



Возможность использования фармакологической антиаритмической терапии в качестве первичной профилактики фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом с предсердной экстрасистолией: проспективное исследование

А.И. Олесин¹, В.А. Литвиненко², А.В. Шлапакова²,

И.В. Константинова¹, Ю.С. Зуева²

¹Кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-западного Государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

²СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия.

Авторы

Олесин Александр Иосифович*, доктор медицинских наук, профессор госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-западного Государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия.

Константинова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-западного Государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия; СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия.

Литвиненко Вадим Адольфович, кандидат медицинских наук, главный специалист по терапии СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница, Санкт-Петербург, Россия.

Шлапакова Анна Викторовна, врач-кардиолог кардиологического отделения СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия.

Зуева Юлия Сергеевна, врач-кардиолог кардиологического отделения СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия.

Цель. Оценка использования фармакологической противоаритмической терапии у больных метаболическим синдромом (МС) с предсердной экстрасистолией (ПЭ) в качестве первичной профилактики фибрилляции предсердий (ФП) при выявлении высокого риска ее развития.

Материалы и методы. Наблюдалось 305 больных МС в возрасте от 59 до 73 лет с высоким риском развития ФП, без наличия этой аритмии в анамнезе. 156 (51,15 %) больным проводилась базисная терапия, включающая коррекцию потенциально модифицируемых факторов (контрольная группа), остальным пациентам — дополнительно к базисной терапии в качестве первичной профилактики ФП использовались противоаритмические средства I–III классов. Каждый больной после включения в исследование наблюдался от 2 до 4–5 лет: конечной точкой за этот период наблюдения явилось наличие или отсутствие развития ФП.

Результаты. При применении противоаритмических средств I–III классов у больных МС с ПЭ и высоким риске развития ФП, эта аритмия наблюдалась в среднем в три раза реже в сравнении с контрольной группой (31,54 % против 95,51 % при использовании антиаритмической и базисной терапии соответственно). У больных МС положительный эффект проводимой антиаритмической терапии, используемой в качестве первичной профилактики ФП, был обусловлен устранением или уменьшением количества ПЭ, улучшением дисфункции левого желудочка (ЛЖ), показателей сигнал-усредненной электрокардиограммы, дисперсии зубца Р, уменьшением объема левого предсердия (ЛП).

Заключение. Применение противоаритмических средств I–III классов у больных МС с ПЭ в качестве первичной профилактики ФП, при выявлении высокого риска ее развития, позволило в среднем в три раза уменьшить частоту возникновения этой аритмии.

Ключевые слова: метаболический синдром, предупреждение развития фибрилляции предсердий.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 25 марта 2019 г.

Принята к публикации 15.05.2019

Antiarrhythmic drug therapy possibilities for primary prevention of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome and premature atrial contractions: a prospective study

Olesin A.I.¹, Litvinenko V. A.², Shalapakova A. V.¹, Konstantinova I.V.², Zueva Yu.S.²

¹ Department of Hospital Therapy and Cardiology named after M.S. Kushakovsky North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

² St. Elizabeth City Hospital, Saint Petersburg, Russia

Authors

Alexander I. Olesin, M. D., Ph. D., doctor of sciences, professor of the *Department of Hospital Therapy and Cardiology* named after M.S. Kushakovsky, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Vadim A. Litvinenko, M. D., Ph. D., assistant professor of internal medicine, St. Elizabeth City Hospital, Saint Petersburg, Russia

Anna V. Shalapakova, M. D., cardiologist of the Department of Cardiology, St. Elizabeth City Hospital, Saint Petersburg, Russia

Irina V. Konstantinova, M. D., Ph. D., assistant professor of the *Department of Hospital Therapy and Cardiology* named after M.S. Kushakovsky, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Yulia S. Zhueva, M. D., cardiologist of the Department of Cardiology, St. Elizabeth City Hospital, Saint Petersburg, Russia

Conflicts of interest: None declared.

Objective. To estimate antiarrhythmic drug therapy possibilities for primary prevention of atrial fibrillation (AF) in patients with high risk of AF, metabolic syndrome (MS) and premature atrial contractions (PACs).

