

## ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА-II НА АРИТМОГЕННЫЕ СУБСТРАТЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Рахматуллов Р.Ф.

*ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: pgu-vb2004@mail.ru*

В возникновении фибрилляции предсердий известную роль играет электрофизиологическое и гемодинамическое ремоделирование предсердий. Эта роль опосредованно связана с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, что необходимо учитывать при выборе медикаментозной терапии. Целью исследования было провести анализ влияния блокаторов рецепторов к ангиотензину II на электрофизиологические и гемодинамические субстраты возникновения фибрилляции предсердий у пациенток с артериальной гипертензией I–II степени, I стадии. В исследование включены 148 женщин (68 без фибрилляции предсердий в анамнезе, 80 с пароксизмами фибрилляции предсердий) и артериальной гипертензией I–II степени, I стадии. Оценивали влияние блокатора рецепторов ангиотензина-II телмисартана на показатели чреспищеводной электрокардиограммы, индекс объема левого предсердия и давление в предсердиях. Выявлено влияние телмисартана на электрокардиографические и гемодинамические аритмогенные субстраты фибрилляции предсердий. Применение телмисартана в результате уменьшения продолжительности зубца Р, объема предсердий и внутрипредсердного давления привело к снижению числа пароксизмов фибрилляции предсердий у 26 (32,5%), длительности пароксизмов у 29 (36,3%) и трансформации симптомной фибрилляции предсердий в бессимптомную у 18 женщин (22,5%).

Ключевые слова: телмисартан, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, чреспищеводная электрокардиограмма, ультразвуковое исследование сердца, аритмогенное ремоделирование предсердий.

## EFFECT OF ANGIOTENSIN-RECEPTOR BLOCKERS ON ARHYTHMOGENIC SUBSTRATES OF ATRIAL FIBRILLATION

Rakhmatullov R.F.

*Penza State University, Penza, e-mail: pgu-vb2004@mail.ru*

Electrophysiological and hemodynamic remodeling of the atria, which are indirectly associated with the renin-angiotensin-aldosterone system, play a known role in the development of atrial fibrillation, which must be taken into account when choosing drug therapy. To analyze the effect of angiotensin II receptor blockers on the electrophysiological and hemodynamic substrates of atrial fibrillation in patients with grade I–II arterial hypertension, stage I. The study included 148 women (68 without a history of atrial fibrillation, 80 with paroxysms of atrial fibrillation) and grade I–II arterial hypertension, stage I. The effect of the angiotensin-II-receptor blocker telmisartan on transesophageal electrocardiogram parameters, left atrial volume index, and atrial pressure is assessed. The effect of telmisartan on electrocardiographic and hemodynamic arrhythmogenic substrates of atrial fibrillation is revealed. The use of telmisartan, as a result of a decrease in the duration of the P wave, atrial volume and intra-atrial pressure, led to a decrease in the number of paroxysms of atrial fibrillation in 26 (32.5%), the duration of paroxysms in 29 (36.3%) and the transformation of symptomatic atrial fibrillation into asymptomatic in 18 women (22.5%).

Keywords: telmisartan, atrial fibrillation, arterial hypertension, transesophageal electrocardiogram, cardiac ultrasound, atrial arrhythmogenic remodeling.

Сложность и неоднородность изменений, происходящих в миокарде предсердий у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), заставляют проводить специальные исследования для того, чтобы выяснить, существует ли различие в электрокардиографических и гемодинамических процессах, которое следовало бы учитывать при выборе медикаментозной терапии [1–3]. Для этого лучше использовать регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) через пищевод и ультразвуковое исследование сердца [4–6].

В настоящее время для профилактики пароксизмов фибрилляции предсердий (ПФП) применяют главным образом бета-адреноблокаторы, пропafenон, амиодарон [7–9]. Однако выбор антиаритмических средств в большинстве случаев осуществляется эмпирически [10–12].

Основной целью данной работы явилась попытка ответить на вопрос о возможности проведения медикаментозной терапии с учетом электрофизиологических и гемодинамических патогенетических механизмов возникновения ФП.

Появление в последние десятилетия большого числа эффективных блокаторов рецепторов ангиотензина-II (БРА) способствовало успешному лечению больных артериальной гипертензией [13, 14]. Однако единой точки зрения в отношении показаний к терапии БРА у больных с ФП и артериальной гипертензией нет. Наряду с этим имеются сообщения, что БРА в результате снижения внутрипредсердного давления увеличивают эффективный рефрактерный период предсердий и, как следствие, снижают эктопическую активность предсердий [15, 16].

В доступной литературе не сообщается о влиянии телмисартана на предсердную проводимость, объем и давление в предсердиях у женщин с ФП и артериальной гипертензией (АГ) I–II степени, I стадии. Можно предположить, что препарат в результате уменьшения объема предсердий снижает внутрипредсердное давление, увеличивает скорость проведения возбуждения по предсердиям и тем самым нивелирует предсердные электрофизиологические субстраты возникновения и поддержания ФП.

**Цель исследования.** Провести анализ влияния блокаторов рецепторов к ангиотензину II на электрофизиологический и гемодинамический субстрат возникновения фибрилляции предсердий у пациенток с артериальной гипертензией.

**Материал и методы исследования.** Клиническое исследование было проведено на 148 женщинах, которые были разделены на две группы. В первую (контрольную) группу были включены 68 женщин без аритмического анамнеза, из которых 21 женщина были в репродуктивной стадии (средний возраст  $34,7 \pm 1,7$  года), 24 женщины – в менопаузальном переходе (средний возраст  $45,9 \pm 2,1$  года), 23 – в постменопаузе (средний возраст  $56,8 \pm 2,4$  года). Вторая группа включала 80 женщин с пароксизмальной ФП и артериальной гипертензией I–II степени, I стадии. Из них 23 были в репродуктивной стадии (средний возраст  $32,5 \pm 1,9$  года), 30 – в менопаузальном переходе (средний возраст  $44,5 \pm 2,2$  года) и 27 – в постменопаузе (средний возраст  $55,6 \pm 2,4$  года). У женщин второй группы в репродуктивной стадии ПФП повторялись  $2,6 \pm 0,21$  раза в год и продолжались  $19,4 \pm 0,89$  секунды, в менопаузальном переходе –  $3,9 \pm 0,29$  раза в год и длились  $27,3 \pm 1,09$  секунды, в

постменопаузе –  $6,4 \pm 0,34$  и  $38,5 \pm 1,41$  соответственно. Стадии репродуктивного старения установлены на основании классификации STRAW+10 [17].

