ВЛИЯНИЕ СПИРАПРИЛА НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ МЕЖПРИСТУПНОГО ИНТЕРВАЛА ПРИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

Л.Н. Чихирева, В.И. Малахов, Е.С. Быкова, С.Ф. Соколов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва

Влияние спираприла на длительность межприступного интервала при пароксизмальной мерцательной аритмии
Л.Н. Чихирева, В.И. Малахов, Е.С. Быкова, С.Ф. Соколов
Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва

Цель. Оценить влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента спираприла на эффективность профилактической антиаритмической терапии больных с пароксизмальной мерцательной аритмией (МА).
Материал и методы. В открытое перекрестное исследование двух методов лечения с периодами полной отмены профилактической антиаритмической терапии было включено 40 пациентов с пароксизмальной МА. В течение 3 мес каждый больной получал комбинированную терапию (КТ) – профилактическую антиаритмическую терапию (ААТ) и спираприл в дозе 6 мг/сут (группа КТ) и только профилактическую ААТ (группа ААТ).
Результаты. Периоды до первого и второго пароксизма МА после отмены ААТ были сопоставимы в группах ААТ и КТ (p=0,4 и p=0,6 соответственно, критерий logrank).
Заключение. Использование спираприла в качестве вспомогательного средства при лечении больных с пароксизмальной МА в течение 3 мес не влияет на длительность межприступного интервала.
Ключевые слова: пароксизмальная мерцательная аритмия, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, спираприл, антиаритмическая терапия
РФК 2007;5:45–53

Effect of spirapril on the length of interictal interval in paroxysmal atrial fibrillation
L.N. Chikhireva, V.I. Malahov, E.S. Bykova, S.F. Sokolov
Russian Cardiological Research Complex of Rosmedtechnology, Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow

Aim. To evaluate effects of angiotensin converting enzyme inhibitor spirapril on efficacy of preventive antiarrhythmic therapy in patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF).
Material and methods. 40 patients with paroxysmal AF were involved in open-label, cross-over study with periods of antiarrhythmic drug withdrawal. During 3 months all patients received by turns two types of therapy: combination of preventive antiarrhythmic therapy with spirapril 6 mg once daily - (CT group) or preventive antiarrhythmic therapy only (AT group).
Results. AF-free intervals to the first and the second AF paroxysms during antiarrhythmic drug withdrawal were comparable) in AT and CT groups (p=0,4 and p=0,6, respectively, logrank test).
Conclusion. Spirapril added to the basic preventive antiarrhythmic therapy during 3 months had no effect on the length of interictal period in paroxysmal AF.
Key words: paroxysmal atrial fibrillation, angiotensin-converting enzyme inhibitors, spirapril, antiarrhythmic therapy
Rational Pharmacother. Card. 2007;5:45–53

Антиаритмические препараты до настоящего времени остаются ведущими лекарственными средствами при лечении мерцательной аритмии (МА). В то же время, экспериментальные исследования показывают, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (А-II) могут предотвращать, а в ряде случаев и вызвать обратное развитие патологических изменений в предсердиях, благоприятно влияя на течение МА. Препараты этих классов способны снижать внутрипредсердное давление, изменять тонус симпатической нервной системы, влиять на ионные каналы, а также предотвращать развитие структурных изменений в предсердиях [1].

К настоящему моменту в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях TRACE [2], SOLVD [3], Val-HeFT [4], CHARM [5], LIFE [6] получены данные о снижении риска фибрилляции предсердий (ФП) при применении ИАПФ и блокаторов рецепторов АТ-1. Кроме того, прием ИАПФ повышает эффективность электрической кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой МА [7] и приводит к снижению частоты ее рецидивов как в ранние, так и в отдаленные сроки наблюдения [8]. Аналогичные результаты получены и при назначении ирбесартана [9].

Эффективность ИАПФ при лечении больных с пароксизмальной МА без органической патологии сердца остается малоизученной.

Цель настоящего исследования – оценка влияния ИАПФ спираприла (СП) на продолжительность межприступного интервала у больных с пароксизмальной МА.

Материал и методы

Исследование планировали как открытое перекрестное сравнение результатов двух методов лечения. Пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, в котором по-

лностью излагался протокол данной работы. В контрольный период всем пациентам отменяли ранее назначенные антиаритмическую терапию (ААТ), гипотензивные препараты и средства, влияющие на функцию вегетативной нервной системы.

В исследование включали пациентов старше 20 лет при наличии документированных пароксизмов МА, каждый из которых ощущался больным как неритмичное учащенное сердцебиение. При этом спонтанные приступы МА регистрировались с частотой не реже 1-го раза в 2 недели.

Пациентов не включали в исследование, если имели место: 1) прочие нарушения ритма сердца, требующие специального лечения; 2) нарушения функции щитовидной железы, декомпенсированный сахарный диабет, анемия; 3) приступы МА, сопровождающиеся нарушениями гемодинамики и требующие экстренной электрической кардиоверсии; 4) сердечная недостаточность II-IV ФК по NYHA; 5) артериальная гипертония 3-й степени или сопутствующая гипертрофия миокарда левого желудочка с толщиной стенок левого желудочка 1,4 см и более; 6) инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия в анамнезе; 7) прием ИАПФ на момент включения в исследование; 8) противопоказания к назначению ИАПФ или ААТ; 9) появление побочных эффектов на фоне ААТ или приема СП; 10) отсутствие эффекта ААТ, оцененного в коротком курсе лечения.