Materials and methods. We followed-up 305 patients aged 59 to 73 years with MS and high risk of AF development without the history AF. 156 (51, 15%) patients received basic therapy including correction of potentially modified risk factors (control group), other patients received classes I–III of antiarrhythmic agents for primary prevention of AF. Every patient who was included in the trial was followed-up from 2 to 4–5 years: the endpoint was the absence or presence of AF.

Results. *Patients with MS and PACs with high risk of AF who received classes I-III of antiarrhythmic agents had AF three times less frequent compared with control group (31,54% versus 95,51% during antiarrhythmic and basic therapy, respectively). Positive effect of antiarrhythmic therapy for primary prevention of AF in patients with MS can be explained by the reduction or elimination of PACs, left ventricular dysfunction and signal-averaged ECG parameters improvement, P-wave dispersion and left atrial volume reduction.*

Conclusion. *The frequency of this arrhythmia development reduced by three times on average during classes I-III of antiarrhythmic treatment for primary prevention of AF in patients with high risk of AF, MS and PACs.*

Key words: *Metabolic syndrome, primary prevention of atrial fibrillation.*

Conflict of interests: None declared.

Список сокращений

АГ	— артериальная гипертензия	ЛП	— левое предсердие
АД ср.	— среднее артериальное давление	МС	— метаболический синдром
Е/А	— соотношение максимальных скоростей трансмитрального кровотока в фазу раннего (Е), позднего диастолического наполнения (А)	ОКС	— острый коронарный синдром
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ПЭ	— предсердная экстрасистолия
ИММЛЖ	— индекс массы миокарда левого желудочка	СР	— синусовый ритм
ИПКЭ	— индекс положительного клинического эффекта	ФВЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ИРРФП	— индекс риска развития фибрилляции предсердий	ФП	— фибрилляция предсердий
КДОЛП	— конечный диастолический объем левого предсердия	ЭКГ	— электрокардиограмма
		ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
		Pd	— дисперсия зубца Р
		FiP-P	— фильтрованный зубец Р сигнал-усредненной электрокардиограммы

Введение

В международных и Российских рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий (ФП) отмечается, что метаболический синдром (МС) является одной из частых причин развития этой аритмии [1, 2]. В настоящее время известны такие предикторы развития ФП, как дилатация левого предсердия (ЛП), кальциноз митрального клапана, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), ухудшение спектра трансмитрального потока, выявление предсердной экстрасистолии (ПЭ), патологических значений сигнал-усредненной электрокардиограммы (ЭКГ), дисперсии зубца «Р» (Pd) и др. [1–3]. В проведенном проспективном исследовании, включающем комплексное использование предикторов развития ФП у больных МС в сочетании с оценкой анализа характера ПЭ, были выявлены критерии, позволяющие выделить пациентов с высоким риском развития ФП без ее регистрации в анамнезе [в течение 2-х лет после первого обследования] [4, 5]. Однако использование дифференцированной антиаритмической терапии в ка-

честве первичной профилактики ФП у больных МС с ПЭ при выявлении высокого риска развития этой аритмии в доступной нам литературе обнаружено не было.

Цель исследования — оценка использования фармакологической противоаритмической терапии у больных МС с ПЭ в качестве первичной профилактики ФП при выявлении высокого риска ее развития.

Материалы и методы

Проспективному наблюдению были подвергнуты 305 больных МС в возрасте от 60 до 73 лет (в среднем $68,3 \pm 0,5$ лет). Диагноз МС основывался на общепринятых критериях [3]. Критерием включения являлось наличие синусового ритма (СР), ПЭ, хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–II класса по NYHA, возраст больных ≥ 60 лет с индексом массы тела ≥ 30 кг/м², отсутствие регистрации ФП, в том числе, при проведении не менее 3–4 процедур 1–3 суточного мониторирования ЭКГ не реже 1 раза в 1–3 месяца, выявление высокого или

краткосрочного риска развития ФП, информированного согласия больного на проводимое обследование и лечение [4, 5].

