЧЖС (%)		1,157	0,830	1,484	<0,001	0,871	1,148
ФК по NYHA		-10,035	-14,559	-5,512	<0,001	0,892	1,121
Сахарный диабет 2 типа		-13,710	-21,084	-6,336	<0,001	0,795	1,258
(Константа)	0,643	20,987	4,760	37,214	0,012		
Доза бисопролола		5,673	4,282	7,065	<0,001	0,841	1,190
ФК по NYHA		-8,245	-12,566	-3,924	<0,001	0,878	1,139
Сахарный диабет 2 типа		-13,004	-19,982	-6,025	<0,001	0,797	1,255

Примечание: В – коэффициент регрессии.

Влияние режима контроля ЧЖС на состояние тканевой гемодинамики. В обеих группах на фоне проводимой терапии для контроля ЧЖС наблюдалось улучшение состояния тканевой гемодинамики по данным высокочастотной ультразвуковой доплеровской флоуметрии – увеличение Vm и снижение PI. При этом в группе с ЧЖС 80–100 уд./мин отмечалась более выраженная положительная динамика (Таблица 5).

Таблица 5. Показатели тканевой гемодинамики в группах

Показатель	Исходно		6 месяцев		12 месяцев	
	1-я группа (n=105)	2-я группа (n=105)	1-я группа (n=105)	2-я группа (n=105)	1-я группа (n=105)	2-я группа (n=105)
Vm, см/с Медиана [25-й; 75-й перцентили]	2,47 [2,32; 2,71]	2,46 [2,30; 2,83] p ₂ =0,969	2,52 [2,49; 3,53] p ₁ =0,002	3,72 [2,72; 3,74] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	2,53 [2,48; 3,52] p ₁ =0,002 p ₃ =0,010	3,73 [3,66; 3,74] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
PI, усл. ед. Медиана [25-й; 75-й перцентили]	1,54 [1,49; 1,58]	1,54 [1,45; 1,57] p ₂ =0,286	1,51 [1,27; 1,54] p ₁ =0,003	1,21 [1,19; 1,47] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	1,50 [1,27; 1,54] p ₁ =0,002 p ₃ =0,015	1,20 [1,18; 1,23] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Примечания: Vm – средняя скорость кровотока; PI – пульсационный индекс; p ₁ – при сравнении с исходными значениями (критерий Уилкоксона); p ₂ – при сравнении значений 1-й и 2-й групп (критерий Манна-Уитни); p ₃ – уровень статистической значимости по критерию Фридмана при повторных измерениях.						

Для изучения зависимости Vm от достигнутой частоты через 6 месяцев с учетом высокого коэффициента детерминации для квадратичной модели был выбран метод полиномиальной регрессии, полученные коэффициенты регрессии приведены в Таблице 6.

Таблица 6. Результаты регрессионного анализа зависимости Vm от достигнутой ЧЖС через 6 месяцев: коэффициенты полиномиальной регрессии

Константа	95% ДИ		b ₁	b ₂	95% ДИ		p
	Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница	
-24,27	-26,27	-22,27	-0,01	0,67	0,62	0,72	<0,001
Примечания: b ₁ , b ₂ – коэффициенты полиномиальной регрессии.							

Второй первичный исход – Vm ниже 2,57 см/с через 6 месяцев наблюдался у 66,67% пациентов 1-й группы и только 20,00% 2-й группы. RR наступления второго первичного исхода для 1-й группы по сравнению со 2-й группой составлял 3,333 (95% ДИ 2,222–5,001), p < 0,001 согласно ТКФ (анализ по намерению лечить, гипотеза превосходства), что свидетельствует о преимуществе контроля ЧЖС в диапазоне 80–100 уд./мин по сравнению с контролем ЧЖС в

диапазоне 60–79 уд./мин в отношении влияния на среднюю скорость кровотока.

Возможность выделения целевого диапазона ЧЖС по критерию наилучшего влияния на тканевую гемодинамику была подтверждена дискриминантным анализом. В качестве группирующей переменной использовалось наступление первичного исхода, в качестве независимой переменной – достигнутая ЧЖС, результаты для 1-й и 2-й групп приведены в Таблице 7.

Таблица 7. Результаты дискриминантного анализа по группам

Группа	F-критерий	Лямбда Уилкса	Коэффициенты дискриминантной функции	Достигнутая точность прогнозирования, %
1-я	30,57 $p < 0,001$	0,771 $p < 0,001$	0,129 Константа –9,470	96,2
2-я	223,58 $p < 0,001$	0,315 $p < 0,001$	0,273 Константа –24,109	93,3

Результаты логистической регрессии для поиска нижней границы целевого диапазона ЧЖС по влиянию на V_m представлены в Таблице 8.

