

индекса ИР НОМА в 1-й группе ($2,15 \pm 0,1$) оказался достоверно выше, чем контрольной группе ($1,56 \pm 0,16$, $p < 0,05$). Во 2-й группе уровень С-пептида ($3,28 \pm 0,39$ нг/мл) оказался достоверно выше не только по сравнению с контрольной группой ($1,83 \pm 0,4$ нг/мл, $p < 0,02$), но и с 1-й группой девушек ($2,19 \pm 0,3$ нг/мл, $p < 0,05$). Отражением этого служило и значение ИР НОМА, который во 2-й группе ($2,22 \pm 0,14$) также был достоверно выше, чем в контрольной группе ($1,56 \pm 0,16$, $p < 0,01$). Следует заметить, что значения ИР НОМА между 1-й и 2-й группами существенно не отличались.

Каких-либо изменений в показателях углеводного обмена на данном этапе формирования МС в 1-й и 2-й группах девушек нами выявлено не было.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что у девушек в возрасте 18–25 лет избыточная масса тела и ожирение выявляются только у 11,7%, в то время как процентное содержание ОЖ в организме повышено у 41% девушек. Приоритетной задачей здравоохранения являются раннее выявление и первичная профилактика МС у лиц молодого возраста, особенно из групп риска. Как известно, именно увеличение массы ВЖ признано первопричиной многих гормонально-метаболических последствий МС [4]. К сожалению, количественная оценка ВЖ как раннего маркера МС у молодых лиц с помощью КТ абдоминальной области маловероятна в условиях практического здравоохранения и допустима лишь в исследовательских целях [6]. В то же время уточнение его объема с помощью КТ при наличии уже явных клинических проявлений МС (ожирение, ОТ более 80 см) вряд ли целесообразно. Поэтому нами и были обследованы две группы девушек, чтобы определить критерии для ранней диагностики МС, используя методы, доступные практическому здравоохранению.

Результаты нашего исследования позволили утверждать, что повышенное содержание ОЖ, выявляемое с помощью прибора «OMRON BF 306», можно рассматривать как косвенный признак увеличенного объема ВЖ, а при сочетании с характерными изменениями в липидном спектре крови, показателях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии можно с уверенностью судить о наличии начальных проявлений МС, даже при нормальном ИМТ.

Известно, что накопление жира в висцеральных депо не только сопровождается метаболическими и гемодинамическими нарушениями, но и имеет более неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз [7]. Диагностированные нами в обследованных группах девушек фенотипы IIa и IIb гипоальфахолестеринемии, являясь атерогенными, могут иметь важное значение в развитии и прогрессировании раннего атеросклеротического процесса [7, 8]. Поэтому увеличение объема ВЖ наряду с изменениями в липидном спектре крови можно рассматривать не только как важные ранние проявления МС у лиц с наследственной предрасположенностью, но и как показания к началу коррекции выявленных отклонений, в том числе с использованием медикаментозных подходов. Это позволит предотвратить прогрессирование МС и его трансформацию в стадию клинических проявлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асташкин Е. И., Глезер М. Г. Ожирение и артериальная гипертония // Проблемы женского здоровья. – М., 2008. – Том 3. № 4. – С. 2–14.
2. Балаболкин М. М., Клебанова М. Е., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). – М.: Медицина, 2002. – 751 с.
3. β-клетка: секреция инсулина в норме и патологии. Национальная группа по изучению секреции инсулина. Выпуск 11 / Под ред. И. И. Дедова – М., 2009. – 156 с.
4. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Клиника и диагностика эндокринных заболеваний. – М.: Медицина, 2006. – 543 с.
5. Ожирение. Под редакцией И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 449 с.
6. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр). Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – М., 2009. – № 6. – С. 4–29.
7. Сторожаков Г. И., Шевченко О. П., Праскурничий Е. А. Артериальная гипертония и сопутствующие заболевания. – М., 2006. – 112 с.
8. Standl E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome // Eur. heart. j. – 2005. – P. 710–713.
9. N Engl J., Reaven G. M., Lithell H., Landsberg L. Hypertention and associated metabolic abnormalities- the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system // Med. – 1996. – № 334. – P. 374–381.