Методы исследования включали в себя: стандартное клиническое обследование, регистрацию чреспищеводной электрокардиограммы (ЧпЭКГ), трансторакальное ультразвуковое исследование сердца (УЗИ сердца), суточное мониторирование электрокардиограммы, оценку риска кардиоэмболических осложнений согласно шкале CHADS-VASC2.

Для регистрации чреспищеводной электрокардиограммы (ЧпЭКГ) применяли электрофизиологический комплекс «Astrocard» и ультразвуковой аппарат «Рускан-60» (НПО «Сканер»).

Регистрацию униполярной чреспищеводной электрокардиограммы (ЧпЭКГ) проводили с двух контактов электрода – проксимального и дистального, по стандартной методике: электрод вводили через рот или нос, на расстоянии 40–50 см от передних резцов. Далее проводили регистрацию ЧпЭКГ с последующей записью в память компьютера. Затем в ручном режиме производили измерение временных интервалов с усилением в 50 мм/мВ и фильтром в диапазоне от 1 до 40 Гц. Оценивали ВВПП, ВВЛП, ВВМПП, ОВВ (рис. 1).

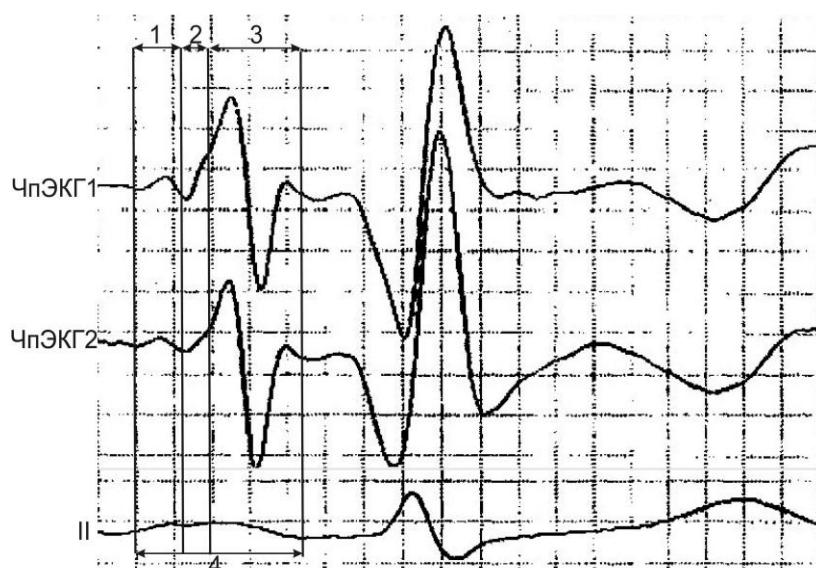


Рис. 1. Пример записи ЧпЭКГ

Примечание. ЧпЭКГ1 – регистрация униполярной ЧпЭКГ с проксимального контакта электрода.

ЧпЭКГ2 – регистрация униполярной ЧпЭКГ с дистального контакта электрода.

II–II стандартное отведение ЭКГ.

1 – время возбуждения правого предсердия.

2 – время возбуждения межпредсердной перегородки.

3 – время возбуждения левого предсердия.

4 – общее время возбуждения предсердий.

По данным ЧпЭКГ, возбуждение правого предсердия имеет форму купола, межпредсердного проведения – косовосходящей линии, левого предсердия – синусоидальную.

Время возбуждения правого предсердия (ВВП) определяли от точки начала восходящего колена до точки пересечения нисходящего колена с началом косовосходящей линии. Время возбуждения межпредсердной перегородки (ВВМП) определяли от точки пересечения нисходящего колена с началом косовосходящей линии межпредсердного проведения до точки пересечения конечной точки этой линии с точкой крутого подъема. Время возбуждения левого предсердия (ВВЛП) определяли от начала точки пересечения конечной точки возбуждения межпредсердного проведения с точкой крутого подъема до конечной точки возбуждения левого предсердия во II стандартном отведении. Общее время возбуждения предсердий (ОВВ) оценивали от точки начала возбуждения восходящего колена правого предсердия до конечной точки возбуждения левого предсердия во II стандартном отведении.

По данным эхокардиографии оценивали индекс объема левого предсердия (ЛП), давление в правом (ДПП) и левом (ДЛП) предсердиях.

Оценку влияния телмисартана на ЧпЭКГ и гемодинамические аритмогенные субстраты у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией I–II степени, I стадии, проводили на фоне терапии телмисартаном в индивидуально подобранных дозах от 40 до 80 мг (в среднем  $62,4 \pm 1,8$  мг). Антиаритмическую терапию на фоне терапии телмисартаном считали эффективной при уменьшении частоты и длительности пароксизмов ФП на 70% и больше, снижении клинической выраженности аритмии и/или трансформации в бессимптомную форму. Антикоагулянтную терапию проводили при CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc >1. Для купирования редких пароксизмов ФП применяли схему «таблетка в кармане». Эффективность данного метода купирования пароксизмов ФП составила 92,0%. На фоне проводимой терапии контрольное наблюдение проводили каждые 4 месяца в течение 1 года.

