

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ АПФ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Татарский Б. А.

НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова МЗ и СР РФ, Санкт-Петербург

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенная аритмия, встречающаяся в клинической практике. Причиной приблизительно каждой третьей госпитализации по поводу нарушений ритма сердца является ФП [1]. Распространенность ФП оценивается до 1% среди популяции в целом, возрастая с возрастом и с наличием органической патологии сердца [2]. ФП ассоциируется с приблизительно двукратным увеличением смертности, в значительной степени обусловленной развитием инсульта и прогрессированием сердечной недостаточности (СН) [3]. В настоящее время ФП признается в качестве неоднородной клинической и электрофизиологической единицы с различными механизмами, триггерами, субстратами возникновения и поддержания аритмии, что требует различных подходов к ее лечению и профилактике [4].

Вместе с тем, в большинстве случаев лечение ФП остается симптоматическим, включая в себя профилактическую антикоагулянтную и фармакологическую терапию. Традиционная тактика лечения рецидивирующей формы ФП сводится к медикаментозной (электрической) кардиоверсии (КВ) и поддерживающей антиаритмической терапии (ААТ) [5]. Прямая КВ рецидивирующей ФП является наиболее эффективным методом восстановления синусового ритма, но применение последней может быть ограничено частыми рецидивами. Представляется, что в большинстве случаев возникновение рецидивов является следствием электрического ремоделирования предсердий, вызванного изменением рефрактерности миокарда предсердий и/или возникновением аномальной активности устьев легочных вен. Этим можно объяснить медикаментозную устойчивость длительно существующей ФП.

Протекторная ААТ также имеет ограниченную эффективность и связана со значимым риском возникновения проаритмических или внесердечных побочных эффектов. Эти ограничения в применении антиаритмических препаратов (ААП) привели, с одной стороны, к использованию нефармакологических методов лечения, с другой — к разработке специфических терапевтических стратегий, направленных на предотвращение развития электрофизиологической среды, поддерживающей аритмию [6].

Одним из перспективных и многообещающих направлений является использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II первого типа. В последние годы получены доказательства, что использование иАПФ приводит к значимому снижению воз-

никновения ФП. Так, в эксперименте [7] было показано, что интерстициальный фиброз при СН способствует возникновению ФП, замедляя предсердное проведение и способствуя появлению волн re-entry. Развившийся интерстициальный фиброз, повреждая механизмы ионного транспорта, приводит к появлению предсердной эктопической активности. Вероятно, активация ренин-ангиотензиновой системы играет важную роль в аритмогенном ремоделировании при СН, что может являться точкой приложения иАПФ [8].

В другом исследовании [9] у пациентов с инфарктом миокарда и дисфункцией левого желудочка использование трандолаприла, по сравнению с плацебо, ассоциировалось с 47% относительным снижением риска ФП. При ретроспективном анализе исследования SOLVD [10,11] было показано, что у пациентов с дисфункцией левого желудочка назначение иАПФ эналаприла по сравнению с плацебо приводило к снижению риска возникновения ФП (78%). По мнению авторов этого исследования, эналаприл являлся наиболее значимым предиктором снижения риска ФП. В рандомизированном исследовании [12] было проведено сравнение эффективности назначения амиодарона и ирбесартана и только амиодарона после проведенной электрической КВ пациентам с персистирующей ФП. Исследование показало, что пациенты, получающие ирбесартан и амиодарон, имели значимо меньшую вероятность развития ФП.

Целью данного исследования являлось изучение влияния иАПФ лизиноприла (даприла) на предсердную аритмогенность пациентов без выраженных структурных изменений сердца с пароксизмальной формой ФП.