Поступила 08.06.2011

С. Г. КАНОРСКИЙ¹, В. В. БОДРИКОВА²

ПЕРИНДОПРИЛ ПОВЫШАЕТ ПРОТИВОРЕЦИДИВНУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОТАЛОЛА У БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

¹Кафедра госпитальной терапии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России,

Россия, 350042, г. Краснодар, ул. 40 лет Победы, 14. E-mail: kanorskysg@mail.ru;

²НУЗ отделенческая клиническая больница на станции Краснодар ОАО «РЖД»,

Россия, 350072, г. Краснодар, ул. Московская, 96

После кардиоверсии персистирующей фибрилляции предсердий 97 больных были рандомизированы для лечения соталолом в дозе 80–160 мг/сутки (n=49) или соталолом и периндоприлом в дозе 4–8 мг/сутки (n=48) в течение 12 месяцев. При рецидивах фибрилляции предсердий проводилась кардиоверсия с помощью пропафенона и/или амиодарона. Через 12 месяцев синусовый ритм регистрировался в 77,6% и 93,8% (p<0,05) случаев соответственно. Полученные нами результаты

подтверждают гипотезу о том, что у больных с органической кардиальной патологией ингибирование ренин-ангиотензиновой системы способно снижать частоту рецидивов персистирующей фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: персистирующая фибрилляция предсердий, соталол, периндоприл.

S. G. KANORSKY¹, V. V. BODRIKOVA²

PERINDOPRIL IMPROVE ANTIRECURRENT EFFICACY OF SOTALOL IN PATIENTS WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION

¹*Department of hospital therapy, Kuban state medical university, Russia, 350042, Krasnodar, 40 Let Pobedy str., 14. E-mail: kanorskysg@mail.ru;*

²*hospital of the Krasnodar station Russian railways, Russia, 350072, Krasnodar, Moskovskaya str., 96*

Ninety-seven patients after cardioversion of persistent atrial fibrillation were randomly assigned to receive sotalol 80–160 mg/day (n=49) or sotalol and perindopril 4–8 mg/day (n=48) for 12 months. Recurrences of atrial fibrillation were cardioverted with propafenone and/or amiodarone. After 12 month sinus rhythm was registered in 77,6% and 93,8% (p<0,05) respectively. Our results support the hypothesis that renin-angiotensin system inhibition addition to the usual antiarrhythmic treatment reduces recurrence persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease.

Key words: persistent atrial fibrillation, sotalol, perindopril.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является результатом ремоделирования предсердий, включающего в себя электрические и структурные преобразования, изменения обменных процессов, прогрессирование основного заболевания сердца. Фундаментальные исследования молекулярных механизмов ФП, более глубокое понимание процессов ее возникновения и поддержания изменили традиционный подход к лечению, сводившийся к изменению электрических процессов, как правило, с помощью антиаритмических препаратов и в последнее время радиочастотной абляции. Представляется перспективной фармакотерапия основного заболевания препаратами с выраженной антиремоделирующей активностью, в частности, ингибирующими ренин-ангиотензиновую систему [7, 8]. Учитывая высокую безопасность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину II по сравнению с классическими антиаритмическими, эти неантиаритмические препараты в настоящее время рекомендованы для предупреждения первого эпизода и рецидивов ФП, связанных с артериальной гипертензией, инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) или сахарным диабетом [4].

Цель работы – оценить возможность повышения эффективности стандартной противорецидивной терапии персистирующей ФП у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) при дополнительном применении периндоприла.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 97 больных (50 мужчин и 47 женщин) в возрасте от 39 до 64 лет с персистирующей ФП. У всех пациентов имелась ИБС со стенокардией напряжения I–III функциональных классов, в 59 (60,8%) случаях сочетавшаяся с артериальной гипертензией. Инфаркт миокарда перенесли 18 (18,6%) больных.

Критериями включения являлись возраст до 65 лет и ФП, не прекращавшаяся спонтанно, сопровождавшаяся выраженными клиническими симптомами и купиро-

вавшаяся антиаритмическими препаратами. В работу включали пациентов, давших информированное согласие на проведение обследования и лечения.

В исследование не включали больных с острыми коронарными синдромами, инфекционными и воспалительными заболеваниями, оперативными вмешательствами в пределах последних 4 недель, неконтролируемой артериальной гипертензией, ХСН IV функционального класса, синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, синдромом слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокадой, имплантированным искусственным водителем ритма, удлинением интервала Q-T (корректированный показатель более 450 мс), устойчивой желудочковой тахикардией, пороками сердца, кардиомиопатиями, дисфункцией щитовидной железы, декомпенсированным сахарным диабетом, тяжелыми заболеваниями внутренних органов с нарушением их функции.

Кроме общеклинического исследования повторно (не реже 1 раза в месяц) регистрировали стандартную электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 отведениях на регистраторе «Shiller AT1» (Швейцария). При появлении неправильного сердцебиения, одышки, головокружения, нерегулярности пульса во время ежедневной пальпации лучевой артерии и/или измерения артериального давления пациенты немедленно обращались к врачу, который устанавливал характер ритма с помощью электрокардиографии и/или холтеровского мониторирования ЭКГ.

