

ЛИТЕРАТУРА

1. Банченко, Г. В. Электромагнитная аллергия – гальваноз / Г. В. Банченко, Г. М. Флейшер, К. А. Суворов // Медицинский алфавит. Стоматология. – 2012. – № 2. – С. 42-51.
2. Неорганические генерализованные болевые синдромы: формирование, клиника, диагностика, лечение / В. А. Рыбак, Я. Х. Бабушкин, В. В. Мирошникова, Н. В. Матохина. – Волгоград : Принт, 2006. – 128 с.
3. Радышевская Т. Н. Методы исследования типа вегетативной регуляции в клинике терапевтической стоматологии / Т. Н. Радышевская, Е. Е. Васенёв, И. Ф. Алеханова // Материалы Всероссийской науч-практ. конф., посвящ. 50-летию стоматологического фак-та ВолГМУ. – Волгоград : ВолГМУ, 2011. – С. 167-171.
4. Лебедев, К. А. Значение наличия хронических воспалительных заболеваний в возникновении полиаллергонепереносимости протезных материалов / К. А. Лебедев [и др.] // Стоматология. – 2006. – № 3. – С. 19-27.
5. Дубова, Л. В. Биосовместимость стоматологических материалов – оценка безопасности по способности к гистаминолиберации // Л. В. Дубова, А. И. Воложин, А. А. Бабахин // Стоматология. – 2006. – № 4. – С. 4-8.
6. Выявление гальванических токов в полости рта / Н. Н. Саган [и др.] // Стоматолог. – 2006. – № 1. – С. 35-43.
7. Цимбалистов, А. В. Проблемы адаптации у пациентов с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов и протезных конструкций / А. В. Цимбалистов, Е. С. Михайлова // Пародонтология. – 2006. – Т. 38, №1. – С. 48-49.
8. Цитокиновые маркеры эффективности ортопедического лечения пациентов, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом / Е. И. Губанова, В.И. Шемонаев, И. А. Фастова, О. А. Кузнецова // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 2. – С. 242-244.
9. Михайлова, Е. С. Состояние гигиены полости рта и заболевания пародонта у больных с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов / Е. С. Михайлова // Пародонтология. – 2006. – Т. 38, № 1. – С. 49-54.

ПОСТУПИЛА: 27.04.2016

УДК 616.125-009.3-037-073.97

Н.Т. Ватутин, И.Н. Кравченко

ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТОВ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
кафедра госпитальной терапии,

Украина, 83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16,

²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака,
Украина, 83045, г. Донецк, пр. Ленинский, 47.

Цель: изучить влияние антагонистов минералокортикоидных рецепторов на электрофизиологические параметры миокарда предсердий и частоту эпизодов аритмии у пациентов с рецидивирующей ФП и диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы: проведено проспективное когортное исследование с участием 89 пациентов с рецидивирующей неклапанной фибрилляцией предсердия и диастолической дисфункцией ЛЖ, имевших синусовый ритм на момент начала исследования. Больные разделены на две группы: пациенты первой группы (n=46) в течение последующих 6 мес. получали только стандартную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента либо блокаторы рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторы, статины, антикоагулянты и антиаритмические препараты III класса), во второй

(n=43) – дополнительно был назначен антагонист минералокортикоидных рецепторов спиронолактон в начальной дозе 25 мг/сут с последующим титрованием до 50 мг/сут. Исходно и через 6 мес. лечения всем пациентам оценивали показатели P-волны стандартной электрокардиограммы (ЭКГ), параметры ЭКГ высокого разрешения (продолжительность фильтрованной P-волны (FiP) и среднеквадратичную амплитуду её последних 20 мс (RMS-20)) и частоту регистрации поздних потенциалов предсердий (ППП). Первичной конечной точкой исследования были рецидивы ФП. Вторичными конечными точками являлись изменения электрофизиологических параметров миокарда предсердий.