В исследование не включали больных острыми коронарными синдромами (ОКС) и другими различными клиническими проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС), синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокадой, имплантированным искусственным водителем ритма, желудочковой тахикардией и экстрасистолией (II–V классов по классификации В. Rayn), пороками сердца, кардиомиопатиями, полными блокадами ножек пучка Гиса, дисфункцией щитовидной железы, неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ), тяжелыми соматическими заболеваниями, которые могли повлиять на результаты исследования, а также пациентов, имеющих ФВЛЖ < 45 %, аневризму ЛЖ, ХСН III–IV класса по NYHA [1,2,3]. У 256 (83,93 %) больных была выявлена гипертоническая болезнь, у 196 (64,26 %) — сахарный диабет, у 53 (17,38 %) — хроническая обструктивная болезнь легких.

Выявление высокого риска развития ФП определялось путем оценки изменения в динамике наблюдения индекса риска развития ФП (ИРРФП), определяемого по формуле:

$$\text{ИРРФП} = (\text{FiP-P} \div \text{Pd}) \times (\text{A} \div \text{B}),$$

где ИРРФП — индекс риска развития ФП, FiP-P — продолжительность фильтрованной волны «Р» сигнал-усредненной ЭКГ (в мс), Pd — дисперсия зубца «Р» (в мс), определяемая как разница между максимальными и минимальными значениями продолжительности зубца «Р» при регистрации 12-ти отведений стандартной ЭКГ, А — линейное отклонение предэктопического интервала ПЭ, скорректированного по частоте сердечных сокращений синусового ритма (СР), определенного не менее чем в 20 ПЭ, В — число ПЭ, используемых для исследования, выраженное в их количестве в час [4].

Проведение эхокардиографического исследования с расчетом ФВЛЖ, конечного диастолического объема левого предсердия (КДОЛП), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), диастолической дисфункции ЛЖ путем соотношения максимальных скоростей трансмитрального кровотока в фазу раннего (Е), позднего диастолического наполнения (А), регистрация сигнал-усредненной ЭКГ с определением продолжитель-

ности фильтрованной волны Р (FiP-P), а также Pd были описаны ранее. При снижении ИРРФП на 35 % и более каждые 1–3 месяца в сравнении с исходными величинами определялся высокий риск развития ФП: в течение 2-х лет после первого обследования [4, 5]. Оценка класса ХСН проводилась путем использования 6-минутного теста, расчет среднего артериального давления (АД) проводился по формуле:

$$\text{АД ср.} = (\text{АД сист.} - \text{АД диаст.}) \div 3 + \text{АД диаст.},$$

где АД ср., АД сист., АД диаст. — среднее, систолическое и диастолическое АД (в мм рт.ст.) [3].

Всем больным проводилась базисная терапия, включающая использование гипотензивных препаратов, таких, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл (эднит, ренитек и т.д.), салуретиков (индапамид, арифон и т.д.), а также коррекция содержания глюкозы и липидов крови путем использования диеты, гипогликемических и гиполипидемических препаратов, в частности, статинов.

После включения в исследование больные наблюдались в течение 2-х лет. Конечной точкой за этот период наблюдения явилось наличие или отсутствие развития ФП. Все исследования, включая суточное мониторирование ЭКГ, проводились не реже 1 раза в 3–4 месяца, контроль за состоянием пациентов, регистрацию ЭКГ — 1 раз в месяц. Регулярный контроль АД и ЧСС пациенты осуществляли самостоятельно.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием критерия «t» Стьюдента, χ^2 , а также стандартных пакетов программ «Statistica», версия 11.0.

Результаты и их обсуждение

305 больных, включенных в исследование, были распределены на две группы. В I группу вошло 156 (51,15 %) больных, которым проводилась базисная терапия, включающая только коррекцию потенциально модифицированных факторов, без использования антиаритмических препаратов (контрольная группа), остальные пациенты составили II группу, которым дополнительно к базисной терапии использовались противоаритмические средства. Достоверного различия по полу, возрасту, результатам клинико-лабораторного обследования, а также сопутствующим заболеваниям между группами выявлено не было.