До лечения и в конце его проводили холтеровское мониторирование ЭКГ в течение одних суток с помощью системы «Кардиотехника-4000» (АОЗТ «ИНКАРТ», г. Санкт-Петербург), трансторакальную эхокардиографию в M-, V-режимах и доплерографию по стандартной методике на ультразвуковом аппарате «Philips Envisor» (Голландия) датчиком с частотой колебаний 3,5 МГц, чреспищеводную электрокардиографию левого предсердия с помощью программируемого электрокардиостимулятора «Cordelectro-4» (г. Каунас, Литва), определение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка в плазме с помощью иммунометрического теста, используя набор «IMMULITE

Исходная характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Группа больных	
	1-я (n=49)	2-я (n=48)
Возраст, годы	53,9±3,6	54,4±3,8
Пол, мужской/женский	26/23	24/24
Анамнез ФП, годы	2,1±0,8	2,5±0,9
Число рецидивов ФП в месяц	3,2±0,4	3,0±0,3
Функциональный класс ХСН		
I	23	22
II	25	23
III	1	3
Инфаркт миокарда в анамнезе	9	9
Артериальная гипертензия	28	31
Сахарный диабет 2-го типа	6	7
Медикаментозное лечение		
бета-адреноблокаторы	37	38
антагонисты кальция	20	22
нитраты	2	4
аспирин	46	45
диуретики	25	29
Артериальное давление, мм рт. ст.		
систолическое	136±5	137±6
диастолическое	84±2	85±2

Таблица 2

Изменения некоторых эхокардиографических, биохимических и клинических показателей при лечении соталолом или его комбинацией с периндоприлом (M±m)

Вид лечения	Передне-задний диаметр ЛП, мм	ФВ ЛЖ, %	ВСРБ, мг/л	Дистанция 6-минутной ходьбы, м	Показатель качества жизни, ед.
1-я исходно (n=49)	45,3±1,2	58,6±3,5	4,3±0,5	435±16	-10,5±1,7
Соталол (n=49)	45,5±1,0	60,1±3,4	4,4±0,5	422±15	-6,6±1,3*
2-я исходно (n=48)	45,6±1,3	58,2±3,2	4,5±0,6	427±18	-10,7±0,3*
Соталол + периндоприл (n=48)	43,3±0,9*	63,1±3,5	3,5±0,3*	473±26	-4,2±1,1*

Примечание: ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ВСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, * – $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением показателя.

CRP», тест с 6-минутной ходьбой, определяли показатель качества жизни [1].

На фоне синусового ритма больных рандомизировали для лечения соталолом в дозе 80–160 мг/сутки (n=49, 1-я группа) после отмены бета-адреноблокаторов или его комбинацией с периндоприлом в дозе 4–8 мг/сутки (n=48, 2-я группа). В случаях возобновления ФП проводили фармакологическую кардиоверсию пропafenонem рег os и/или амиодароном рег os и внутривенно капельно. Контролируемая терапия продолжалась 12 месяцев, в течение которых регистрировались рецидивы ФП и возникающие осложнения. Основным

критерием эффективности лечения являлась регистрация устойчивого синусового ритма во время холтеровского мониторирования ЭКГ в конце противорецидивной терапии. Анализировались данные, полученные при лечении пациентов, полностью выполнивших протокол исследования.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 12.0. Образовавшиеся группы проверялись на нормальность распределения с помощью одностороннего теста Колмогорова-Смирнова. В связи с установленной нормальностью распределения применялись методы

параметрической статистики. Все данные представлены средними с указанием ошибки средней ($M \pm m$). Достоверность различий между количественными признаками определяли по критерию t -Стьюдента ($p < 0,05$), а по качественным признакам – по χ^2 Пирсона ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Образовавшиеся группы оказались сопоставимыми по ряду демографических и клинических показателей (табл. 1).

Через 12 месяцев контролируемой противорецидивной терапии синусовый ритм удавалось поддерживать в 77,6% случаев при лечении соталолом и в 93,8% – его комбинацией с периндоприлом ($p < 0,05$). При этом за год проводилось в среднем $7,9 \pm 1,6$ и $4,3 \pm 1,0$ ($p < 0,05$) фармакологических кардиоверсий на одного больного соответственно. Следовательно, сравнительно большая частота сохранения синусового ритма к концу лечения в группе периндоприла не могла быть объяснена частотой кардиоверсий, проводить которые требовалось реже при дополнительном приеме ингибитора АПФ.