Через 6 периодов полувыведения от момента отмены препаратов проводили эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), записывали стандартную ЭКГ в покое. Затем регистрировали длительность межприступного интервала (МПИ) – время между двумя спонтанными приступами МА. После развития второго приступа МА назначали ААТ и оценивали ее эффективность в условиях короткого курса лечения. Далее пробным курсом назначали СП для оценки его переносимости.

Пациентов, удовлетворявших критериям включения в исследование, распределяли в две группы, используя рандомизацию методом последовательных номеров [10]. Больным первой группы на первом этапе исследования (3 мес) проводили ААТ, а пациентам второй группы дополнительно к ААТ назначали СП в дозе 6 мг/сут. В конце третьего месяца от начала лечения всем пациентам проводили повторные ЭхоКГ исследование, ХМ ЭКГ, регистрировали ЭКГ в покое. Затем пациентам обеих групп отменяли ААТ и определяли временной интервал от момента отмены препарата до развития первого, а затем – от начала первого до второго спонтанного пароксизма МА (соответственно, первый и второй МПИ). На всем протяжении этого периода пациенты второй группы продолжали прием СП.

На втором этапе исследования все больные возобновляли прием ААТ. Испытуемым первой группы дополнительно назначали СП в дозе 6 мг/сут, а пациентам второй группы его отменяли. Через 3 месяца больным обеих групп проводили обследование, аналогичное выполненному на первом этапе исследования.

Основным показателем, по которому оценивалась способность СП влиять на течение МА, являлась длительность спонтанного МПИ в условиях отмены ААТ. В обязательном порядке вторично оценивали число приступов МА за период наблюдения, показатели ЭхоКГ, ХМ ЭКГ и данные стандартной ЭКГ.

В качестве основного антиаритмического препарата использовали аллапинин (АЛ) (ПЭЗ ВИЛАР, Россия). На каждом из этапов подбирали индивидуальную минимально эффективную дозу АЛ для каждого пациента. Для этого начальную суточную дозу 25 мг увеличивали на 25 мг после оценки действия препарата и измерения длительности интервалов на ЭКГ. Предельно допустимым считали удлинение комплекса QRS на 50% от его величины в контроле. В результате, дозы АЛ у разных больных колебались от 25 до 150 мг/сут. На протяжении первого этапа исследования эти дозы оставались неизменными. На втором этапе назначение АЛ начинали с дозы, составляющей 50% от дозы первого этапа. В случае появления у больных приступа МА в сроки, сопоставимые с контрольным МПИ, дозу АЛ увеличивали на 25 мг/сут и сохраняли ее до конца наблюдения. При этом, возникший пароксизм не учитывали при подсчете общего числа приступов.

Вторым компонентом ААТ служили бета-адреноблокаторы (БАБ). Их назначали с целью нивелирования возможных неблагоприятных эффектов АЛ (например, учащение синусового ритма) для снижения частоты сердечных сокращений во время возможного пароксизма МА, а также в качестве гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертензией в период, когда назначение СП не было предусмотрено. Пациентам назначали БАБ, не обладающие внутренней симпатомиметической активностью. Выбор БАБ был произвольным, и его доза, подобранная индивидуально в начале исследования, не менялась на всем его протяжении. В конце каждого из этапов отмену БАБ, в отличие от АЛ, не производили.

Полностью эффективной ААТ считали, если пациенты не ощущали приступов ФП и во время ХМ ЭКГ у них регистрировался синусовый ритм. Частично эффективной ААТ считали при увеличении длительности МПИ по сравнению с исходным в сочетании с улучшением субъективной переносимости приступов МА. Терапию оценивали как неэффективную при сохранении прежней частоты приступов или их учащении.

СП (Квадроприл® производства AWD ГмбХ, ФРГ) назначали после подбора ААТ при условии полной или частичной эффективности последней. В первый прием

назначали 3 мг/сут однократно, далее - 6 мг/сут однократно.

Регистрацию ЭКГ проводили в утренние часы перед очередным приемом АЛ и через 2 ч после него. После 5-минутного покоя в горизонтальном положении синхронно регистрировали 12 стандартных отведений ЭКГ на протяжении 5 мин (кардиологический автоматизированный комплекс Astrocard® Polysystem-4 производства ЗАО «Медитек», Россия). Кроме измерения ЭКГ интервалов для контроля дозы АЛ, определяли длительность зубца Р. В пяти последовательных циклах измеряли интервал от наиболее раннего до наиболее позднего отклонения зубца Р в любом из 12-ти отведений. Далее рассчитывали среднюю величину показателя.

Регистрацию и анализ холтеровских записей ЭКГ проводили с использованием аппаратуры Astrocard® Holtersystem-2F (ЗАО «Медитек», Россия). Запись выполняли в 3-х некорригированных ортогональных отведениях. После ручного редактирования результатов определяли частоту синусового ритма (среднюю, максимальную и минимальную за 24 ч), а также частоту и характер наджелудочковой эктопической активности с особым выделением эпизодов МА и сопоставлением их с субъективными ощущениями пациентов.

Результаты перекрестного исследования анализировали в объединенных по принципу одинакового лечения группах ААТ и КТ.