У всех больных II группы выбор дифференцированной противоаритмической терапии ПЭ проводился путем тестирования антиаритмических средств, причем их эффективность оценивалась по данным суточного мониторирования ЭКГ [3]. При тестировании вначале использовались препараты II класса, а при их неэффективности — средства I или III классов или их комбинации. Используемые препараты принимались в следующих суточных дозах: пропранолол в дозе 60–120 мг в сутки, метопролол и атенолол — 100–150 мг в сутки соответственно, пропafenон — 300–600 мг в сутки, аллапинин — 50–75 мг в сутки, соталол — 160–320 мг в сутки и в последнюю очередь — амиодарон в дозе 600–800 мг в сутки. Длительность применения антиаритмических средств составила не менее 3–5 дней, а в случае использования амиодарона — 8 (10) дней. До и после применения противоаритмических средств проводилось суточное мониторирование ЭКГ, причем критерием положительного эффекта является уменьшение числа экстрасистол на 75% и более в сравнении с их исходной частотой, а также устранение парных, групповых экстрасистол. При отсутствии антиаритмической активности одного тестируемого препарата, эффективность каждого последующего антиаритмика определялась, как минимум, через 5 периодов полувыведения предыдущего [3]. Для исключения аритмогенного действия антиаритмической тера-

пии всем больным при назначении противоаритмических средств, особенно препаратов Ic класса, вначале их приема и при дальнейшем применении не реже 1 раза в 3–4 дня на протяжении 7–14 дней повторно проводилось суточное мониторирование ЭКГ. Для предупреждения возможной «избыточности» пролонгированного использования антиаритмической терапии ПЭ, противоаритмические препараты применялись в течение 3-х месяцев, затем они отменялись и при рецидивировании экстрасистолии — терапия возобновлялась.

Больным II группы, а именно 33 (22,15%) для долгосрочной терапии был назначен пропранолол, 47 (31,54%) — метопролол, 30 (20,13%) — соталол, 19 (12,75%) — пропafenон, 15 (10,07%) — метопролол+пропafenон и остальным — амиодарон. После отмены препаратов ПЭ рецидивировала у 107 (71,81%) больных II группы: им вновь была проложена терапия противоаритмическими средствами.

Развитие пароксизмальной или персистирующей формы ФП в течение 2-х лет наблюдения после первого обследования отмечалось у 149 (95,51%) и 47 (31,54%) больных I и II группы соответственно ($p < 0,05$), причем у больных II группы, в сравнении с I, начиная с первых 3-х месяцев и на протяжении последующего наблюдения отмечалось достоверное уменьшение количества пациентов с развитием ФП (рис. 1). Следует отметить, что ни у одного из обследованных больных за