Результаты: исходно существенных различий между группами не было. После 6 мес. лечения значимых улучшений временных параметров P-волны у пациентов первой группы не наблюдалось, в то время как во второй было отмечено достоверное уменьшение дисперсии P-волны. Показатель FiP улучшился в обеих группах, при этом более выражено – во второй, величина RMS-20 значимо возросла лишь во второй группе. Исходно ППП были обнаружены у 38 (82,6%) пациентов первой группы и у 36 (83,7%) 2-й ($\chi^2=0,02$; $p=0,887$). После 6 месяцев лечения частота их регистрации во второй группе снизилась и составила 56,1% ($\chi^2=6,4$, $p=0,011$ по сравнению с исходной), в первой оставалась высокой (76,0%, $\chi^2=0,27$; $p=0,6$). Рецидивы ФП были зарегистрированы у 33 (71,7%, 95% ДИ 57,6-84,0%) больных первой группы и у 21 (48,8%, 95% ДИ 33,7-64,0%) – второй ($\chi^2=3,97$; $p=0,046$). Снижение абсолютного риска развития рецидивов аритмии на фоне дополнительного приема спиронолактона составило 22,9% (95% ДИ 2,6-40,8%, $p=0,048$).

Заключение: применение антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона в течение 6 мес. в дополнение к стандартной терапии пациентов с рецидивирующей ФП и диастолической дисфункцией ЛЖ приводит к достоверному улучшению электрофизиологических параметров миокарда предсердий и уменьшению частоты рецидивов аритмии.

Ключевые слова: спиронолактон, фибрилляция предсердий, риск рецидивов, электрическое ремоделирование, дисперсия P-волны, поздние потенциалы предсердий.

N.T. Vatutin, I.N. Kravchenko

THE EFFECT OF MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONISTS ON THE ELECTROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS IN RECURRENCE ATRIAL FIBRILLATION AND LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION

¹M. Gorkiy Donetsk National Medical University,
16 Illicha ave., Donetsk, 83003, Ukraine,

²V.K. Husak Institute of urgent and recovery surgery,
47 Leninskiy ave., Donetsk, 83045, Ukraine.

Purpose: to investigate the effect of mineralocorticoid receptor antagonists on atrial electrophysiological parameters and frequency of AF episodes in recurrence AF and left ventricular diastolic dysfunction.

Material and methods: prospective cohort study included 89 patients with recurrence non-valvular AF and left ventricular diastolic dysfunction who had sinus rhythm at baseline. All patients received ACE inhibitors, β -blockers, statins, antithrombotic and antiarrhythmic drugs and were randomly assigned to either standard therapy only (Control group, 46 patients) or mineralocorticoid receptor antagonists spironolactone 25 mg titrated to 50 mg (SPRL group, 43 patients) added to standard treatment. At baseline and after 6 months of treatment P-wave duration and dispersion of standard electrocardiogram (ECG), P-wave signal-averaged ECG parameters (total filtered P-wave duration (FiP) and a root-mean-squared voltage of the terminal 20 ms (RMS-20) and atrial late potentials (ALP) were evaluated. The primary endpoint of the study was AF recurrence.

Results: at baseline there were no significant differences between groups. After 6 months of treatment significant reduction in P-wave dispersion were found in SPRL group. FiP improved significantly in both groups, but more in the SPRL group, RMS-20 increased only in the SPRL group. At baseline ALP was detected in 38 (82.6%) patients in Control group and in 36 (83.7%) of SPRL group ($\chi^2 = 0.02$, $p = 0.887$). After 6 months the ALP rate was significantly decreased in SPRL group (56.1%, $\chi^2 = 6.4$, $p = 0.011$ compared to baseline) but remained high in Control (76.0%, $\chi^2 = 0.27$, $p = 0.6$). AF recurrences were documented in 33 (71.7%, 95% CI 57.6-84.0%) patients in Control group and in 21 (48.8%, 95% CI 33.7-64.0%) in SPRL group ($\chi^2 = 3.97$, $p = 0.046$). Additional spironolactone intake was associated with 22.9% (95% CI 2.6-40.8%, $p = 0,048$) risk reduction of AF recurrence.

Summary: application of spironolactone for 6 months additionally to standard therapy in patients with recurrent AF and left ventricular diastolic dysfunction leads to significant improvement in the atrial electrophysiological parameters and decrease in AF recurrence.

Keywords: spironolactone, atrial fibrillation, risk of recurrence, electrical remodeling, the P-wave dispersion, atrial late potentials.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых частых нарушений ритма сердца. Ее распространенность достигает 1% в общей популяции и превышает 7% у лиц старше 60 лет. Среди всего числа госпитализированных по поводу нарушений ритма сердца пациенты с ФП составляют около 40%, а основной причиной таких госпитализаций являются рецидивы аритмии [1].