При статистической обработке данные представляли в виде «M±σ» при нормальном распределении и в виде медианы (25, 75 процентили) при ненормальном распределении. Для сравнения параметрических данных с нормальным распределением использовали t-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения применяли метод Манна-Уитни. Изменения на фоне лечения оценивали парным тестом Вилкоксона. Различия качественных признаков оценивали методом χ^2 либо точного критерия Фишера. Для оценки влияния СП на длительность МПИ в изучаемых группах строили кривые Каплана-Мейера (дожития до пароксизмов МА), которые сравнивали с помощью критерия logrank [11]. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

За период с 2000 по 2003 гг. были обследованы 82 пациента, находившиеся в отделе клинической электрофизиологии Института кардиологии им. А.Л. Мясникова по поводу пароксизмальной ФП. Из них у 12-ти пациентов от профилактической ААТ было решено воздержаться. Еще 2 больных отказались от постоянной длительной ААТ.

У 68 пациентов была оценена эффективность АЛ в коротком курсе лечения. При этом, у 11 (16,2%) больных эффект отсутствовал. В 1 (1,5%) случае отмечался выраженный побочный эффект, в связи с чем препарат был отменен. У 56 (82,4%) пациентов ААТ была полностью (46 больных - 67,6%) или частично (8 больных – 11,8%) эффективна.

Из исследования были исключены 12 из 68 пациентов, ранее принимавших ИАПФ. Еще 4 больных отказались от участия в исследовании. Таким образом, было отобрано 40 пациентов, которых поровну распределяли в две группы.

Через 1 мес от начала наблюдения 14 пациентов с полным эффектом ААТ (3 из первой группы и 11 из второй) отказались от дальнейшего участия и выбыли из исследования, хотя самостоятельно продолжили ААТ и прием СП.

В конце первого этапа исследования у четырех пациентов (двух из первой группы и двух из второй) при отмене АЛ пароксизмы МА не возобновлялись. Только 1 из этих 4 пациентов принимал БАБ. В течение последующего года эти больные приступов ФП не ощущали, на ЭКГ регистрировался синусовый ритм. Один больной из первой группы по завершению первого этапа исследования отказался от участия во втором этапе.

У двух пациентов (по одному из каждой группы) на втором этапе исследования появились жалобы на пресинкопальные и синкопальные состояния. После отмены ААТ при проведении ХМ ЭКГ у этих больных были зарегистрированы паузы длительностью свыше 3 с, сопровождавшиеся симптомами. Пациентам рекомендована имплантация искусственного водителя ритма сердца, и они выведены из исследования.

Таким образом, полностью перекрестное исследование выполнено у 19 пациентов, а полноценный анализ результатов ААТ и КТ проведен у 23-х и 22-х пациентов, соответственно (рис. 1). Основные клинические и демографические данные этих пациентов отражены в табл.1.

Число приступов ФП у 19 пациентов, полностью прошедших перекрестное исследование, в контроле составило 10 (6,4; 30) в месяц. На фоне ААТ оно снизилось до 0 (0; 3,75) ($p<0,001$), на фоне КТ - также до 0 (0; 0,75) ($P<0,001$). Различия между результатами ААТ и КТ были статистически незначимы ($P=0,06$). Различия в дозах АЛ на двух этапах исследования также отсутствовали (1,1±0,29 и 1,13±0,41 мг/кг в сутки, соответственно, $P=0,7$).

После отмены АЛ в группе ААТ (n=19) отмечалось статистически значимое увеличение длительности первого МПИ ($P<0,01$), по сравнению с контрольным. Медиана времени дожития без пароксизма МА в контрольный период составляла 3 (0,1; 5) дня, а после отмены АЛ – 5 (3; 18) дней. Длительность второго МПИ в группе ААТ не отличалась от продолжительности исходного МПИ ($P=0,7$) (рис. 2). В группе КТ (n=19) выявлены аналогичные изменения: статистически значимое

Таблица 1. Основные клинические и демографические данные пациентов групп антиаритмической (ААТ) и комбинированной терапии (КТ)

Показатель	Группа ААТ (n=23)	Группа КТ (n=22)	p
Пол, м/ж	14/9	15/7	0,841
Возраст, лет	56,1±8,9	56,7±8,9	0,811
Индекс массы тела, кг/м^2	27,4 (25,9;30,7)	27,5 (26,7;31,3)	0,602
Идиопатическая МА, число случаев	13	11	0,889
Число случаев МА на фоне ГБ или симптоматической АГ	10	11	0,889
Длительность болезни, годы	2 (1; 5,8)	2 (1; 8)	0,910
Длительность межприступного интервала, дни	3 (0,1; 5)	3 (0,1; 5)	0,982
Число пациентов с непрерывным рецидивированием МА до лечения	7	6	0,924
Число пациентов с полным эффектом ААТ	16	15	0,824
Доза аллапинина, мг/сут	100 (100; 100)	100 (75; 100)	0,554
Число пациентов, получающих БАБ	20	19	1,0

ГБ – гипертоническая болезнь, АГ – артериальная гипертензия, БАБ – бета-адреноблокаторы, МА – мерцательная аритмия

Таблица 2. Артериальное давление, длительность зубца Р и суточные частоты ритма сердца у пациентов групп антиаритмической и комбинированной терапии исходно и на фоне лечения