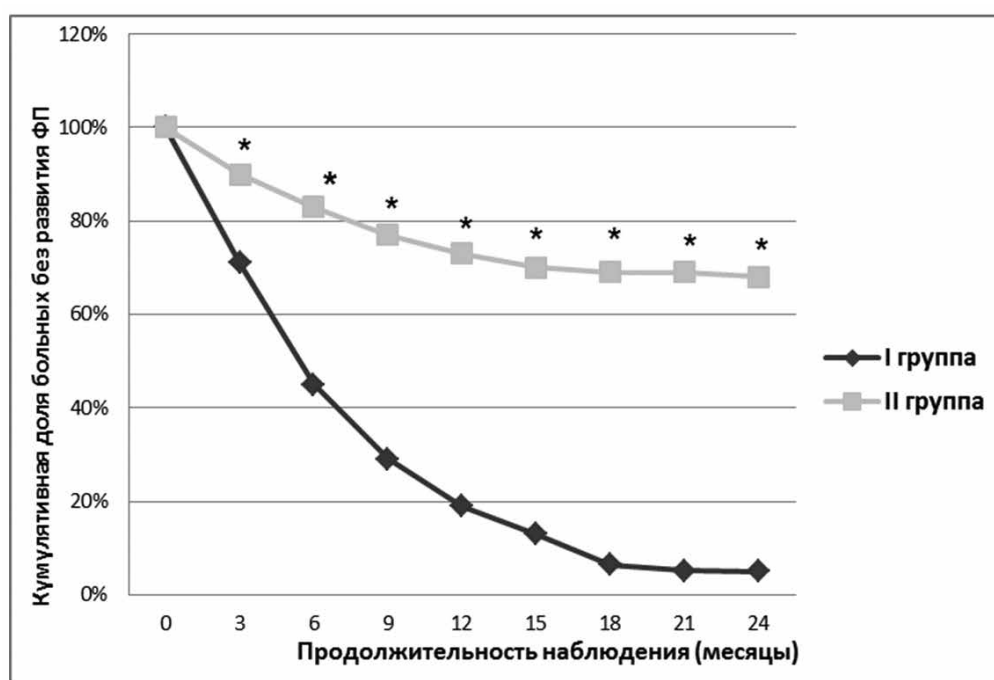


Рис. 1. Кумулятивная доля больных (в %) (метод Каплан-Мейера) без развития ФП у больных I и II групп в течение двухлетнего наблюдения.

* достоверное различие показателей в сравнении с I группой (при $p < 0,05$).

весь период наблюдения не отмечалось летального исхода, а также развития инфарктов, инсультов, системных эмболий. Клинико-инструментальные показатели, состояние гемодинамики, отношения FiP-R/Pd , ИРРФП у больных I и II группы в динамике наблюдения представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, после включения в исследование (исходные данные) достоверного различия всех изучаемых показателей у больных I и II групп между собой не наблюдалось. У всех больных I и II групп за 1–3 месяца до развития ФП отмечалось достоверное уменьшение значений ИРРФП, FiP-R/Pd , 6-минутного теста и увеличение КДОЛП, ИММЛЖ, Pd , FiP-R , АД ср., индекса массы тела в сравнении с исходными данными, в то время как достоверного изменения остальных изучаемых показателей у больных этих групп в сравнении с исходными данными выявлено не было. Достоверного изменения всех изучаемых показателей у больных I группы без развития ФП в сравнении с исходными данными выявлено не было. У всех больных II группы, без развития ФП, отмечалось достоверное уменьшение значений КДОЛП, Pd , АД ср. и увеличение E/A , FiP-R/Pd , ИРРФП, выполнения 6-минутного теста, в то время как достоверного изменения остальных изучаемых показателей у больных этих групп вы-

явлено не было. Следует отметить, у всех больных II группы с и без развития ФП отмечалось достоверное уменьшение количества ПЭ, однако у пациентов этой группы с развитием этой аритмии наблюдалось достоверное уменьшение ИРРФП, а без ее развития — увеличение ИРРФП в сравнении с исходными данными. Отсутствие рецидивирования ПЭ после отмены противоаритмической терапии коррелировало с E/A ($r=0,78$), ИРРФП ($r=0,94$), КДОЛП ($r=-0,86$), FiP-R ($r=-0,79$), Pd ($r=-0,68$), АД ср. ($r=-0,84$), увеличением дистанции при выполнении 6-минутного теста ($r=0,76$), применением препаратов II и III класса ($r=0,92$ и $r=0,89$ соответственно).

В настоящее время известно, что распространенность ФП в общей популяции составляет около 2%, причем риск развития этой аритмии на протяжении жизни в возрасте старше 40 лет составляет около 25% [1, 2]. Любые заболевания сердечно-сосудистой системы могут вызвать прогрессирующее «структурное и/или электрическое ремоделирование» миокарда предсердий, способствующее развитию как ПЭ, так и ФП [1–3]. Следует отметить, что частая ПЭ и/или короткие бессимптомные эпизоды ФП увеличивают риск инсульта и других осложнений [1–3, 6].