Несмотря на успехи, достигнутые в понимании электрофизиологических механизмов формирования и поддержания ФП, патогенез этой аритмии по-прежнему остается мало изученными. Доказано [2], что гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ключевую роль в развитии структурного и электрического ремоделирования миокарда, лежащего в основе этой аритмии. Повышенная активность РААС способствует развитию воспаления, фиброза, оксидативного стресса в кардиомиоцитах. Исследования последних лет [2, 3] дают основания полагать, что большинство негативных эффектов, ранее объясняемых исключительно действием ангиотензина-2, отчасти могут быть обусловлены избыточной активностью альдостерона.

По данным экспериментальных работ [4], применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов способно предотвращать или замедлять процессы электрического ремоделирования миокарда предсердий. Тем не менее, влияние этих препаратов на электрофизиологические факторы возникновения аритмии в клинических условиях не изучено.

Цель исследования – анализ влияния антагонистов альдостерона на электрофизиологические параметры миокарда и частоту рецидивов аритмии у пациентов с рецидивирующей ФП и диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы

Проведено проспективное когортное исследование с участием 100 пациентов (44 мужчин и 56 женщин, средний возраст 62 (56; 69) года).

Критериями включения в исследование были:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) рецидивирующая ФП (≥ 2 задокументированных эпизодов аритмии за последние 6 месяцев) неклапанной этиологии;
- 3) симптомная ФП (II-III класс по EHRA);
- 4) наличие в анамнезе как минимум 1 эпизода ФП, развившегося на фоне приема антиаритмических препаратов III класса;
- 5) стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения I-III функционального класса (ФК) и/или инфаркт миокарда без зубца Q в анамнезе;
- 6) артериальная гипертензия (АГ) мягкой или умеренной степени;
- 7) доказанная диастолическая дисфункция ЛЖ;
- 8) адекватная медикаментозная терапия ФП, ИБС, АГ в соответствии с действующими стандартами в течение не менее 6 мес. (ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, бета-адреноблокаторы, статины, антитромботические

и антиаритмические препараты III класса) до включения в исследование;

- 9) подписанное информированное согласие.

Диагноз ИБС устанавливался на основании наличия у пациента в анамнезе стенокардии напряжения, что было подтверждено результатами проведения проб с дозированной физической нагрузкой, или инфаркта миокарда без зубца Q.

Состояние диастолической функции ЛЖ оценивали с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока и тканевого доплеровского исследования диастолического подъема основания ЛЖ. При этом определялись следующие показатели: соотношение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердий (Е / А) и соотношение скорости Е к максимальной скорости диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (Е/Em). Критерием диастолической дисфункции ЛЖ считали $E/Em > 15$. При промежуточных значениях Е/Em (8-15) для подтверждения диастолической дисфункции ЛЖ использовали дополнительные критерии: $E/A < 0,5$; индекс массы миокарда ЛЖ $> 122 \text{ г/м}^2$ у женщин и $> 149 \text{ г/м}^2$ у мужчин.

Критериями исключения явились:

- 1) возраст старше 80 лет;
- 2) острый коронарный синдром;
- 3) стенокардия напряжения IV ФК;
- 4) инфаркт миокарда с зубцом Q в анамнезе;
- 5) хроническая сердечная недостаточность (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ($< 50\%$);
- 6) ХСН IV ФК (NYHA);
- 7) декомпенсация ХСН;
- 8) неконтролируемая АГ (систолическое артериальное давление $\geq 160 \text{ мм рт. ст.}$);
- 9) объем левого предсердия (ЛП) $> 40 \text{ мл/м}^2$;
- 10) клапанные и септальные пороки сердца;
- 11) миокардиты, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии;
- 12) прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов, калийсберегающих диуретиков других групп (амилорид, триамтерен), препаратов калия, сочетанный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II;
- 13) первичный гиперальдостеронизм;
- 14) состояния, ассоциированные с развитием вторичного гиперальдостеронизма (портальная гипертензия, цирроз печени, отечный синдром, паренхиматозные поражения почек, стеноз почечных артерий в анамнезе);
- 15) хроническая недостаточность коры надпочечников;
- 16) гиперкалиемия ($> 5,0 \text{ ммоль/л}$),
- 17) гипонатриемия ($< 135 \text{ ммоль/л}$),
- 18) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) $< 60 \text{ мл/мин}$,
- 19) острая гиповолемия;
- 20) запланированное хирургическое вмешательство в ближайшие 3 мес;
- 21) дисфункция щитовидной железы;
- 22) сахарный диабет 1-го типа;
- 23) воспалительное или инфекционное заболевание в активной фазе;
- 24) аутоиммунные заболевания;