Показатель	Исходные данные			На фоне лечения				
	ААТ, n=23 (1)	КТ, n= 22 (2)	p_{1-2}	ААТ, n=23 (3)	КТ, n=22 (4)	p_{3-4}	p_{1-3}	p_{2-4}
САД (мм рт.ст.)	140 (120;157,5)	137,5 (120; 180)	0,8	130 (120;140)	120 (120;140)	0,7	<0,001	<0,001
ДАД (мм рт.ст.)	90 (80; 100)	87,5 (80; 100)	0,8	80 (70; 90)	72,5 (70; 90)	0,4	<0,004	<0,001
Длительность Р (мс)	117,9±21,8	118,7±22,6	1,0	134,9±21,4	139,5±19,4	0,6	<0,006	<0,01
Максимальная ЧСС (уд/мин)	111,0±16,4	110,3±14,9	0,9	111,0±16,2	110,3±14,9	0,9	0,4	0,9
Минимальная ЧСС (уд/мин)	46,4±6,0	47,3±5,9	0,6	49,1±5,1	46,6±6,5	0,2	0,08	0,9
Средняя ЧСС (уд/мин)	70 (62,3;72,8)	69,5 (59; 75)	0,6	69 (65,5;72)	66 (59;73,3)	0,3	0,6	0,4

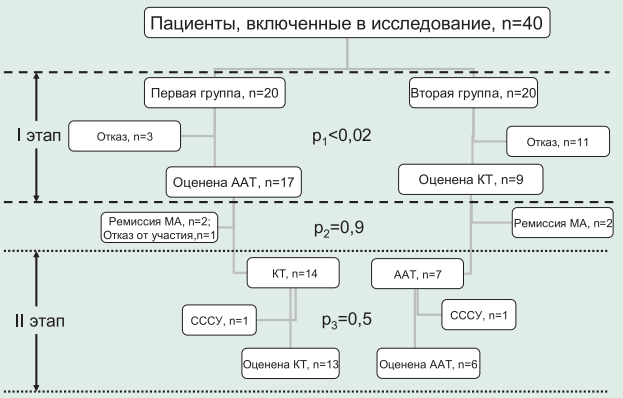
p_{1-2} – уровень значимости различий при сравнении соответствующих исходных данных групп ААТ и КТ; p_{3-4} – уровень значимости различий при сравнении соответствующих данных групп ААТ и КТ, зарегистрированных на фоне лечения; p_{1-3} – уровень значимости различий при сравнении данных, зарегистрированных исходно и на фоне лечения в группе ААТ; p_{2-4} – уровень значимости различий при сравнении данных, зарегистрированных исходно и на фоне лечения в группе КТ.

увеличение первого МПИ (Р <0,003) и отсутствие значимых различий (Р =0,6) при сравнении второго МПИ с контрольным (см. рис. 2). Медиана времени дожития без пароксизма МА в контрольный период составила 3 (0,1; 5) дня и при отмене ААТ до первого пароксизма – 7 (3; 14) дней.

Сравнение кривых Каплана-Мейера, отражающих дожитие как до первого, так и до второго пароксизмов ФП после отмены АЛ, статистически значимых различий между изучаемыми группами не выявило (Р =0,4 и Р =0,6, соответственно) (см. рис. 2А и 2Б).

Исходных различий между группами ААТ и КТ по уровням артериального давления, длительности зубца Р на ЭКГ в 12-ти отведениях, показателям суточного мониторирования ЭКГ (табл. 2), данным Эхо-КГ (табл. 3) не обнаружено. При этом, и у пациентов группы ААТ, и у больных группы КТ исходные размеры камер и толщина стенок сердца находились в пределах нормальных значений.

На фоне лечения у пациентов обеих групп обнаружены статистически значимые увеличение длительности зубца Р и снижение уровней систолического и диастолического АД, по сравнению с соответствующими исходными значениями. Различий между группами по данным показателям на фоне лечения не обнаружено (см. табл. 2). На фоне лечения 75% больных



ААТ- антиаритмическая терапия, КТ – комбинированная терапия, МА – мерцательная аритмия, СССУ – синдром слабости синусового узла, P_1 и P_2 – уровни значимости различий по количеству пациентов, выбывших из групп за время исследования, P_3 – уровень значимости различия по количеству пациентов, остающихся под наблюдением в группах.

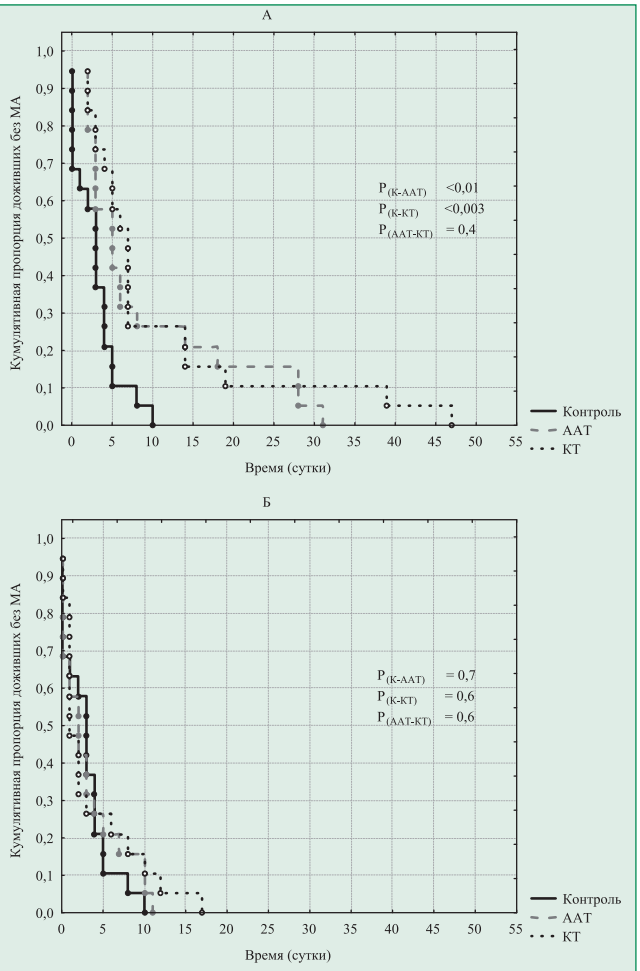
Рисунок 1. Протокол исследования

в обеих группах достигли нормальных цифр АД.