Полученные результаты обрабатывали с помощью программы Statistica 13.3. Для каждой выборки вычисляли среднее арифметическое значение (M), среднее квадратичное отклонение (m). Вид распределения оценивали с помощью теста Колмогорова–Смирнова. При расчете статистической значимости в двух связанных группах использовали t-критерий Стьюдента, а в двух несвязанных группах – критерий Манна–Уитни. Для расчета независимых предикторов рецидивирования ФП использовали многофакторный анализ. Для оценки влияния показателей применяли ROC-анализ с площадью под кривой. Пороговые значения для количественных предикторов устанавливали на основе ROC-анализа при

оптимальном соотношении чувствительности и специфичности. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Результаты терапии телмисартаном в группах обследуемых женщин представлены в таблице 1.

Таблица 1

Динамика электрофизиологических и гемодинамических показателей в исследуемых группах на фоне терапии телмисартаном

| Показатели                          | Репродуктивная стадия |                                      |                                                                  | Менопаузальный переход |                                      |                                                                 | Постменопауза   |                                       |                                                                 |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                     | Группа контроля       | Исход                                | Телмисартан                                                      | Группа контроля        | Исход                                | Телмисартан                                                     | Группа контроля | Исход                                 | Телмисартан                                                     |
|                                     | 1                     | 2                                    | 3                                                                | 4                      | 5                                    | 6                                                               | 7               | 8                                     | 9                                                               |
| ВВПП, мс                            | 36,3±0,88             | 55,9±1,6<br>p <sub>1-2</sub> <0,001  | 37,9±0,80<br>p <sub>1-3</sub> =0,177<br>p <sub>2-3</sub> <0,001  | 39,3±0,48              | 60,1±1,7<br>p <sub>4-5</sub> <0,001  | 40,8±0,79<br>p <sub>4-6</sub> =0,129<br>p <sub>5-6</sub> <0,001 | 43,2±0,91       | 65,1±01,85<br>p <sub>7-8</sub> <0,001 | 45,8±1,15<br>p <sub>7-9</sub> =0,085<br>p <sub>8-9</sub> <0,001 |
| ВВМПП, мс                           | 27,6±0,55             | 31,5±1,2<br>p <sub>1-2</sub> =0,005  | 28,2±0,58<br>p <sub>1-3</sub> =0,462<br>p <sub>2-3</sub> =0,017  | 30,8±0,63              | 35,2±0,73<br>p <sub>4-5</sub> =0,017 | 31,3±0,67<br>p <sub>4-6</sub> =0,612<br>p <sub>5-6</sub> =0,041 | 33,9±0,65       | 38,1±0,75<br>p <sub>7-8</sub> =0,006  | 34,9±0,59<br>p <sub>7-9</sub> =0,276<br>p <sub>8-9</sub> =0,028 |
| ВВЛП, мс                            | 37,9±0,79             | 53,1±1,62<br>p <sub>1-2</sub> <0,001 | 38,1±0,94<br>p <sub>1-3</sub> =0,898<br>p <sub>2-3</sub> <0,001  | 40,1±1,02              | 57,0±1,72<br>p <sub>4-5</sub> <0,001 | 42,0±0,98<br>p <sub>4-6</sub> =0,284<br>p <sub>5-6</sub> <0,001 | 43,4±0,89       | 61,9±0,73<br>p <sub>7-8</sub> <0,001  | 47,8±1,23<br>p <sub>7-9</sub> =0,005<br>p <sub>8-9</sub> <0,001 |
| ОВВ, мс                             | 100,5±1,78            | 138,7±4,2<br>p <sub>1-2</sub> <0,001 | 103,2±2,40<br>p <sub>1-3</sub> =0,372<br>p <sub>2-3</sub> <0,001 | 109,4±1,94             | 150,6±4,6<br>p <sub>4-5</sub> <0,001 | 114,1±2,1<br>p <sub>4-6</sub> =0,109<br>p <sub>5-6</sub> <0,001 | 122,2±2,0       | 159,6±4,9<br>p <sub>7-8</sub> <0,001  | 121,0±2,6<br>p <sub>7-9</sub> =0,901<br>p <sub>8-9</sub> <0,001 |
| Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup> | 25,8±1,15             | 29,4±1,4<br>p <sub>1-2</sub> =0,044  | 24,8±1,03<br>p <sub>1-3</sub> =0,558<br>p <sub>2-3</sub> =0,009  | 30,1±0,68              | 33,3±1,2<br>p <sub>4-5</sub> =0,043  | 28,1±0,84<br>p <sub>4-6</sub> =0,078<br>p <sub>5-6</sub> =0,007 | 33,7±0,52       | 37,3±1,2<br>p <sub>7-8</sub> <0,001   | 32,7±0,55<br>p <sub>7-9</sub> =0,218<br>p <sub>8-9</sub> =0,001 |
| ДПП, mmHg                           | 4,5±0,58              | 8,3±1,3<br>p <sub>1-2</sub> =0,042   | 4,8±0,69<br>p <sub>1-3</sub> =0,651<br>p <sub>2-3</sub> =0,046   | 4,7±0,057              | 5,6±0,195<br>p <sub>4-5</sub> <0,001 | 5,0±0,065<br>p <sub>4-6</sub> =0,081<br>p <sub>5-6</sub> =0,002 | 5,0±0,072       | 6,0±0,007<br>p <sub>7-8</sub> <0,001  | 5,3±0,080<br>p <sub>7-9</sub> =0,01<br>p <sub>8-9</sub> =0,001  |
| ДЛП, mmHg                           | 6,1±0,124             | 12,4±3,2<br>p <sub>1-2</sub> =0,046  | 6,4±0,116<br>p <sub>1-3</sub> =0,125<br>p <sub>2-3</sub> =0,032  | 6,5±0,119              | 8,33±0,26<br>p <sub>4-5</sub> =0,045 | 6,7±0,105<br>p <sub>4-6</sub> =0,125<br>p <sub>5-6</sub> =0,042 | 6,8±0,11        | 8,7±0,273<br>p <sub>7-8</sub> <0,001  | 6,4±0,124<br>p <sub>7-9</sub> =0,011<br>p <sub>8-9</sub> <0,001 |

Примечание: ВВПП – время возбуждения правого предсердия; ВВМПП – время возбуждения межпредсердной перегородки; ВВЛП – время возбуждения левого предсердия; ОВВ – общее время возбуждения предсердий; ЛП – левое предсердие; ДПП – давление в правом предсердии; ДЛП – давление в левом предсердии.