- 25) сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации;
- 26) онкологические заболевания;
- 27) беременность;
- 28) алкогольная и наркотическая зависимость.
- 29) неспособность или нежелание соблюдать процедуры протокола исследования или подписать информированное согласие.

Случайным способом (методом конвертов) все больные были разделены на две группы: пациенты первой группы (n=50) в течение последующих 6 мес. получали только стандартную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента либо блокаторы рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторы, статины, антикоагулянты и антиаритмические препараты III класса), во второй (n=50) – дополнительно был назначен антагонист минералокортикоидных рецепторов спиронолактон в начальной дозе 25 мг/сут с последующим титрованием до 50 мг/сут. Первичной конечной точкой исследования были рецидивы ФП. Вторичными конечными точками являлись изменения электрофизиологических параметров миокарда предсердий.

Исходно и через 6 мес. лечения всем пациентам регистрировали стандартную электрокардиограмму (ЭКГ) с оценкой минимальной (P_{мин}) и максимальной (P_{макс}) продолжительности P-волны и ее дисперсии (P_{дисп}). Определение продолжительности P-волны проводилось независимым экспертом по методу Szabó Z. [5]: измерение выполняли мануальным способом в усредненных комплексах ЭКГ всех 12 отведений, при этом начало и окончание зубца P определяли с помощью кронциркуля после копирования ЭКГ-пленки на фотокопировальном аппарате с трёхкратным увеличением. Дисперсия P-волны определялась как разница между P_{макс} и P_{мин}.

Также выполняли ЭКГ высокого разрешения (ВР) с регистрацией поздних потенциалов предсердий (ППП) на аппарате «Кардиотехника» (ИНКАРТ, Россия) с программным обеспечением «Result-2». Регистрировали сигналы трех ортогональных отведений по Франку с последующим их усилением, усреднением, фильтрацией и анализом в векторной суммарной величине. При этом оценивали продолжительность фильтрованной P-волны (FiP) и среднеквадратичную амплитуду её последних 20 мс (RMS-20). Критериями патологической ЭКГ ВР считали FiP>120 мс и RMS-20<3,5 мВ. Присутствие обоих критериев свидетельствовало о наличии ППП.

В течение периода наблюдения все пациенты вели дневник приема препаратов, на основании которого проводилась оценка их приверженности к лечению (комплаенс). При комплаенсе < 80% по одному и более препаратов стандартной терапии либо спиронолактону (во второй группе) больные исключались из исследования.

После включения пациента в исследование проводились визиты наблюдения через 1, 3 и 6 месяцев. Во время каждого визита проводился общеклинический осмотр, оценка дневников комплаенса, запись ЭКГ, документировались все аритмические эпизоды. В течение всего периода исследования при необходимости пациенты контактировали с врачом по телефону.

С целью контроля безопасности терапии спиронолактоном пациентам второй группы проводили опре-

деление уровня калия и креатинина сыворотки крови: до начала лечения, через 1 неделю после него, а затем на визитах наблюдения (через 1, 3 и 6 месяцев). После каждого изменения дозы препараты начинали новый цикл мониторингования показателей. Расчет СКФ производили по формуле СКД-EPI. В случае, если при применении стартовых доз препарата отмечали увеличение концентрации креатинина >221 мкмоль/л (2,5 мг/дл) для мужчин и >177 мкмоль/л (2,0 мг/дл) для женщин или калия >5,5 ммоль/л, дозу препарата уменьшали вдвое или рекомендовали принимать его через день, при этом продолжали мониторировать показатели безопасности. В случае развития серьезной гиперкалиемии (≥6,0 ммоль/л) или повышении креатинина >310 мкмоль/л (3,5 мг/дл) применение спиронолактона немедленно прекращали.