При сравнении показателей ЭхоКГ, выполненных на фоне лечения у пациентов обеих групп, статистически значимых различий также не обнаружено. Обращает на себя внимание то, что на фоне лечения у пациентов группы КТ зарегистрированы меньшие размеры левого предсердия по сравнению с больными группы ААТ, однако данное различие не достигает статистической значимости (P =0,07) (см. табл. 3). При сравнении показателей на фоне терапии с соответствующими исходными данными у пациентов группы КТ различий не обнаружено ни по одному из показателей ЭхоКГ, тогда как у больных группы ААТ выявляется статистически значимое уменьшение размеров аорты на 2 мм (P <0,04) и увеличение размеров левого предсердия на 3,7 мм (P <0,003) (см. табл. 3).

Обсуждение

В нашем исследовании использование ИАПФ при лечении больных пароксизмальной формой МА без органической патологии сердца не оказало влияния на длительность МПИ, то есть на частоту рецидивов МА. Наблюдавшееся после отмены АЛ увеличение продолжительности первого МПИ по сравнению с контрольным не связано с назначением СП, поскольку наблюдалось и в группе ААТ. Само же удлинение МПИ может иметь двоякую природу. Во-первых, после отмены АЛ на протяжении некоторого времени может сохраняться его антиаритмическое действие за счет остаточного содержания в организме лаппаконитина и его метаболитов. Это может объяснить расхождение контрольных и посттерапевтических кривых Каплана-Мейера в диапазоне коротких МПИ, в среднем, на двое суток (см. рис. 2). Но удлинение первого МПИ на 10 и более суток явно предполагает иные механизмы. Одним их них может служить обратное электрическое ремоделирование миокарда предсердий, которое возможно при практически полном отсутствии у пациентов на протяжении 3 мес приступов МА. Следует заметить, что поведение второго МПИ не противоречит этим объяснениям.



К (Контроль) – контрольная кривая (кривая Каплана-Мейера, построенная на основании МПИ, зарегистрированных в контрольный период), ААТ – кривая в группе антиаритмической терапии, КТ – кривая в группе комбинированной терапии, МА – мерцательная аритмия.

Рисунок 2. Дожитие пациентов групп антиаритмической терапии и комбинированной терапии до первого (А) и второго (Б) пароксизмов МА после отмены аллапинина

Кроме того, нами зарегистрировано 4 случая спонтанной длительной ремиссии МА. Зависимости возникновения этого феномена от наличия или отсутствия терапии ИАПФ не выявлено. Роль терапии БАБ также может быть исключена. При анализе работ, посвященных изучению действия антиаритмических препаратов, мы не обнаружили подобных результатов. Однако в ходе наблюдения за 18 больными МА с желудочно-пище-

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ исходно и на фоне лечения у пациентов групп антиаритмической и комбинированной терапии

Размер (см)	Исходные данные			На фоне лечения				
	ААТ (1)	КТ (2)	p_{1-2}	ААТ(3)	КТ(4)	p_{3-4}	p_{1-3}	p_{2-4}
Аорта	3,4±0,3	3,5±0,4	0,9	3,2±0,3	3,4±0,3	0,1	<0,04	0,4
ЛП	3,8±0,3	3,8±0,4	0,8	3,96±0,4	3,8±0,4	0,1	<0,003	0,2
КДРЛЖ	5,2±0,3	5,3±0,4	0,4	5,2±0,3	5,1±0,4	0,7	0,5	0,2
КСРЛЖ	2,8(2,6;3,2)	3,1(2,7;3,4)	0,4	2,9(2,7;3,4)	3,1(2,5;3,4)	0,6	0,9	0,7
ТМЖП	1,0±0,1	1,1±0,1	0,8	1,0±0,1	1,0±0,1	0,7	0,9	0,2
ТЗСЛЖ	1,1(0,9;1,1)	1,1(0,9;1,1)	0,7	1,0(0,95;1,1)	1,0(0,9;1,1)	0,9	0,1	0,7
ПЖ	2,6(2,6;2,9)	2,6(2,6;2,9)	0,9	2,6 (2,3; 3)	2,7(2,5;2,9)	0,9	0,3	0,4

ЛП – левое предсердие, КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КСРЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ПЖ – правый желудочек; p_{1-2} – уровень значимости различий при сравнении соответствующих исходных данных групп ААТ и КТ; p_{3-4} – уровень значимости различий при сравнении соответствующих данных групп ААТ и КТ, зарегистрированных на фоне лечения; p_{1-3} – уровень значимости различий при сравнении данных, зарегистрированных исходно и на фоне лечения в группе ААТ; p_{2-4} – уровень значимости различий при сравнении данных, зарегистрированных исходно и на фоне лечения в группе КТ.

водным рефлюксом, получавшими блокаторы протонной помпы, у 5 пациентов была зарегистрирована стойкая ремиссия ФП [12]. Возможно, и в нашем исследовании могло проявиться неспецифическое действие АЛ, поскольку препарат обладает многими фармакологическими эффектами, в том числе противовоспалительным и местноанестезирующим [13].