На фоне терапии телмисартаном выявлены уменьшение количества пароксизмов ФП у 26 (32,5%), длительности ФП у 29 (36,3%) и трансформация симптомной ФП в бессимптомную у 18 (22,5%) женщин.

Анализ представленных данных показывает, что уменьшение количества ПФП связано с уменьшением давления и объема в предсердиях, а также с увеличением скорости проведения возбуждения по предсердиям.

В таблице 2 представлены результаты регрессионного анализа показателей ФП с электрофизиологическими и гемодинамическими показателями в исследуемых группах.

Таблица 2

## Результаты проведенного регрессионного анализа в исследуемых группах

| Показатели                                 | Количество ПФП у женщин<br>в репродуктивной стадии |          |           | Количество ПФП у женщин<br>в перименопаузе |              |            | Количество ПФП у женщин<br>в постменопаузе |               |            |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------|-----------|--------------------------------------------|--------------|------------|--------------------------------------------|---------------|------------|
| Коэффициент множественной корреляции (R)   | 0,994                                              |          |           |                                            | 0,965        |            |                                            | 0,991         |            |
| Коэффициент детерминации (R <sup>2</sup> ) | 0,989                                              |          |           |                                            | 0,976        |            |                                            | 0,987         |            |
| Значение критерия Фишера (F)               | 338,9 p<0,001                                      |          |           |                                            | 93,9 p<0,001 |            |                                            | 267,2 p<0,001 |            |
| ВВПП, мс                                   | $\beta=-0,328$                                     | $t=-1,3$ | $p=0,2$   | $\beta=-1,601$                             | $t=3,7$      | $p=0,001$  | $\beta=-1,027$                             | $t=-3,2$      | $p=0,004$  |
| ВВМПП, мс                                  | $\beta=0,488$                                      | $t=2,4$  | $p=0,03$  | $\beta=0,198$                              | $t=0,9$      | $p=0,353$  | $\beta=0,097$                              | $t=0,3$       | $p=0,778$  |
| ВВЛП, мс                                   | $\beta=-0,126$                                     | $t=-0,4$ | $p=0,7$   | $\beta=0,367$                              | $t=0,7$      | $p=0,479$  | $\beta=1,215$                              | $t=2,5$       | $p=0,021$  |
| ОВВ, мс                                    | $\beta=0,488$                                      | $t=1,7$  | $p=0,1$   | $\beta=1,883$                              | $t=4,2$      | $p=0,0003$ | $\beta=0,273$                              | $t=0,6$       | $p=0,557$  |
| Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>        | $\beta=0,429$                                      | $t=2,9$  | $p=0,007$ | $\beta=0,527$                              | $t=2,2$      | $p=0,036$  | $\beta=-0,059$                             | $t=-0,1$      | $p=0,889$  |
| ДПП, mmHg                                  | $\beta=-0,223$                                     | $t=-0,7$ | $p=0,5$   | $\beta=-0,366$                             | $t=-1,3$     | $p=0,189$  | $\beta=0,942$                              | $t=4,1$       | $p=0,0003$ |
| ДЛП, mmHg                                  | $\beta=0,253$                                      | $t=-0,8$ | $p=0,4$   | $\beta=-0,142$                             | $t=-0,5$     | $p=0,607$  | $\beta=-0,578$                             | $t=-1,7$      | $p=0,101$  |

Примечание: ВВПП – время возбуждения правого предсердия; ВВМПП – время возбуждения межпредсердной перегородки; ВВЛП – время возбуждения левого предсердия; ОВВ – общее время возбуждения предсердий; ЛП – левое предсердие; ДПП – давление в правом предсердии; ДЛП – давление в левом предсердии.

На основании результатов регрессионного анализа (табл. 2) можно заключить, что коэффициент множественной корреляции  $R$  у женщин второй группы в репродуктивной стадии равен 0,994, в менопаузальном переходе – 0,965, в постменопаузе – 0,991, коэффициент детерминации  $R^2$  – 0,989, 0,976, 0,987, значение критерия Фишера ( $F$ ) – 338,9 ( $p<0,001$ ), 93,9 ( $p<0,001$ ) и 267,2 ( $p<0,001$ ) соответственно. Полученные данные указывают на тесную взаимосвязь и высокие доли в вариации ПФП гемодинамических и ЧпЭКГ-показателей, а также на адекватность регрессионной модели.

Полученные данные регрессии также свидетельствуют, что в репродуктивной стадии наибольшее значение для увеличения частоты пароксизмов ФП имеют ВПМП ( $\beta=0,49$ ,  $t=2,4$   $p=0,03$ ) и индекс объема ЛП ( $\beta=-0,43$ ,  $t=-2,9$   $p=0,007$ ), в менопаузальном переходе – ВППП ( $\beta=-1,6$ ,  $t=3,7$ ,  $p=0,001$ ), ОВВП ( $\beta=1,8$ ,  $t=4,2$ ,  $p=0,0003$ ) и индекс объема ЛП ( $\beta=0,53$ ,  $t=2,2$   $p=0,036$ ), а в постменопаузе – ВППП ( $\beta=-1,03$ ,  $t=3,2$ ,  $p=0,004$ ), ВППП ( $\beta=1,2$ ,  $t=2,5$ ,  $p=0,021$ ) и ДПП ( $\beta=0,94$ ,  $t=4,1$   $p=0,0003$ ).

В таблице 3 представлены данные ROC-анализа числа ПФП с ЧпЭКГ и гемодинамическими показателями у женщин второй группы в репродуктивной стадии.