Материал и методы

В клинике Санкт-Петербургского НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова было обследовано 50 пациентов в возрасте от 21 до 60 лет с документированными эпизодами ФП длительностью менее 48 часов. Критериями включения в исследование являлись: анамнез сердечных приступов с внезапным началом не чаще 1-2 раза в месяц, субъективно хорошо переносимых; отсутствие гемодинамических нарушений во время пароксизмов (одышка, пре- и синкопальные состояния); наличие протекторной антиаритмической терапии. Критериями исключения являлись: длительность эпизода ФП более 48 часов, синусовая брадикардия; синдром тахи-бради (ЧСС покоя менее 50 уд. мин. или повторя-

ющиеся сино-атриальные блокады в течение дневного времени); признаки желудочкового предвозбуждения; блокады ножек пучка Гиса; ИБС, дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия; анамнез сердечной недостаточности, ФВ менее 50%, клапанная патология, хроническое легочное сердце, удлиненный интервал QT или синдром Бругада; данные о предыдущих эпизодах АВ блокады 2-3 степени, тромбоэмболические эпизоды в анамнезе, почечная или печеночная недостаточность, гипокалиемия, беременность.

Диагноз основного заболевания устанавливался на основании клинического обследования: анализа жалоб пациента и анамнестических сведений, данных физикального обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Изучение клинической картины включало физикальное обследование, лабораторные методы исследования — клинические анализы крови и мочи, исследование липидного и углеводного обмена, определение острофазовых реакций, кислотно-щелочного состояния, электролитов сыворотки крови, тиреоидных гормонов.

Инструментальные методы исследования сердца включали ЭКГ в 12 стандартных отведениях. По показаниям, для диагностики ИБС проводились велоэргометрия, чреспищеводный ишемический тест, стресс-эхокардиография с физической нагрузкой. Для исключения патологии клапанного аппарата, определения размеров полостей и толщины стенок сердца, величины фракции изгнания и минутного объема кровообращения, производилась двухмерная эхокардиография — секторальное сканирование и исследование в М-режиме на аппарате CFM-750 фирмы "Сонотрон" (Германия). Рентгенологическое исследование включало рентгенографию органов грудной клетки, а в ряде случаев — спиральную компьютерную томографию сердца.

Суточное мониторирование ЭКГ в большинстве случаев производилась с помощью аппарата "Кардиотехника-4000", (Инкарт, Санкт-Петербург). Для неинвазивной оценки нарушений предсердного проведения возбуждения использовался автоматизированный комплекс чреспищеводного электрофизиологического исследования сердца "Astrocard-Polysystem-EP/L" (ЗАО Медитек, Москва). После полной отмены всех антиаритмических препаратов продолжительностью не менее 5 периодов полувыведения, натощак, в положении лежа или сидя, пациенту вводился биполярный электрод в пищевод через носовой ход на глубину 35-45 см. Оптимальная локализация электрода определяется по максимальной амплитуде и двухфазной форме зубца Р с положительной начальной фазой при регистрации чреспищеводной электрограммы (ЧП ЭГ) на дистальном контакте

электрода. Производилась униполярная регистрация ЭГ с дистального и проксимального контактов электрода и биполярная, при которой активный электрод регистратора подключался к дистальному контакту, а пассивный — к проксимальному контакту. Запись синхронно вводилась в память компьютера. Анализ ЧП ЭГ осуществлялся при скорости развертки 100-400 мм/с, чувствительности — от 20 до 100 мм/мВ и последующего ручного измерения временных интервалов с помощью визиров. При регистрации и анализе ЧП фильтрованной ЭГ применялись фильтры высоких и низких частот в диапазоне 0,5-40 Гц. Время проведения возбуждения правого предсердия определялось от начала восходящего колена первой положительной волны (пре-Р-зубец) до точки пересечения нисходящего колена этой волны с началом косовосходящего пре-Р-интервала. Время межпредсердного проведения возбуждения измерялось от точки пересечения нисходящего колена первой положительной волны с началом косовосходящего пре-Р-интервала до пересечения этого интервала с точкой крутого подъема первой фазы зубца Р. Время проведения возбуждения левого предсердия определялось от точки пересечения косовосходящего пре-Р-интервала с точкой крутого подъема первой фазы зубца Р до вершины второго спайка Р-зубца. Время внутрипредсердного проведения возбуждения вычислялось от начала восходящего колена первой положительной волны пре-Р-зубца, до вершины второго спайка Р-зубца. Для исключения аномальных путей проведения проводили чреспищеводную электрокардиостимуляцию по стандартному протоколу. С целью предупреждения возникновения пароксизмов ФП назначались антиаритмические препараты (ААП) Ic класса (в большинстве случаев — пропанорм) либо II-III классов (метопролол, соталол). Лечение расценивалось как успешное, при условии уменьшения числа пароксизмов, укорочение времени купирования ФП без дополнительного приема ААП, отсутствии побочных и проаритмических эффектов. С учетом поставленной задачи выделенная группа пациентов (n=30) принимала лизиноприл (даприл) в индивидуально подобранных дозах. Контрольную группу составили 20 пациентов, которым были назначены только ААП.