Таблица 1

Клинико-инструментальные показатели, состояние гемодинамики, отношения FiP-R/Pd , ИРРФП у больных I и II группы в динамике наблюдения ($M \pm m$ и 95% ДИ средних величин¹)

Показатели	I группа n = 156			II группа n = 149		
	A* n = 156	B* n = 149	B* n = 7	A* n = 149	B* n = 47	B* n = 102
ФВЛЖ, %	56,84±0,77 (47–66)	58,01±0,65 (9–69)	59,14±4,12 (48–71)	57,48±0,61 (50–65)	57,37±1,17 (49–66)	59,35±1,03 (49–70)
E/A , ед.	0,95±0,02 (0,71–1,23)	0,78±0,01* (0,61–0,95)	0,93±0,08 (0,71–1,15)	0,93±0,01 (0,87–0,99)	0,98±0,01* (0,89–1,05)	1,07±0,01* (0,97–1,18)
КДОЛП, мл/м ²	31,56±0,53 (25–39)	37,93±0,67* (29–45)	32,14±1,88 (27–37)	32,05±0,42 (27–37)	34,64±0,82* (29–39)	26,34±0,72* (29–34)
ИММЛЖ, г/м ²	134±0,9 (123–145)	137±1,0* (125–149)	134±4,2 (123–145)	135±0,8 (125–145)	138±0,4* (128–147)	135±0,1 (125–145)
FiP-R/Pd , ед.	2,82±0,03 (3,23–2,47)	2,11±0,01* (2,20–2,00)	2,69±0,14 (2,93–2,23)	2,79±0,04 (3,28–2,22)	2,59±0,07* (3,07–2,11)	4,22±0,09* (5,33–3,11)
ИРРФП, ед.	8,57±0,59 (1,18–18,44)	0,10±0,08* (0,01–0,19)	7,96±2,43 (1,29–14,03)	7,94±0,58 (1,31–14,57)	0,93±0,12* (0,04–1,75)	33,16±1,82* (15,23–51,36)
Частота ПЭ, в час	92±3 (52–131)	105±2* (81–131)	77±9* (56–98)	96±3 (58–142)	11±1* (3–19)	9±1* (1–17)
АД ср., мм рт. ст.	117±1 (103–131)	121±1* (106–131)	119±6 (102–132)	116±1 (102–128)	118±1* (104–131)	105±1* (95–116)
6-минутный тест, метры	436,5±5,3 (365–510)	414,7±5,1* (355–478)	447,9±28,3 (372–516)	442,7±6,3 (368–518)	422,9±9,3* (358–489)	486,5±3,8* (445–548)
Индекс массы тела, кг/м ²	32,9±0,2 (30,3–35,4)	34,4±0,2* (31,9–37,1)	32,7±1,0 (30,1–35,1)	33,1±0,2 (31,4–35,6)	33,9±0,4* (31,5–36,2)	33,3±0,2 (31,1–35,5)

Примечание. 1 — вверху $M \pm m$, внизу в скобках — 95% доверительного интервала (ДИ) средних величин, * — усредненные данные за период наблюдения, А — исходные данные, В — за 1–3 месяца до развития ФП, В — без развития ФП, * — достоверное различие показателей в сравнении с I группой, † — с исходными данными (при $p < 0,05$).

Несмотря на успехи в выявлении предикторов ФП, в настоящее время для своевременной диагностики этой аритмии всем пациентам старше 65 лет рекомендуется проведение скрининга с помощью пальпации пульса и при появлении его нерегулярности — регистрация ЭКГ, а при развитии сердцебиения и одышки — показано мониторирование ЭКГ, включая, при необходимости, имплантацию безэлектродных петлевых регистраторов [1, 2]. Поэтому выделение больных с потенциальным риском развития ФП и определение принципов первичной профилактики этой аритмии является актуальной проблемой в кардиологии.

Наблюдалось 305 больных МС в возрасте от 60 до 73 лет. Критерием включения являлось наличие СР, ХСН I–II класса по NYHA, возраст больных \geq 60 лет с индексом массы тела \geq 30 кг/м², отсутствие регистрации ФП до включения в исследование, а также выявление высокого риска развития ФП. Каждый больной после включения в исследование наблюдался до 2-х лет: конечной точкой за этот период наблюдения явилось наличие или отсутствие развития ФП.

Одной из наиболее частых причин развития этой аритмии является МС, приводящей к развитию гипертрофии и/или дисфункции ЛЖ, дилатации ЛП, ухудшению спектра трансмитрального потока и т. д. [1–3]. Кроме того, у больных МС в большинстве случаев выявляется «парадокс ожирения», то есть при повышенном индексе массы тела отмечается низкий риск летального исхода, развития инфарктов, инсультов, системных эмболий и других осложнений [3].