Причины отличия наших результатов от данных исследований, опубликованных ранее, видятся в следующем. В клинических испытаниях TRACE [2], SOLVD [3],Val-HeFT [4], CHARM [5], LIFE [6] и работе J.-C. Tardif и соавт. [14] речь идет о снижении риска возникновения МА, т. е. о ее первичной профилактике с помощью ИАПФ. Целью же нашей работы, как и других исследований [7 – 9, 15, 16], является предупреждение повторных эпизодов МА.

Для первичной профилактики ФП и для сохранения синусового ритма при лечении больных постоянной формой ФП в ранее выполненных исследованиях использовались следующие ИАПФ: трандолаприл [2], эналаприл [3,7-8] и периндоприл [15-16]. Эти препараты так же, как и СП, согласно классификации L. Opie [17], относятся ко II классу ИАПФ (липофильные пролекарства). СП в качестве вспомогательного средства при лечении нарушений ритма сердца использовался впервые. Основное показание к применению СП – лечение артериальной гипертензии [18-20]. Три месяца терапии СП – достаточный срок для проявления положительного эффекта препарата, так как ранее была продемонстрирована его способность снижать массу миокарда левого желудочка через указанный промежуток времени при регулярном использовании в дозе 6 мг/сут [21]. Во всех ранее выполненных исследованиях [2-9,14-16] ИАПФ или блокаторы рецепторов АТ-1 принимались больными в течение более длительного времени, чем в нашем исследовании.

Несмотря на то, что назначение СП не повлияло на длительность МПИ у больных пароксизмальной МА, необходимо отметить наличие положительного эффекта от приема препарата, который выражался в отсутствии отрицательной динамики размеров левого предсердия у пациентов группы КТ на фоне приема профилактической ААТ.

Поскольку АЛ в предотвращающих аритмию дозах не оказывает отрицательного инотропного действия на миокард [13], увеличение размеров левого предсердия и уменьшение размеров аорты в группе ААТ могут быть обусловлены приемом БАБ [22]. Учитывая, что исходные размеры левого предсердия, продолжительность МПИ исходно и после отмены АЛ, эффективность лечения ФП и назначаемые дозы АЛ и БАБ в группах ААТ и КТ были сопоставимы, отсутствие увеличения размеров левого предсердия у пациентов группы КТ можно объяснить только приемом СП. В исследовании Y. Yin и соавт. [16] также продемонстрирована способность лозартана и периндоприла сохранять исходные размеры левого предсердия у больных пароксизмальной МА, получающих амиодарон.

В ряде исследований [7 – 9] ИАПФ или блокаторы рецепторов АТ-1 использовали при лечении больных постоянной формой ФП, тогда как в нашем исследовании СП назначался пациентам с пароксизмальной формой МА. Известно, что постоянная и пароксизмальная формы ФП имеют ряд различий. Снижение количества рецепторов АТ-1 и повышение количества рецепторов АТ-2 к А-II по сравнению со здоровыми добровольцами наблюдается при обеих формах ФП. Однако изменения рецепторного аппарата более выражены

у больных пароксизмальной формой ФП. Так, количество АТ-1 рецепторов у них снижено на 51,7%, а уровень АТ-2 рецепторов повышен на 50,5%, тогда как у пациентов с постоянной формой данные показатели изменены на 34,9% и 24,6%, соответственно [23]. В другом исследовании было обнаружено трехкратное повышение уровня АПФ в предсердиях у больных постоянной формой МА по сравнению с больными без ФП в анамнезе, в то время как у пациентов с пароксизмальной формой МА уровень АПФ в предсердиях не был повышен [24]. Таким образом, применение ИАПФ или блокаторов рецепторов АТ-1 у больных постоянной формой МА более эффективно, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

Детальный анализ ранее опубликованных исследований свидетельствует, что использование ИАПФ и блокаторов рецепторов АТ-1 при лечении и профилактике ФП оказывается эффективным только у больных с органическим поражением миокарда [2-5,14-15] и пациентов с постоянной формой МА [7-9]. Чем более выражена органическая патология миокарда, чем больший промежуток времени отделяет пациентов от событий, приведших к ее возникновению, тем выше эффективность ИАПФ.

Назначение эналаприла больным с хронической сердечной недостаточностью в исследовании SOLVD происходило в сроки, когда органическая патология уже сформировалась [3], тогда как в исследовании TRACE пациенты получали трандолаприл на 3-7 сутки после инфаркта миокарда [2]; вероятно, поэтому относительный риск возникновения МА в первом из этих исследований был меньше, чем во втором (0,22 против 0,45, соответственно). Значительное снижение абсолютного риска развития МА на фоне приема эналаприла в исследовании SOLVD по сравнению с другими аналогичными исследованиями [4,5] подтверждает высказанное предположение. Действительно, пациенты, включаемые в протокол исследования SOLVD, имели более низкую фракцию выброса [3], чем больные в исследовании CHARM [5], и наблюдались на протяжении более длительного времени, чем в исследовании Val-HeFT [4].

Назначение блокатора рецепторов АТ-1 лозартана больным с артериальной гипертонией и гипертрофией миокарда левого желудочка в исследовании LIFE [6] также приводило к снижению абсолютного риска развития МА у этой категории пациентов. В исследовании С.Г. Канорского и соавт. [15] пароксизмальная МА регистрировалась на фоне гипертонической (62,9%) и ишемической (37,1%) болезни сердца. Наличие органической патологии сердца у всех больных, включенных в это исследование, объясняет причину эффективности периндоприла. Кроме того, больные не получали ААТ в этом исследовании.