Таблица 3

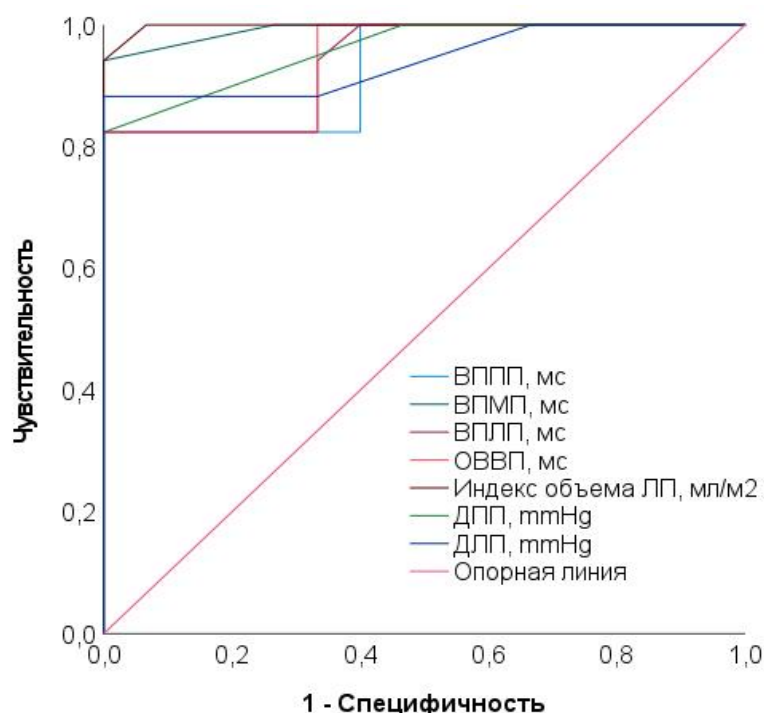
ROC-анализ ПФП с ЧпЭКГ и гемодинамическими показателями у женщин второй группы

| Показатели |     | Репродуктивная стадия               |       | Менопаузальный переход              |       | Постменопауза                       |       |
|------------|-----|-------------------------------------|-------|-------------------------------------|-------|-------------------------------------|-------|
|            |     | Число ПФП, в год                    |       | Число ПФП, в год                    |       | Число ПФП, в год                    |       |
|            |     | ВВП, мс                             |       | ВВП, мс                             |       | ВВП, мс                             |       |
| ПЗ         | AUC | >60,5                               | 0,929 | >64,5                               | 0,937 | >70,4                               | 0,839 |
| TPR        | FPR | 82,4                                | 80,0  | 86,7                                | 70,6  | 78,6                                | 61,1  |
|            |     | ВВМП, мс                            |       | ВВМП, мс                            |       | ВВМП, мс                            |       |
| ПЗ         | AUC | >33,0                               | 0,992 | >36,5                               | 0,973 | >40,2                               | 0,897 |
| TPR        | FPR | 70,6                                | 100,0 | 86,7                                | 100,0 | 78,4                                | 83,3  |
|            |     | ВВЛП, мс                            |       | ВВЛП, мс                            |       | ВВЛП, мс                            |       |
| ПЗ         | AUC | >55,5                               | 0,939 | >63,2                               | 0,953 | >64,9                               | 0,893 |
| TPR        | FPR | 82,4                                | 93,3  | 73,3                                | 100,0 | 78,0                                | 77,8  |
|            |     | ОВВ, мс                             |       | ОВВ, мс                             |       | ОВВ, мс                             |       |
| ПЗ         | AUC | >143,5                              | 0,941 | >155,5                              | 0,950 | >165,0                              | 0,905 |
| TPR        | FPR | 82,1                                | 80,0  | 86,7                                | 82,4  | 78,6                                | 61,1  |
|            |     | Объем ЛП, индекс, мл/м <sup>2</sup> |       | Объем ЛП, индекс, мл/м <sup>2</sup> |       | Объем ЛП, индекс, мл/м <sup>2</sup> |       |
| ПЗ         | AUC | >31,0                               | 0,998 | >33,5                               | 0,978 | >39,1                               | 0,891 |
| TPR        | FPR | 76,5                                | 100,0 | 86,7                                | 100,0 | 78,9                                | 77,4  |
|            |     | ДПП, mmHg                           |       | ДПП, mmHg                           |       | ДПП, mmHg                           |       |
| ПЗ         | AUC | >5,5                                | 0,959 | >5,6                                | 0,908 | >6,5                                | 0,940 |
| TPR        | FPR | 82,4                                | 100,0 | 86,7                                | 82,4  | 75,6                                | 94,4  |
|            |     | ДЛП, mmHg                           |       | ДЛП, mmHg                           |       | ДЛП, mmHg                           |       |
| ПЗ         | AUC | >8,5                                | 0,941 | >8,7                                | 0,894 | >9,2                                | 0,889 |

|     |     |      |       |      |      |      |      |
|-----|-----|------|-------|------|------|------|------|
| TPR | FPR | 88,2 | 100,0 | 86,7 | 76,5 | 78,3 | 77,8 |
|-----|-----|------|-------|------|------|------|------|

Примечание: ВВПП – время возбуждения правого предсердия; ВВМПП – время возбуждения межпредсердной перегородки; ВВЛП – время возбуждения левого предсердия; ОВВ – общее время возбуждения предсердий; ЛП – левое предсердие; ДПП – давление в правом предсердии; ДЛП – давление в левом предсердии. ПЗ – пороговое значение, AUC – площадь под ROC-кривой, TPR – чувствительность, FPR – специфичность.

ROC-график, отражающий пороговый характер ЧпЭКГ и гемодинамических показателей сердца при применении телмисартана у женщин в репродуктивной стадии, представлен на рисунке 2.