Таблица 8. Результаты логистической регрессии: характеристика модели и коэффициенты

Модель	–2LL	χ^2	p	R-квадрат Наделькеркса	B	W	Константа
ЧЖС, уд./мин	106,833	26,835	$< 0,001$	0,313	–0,164 $p < 0,001$	15,372	12,776 $p < 0,001$
Примечания: LL – логарифмическое правдоподобие; B – коэффициент регрессии; W – статистика Вальда; p – уровень статистической значимости.							

Данные «Receiver operating characteristic» (ROC) анализа для проверки полученной модели представлены в Таблице 9.

Таблица 9. Результаты ROC-анализа

Показатель	AUC	p	MSE	95% ДИ	Точка отсечения	Значение ЧЖС, уд./мин
ЧЖС, уд./мин (нижняя граница)	0,943	$< 0,001$	0,028	0,888–0,997	0,647	73,957
Примечания: AUC – площадь под кривой; MSE – среднеквадратическая ошибка.						

Точка отсечения определялась по критерию максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. Согласно результатам ROC-анализа нижняя граница целевого диапазона ЧЖС при ФП для уменьшения риска нежелательного снижения V_m составляла 75 уд./мин. Эти данные, а также превосходство диапазона ЧЖС 80–100 уд./мин над диапазоном 60–79 уд./мин в отношении влияния на показатели тканевой гемодинамики имеют значение для тактики минимизации прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с ФП.

Динамика уровня NT-proBNP у пациентов с ФП в зависимости от режима контроля ЧЖС. Исходные значения уровня NT-proBNP в группах были повышенными и составляли 1535 [1262; 1703] нг/л в 1-й группе и 1541 [1268; 1674] нг/л во 2-й группе ($p = 0,956$). Через 6 месяцев уровень NT-proBNP в 1-й группе составлял 1542 [1246; 1721] ($p_1 = 0,015$ при сравнении с исходными значениями), во 2-й группе – 1552 [1289; 1659] ($p_1 = 0,078$ при сравнении с исходными значениями, $p_2 = 0,965$ при сравнении 1-й и 2-й групп). После поправки на множественные сравнения изменения внутри групп, как и между группами, через 6 месяцев не достигали статистической значимости. После log-трансформации значений NT-proBNP отношение геометрических средних групп через 12 месяцев составляло 0,99 (95% ДИ 0,94–1,06; $p = 0,913$) и не выявило преимуществ по этому параметру между группами.

Динамика эхокардиографических показателей в зависимости от режима контроля ЧЖС. Исходно в обеих группах по данным ЭхоКГ отмечалось увеличение полости ЛП (максимальный объем ЛП/ППТ и размер ЛП), при нормальных значениях КДР ЛЖ и индекса КДО ЛЖ и признаках диастолической дисфункции (по данным максимальной скорости трикуспидальной регургитации и

отношению максимальной скорости раннего быстрого наполнения ЛЖ к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (E/e' среднее)). Для оценки влияния контроля ЧЖС как вторичные точки были определены показатели ремоделирования левых отделов сердца – максимальный объем ЛП/ППТ и индекс КДО ЛЖ, а также показатель E/e' среднее. На конец периода наблюдения в 12 месяцев значительного прогрессирования предсердного или желудочкового ремоделирования в группах не наблюдалось. Анализ проведен по намерению лечить. Значимых различий в изменениях (Δ) ЭхоКГ-параметров между пациентами, рандомизированными в 1-ю и 2-ю группы, в конце периода наблюдения не отмечалось (Таблица 10).

Таблица 10. Динамика эхокардиографических показателей по группам

Параметр	1-я группа (n=105)			2-я группа (n=105)			Сравнение групп
	Исходно (M $\pm$ SD)	12 мес. (M $\pm$ SD)	Δ (95% ДИ)	Исходно (M $\pm$ SD)	12 мес. (M $\pm$ SD)	Δ (95% ДИ)	Разница в Δ (95% ДИ)
Макс. объем ЛП/ППТ, мл/м ²	43,33 $\pm$ 4,60	44,19 $\pm$ 5,21 $p_1=0,206$	0,86 (-0,48-2,20)	42,58 $\pm$ 4,80 $p_2=0,249$	43,92 $\pm$ 6,73 $p_1=0,098$ $p_2=0,746$	1,34 (-0,25-2,93)	0,48 (-1,60-2,56) $p=0,649$
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	69,24 $\pm$ 3,27	68,25 $\pm$ 4,62 $p_1=0,074$	-0,99 (-2,08-0,10)	68,62 $\pm$ 3,90 $p_2=0,213$	68,02 $\pm$ 5,23 $p_1=0,347$ $p_2=0,736$	-0,60 (-1,85-0,66)	0,39 (-1,27-2,05) $p=0,644$
E/e' среднее	15,58 $\pm$ 1,13	15,23 $\pm$ 3,42 $p_1=0,320$	-0,35 (-1,04-0,34)	15,62 $\pm$ 2,11 $p_2=0,864$	15,31 $\pm$ 4,38 $p_1=0,514$ $p_2=0,883$	-0,31 (-1,25-0,63)	0,04 (-1,12-1,20) $p=0,946$
Примечания: p_1 – при сравнении с исходными значениями (парный t-критерий Стьюдента); p_2 – при сравнении значений 1-й и 2-й групп (t-критерий Стьюдента для независимых переменных).							