За 6 мес. из исследования по различным причинам выбыли 11 пациентов. Причинами исключения в первой группе явились: низкий комплаенс лечения (n=2), смена постоянного места жительства (n=1), смерть (n=1). Во второй группе были исключены 7 пациентов: 6 – в связи с необходимостью отмены спиронолактона из-за развития гиперкалиемии (n=4) и ортостатической гипотензии (n=2), 1 – по причине смены постоянного места жительства. Таким образом, в статистический анализ вошли данные 89 пациентов: 46 – первой группы и 43 – второй.

Исследование было проведено в соответствие с международными стандартами GCP. Протокол исследования и форма информированного согласия для пациентов были одобрены Локальной комиссией по вопросам этики Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (протокол заседания № 11 от 23.09.2013).

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием Microsoft Excel и пакетов прикладных статистических программ «MedStat» и «Statistica 6.0». При планировании дизайна исследования с помощью номограммы Альтмана был рассчитан необходимый размер выборки: в исследование потребовалось включить, по меньшей мере, 90 пациентов (по 45 в каждую группу), чтобы при уровне значимости 0,05 обеспечить 80%-ную мощность обнаружения разницы по частоте наступления конечной точки (рецидива ФП) между группами. При этом на основании данных выполненного авторами предварительного пилотного исследования предполагалось, что частота развития конечной точки в группе стандартной терапии составит 72%, а в группе спиронолактона – 42%. Стандартизованная разница показателя составила 0,61. С учетом возможного исключения больных из исследования по различным причинам исходный объем выборки был увеличен до 100 больных.

Для проверки распределения на нормальность применяли критерии χ² и W Шапиро-Уилка. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднее ± стандартное отклонение (m±σ), при отличном от нормального – обозначены как медиана (первый и третий квартиль, Me (Q1–Q3)). Для сравнения средних двух выборок, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента. В условиях неподчинения данных закону нормального распределения сравнение двух разных групп по количественным признакам проводилось по

U-критерию Манна-Уитни. Сравнение относительных величин осуществляли с помощью критерия χ^2 . Снижение абсолютного риска развития рецидивов аритмии определяли с 95%-м доверительным интервалом (ДИ). Для его расчета использовалось угловое преобразование Фишера. Во всех случаях проверки гипотез различия считались статистически значимым при величине $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Исходно существенных различий по клинко-демографической характеристике больных (табл. 1), показателям P-волны и параметрам ЭКГ ВР (табл. 2, 3) между группами не было (все $p > 0,05$). Средняя доза спиронолактона у пациентов 2-й группы составила 37,5 (25; 50) мг/сут.

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика пациентов
($m \pm \sigma$, Me (Q1; Q3))

Параметр	1-я группа (n=46)	2-я группа (n=43)	Уровень значимости
Возраст, годы	62 (56; 69)	61 (55; 69)	$p=0,9$
Мужской пол, число больных (%)	20 (44)	19 (44)	$p=0,885$
АГ, число больных (%)	46 (100)	43 (100)	$p=1,0$
ФК I ХСН, число больных (%)	12 (26,1)	10 (23,3)	$p=0,95$
ФК II ХСН, число больных (%)	24 (52,2)	20 (46,5)	$p=0,749$
ФК III ХСН, число больных (%)	10 (21,7)	13 (30,2)	$p=0,5$
ФВ ЛЖ, %	$57,2 \pm 5,5$	$58,2 \pm 4,6$	$p=0,884$
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	28 (26; 31)	28 (25; 30)	$p=0,95$
Стенокардия напряжения, число больных (%)	26 (56,5)	25 (58,1)	$p=0,95$
Стенокардия напряжения II ФК, число больных (%)	16 (34,8)	14 (32,6)	$p=1,0$
Стенокардия напряжения III ФК, число больных (%)	10 (21,7)	11 (25,6)	$p=0,86$
ИМ в анамнезе, число больных (%)	32 (69,6)	32 (74,4)	$p=0,786$
Курение, число больных (%)	14 (30,4)	13 (30,2)	$p=0,835$
СД 2-го типа, число больных (%)	9 (19,6)	8 (18,6)	$p=0,878$
ИМТ, кг/м ²	$32,1 \pm 4,8$	$31,8 \pm 5,2$	$p=0,95$

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ППТ – площадь поверхности тела, ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, ИМТ – индекс массы тела.

После 6 мес. лечения показатель FiP существенно улучшился в обеих группах, при этом более выражено – во второй (табл. 2). В то же время величина RMS-20 в

первой группе существенно не изменилась, а значимо возросла лишь у пациентов, дополнительно получавших спиронолактон.