На амбулаторном этапе больные самостоятельно заполняли форму, где отмечались число эпизодов аритмии, точное время начала и купирование ФП, любые побочные эффекты. Контрольные осмотры осуществлялись каждые 3 месяца, срок наблюдения составил, в среднем, 1 год.

Результаты и обсуждение

При сравнении групп пациентов, принимавших и не принимавших иАПФ, не отмечено достоверных

различий по среднему возрасту, анамнезу аритмии, исходному уровню АД, курению, предыдущему приему ААП. С учетом поставленной задачи пациенты обеих групп либо не имели признаков органической патологии сердца, либо имели незначительные заболевания сердца без выраженных структурных изменений. Значения фракции выброса, диаметра левого предсердия в выделенных группах до назначения иАПФ достоверно не различались. Не было отмечено различий и в среднем количестве госпитализаций по поводу ФП.

Средний период наблюдения составил 15 ± 3 месяца. Из 30 пациентов, которым, наряду с ААТ, был назначен даприл, трое выбыли из исследования: один пациент самостоятельно прекратил прием препарата, остальные переехали. Из оставшихся 27 пациентов у 18 (67%) отмечалось уменьшение рецидивов ФП, у 16 больных (59%) регистрировалось укорочение времени купирования пароксизмов и у 5% эпизоды ФП приобрели малосимптомный характер. Ни в одном случае не отмечалось значимого снижения АД. В контрольной группе течение эпизодов ФП за период наблюдения не изменилось. Данное исследование было построено таким образом, что оценивалась не антиаритмическая активность назначенных препаратов (пациенты обеих групп до исследования получали ААТ с установленным эффектом), а изменения течения пароксизмов ФП на фоне назначения иАПФ. Ни в одном случае в группе иАПФ не потребовалось изменение ААТ, в контрольной группе у одного больного на фоне приема соталола возникли побочные эффекты, что потребовало отмены препарата.

Изменение характера течения пароксизмальной ФП у пациентов, принимавших иАПФ, имело определенную направленность: пароксизмы возникали реже (изменение частоты возникновения), переносились субъективно значительно легче, имела тенденция к трансформации в бессимптомную форму. У 6 пациентов изменение характера течения ФП привело к отмене протекторной ААТ: им были назначены антиаритмические препараты только для купирования аритмии. У двух из этих 6 пациентов был отмечен интересный факт: после самостоятельной отмены даприла вновь участились пароксизмы ФП, что потребовало назначения антиаритмической протекторной терапии.

Ни в одном случае не потребовалось проведение электрической (фармакологической) КВ, возможно, это объясняется особой выборкой пациентов. В группе больных, принимавших иАПФ, достоверно снижалось количество обращений и госпитализаций по сравнению с контрольной группой.

Нарушения предсердного проведения до назначения иАПФ отмечались у большинства больных. Использование неинвазивного метода ЧП ЭГ высокого

разрешения позволило выделить следующие составляющие: время внутрипредсердного проведения (ВВП) по правому (ПП) и левому (ЛП) предсердиям, время межпредсердного проведения (ВМПП), общее время возбуждения предсердий (ОВВП). Проведенный анализ выделенных показателей, характеризующих нарушение предсердного проведения, показал, что исходно в обеих группах отмечалось замедление проведения возбуждения по правому и левому предсердиям (соответственно, $59,8 \pm 8,7$ мс и $61,3 \pm 5,4$ мс), ВМПП (соответственно, $52,4 \pm 7,6$ мс и $56,3 \pm 6,2$ мс), ОВВП (соответственно, $136,4 \pm 7,6$ мс и $138,3 \pm 6,2$ мс). Достоверной разницы в обеих группах не отмечалось, но полученные показатели достоверно разнились по сравнению с пациентами, не страдающими эпизодами ФП. Таким образом, такие показатели, как ВМПП, ВППП, ВПЛП, ОВВП, являются диагностически надежными критериями, характеризующими аритмогенный субстрат ФП, и могут служить основой прогнозирования возможности возникновения ФП.