Длительное существование МА приводит к развитию процессов ремоделирования миокарда предсердий даже у больных, исходно не имеющих каких-либо структурных изменений [25-30], и чем дольше существует МА, тем более выражены изменения [30-34]. Как следствие этого, применение ИАПФ в качестве основного средства лечения у больных пароксизмальной формой ФП или в качестве вспомогательного средства при лечении пациентов с постоянной формой МА также должно быть эффективным. Это и было продемонстрировано в ряде исследований [7 – 9, 15].

Необходимо подчеркнуть, что в наше исследование включали больных пароксизмальной формой МА при условии полной или частичной эффективности профилактической ААТ, когда суммарная продолжительность приступов ФП равна нулю или максимально снижена. Обязательным условием включения пациента в исследование была его способность ощущать каждый пароксизм МА, что подтверждалось результатами ХМ ЭКГ. Напротив, в исследование Y. Yin и соавт. [16] включали больных как с клиническим выраженным течением ФП, так и с отсутствием симптомов. Однако методы контроля эффективности проводимой терапии, применявшиеся в этой работе, не позволяют исключить ложноположительных результатов.

Для профилактики рецидивов ФП мы назначали препарат класса Ic – АЛ либо комбинацию АЛ с БАБ, в то время как в других исследованиях [7 – 9, 16] профилактическая ААТ осуществлялась амиодароном – препаратом III класса. Для данного препарата нельзя исключить наличия профилактического эффекта в отношении ФП, возможно, не связанного с собственно антиаритмическим действием. Амиодарон способен устранять последствия электрического ремоделирования предсердий даже при сохранении МА [35]. Вероятно, комбинация двух препаратов с подобным эффектом (амиодарона с ИАПФ или блокатором рецепторов АТ-1) и позволила достичь результатов, зарегистрированных ранее [7-9,16]. До настоящего времени не выполнялось контролируемого «слепого» исследования, в котором бы проводилось сопоставление эффективности применения лекарственных препаратов Ic и III классов у больных пароксизмальной формой ФП. В открытых исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность амиодарона [36-38]. Профилактический эффект данного препарата, согласно исследованию AFFIRM, сохранялся в течение года у 62% больных. Аналогичные результаты получены в исследовании CTAF, в котором в течение 16-ти месяцев наблюдения синусовый ритм после кардиоверсии на фоне терапии амиодароном сохранялся у 69% пациентов [39]. Однако следует отметить и выраженные побочные эффекты данного препарата, в связи с чем в этом исследовании терапия была прекращена у 18% больных

[1]. В нашем исследовании полный профилактический эффект терапии АЛ или его комбинации с БАБ в коротком курсе лечения наблюдался у 67,6% всех больных. Таким образом, эффективность проводимой нами ААТ была сопоставима с профилактической антиаритмической эффективностью амиодарона. Нельзя не отметить и большую безопасность использования АЛ у данной категории пациентов: частота возникновения побочных эффектов при его использовании составляет всего 5,9% [13].

Наша работа выявила ряд недостатков в планировании протокола наблюдения за пациентами. К первому из них может быть отнесена низкая приверженность пациентов с пароксизмальной МА к наблюдению в рамках исследовательского протокола. В течение первого месяца в группе ААТ выбыло 3 пациента, в то время как в группе КТ – 11 больных. Это явление, на наш взгляд, обусловлено проведением более эффективной терапии в группе КТ по сравнению с группой ААТ. Пациенты из группы КТ достигали желаемого ими результата лечения (устранения пароксизмов МА и эффективного снижения АД). Кроме того, исследование было открытым, больные знали о назначаемых препаратах и их дозах, что позволяло им продолжать лечение самостоятельно. Наблюдавшаяся нами во время исследования спонтанная длительная ремиссия ФП приводила к снижению количества перекрестных наблюдений. Изложенные недостатки необходимо учитывать при планировании новых исследований.

Представляется интересным сравнить эффективность использования ИАПФ при длительном (в течение года) назначении у больных МА в зависимости от основной ААТ (сравнить результаты, получаемые при назначении амиодарона и препаратов Ic класса), а также оценить возможность использования длительной комбинированной терапии у больных, резистентных к профилактической ААТ.

Заключение

Применение спираприла в качестве вспомогательного средства при лечении больных с пароксизмальной МА в течение 3 мес не влияет на длительность межприступного интервала.