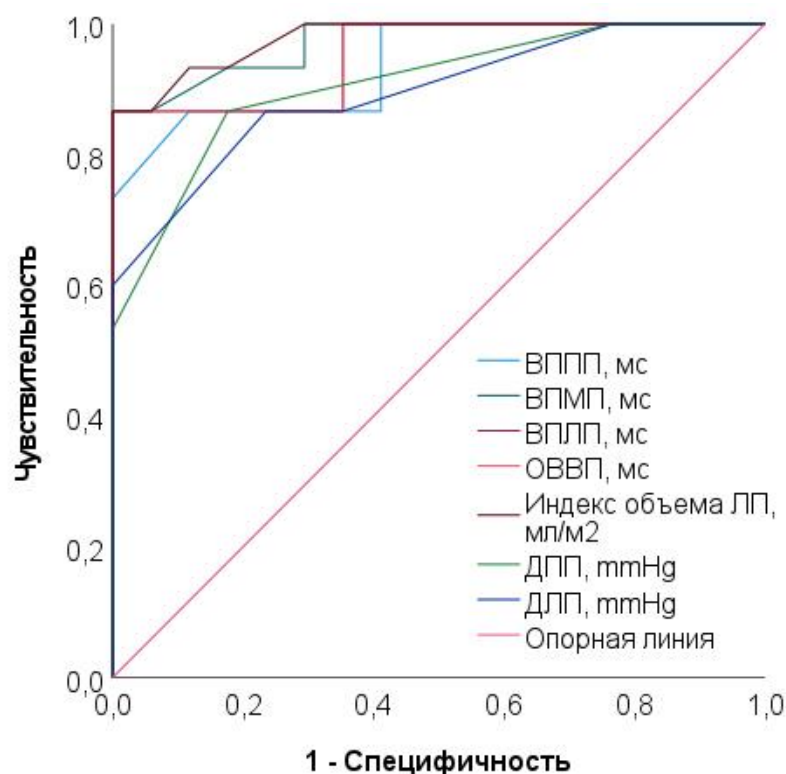


*Рис. 2. ROC-график, отражающий пороговый характер ЧпЭКГ и гемодинамических показателей сердца при применении телмисартана у женщин в репродуктивной стадии*

В репродуктивной стадии (табл. 3, рис. 2) анализ ЧпЭКГ показателей выявил, что увеличение ВВПП более 60,5 мс (TPR 82,4%, FPR 80,0%, AUC=0,929 (95% ДИ 0,842–1,0,  $p<0,05$ )); ВВМПП – более 33,0 мс (TPR 70,6%, FPR 100,0%, AUC=0,992 (95% ДИ 0,971–1,0,  $p<0,05$ )); ВВЛП – более 55,5 мс (TPR 82,4%, FPR 93,3%, AUC=0,939 (95% ДИ 0,861–1,0,  $p<0,05$ )); ОВВ – более 143,5 мс (TPR 82,1%, FPR 80,0%, AUC=0,941 (95% ДИ 0,864–1,0,  $p<0,05$ )) прогнозируют ПФП. В результате оценки данных ЭхоКГ также установлено, что индекс объема ЛП более 31,5 мл/м<sup>2</sup> (TPR 76,5%, FPR 100,0%, AUC=0,998 (95% ДИ 0,990–1,0,  $p<0,05$ )); ДПП – более 5,5 mmHg (TPR 82,4%, FPR 100,0%, AUC=0,959 (95% ДИ 0,898–1,0,  $p<0,05$ )); ДЛП – более 8,5 mmHg (TPR 88,2%, FPR 100,0%, AUC=0,941 (95% ДИ 0,856–1,0,  $p<0,05$ )) предвещают начало ПФП.

В таблице 3, на рисунке 3 представлены данные ROC-анализа числа ПФП с ЧпЭКГ и гемодинамическими показателями у женщин второй группы в менопаузальном переходе.

ROC-график, отражающий пороговый характер электрофизиологических и гемодинамических показателей сердца при применении телмисартана у женщин в менопаузальном переходе, представлен на рисунке 3.

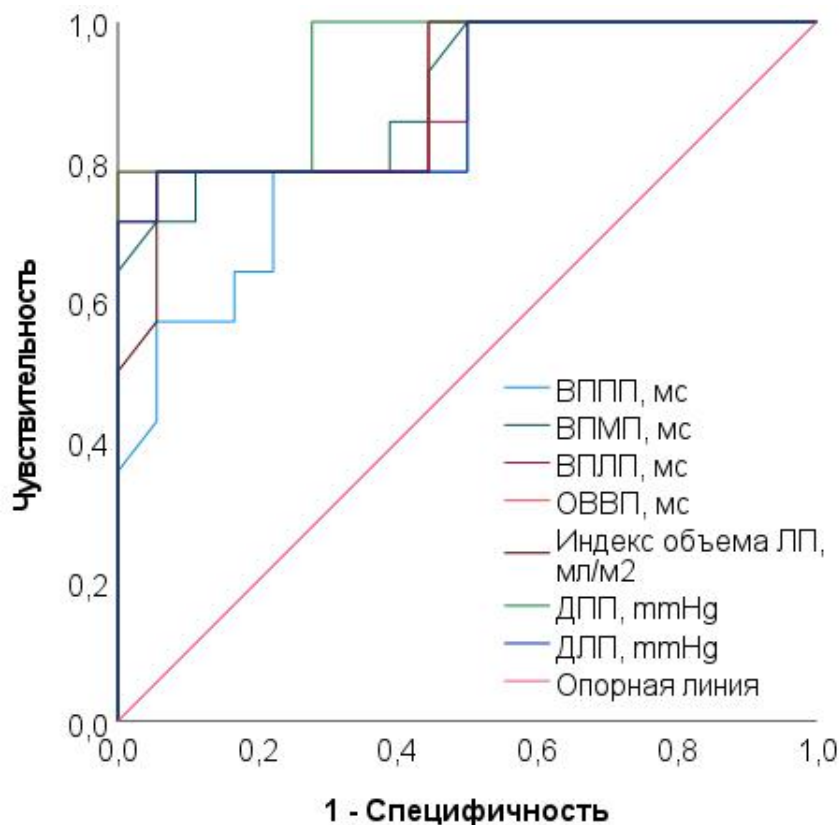


*Рис. 3. ROC-график, отражающий пороговый характер электрофизиологических и гемодинамических показателей сердца при применении телмисартана у женщин в менопаузальном переходе*