Смертельных исходов за период наблюдения не регистрировалось. Ишемический инсульт развивался у 2 больных только в 1-й группе.

Динамика некоторых показателей, контролируемых в процессе терапии, представлена в таблице 2.

Анализ основных параметров эхокардиографии выявлял достоверное уменьшение передне-заднего диаметра левого предсердия (на 5%, $p < 0,05$) только при дополнительном применении периндоприла. Напротив, средние значения эффективного рефрактерного периода предсердий существенно повышались в обеих группах: на 14,4% и 25,9% соответственно. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка практически не изменялся в 1-й (+2%), но статистически значимо снижился во 2-й (на 22,2%) группе. Только при комбинированной терапии, включавшей периндоприл, происходило достоверное увеличение дистанции 6-минутной ходьбы на 10,9%. Улучшение показателя качества жизни отмечалось в обеих группах.

Обсуждение

Ключевой механизм антиаритмического действия ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II заключается в подавлении аритмогенного действия ангиотензина II, который стимулирует развитие фиброза и гипертрофии предсердий вследствие нарушения утилизации кальция, изменения функции ионных каналов, активации окислительного стресса и усиления воспаления [7]. Ингибиторы АПФ, в частности периндоприл, могут считаться предпочтительными у больных стабильной ИБС, поскольку улучшают их прогноз [6]. Периндоприл за счет антиремоделлирующего эффекта уменьшает гипертрофию левого желудочка, его диастолическую дисфункцию, что приводит к улучшению опорожнения левого предсердия. При снижении давления в левом предсердии удлиняется его эффективный рефрактерный период и усиливается антиаритмический эффект терапии [2]. Добавление периндоприла к соталолу существенно повышало противорецидивную эффективность антиаритмического препарата в нашей работе.

Препараты, ингибирующие ренин-ангиотензиновую систему, вероятно, могут предупреждать ФП при исходном наличии ремоделирования левых отделов сердца (пожилой возраст, сочетание артериальной гипертензии и ИБС), которое они способны существенно ограничивать [5]. Однако у больных с отсутствием органической кардиальной патологии противорецидивный эффект кандесартана и олмесартана не отличался от плацебо [3, 9]. Между тем при добавлении периндоприла или лозартана к амиодарону частота рецидивов изолированной пароксизмальной ФП снижалась по сравнению с монотерапией амиодароном [10].

Наше исследование подтвердило гипотезу о том, что терапия, уменьшающая гипертрофию левого желудочка и размер левого предсердия, может способствовать повышению эффективности противорецидивного лечения персистирующей ФП у больных с органической кардиальной патологией. Вместе с тем мы не можем утверждать, что антиаритмическое действие периндоприла, отмечавшееся у обследованных нами пациентов, обязательно будет развиваться у других категорий больных с ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д. М., Зайцев В. П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. – 2002. – № 5. – С. 92–95.
2. Канорский С. Г., Скибицкий В. В., Выприцкая Е. А., Ремизова А. И. Сравнительная оценка влияния верапамила и периндоприла на течение пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2000. – № 8. – С. 63–64.
3. Мамедов М. Н., Канорский С. Г., Концевая А. В. 17-й Европейский конгресс кардиологов: краткий отчет и обзор крупных клинических исследований // Кардиология. – 2011. – № 4. – С. 56–64.
4. Camm A. J., Kirchhof P., Lip G. Y. H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The task force for the management of atrial fibrillation of the European society of cardiology (ESC) // Eur. heart j. – 2010. – Vol. 31. – P. 2369–2429.
5. Dorian P., Singh B. N. Upstream therapies to prevent atrial fibrillation // Eur. heart j. – 2008. – Vol. 10. – Suppl. H. – P. 11–31.
6. Fox K. M. European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 782–788.
7. Savellieva I., Kakouros N., Kourliouros A., Camm A. J. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European society of cardiology guidelines. Part I: primary prevention // Europace. – 2011. – Vol. 13. – P. 308–328.
8. Savellieva I., Kakouros N., Kourliouros A., Camm A. J. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European society of cardiology guidelines. Part II: secondary prevention // Europace. – 2011. – Vol. 13. – P. 610–625.
9. Tveit A., Seljeflot I., Grundvold I. et al. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation // Am. j. cardiol. – 2007. – Vol. 99. – P. 1544–1548.
10. Yin Y., Dalal D., Liu Z. et al. Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation // Eur. heart j. – 2006. – Vol. 27. – P. 1841–1846.

Поступила 18.07.2011