Литература

1. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2006;114:257-354.
2. Pedersen O.D., Bagger H., Kober L. et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. Circulation 1999;100(4):376-380.
3. Vermes E., Tardif J.-C., Bourassa M.G. et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. Insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. Circulation 2003;107(23):2926-2931.
4. Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E. et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Am Heart J. 2005;149(3):548-557.
5. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A. et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Am Heart J. 2006;151(5):985-991.
6. Wachtell K., Lehto M., Gerdts E. et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. J Am Coll Cardiol. 2005;45(5):712-719.
7. Van Noord T., Crijns H.J., van den Berg M.P. et al. Pretreatment with ACE inhibitors improves acute outcome of electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. BMC Cardiovasc Disord. 2005;5(1):3.
8. Ueng K.C., Tsai T.-P., Yu W.-C. et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of prospective and controlled study. Eur Heart J 2003;23:2090-2098.
9. Madrid A.H., Bueno M.G., Jose M.G. et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. Circulation 2002;106:331-336.
10. Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний. М.: Медицина, 1985.
11. Pritchett E.L.C., Hammill S.C., Reiter M.J. et al. Life-table methods for evaluating antiarrhythmic drug efficacy in patients with paroxysmal atrial tachycardia. Am J Cardiol 1983;52:1007-1012.
12. Weigl M., Gschwantler M., Gatterer E. et al. Reflux esophagitis in the pathogenesis of paroxysmal atrial fibrillation: results of a pilot study. South Med J. 2003;96(11):1128-1132.
13. Джахангиров Ф. В., Соколов С.Ф., Верхратский А.Н. Аллапинин – новый противоаритмический препарат растительного происхождения, Ташкент: Фан, 1993.
14. Tardif J.-C., Ducharme A., Guertin M.-C. et al. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Incidence of Atrial Fibrillation in Patient with Hypertension. AHA 2003 Abstracts on Disc, 2319.
15. Канорский С.Г., Скибицкий В.В., Выприцкая Е.А., Ремизова А.И. Сравнительная оценка влияния периндоприла на течение пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. Кардиология 2000;(8):63-64.
16. Yin Y., Dallal D., Li Z. et al. Prospective randomized study comparing amiodaron vs. amiodaron plus losartan vs. amiodaron plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. Eur Heart J 2006;27(15):1841-1846.
17. Opie Lionel H., Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Third Edition, University of Cape Town Press, 1999.
18. Guitard C., Alvisi V., Maibach E. et al. Placebo-controlled comparison of spirapril at 6, 12 and 24 mg/day in mild to severe essential hypertension. Blood Press Suppl. 1994;2:81-87.
19. Hayduk K., Schardt F., Sierakowski B. et al. Single daily administration of spirapril in the treatment of essential hypertension. A multicentre double-blind comparison of 1, 6, 12 and 24 mg of spirapril once daily. Blood Press Suppl. 1994;2:41-46.

20. N rgaard K., Jensen T., Christensen P., Feldt-Rasmussen B. A comparison of spirapril and isradipine in patients with diabetic nephropathy and hypertension. Blood Press. 1993;2(4):301-308.
21. Otterstad J.E., Froeland G. Changes in left ventricular dimensions and heamodynamics during antihypertensive treatment with spirapril for 36 months. Blood Press Suppl. 1994;2:69-72.
22. Waagshein F., Hjalmarson A., Varnauskas E. et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. Br Heart J 1975;37:1022-1025.
23. Goette A., Arndt M., Rocken C. et al. Regulation of angiotesin II receptor subtype during atrial fibrillation in humans. Circulation 2000;101(23):2678-2681.
24. Brundel BJ, Van Gelder IC, Henning RH, et al. Ion channel remodeling is related to intraoperative atrial effective refractory periods in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. Circulation 2001;103(5):684-690.
25. Aime-Sempe C., Folliguet T., Rucker-Martin C. et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. J Am Coll Cardiol 1999;34(5):1577-1586.
26. Guiraudon C.M., Ernst N.M., Yee R. et al. The pathology of drug resistant lone atrial fibrillation in eleven surgically treated patients. In: Kingma J.H., Van Hernel N.M., Lie K.I. editors. Atrial Fibrillation: A Treatable Disease? Dordrecht: Kluwer Academic Pub, 1992. p.41-57.
27. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F. et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. Circulation 1997;96: 1180-1184.
28. Aime-Sempe C., Folliguet T., Rucker-Martin C. et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. J Am Coll Cardiol 1999;34(5):1577-1586.
29. van der Velden H.M., van Kempen M.J., Wijffels M.C. et al. Altered pattern of connexin40 distribution in persistent atrial fibrillation in the goat. J Cardiovasc Electrophysiol 1998;9:596-607.
30. van der Velden H.M., Ausma J., Rook M.B. et al. Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat. Cardiovasc Res 2000;46:476-486.
31. Wijffels M.C., Kirchhof C.J., Dorland R., Allessie M.A. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation 1995;92(7):1954-1968.
32. Goette A., Honeycutt C., Langberg J.J. Elecrtical remodeling in atrial fibrillation: time course and mechanisms. Circulation 1996;94: 2968-2974.
33. Ricard P., Levy S., Trigano J. et al. Prospective assessment of the minimum energy needed for external electrical cardioversion of atrial fibrillation. Am J Cardiol 1997;79:815-816.
34. Daoud E.G., Bogun F., Goyal R. et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. Circulation 1996;94:1600-1606.
35. Shinagawa K., Shiroshita-Takeshita A., Schram G. et al. Effects of antiarrhythmic drugs on fibrillation in the remodeled atrium: insights into the mechanism of the superior efficacy of amiodaron. Circulation 2003;107:1440-1446.
36. Kochiadakis G.E., Igoumenidis N.E., Marketou M.E. et al. Low dose amiodarone and sotalol in the treatment of recurrent, symptomatic atrial fibrillation: a comparative, placebo controlled study. Heart 2000;84:251-257.
37. Reimold S.C., Cantillon C.O., Friedman P.L., Antman E.M. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. Am J Cardiol 1993;71:558-563.
38. Chun S.H., Sager P.T., Stevenson W.G. et al. Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. Am J Cardiol 1995;76:47-50.
39. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. for the Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. N Engl J Med 2000;342:913-920.