Таблица 2.

Динамика параметров P-волны ЭКГ ВР за 6 месяцев лечения ($m \pm \sigma$)

Параметры	1-я группа (n=46)		2-я группа (n=43)	
	Исходно	ч/з 6 мес	Исходно	ч/з 6 мес
FiP, мс	$126,2 \pm 3,6$	$118,7 \pm 3,51$	$128,6 \pm 3,7$	$111,3 \pm 2,61,2$
RMS-20, мВ	$2,9 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,5$	$3,9 \pm 0,61,2$

Примечание: FiP – продолжительность фильтрованной P-волны, RMS-20 – среднеквадратичная амплитуда последних 20 мс фильтрованной P-волны,

1 – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями,

2 – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с первой группой.

Исходно ППП были обнаружены у 38 (82,6%) пациентов первой группы и у 36 (83,7%) 2-й ($\chi^2=0,02$; $p=0,887$). После 6 месяцев лечения частота их регистрации во второй группе снизилась и составила 56,1% ($\chi^2=6,4$, $p=0,011$ по сравнению с исходной), в первой – существенно не изменилась (76,0%, $\chi^2=0,27$; $p=0,6$).

За период наблюдения значимых улучшений временных параметров P-волны у пациентов первой группы не наблюдалось (табл. 2). Напротив, во второй группе отмечено достоверное уменьшение Rдисп за счет снижения продолжительности Rмакс.

Таблица 3.

Динамика временных параметров Р-волны стандартной ЭКГ за 6 месяцев лечения (m±σ)

Параметры	1-я группа (n=46)		2-я группа (n=43)	
	исходно	ч/з 6 мес	исходно	ч/з 6 мес
Р _{мин} , мс	74,8 ± 6,7	73,7 ± 8,4	73,6 ± 6,9	72,1 ± 7,4
Р _{макс} , мс	126,3 ± 6,4	122,6 ± 6,6	126,7 ± 9,2	110,5 ± 9,4 1,2
Р _{дисп} , мс	51,6 ± 5,6	49,4 ± 6,2	51,9 ± 8,3	39,4 ± 6,2 1,2

Примечание: Р_{мин} – минимальная продолжительность Р-волны, Р_{макс} – максимальная продолжительность Р-волны, Р_{дисп} – дисперсия Р-волны,

1 – различия достоверны (p<0,05) по сравнению с исходными значениями,

2 – различия достоверны (p<0,05) по сравнению с 1-й группой.

Рецидивы ФП были зарегистрированы у 33 (71,7%, 95% ДИ 57,6-84,0%) больных первой группы и у 21 (48,8%, 95% ДИ 33,7-64,0%) – 2-й (χ²=3,97; p=0,046). Всего за время наблюдения было задокументировано 128 рецидивов аритмии в первой группе и 67 – во второй. У пациентов, принимавших спиронолактон, достоверно ниже оказалась среднее количество эпизодов ФП (2 (1; 2) против 3 (2,5; 4), p=0,02) и время от начала исследования до развития первого рецидива (32 (21; 45) дней против 62 (45; 78) дней, p= 0,001). Снижение абсолютного риска развития рецидивов аритмии на фоне дополнительного приема спиронолактона составило 22,9% (95% ДИ 2,6-40,8%, p=0,048).

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует, что применение антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона в течение 6 месяцев в дополнение к стандартной терапии пациентов с рецидивирующей ФП ассоциируется с существенным улучшением электрофизиологических параметров миокарда и уменьшением риска рецидивов аритмии.

За время лечения спиронолактоном достоверного нарушения функции почек не наблюдалось: средний уровень СКФ во второй группе составил исходно 82,6±4,4 мл/мин/1,73 м², через 6 мес – 77,3±5,4 мл/мин/1,73 м² (p>0,05). Увеличение уровня калия в целом по второй группе также не достигло статистической значимости (исходно – 4,33±0,4 ммоль/л, через 6 мес – 4,72±0,4 ммоль/л, p>0,05). Однако у четырёх пациентов (8%, 95% ДИ 2,1-17,3%) на фоне лечения спиронолактоном была зарегистрирована гиперкалиемия, потребовавшая отмены препарата, что послужило поводом для прекращения их дальнейшего участия в исследовании. В трёх случаях гиперкалиемия носила бессимптомный характер, в одном – проявилась частой суправентрикулярной экстрасистолией. 2 (4%, 95% ДИ 0,4-11,3%) пациента вынуждены были прекратить прием спиронолактона в связи с развитием утренней ортостатической гипотензии на фоне лечения. В последующем за указанными пациентами проводилось тщательное клиническое и лабораторное наблюдение, все побочные эффекты регрессировали после отмены препарата, при этом новых нежелательных явлений зафиксировано не было. В ходе исследования случаи гинекомастии и другие нежелательные явления на фоне приема спиронолактона не отмечались.