Аналогичные данные были получены в настоящем исследовании.

У больных МС в результате развития, так называемого «оксидативного стресса», наблюдается диастолическая перегрузка Са²⁺ кардиомиоцитов предсердий с одновременной активизацией ректификационных входящих калиевых токов, что приводит к индукции триггерных механизмов (задержанной или ранней реполяризации) и/или entry, которые вначале проявляются ПЭ, затем, предсердная эктопия, действуя как драйвер, через формирование ротора в области задней стенки ЛП, приводит к возникновению ФП [3, 7, 8]. Следует отметить, что в настоящее время общепринятая классификация, а также международные и национальные рекомендации по лечению ПЭ отсутствуют. Однако частая (более 30 в час преждевременных наджелудочковых комплексов), продолжительная

или рецидивирующая предсердная эктопия увеличивает потенциальный риск развития ФП [4–6]. Вышеизложенные теоретические предпосылки подтверждаются результатами настоящего исследования: у больных контрольной группы, которым проводилась терапия, включающая коррекцию потенциально модифицируемых факторов, развитие ФП отмечалось у 95,51 % пациентов. Аналогичные данные были получены ранее [9].

У 48,85 % больных МС с ПЭ дополнительно проводимой терапии, направленной на коррекцию потенциально модифицируемых факторов, использовались фармакологические антиаритмические средства. Согласно полученным результатам, для устранения ПЭ у 53,69 % и 23,49 % больных МС были назначены препараты II и III классов соответственно, а остальным — Ic класса (пропафенон). У 31,54 % из этих больных, несмотря на использование противоаритмических средств, отмечалось развитие пароксизмальной или персистирующей формы ФП в течение 2-х лет наблюдения после первого обследования, что в среднем составило трехкратное уменьшение развития этой аритмии в сравнении с контрольной группой. При применении антиаритмической терапии у всех больных как с, так и без развития ФП отмечалось достоверное уменьшение количества ПЭ, однако у пациентов этой группы с развитием этой аритмии наблюдалось достоверное уменьшение ИРРФП, а без ФП — увеличение ИРРФП в сравнении с исходными данными. Поэтому положительный эффект противоаритмической терапии, используемой в качестве первичной профилактики ФП у больных МС, следует оценивать преимущественно по увеличению ИРРФП в сравнении с исходными данными, а не только по уменьшению количества ПЭ.

Полученные результаты показали, что у 28,19 % больных после отмены антиаритмической терапии, используемой в течение 3 месяцев, ПЭ у больных МС не рецидивировала, что связано, вероятно, с устранением аритмогенного субстрата ее возникновения [7, 8]. Прекращение предсердной эктопии после отмены антиаритмических препаратов может так же являться одним из дополнительных критериев, позволяющим определить положительный эффект проводимой терапии, используемой в качестве первичной профилактики ФП у больных МС.

Положительный эффект антиаритмических препаратов I–III классов, используемых в качестве первичной профилактики ФП у больных МС, по-видимому, обусловлен, во-первых, предотвраще-

нием развития «предсердной кардиомиопатии» [10], во-вторых, уменьшением неравномерной рефрактерности миокарда предсердий за счет противоаритмических свойств средств этих классов, улучшением функции ЛЖ и уменьшением размеров ЛП [3, 9], что косвенно подтверждается результатами настоящего исследования: у больных, получавших антиаритмическую терапию, наблюдалось уменьшение КДОЛП, увеличение Е/А, снижение класса ХСН, АГ, частоты выявления патологических значений Pd и сигнал-усредненной ЭКГ, в-третьих, в результате применения противоаритмических средств, а также за счет их симпатолитического действия повышается устойчивость системы транспорта кальция сердечной мышцы к повреждающему действию продуктов перекисного окисления липидов и/или при перегрузке кардиомиоцитов ионами кальция за счет увеличения образования монооксида азота, накопления защитных стресс-белков, таких, как HSP70, SERCA-2a и т.д. в миокардиоцитах, уменьшения активности фактора некроза опухоли, прямо или опосредованно ограничивая активацию адренергической системы [3, 7, 8].