Качество жизни и динамика симптомов в зависимости от режима контроля ЧЖС. Используемые впервые при сопоставлении режимов терапии контроля ЧЖС инструменты оценки качества жизни – специфичный опросник «AFEQT», а также «EQ-VAS» – продемонстрировали удовлетворительную респонсивность, показав

положительную динамику в отношении основных шкал и общих показателей при контроле ЧЖС для обеих групп. Анализ проводился по намерению лечить – Таблица 11.

Таблица 11. Показатели качества жизни в зависимости от режима контроля ЧЖС

Показатель	Исходно		Через 6 месяцев		Разница средних (95% ДИ)
	1-я группа (n=105)	2-я группа (n=105)	1-я группа (n=105)	2-я группа (n=105)	
«AFEQT», общий балл, M±SD	59,5±14,3	56,9±15,1 p ₂ =0,202	73,6±12,2 p ₁ <0,001	70,9±10,5 p ₁ <0,001 p ₂ =0,087	-2,7 (-5,8-0,4)
«AFEQT», симптомы, балл, M±SD	58,5±17,4	59,4±18,4 p ₂ =0,716	86,6±14,2 p ₁ <0,001	84,1±15,4 p ₁ <0,001 p ₂ =0,223	-2,5 (-6,5-1,5)
«AFEQT», ежедневная активность, балл, M±SD	42,4±18,3	40,1±17,6 p ₂ =0,354	50,2±15,4 p ₁ <0,001	49,6±19,2 p ₁ <0,001 p ₂ =0,803	-0,60 (-5,3-4,1)
«EQ-VAS», балл, M±SD	47,1±11,2	49,3±14,8 p ₂ =0,226	64,5±14,3 p ₁ <0,001	67,3±16,2 p ₁ <0,001 p ₂ =0,186	2,8 (-1,4- 7,0)
Примечания: p ₁ – при сравнении с исходными значениями (t-критерий Стьюдента для зависимых переменных); p ₂ – при сравнении значений 1-й и 2-й групп (t-критерий Стьюдента для независимых переменных).					

Точки безопасности. Протокол исследования предполагал мониторингирование ЭКГ по Холтеру при окончании титрации дозы бисопролола и коррекцию дозы при наличии значимой брадикардии. В результате у 8 пациентов 1-й группы (7,62%) были зарегистрированы эпизоды брадикардии, сопровождавшиеся выраженной слабостью (без синкопе), потребовавшие снижения дозы бисопролола и не позволившие достичь целевого диапазона ЧЖС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, контроль ЧЖС с помощью бета-адреноблокатора бисопролола способен снижать уровень сердечного тропонина I, способствуя уменьшению риска хронического повреждения миокарда, что особенно важно у пациентов с уровнем тропонина, превышающим 75-й перцентиль в популяции. При данных условиях рекомендуется

учитывать, что контроль ЧЖС в диапазоне 80–100 уд./мин уступает контролю в диапазоне 60–79 уд./мин в отношении снижения уровня тропонина I. По благоприятному влиянию на тканевую гемодинамику (замедление прогрессирования когнитивных нарушений) превосходством обладает диапазон частоты 80–100 уд./мин. Для осуществления индивидуального подбора целевого диапазона ЧЖС при постоянной форме ФП рекомендуется контроль динамики средней скорости кровотока на тканевом уровне и концентрации сердечного тропонина I, что обеспечит мониторинг протромботических условий и риска хронического повреждения миокарда.