Известно [6], что электрическое ремоделирование играет ключевую роль в развитии ФП и представляет собой комплекс внутри- и внеклеточных изменений в миокарде, которые приводят к нарушению его электро-

физиологических свойств. Изменения функции ионных каналов, транспортеров и рецепторов ведут к нарушениям процессов деполяризации и постдеполяризации, развитию гетерогенности предсердной проводимости, и, как следствие, к возникновению волн re-entry, предрасполагающей тем самым к развитию и поддержанию ФП.

Механизм влияния антагонистов минералокортикоидных рецепторов на электрофизиологические процессы в миокарде предсердий до конца не ясен. Одним из объяснений подобного эффекта спиронолактона может являться его способность предотвращать негативные эффекты минералокортикоидов на сердечную мышцу. Известно [4, 7], что синтез альдостерона – главного минералокортикоидного гормона – осуществляется не только в коре надпочечников, но и в миокарде, стенке сосудов и даже головном мозге, а рецепторы к нему, помимо эпителия почек, обнаружены в кардиомиоцитах, эндотелиоцитах, фибробластах, моноцитах, макрофагах. При этом показано, что гормон обладает широким спектром разнообразных патогенных эффектов, среди которых важнейшее место занимают процессы структурного и электрического ремоделирования миокарда.

Влияние альдостерона на структуру миокарда в первую очередь связано с его профибротическими эффектами [8]. Он обладает способностью увеличивать экспрессию генов фиброгенных факторов роста, стимулировать синтез коллагена и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса. К другим негативным последствиям избыточной активности гормона относят индукцию гипертрофии, воспаления, апоптоза кардиомиоцитов.

В исследованиях показано [4, 7], что альдостерон является важнейшим медиатором электрического ремоделирования предсердий. Механизмы подобного влияния многообразны. Один из них реализуется через негеномный эффект гормона – индукцию окислительного стресса. Альдостерон напрямую стимулирует образование активных форм кислорода в миокарде, что ведет к деструкции компонентов мембран с образованием продуктов перекисного окисления липидов [7].

Другой путь заключается в стимуляции образования ядерного фактора (NF)-κB [9]. Этот белок является одним из главных транскрипционных факторов, отвечающих за адаптивные реакции клеток. Он относится к семейству цитоплазматических белков, которые при стимуляции переходят в свободное состояние, перемещаясь в ядро, где проявляют активность, связываясь с промоторными участками более чем 100 генов. NF-κB играет важную роль в клеточной пролиферации, апоптозе, вос-

палительных и аутоиммунных реакциях, поскольку регулирует экспрессию генов, вовлеченных в эти процессы. Одним из важных эффектов NF- κ B является его участие в регуляции функции ионных каналов. Избыточная продукция этого белка под влиянием альдостерона приводит к нарушению трансмембранных ионных потоков, вызывая тем самым изменение электрофизиологических свойств миокарда и развитие ФП.

Альдостерон-зависимое электрическое ремоделирование предсердий может быть опосредовано нарушениями кальциевого обмена в кардиомиоцитах. В исследовании Lalevée N. [10] альдостерон увеличивал поток кальция через ионные каналы Т-типа, не воздействуя при этом на L-тип кальциевых каналов. Это приводило к перегрузке клеток миокарда кальцием и индуцировало тем самым электрическое ремоделирование предсердий.

Таким образом, избыточная активность альдостерона запускает целый ряд патогенных процессов, играющих ключевую роль в развитии ФП. Конкурендно связываясь с минералокортикоидными рецепторами и блокируя активность альдостерона, спиронолактон, по-видимому, способен предотвращать или замедлять структурное и электрическое ремоделирование миокарда, лежащего в основе возникновения гетерогенности проведения и волн re-entry.