В менопаузальном переходе (табл. 3, рис. 3) анализ ЧпЭКГ показателей выявил, что увеличение ВВПП более 64,5 мс (TPR 86,7%, FPR 70,6%, AUC=0,937 (95% ДИ 0,855–1,0,  $p<0,05$ )); ВВМПП – более 36,5 мс (TPR 86,7%, FPR 100,0%, AUC=0,973 (95% ДИ 0,925–1,0,  $p<0,05$ )); ВВЛП – более 63,2 мс (TPR 73,3%, FPR 100,0%, AUC=0,953 (95% ДИ 0,880–1,0,  $p<0,05$ )); ОВВ – более 155,5 мс (TPR 86,7%, FPR 82,4%, AUC=0,950 (95% ДИ 0,882–1,0,  $p<0,05$ )) позволяет ожидать возникновения ПФП. В результате оценки данных ЭхоКГ также установлено, что индекс объема ЛП более 33,5 мл/м<sup>2</sup> (TPR 86,7%, FPR 100,0%, AUC=0,978 (95% ДИ 0,939–1,0,  $p<0,05$ )); ДПП – более 5,6 mmHg (TPR 86,7%, FPR 82,4%, AUC=0,908 (95% ДИ 0,804–1,0,  $p<0,05$ )); ДЛП – более 8,7 mmHg (TPR 86,7%, FPR 76,5%, AUC=0,894 (95% ДИ 0,781–1,0,  $p<0,05$ )) прогнозируют появление ПФП.

В таблице 3, на рисунке 4 представлены данные ROC-анализа числа ПФП с ЧпЭКГ и гемодинамическими показателями у женщин второй группы в постменопаузе.

ROC-график, отражающий пороговый характер электрофизиологических и гемодинамических показателей сердца при применении телмисартана у женщин в постменопаузе, представлен на рисунке 4.



*Рис. 4. ROC-график, отражающий пороговый характер электрофизиологических и гемодинамических показателей сердца при применении телмисартана у женщин в постменопаузе*

В постменопаузе (табл. 3 рис. 4) анализ ЧпЭКГ-показателей выявил, что увеличение ВВПП более 70,4 мс (TPR 78,6%, FPR 61,1%, AUC=0,839 (95% ДИ 0,703–0,976,  $p<0,05$ )); ВВМПП более 40,2 мс (TPR 78,4%, FPR 61,1%, AUC=0,897 (95% ДИ 0,786–1,0,  $p<0,05$ )); ВВЛПП более 64,9 мс (TPR 78,0%, FPR 77,8%, AUC=0,893 (95% ДИ 0,775–1,0,  $p<0,05$ )); ОВВ более 165,0 мс (TPR 78,6%, FPR 61,1%, AUC=0,905 (95% ДИ 0,794–1,0,  $p<0,05$ )) предвещает начало ПФП. В результате оценки данных ЭхоКГ также установлено, что индекс объема ЛП более 39,1 мл/м<sup>2</sup> (TPR 78,9%, FPR 77,4%, AUC=0,891 (95% ДИ 0,776–1,0,  $p<0,05$ )); ДПП более 6,5 mmHg (TPR 75,6%, FPR 94,4%, AUC=0,940 (95% ДИ 0,863–1,0,  $p<0,05$ )); ДЛП

более 9,2 mmHg (TPR 78,3%, FPR 77,8%, AUC=0,889 (95% ДИ 0,767–1,0,  $p<0,05$ )) позволяют прогнозировать возникновение ПФП.

В настоящее время установлена тесная связь между уровнем давления в предсердиях и уровнем мозгового натрийуретического пептида (МНП) [18, 19]. Также выявлена взаимосвязь между давлением в предсердиях и МНП с фиброзом предсердий [20, 21]. Вероятно, рост концентрации МНП, повышение давления в предсердиях, увеличение площади фиброза способствуют аритмогенному ремоделированию предсердий. С учетом патогенетических механизмов возникновения и поддержания аритмии от терапии БРА следует ожидать значимо меньшую вероятность возникновения ФП.

Таким образом, на основании полученных данных установлено, что репродуктивное старение сопровождается увеличением внутрипредсердного давления и растяжением предсердий, что является аритмогенными субстратами возникновения и/или учащения ПФП. Антагонисты рецепторов ангиотензина-II снижают давление в предсердиях, что приводит к уменьшению их объема, укорочению времени проведения по предсердиям, в итоге уменьшаются число пароксизмов ФП и их продолжительность.

### **Выводы**

1. У женщин на этапах репродуктивного старения выявлены электрокардиографические и гемодинамические субстраты аритмии при сочетании пароксизмов фибрилляции предсердий (ПФП) с рефрактерной к немедикаментозной терапии артериальной гипертензией I–II степени без поражения органов-мишеней. По результатам регрессионного анализа установлено влияние времени проведения возбуждения по предсердиям, объема предсердий и внутрипредсердного давления на частоту ПФП. По результатам ROC-анализа определены пороговые значения времени проведения возбуждения по предсердиям, объема предсердий и внутрипредсердного давления для увеличения частоты ПФП.

2. Лечение женщин с ПФП и рефрактерной к немедикаментозной терапии артериальной гипертензией I–II степени без поражения органов-мишеней телмисартаном является эффективным и безопасным. Препарат в результате увеличения скорости проведения возбуждения по предсердиям, уменьшения объема предсердий и внутрипредсердного давления приводит к уменьшению количества ПФП на 32,5%, длительности ПФП на 36,3% и трансформации симптомных ПФП в бессимптомные на 22,5%.