Выводы

1. При проведении медикаментозного контроля ЧЖС бисопрололом у пациентов старше 65 лет с постоянной формой ФП уровень hsTnI снижался.
2. У пациентов старше 65 лет с постоянной формой ФП контроль ЧЖС в диапазоне 80–100 уд./мин уступал контролю в диапазоне 60–79 уд./мин в отношении достижения клинически значимого снижения уровня hsTnI (RR 0,31; 95% ДИ 0,22–0,43; $p < 0,001$).
3. ФК по классификации NYHA и наличие сахарного диабета 2 типа по результатам многофакторного регрессионного анализа являлись значимыми факторами, влияющими на степень изменения уровня hsTnI при контроле ЧЖС бисопрололом у пациентов старше 65 лет с постоянной формой ФП.
4. Контроль ЧЖС в диапазоне 80–100 уд./мин в покое показал преимущество в сравнении с контролем в диапазоне 60–79 уд./мин в отношении предотвращения снижения средней скорости кровотока на тканевом уровне (RR при диапазоне ЧЖС 60–79 уд./мин 3,33; 95% ДИ

2,22–5,00; $p < 0,001$) у пациентов старше 65 лет с постоянной формой ФП.

5. Нижняя граница целевого диапазона ЧЖС при медикаментозном контроле с направленностью на предотвращение снижения средней скорости кровотока на тканевом уровне по результатам ROC-анализа составляла 75 уд./мин ($p < 0,001$) для пациентов старше 65 лет с постоянной формой ФП.

Практические рекомендации

1. Для осуществления индивидуального подбора целевого диапазона ЧЖС с кардиопротективной направленностью у пациентов старше 65 лет с постоянной формой ФП рекомендуется определять уровень сердечного тропонина I высокочувствительным методом.

2. Рекомендуется включать в оценку проводимого медикаментозного контроля ЧЖС определение средней скорости кровотока на тканевом уровне для мониторингирования прогрессирования протромботических условий на этом уровне.

3. Рекомендуется рассматривать в качестве нижней границы целевого диапазона ЧЖС при медикаментозном контроле с направленностью на предотвращение снижения средней скорости кровотока на тканевом уровне 75 уд./мин для пациентов старше 65 лет с постоянной формой ФП.

4. С целью определения индивидуального диапазона ЧЖС для пациентов старше 65 лет с постоянной формой ФП рекомендуется применять баланс между кардиопротекцией и тканевой гемодинамикой путем оценки уровня hsTnI для контроля верхней границы и Vm – нижней границы.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Канорский С.Г., Полищук Л.В. Контроль частоты желудочковых сокращений при постоянной фибрилляции предсердий: кардиопротекция и тканевая гемодинамика. Кардиология. 2020; 60 (3): 30-36.
2. Канорский С.Г., Полищук Л.В. Параметры, используемые при контроле частоты желудочковых сокращений у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии. 2020; 1 (99): 34-39.
3. Канорский С.Г., Полищук Л.В. Пациент-ориентированное лечение фибрилляции предсердий: от рекомендаций к практике. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2020; 8: 47-56.

Переводная версия журнала:

Kanorskiy S.G., Polishchuk L.V. Patient-centered management of atrial fibrillation: from guidelines to clinical practice. International Heart and Vascular Disease Journal. 2020; 8 (28): 36-43.

4. Канорский С.Г., Полищук Л.В. Связь достигнутого контроля частоты желудочковых сокращений с качеством жизни у пациентов старше 60 лет при постоянной фибрилляции предсердий. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25 (2): 82-87.
5. Канорский С.Г., Полищук Л.В. Медикаментозный контроль частоты желудочковых сокращений как один из факторов улучшения качества жизни пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий. Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов. Москва, 2018: 178.
6. Канорский С.Г., Полищук Л.В. Поиск параметров оптимального контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с

постоянной фибрилляцией предсердий. Сборник тезисов VIII Всероссийского съезда аритмологов. Томск, 2019: 80.

7. Канорский С.Г., Полищук Л.В. Степень изменения частоты желудочковых сокращений на фоне медикаментозной терапии и качество жизни пожилых пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий. Сердечная недостаточность: сборник тезисов Конгресса ЮФО Общества специалистов по сердечной недостаточности. Ростов-на-Дону, 2018: 11.

8. Полищук Л.В., Канорский С.Г. Путь к индивидуальному подбору целевой частоты сердцебиений для пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий. Сборник тезисов XIV Национального конгресса терапевтов. Москва, 2019: 131-132.

9. Kanorskiy S.G., Polischuk L.V. Myocardial damage and tissue hemodynamics parameters under ventricular rate control in permanent atrial fibrillation patients. Вестник аритмологии. Приложение. Сборник тезисов XIV Международного конгресса «Кардиостим». Санкт-Петербург, 2020: 15.

10. Канорский С.Г., Полищук Л.В. Индивидуализация подбора целевой частоты желудочковых сокращений для пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий. Материалы Российского национального конгресса кардиологов. Казань, 2020: 82.