В группе пациентов, принимавших иАПФ, регистрировалось изменение электрофизиологических параметров, характеризующих нарушения предсердного проведения. Так, уже при первом контрольном исследовании отмечались изменения времени внутри- и межпредсердного проведения возбуждения. Проведенный анализ показал, что в группе больных, принимавших даприл, отмечалось ускорение проведения возбуждения по правому и левому предсердиям (соответственно, $43,7 \pm 5,3$ мс и $51,2 \pm 3,4$ мс), ВМПП ($41,1 \pm 4,2$ мс). Проведенное исследование оценки нарушения внутри- и межпредсердного проведения с помощью ЧП ЭГ подтвердило важность определения такого показателя, как ОВВП. Так, у пациентов, принимавших только ААП, значения его к концу исследования составили $136,2 \pm 7,3$ мс, что достоверно не отличалось от показателей контрольной группы исходно. Достоверная разница регистрировалась у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне приема иАПФ ($119,1 \pm 6,3$ мс, $p < 0,0001$). Представляется, что у больных с персистирующей формой ФП после восстановления синусового ритма с помощью КВ и последующего присоединения иАПФ к протекторной ААТ, выявленные различия в показателях, характеризующих нарушения предсердного проведения, будут еще более выраженными. Будущие исследования на данной выборке больных представляются достаточно перспективными.

Причины снижения времени внутри- и межпредсердного проведения у пациентов с ФП после назначения иАПФ даприла не совсем понятны. По мнению ряда исследователей [13], изменение предсердного проведения обусловлено снижением предсердного давления у пациентов с СН. Не исключено, что этим механизмом можно объяснить полученные ре-

зультаты данного исследования. В настоящее время получены доказательства [14], что увеличение предсердного давления, изменяя рефрактерность предсердий, способствует инициации ФП.

В проведенном данном пилотном исследовании не проводились измерения предсердного давления и электрофизиологическое исследование с целью определения возможного участия эктопической активности легочных вен в генезе ФП, но высока вероятность того, что назначение иАПФ приводит к снижению давления в левом предсердии и, как следствие, модуляции рефрактерности и снижению эктопической активности.

По мнению большинства исследователей [15,16], ФП возникает в результате прогрессирующего и комплексного патофизиологического процесса, который способствует активизации триггерных факторов и формирует электрофизиологический субстрат для поддержания аритмии. Поддержание ФП, в свою очередь, порождает дальнейшие электрофизиологические и структурные изменения миокарда предсердий. Данный процесс, определяемый как ремоделирование предсердий, еще больше способствует аритмогенезу.

В начале развития ФП, тахи-индуцированная перегрузка миоцитов предсердий кальцием может вызываться в случаях экспрессии гена, ответственного за регуляцию медленного кальциевого тока. Это приводит к уменьшению эффективного рефрактерного периода предсердий, с целью компенсации кальциевой перегрузки за счет уменьшения продолжительности волны возбуждения, что, в свою очередь, способствует множественным re-entry. Активация поперечно-полосатой мускулатуры фибриллирующих предсердий ведет к повышению уровня кальция в клетках миофиламентов и генерирует кальциевый ток, который обеспечивает задержку последеполяризации и триггерной активности. Повышение дисперсии рефрактерности и потеря или изменение частотной адаптации рефрактерного периода — это две других составляющих электрофизиологического ремоделирования [17,18].

С другой стороны, нарушения внутри- и межпредсердного проведения играют основную, а, в ряде случаев, и ведущую роль в генезе инициации и поддержания ФП. Считается, что факторы, ответственные за возникновение ФП, включают пусковые механизмы, индуцирующие аритмию и поддерживающий ее субстрат (нарушения предсердного проведения).

Таким образом, основной целью лечебной тактики должно являться лечение основного заболевания, приводящее к возникновению ФП путем дезорганизации гемодинамики или развития предсердной патологии. Теоретически этого можно достигнуть путем использования комбинированной терапии, с учетом

понимания того, что различные механизмы могут приводить к возникновению и поддержанию ФП. Не исключено, что использование сочетанной дифференцированной терапии приведет к более специфическому влиянию на конкретные механизмы аритмии.