## Список литературы

1. Wenger N.K. Adverse cardiovascular outcomes for women—biology, bias, or both? // JAMA Cardiol. 2020. Vol. 5. P. 253–254. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.5576.
2. Wu V.C., Wu M., Aboyans V., Chang S.H., Chen S.W., Chen M.C. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation // Heart. 2020. Vol. 106. P. 534–40. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-315065.
3. Whitfield R., Ascensão R., da Silva G.L., Almeida A.G., Pinto F.J., Caldeira D. Screening strategies for atrial fibrillation in the elderly population: a systematic review and net work meta-analysis // Clin Res Cardiol. 2023. Vol. 112. P. 705–715. DOI: 10.1007/s00392-022-02117-9.
4. Van Gelder I.C., Rienstra M., Bunting K.V., Casado-Arroyo R., Caso V., Crijns H.J. G.M., De Potter T.J.R., Dwight J., Guasti L., ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC // European Heart Journal. 2024. Vol. 45. P. 3314-3341. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae176.
5. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В., Давтян К.В., Драпкина О.М., Кропачева Е.С., Кучинская Е.А., Лайович Л.Ю., Миронов Н.Ю., Мишина И.Е., Панченко Е.П., Ревешвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Татарский Б.А., Уцумева М.Д., Шахматова О.О., Шлевков Н.Б., Шпектор А.В., Андреев Д.А., Артюхина Е.А., Барбараш О.Л., Галявич А.С., Дупляков Д.В., Зенин С.А., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Новикова Н.А., Попов С.В., Филатов А.Г., Шляхто Е.В., Шубик Ю.В. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2021. Vol. 26. P. 4594. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594.
6. Joglar J.A., Chung M.K., Armbruster A.L., Benjamin E.J., Chyou J.Y., Cronin E.M., Deswal A., Eckhardt L., Goldberger Z.D., Gopinathannair R., Gorenek B., Hess P.L., Hlatky M., Hogan G., Ibeh C., Indik J.H. 2023 ACC/ AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // Circulation. 2024. Vol. 149. P. 1–156. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001193.
7. Zaman N., Naccarelli G., Foy A. A comparison of rate control agents for the treatment of atrial fibrillation: follow-up investigation of the AFFIRM study // J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2021. Vol. 26. P. 328–334. DOI: 10.1177/1074248420987451.

8. Andrade J.G., Wells G.A., Deyell M.W. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation // *N Engl J Med*. 2021. Vol. 384. P. 305– 315. DOI: 10.1056/NEJMoa2029980.
9. Reddy Y.N.V., Obokata M., Verbrugge F.H. Atrial dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation // *J Am Coll Cardiol*. 2020. Vol. 76. P. 1051–1064. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.07.009.
10. Heckbert S.R., Jensen P.N., Austin T.R. Associations of left atrial function and structure with supraventricular ectopy: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *J Am Heart Assoc*. 2021. Vol. 10. P. 018093. DOI: 10.1161/JAHA.120.018093.
11. Li X., Garcia-Elias A., Benito B., Nattel S. The effects of cardiac stretch on atrial fibroblasts: analysis of the evidence and potential role in atrial fibrillation // *Cardiovasc Res*. 2022. Vol. 118 (2). P. 440-460. DOI: 10.1093/cvr/cvab035.
12. Ahmad M.I., Mendys P.M., Kelly S.P., Chen L.Y., Soliman E.Z. Relationship Between High Blood Pressure, Atrial Cardiopathy, and Mortality in the General Population // *American Journal of Hypertension*. 2023. Vol. 36. P. 33–41. DOI: 10.1093/ajh/hpac087.
13. Chaudhry R., Siddique Y.A., Sebai A. (January 10, 2024) The Efficacy of Antihypertensive Drugs in Lowering Blood Pressure and Cardiovascular Events in the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Cureus*. 2024. Vol. 16. P. 52053. DOI: 10.7759/cureus.52053.
14. Soliman E.Z., Rahman A.F., Zhang Z.M. Effect of intensive blood pressure lowering on the risk of atrial fibrillation // *Hypertension*. 2020. Vol. 75. P. 1491-1496. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14766.
15. Alodhayani A.A., Alkhushail A., Alhantoushi M., Alsaad S.M., Almigbal T.H., Alotaibi K., Batais M.A., Altheaby A., Al Dalbhi S., Alghamdi Y. Efficacy of treatment methods for uncontrolled hypertension and its effects on atrial fibrillation: A systematic narrative review // *Int J Health Sci (Qassim)*. 2019 Vol. 13. P. 39-46. PMCID: PMC6852498.
16. Gawałko M., Linz D. Atrial Fibrillation Detection and Management in Hypertension // *Hypertension*. 2023. Vol. 80. P. 523-533. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19459.
17. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10 // *Menopause*. 2012. Vol. 19. № 4. P. 387-395. DOI: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40.
18. Kamel H., Rahman A.F., O’Neal W.T., Lewis C.E., Soliman E.Z. Effect of intensive blood pressure lowering on left atrial remodeling in the SPRINT // *Hypertens Res*. 2021. Vol. 44. P. 1326–1331. DOI: 10.1038/s41440-021-00713-2.

19. Moghtadaei M., Polina I., Rose R.A. Electrophysiological effects of natriuretic peptides in the heart are mediated by multiple receptor subtypes // *Prog Biophys Mol Biol*. 2016. Vol. 120. P. 37–49. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2015.12.001.
20. Van de Vegte Y.J., Siland J.E., Rienstra M. Atrial fibrillation and left atrial size and function: a Mendelian randomization study // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11. P. 8431. DOI: 10.1038/s41598-021-87859-8.
21. Olsen F.J., Mogelvang R., Jensen G.B. Relationship between left atrial functional measures and incident atrial fibrillation in the general population: the Copenhagen City Heart Study // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019. Vol. 12. P. 981-989. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.12.016.