Удлинение FiP и уменьшение RMS-20, выявленные исходно в нашем исследовании в обеих группах, по-видимому, являются электрокардиографическим отображением замедленного прохождения возбуждения по предсердиям, вызванного их ремоделированием. Высокая дисперсия Р-волны, в свою очередь, служит маркером гетерогенности предсердного проведения. Улучшение этих параметров и уменьшение частоты регистрации ППП на фоне приема спиронолактона является подтверждением положительного влияния препарата на процессы электрофизиологического ремоделирования предсердий.

Несмотря на то, что у большей первой группы, принимающих только стандартную терапию, также наблюдалось изолированное улучшение показателя FiP, оно оказалось

недостаточным для достоверного влияния на частоту возникновения ППП. Такую положительную динамику параметров ЭКГ ВР у лиц, не принимавших спиронолактон, можно объяснить благоприятным влиянием стандартной терапии на электрофизиологические процессы в миокарде. Следует подчеркнуть, что почти все пациенты этой группы имели высокую приверженность к лечению, а частые визиты в клинику (согласно дизайну исследования) и дополнительные телефонные контакты способствовали поддержанию их комплаентности на протяжении всего периода наблюдения. По-видимому, это позволило в определенной мере реализовать положительные влияния стандартных антиаритмических средств и плейотропные эффекты препаратов так называемой upstream-терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины) на процессы электрического ремоделирования предсердий. Тем не менее, лишь добавление к терапии дополнительного upstream-препарата спиронолактона способствовало достоверному снижению частоты регистрации ППП, уменьшению дисперсии Р-волны, а вместе с тем – снижению риска рецидивов аритмии.

Выводы

Применение антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона в течение 6 мес в дополнение к стандартной терапии пациентов с рецидивирующей ФП и диастолической дисфункцией ЛЖ приводит к достоверному улучшению электрофизиологических параметров миокарда предсердий и уменьшению частоты рецидивов аритмии. У 12% (95% 4,4–22,6%) пациентов на фоне лечения спиронолактоном развиваются нежелательные явления (гиперкалиемия, ортостатическая гипотензия), требующие отмены препарата.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2012) // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4 (102). – Приложение 3.
2. From changes in local RAAS to structural remodeling of the left atrium: A beautiful cycle in atrial fibrillation / Q. Yongjun, S. Huanzhang, Z. Wenxia et al. // Herz. – 2015. – Vol. 40(3). – P. 514-520.
3. Aldosterone promotes atrial fibrillation / J.C. Reil, M. Hohl, S. Selejan et al. // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33(16). – P. 2098-2108.
4. Effects of spironolactone on electrical and structural remodeling of atrium in congestive heart failure dogs / S.S. Yang, W. Han, H.Y. Zhou et al. // Chin. Med. J. – 2008. – Vol. 121(1). – P. 38-42.
5. Effects of haemodialysis on maximum P wave duration and P wave dispersion / Z. Szabó, G. Kakuk, T. Fülöp et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17. – P. 1634-1638.
6. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда: определение и применение понятия в клинической практике / Г.Г. Иванов, А.С. Аксельрод, Б.А. Трегубов и др. // Функциональная диагностика. – 2003. – № 1. – С. 320–325.
7. Mayyas, F. Impact of aldosterone antagonists on the substrate rate for atrial fibrillation: aldosterone promotes oxidative stress and atrial structural/electrical remodeling / F. Mayyas, K.H. Alzoubi, D.R. Van Wagoner // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 168(6). – P. 5135-5142.
8. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation / D. Lavall, C. Selzer, P. Schuster et al. // J. Biol. Chem. – 2014. – Vol. 289(10). – P. 6656-6668.
9. Головач, И.Ю. Ядерный фактор κ B (NF- κ B) как важный патогенетический фактор и новая мишень в лечении ревматических заболеваний / И.Ю. Головач // Рациональная фармакотерапия. – 2012. – № 3. – С. 46-51.
10. Aldosterone increases T-type calcium channel expression and in vitro beating frequency in neonatal rat cardiomyocytes / N. Lalevée, M.C. Rebsamen, S. Barrère-Lemaire et al. // Cardiovasc. Res. – 2005. – Vol. 67(2). – С. 216-224.

ПОСТУПИЛА: 28.04.2016