При назначении ААТ можно надеяться на изменение рефрактерности предсердий, но, с другой стороны, даже антиаритмические препараты с доказанной эффективностью в лечении ФП способствуют замедлению внутрисердечного проведения, преобразуя участки с замедленным проведением в блокированные. Такие изменения могут становиться промежуточным звеном в фиксации аритмии в виде цепи re-entry. Развитие протекторной терапии предсердного ремоделирования может привести к изменению в тактике ведения пациентов с ФП. Недавние экспериментальные исследования, выполненные на животных, показали возможную роль блокаторов ангиотензина II в предотвращении электрического ремоделинга [13]. В другом исследовании [19] уменьшение предсердного рефрактерного периода при частой стимуляции было предотвращено лечением кандесартаном или каптоприлом, но увеличивалось при активации ангиотензина II.

Таким образом, полученные результаты в проведенном пилотном исследовании объясняются не только способностью иАПФ уменьшать предсердное давление и растяжение предсердий, но и возможностью блокирования местных электрофизиологических эффектов ангиотензина II. Представляется перспективным проведение дальнейших исследований по определению места иАПФ (блокаторов рецепторов первого типа ангиотензина II) при лечении пациентов с пароксизмальной (персистирующей) формами ФП и без структурных заболеваний сердца.

Выводы

Назначение даприла (лизиноприла) пациентам с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий является эффективным и безопасным методом лечения.

Лечение даприлом пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без выраженных структурных изменений сердца сопровождается уменьшением частоты пароксизмов, длительности эпизодов аритмии, более легкой переносимостью и тенденцией к трансформации в бессимптомную форму.

Вероятным механизмом положительного влияния даприла на течение пароксизмальной формы фибрилляции предсердий является нивелирование местных электрофизиологических эффектов ангиотензина II в виде изменения времени внутри- и межпредсердного проведения возбуждения.

Литература

1. Kannel W, Wolf P, Benjamin E. et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates//Am. J. Cardiol. 1998;82:2N-9N.
2. Benajmim E., Levy D., Vaziri S. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study// JAMA 1994;171:840-44.
3. Кушаковский М.С.. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика) Санкт-Петербург 1999; 175.
4. Сулимов В.А. Медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: настоящее и будущее // Кардиология. 1999;7:69-75.
5. ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with atrial fibrillation// Circulation 2001;104:2118-2150.
6. Miller J., Zipes D. Management of the patient with cardiac arrhythmias. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W. B. Saunders company. 2001. 731-736.
7. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation// J. Am. Coll. Cardiol. 2003;41:2197-204.
8. Li D, Shinagawa K, Pang L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure// Circulation 2001;104:2608-2614.
9. Pedersen OD, 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;100:376-380
10. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation: results of a prospective and controlled study// Eur. Heart J. 2003;24:2090-2098
11. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG. 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;107:2926-2931.
12. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM. 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.
13. Jayachandran JV, Sih HJ, Winkle N, et al. Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation// Circulation. 2000;101:1185-1191.
14. Yu WC, Chen SA, Lee SH, et al. Tachycardia-induced change of atrial refractory period in humans: rate dependency and effects of antiarrhythmic drugs//Circulation. 1998;97:2331-2337.
15. Zaman AG, Alamgir F, Richens T. The role of signal averaged P-wave duration and serum magnesium as a combined predictor of atrial fibrillation after elective coronary artery bypass surgery// Heart. 1997;77:527-531.
16. Hobbs WJ, Van Gelder IC, Fitzpatrick AP, et al. The role of atrial electrical remodeling in the progression of focal atrial ectopy to persistent atrial fibrillation// J. Cardiovasc. Electrophysiol. 1999;10:866-870.
17. Bosch RF, Zeng X, Grammar JB, et al. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation// Cardiovasc. Res. 1999;44:121-131
18. Van Wagoner DR, Nerbonne JM. Molecular basis of electrical remodeling in atrial fibrillation// J. Mol. Cell Cardiol. 2000;32:1101-1117
19. Nakashima H, Kumagai K, Urata H. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation// Circulation. 2000;101:2612-2617.

Поступила 10/03-2005