У 31,54% больных МС с развитием ФП, несмотря на уменьшение количества ПЭ в результате проводимой противоаритмической терапии, по-видимому, было связано с «активированием» процесса «ремоделирования» миокарда предсердий, а снижение предсердной эктопии, вероятно, не способствовало его обратной регрессии, что косвенно подтверждается результатами настоящего исследования: у этой категории больных отмечается прогрессирующая дилатация ЛП, ухудшение показателей сигнал-усредненной ЭКГ, Pd, ИРРФП, что, в свою очередь, может быть обусловлено в результате увеличения индекса массы тела, ИММЛЖ и прогрессирования ХСН. С другой стороны, отсутствие развития ФП у 4,49% больных контрольной группы, вероятно, было обусловлено положительным влиянием коррекции потенциально модифицируемых факторов на структурные и электрофизиологические свойства сердечной мышцы предсердий, что подтверждается результатами настоящего исследования: достоверного изменения всех изучаемых показателей у этих больных через 2 года после включения в исследования в сравнении с исходными данными выявлено не было.

Выводы

1. При применении противоаритмических средств у больных МС с ПЭ и высоким риском развития ФП возникновение этой аритмии наблюдалось у 31,54%, в то время как при использовании коррекции потенциальной модифицируемых факторов — у 95,51% пациентов.

2. Положительный эффект противоаритмической терапии, используемой в качестве первичной профилактики ФП у больных МС, следует оценивать преимущественно по увеличению ИРРФП в сравнении с исходными данными, а не только по уменьшению количества ПЭ.

3. Отсутствие рецидивирования ПЭ после отмены противоаритмической терапии является дополнительным критерием, отражающим эффективность терапии, применяемой в качестве первичной профилактики ФП у больных МС.

4. Положительный эффект проводимой антиаритмической терапии препаратами II и III классов, используемой в качестве первичной профилактики ФП у больных МС, был обусловлен за счет улучшения дисфункции ЛЖ, показателей сигнал-усредненной ЭКГ, Pd, уменьшения объема ЛП.

Заключение

При использовании антиаритмических средств I–III классов у больных МС с ПЭ в качестве первичной профилактики ФП, при выявлении высокого риска этой аритмии, позволило в среднем в три раза уменьшить частоту ее возникновения. Положительный эффект первичной профилактики ФП у этих больных следует оценивать преимущественно по увеличению ИРРФП и в меньшей степени — по уменьшению количества ПЭ в сравнении с исходными данными. Отсутствие рецидивирования ПЭ после отмены противоаритмической терапии является дополнительным критерием, отражающим эффективность терапии, применяемой в качестве первичной профилактики ФП у больных МС. Отсутствие возникновения ФП у этих больных было обусловлено за счет улучшения структурного и электрического миокарда предсердий, косвенно определяемых по данным сигнал-усредненной ЭКГ, Pd, дисфункции ЛЖ и уменьшения объема ЛП.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература / References

1. Kirchhof P., Stefano Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016; 37 (7): 2893–2962.
2. Diagnostics and treatment of atrial fibrillation. National clinical guidelines. — 5th ed., 2012. *Russian Journal of Cardiology*. 2013; 4 (102), suppl. 3 Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Национальные клинические рекомендации. — 5-е издание, 2012. *Российский кардиологический журнал*. 2013, 4 (102), suppl. 3).
3. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 11th ed. Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O. et al., Philadelphia, W.B. Saunders Company. 2018. — 2040 p.
4. Olesin A.I., Litvinenko V.A., Shlapakova A.V., Konstantinova I.V. Assessment of the risk of developing atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome in the recording of atrial extrasystole. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2016; 4 (11): 25–33. Russian (Олесин А.И., Литвиненко В.А., Шлапакова А.В., Константинова И.В. Оценка риска развития фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом при регистрации предсердной экстрасистолии. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016; 4 (11): 25–33).
5. Olesin A.I., Litvinenko V.A., Al-Barbari A.V. et al. Atrial fibrillation onset risk in patient with metabolic syndrome: prospective study. *Russian Journal of Cardiology*, 2014; 12 (116): 25–30. (Russian) (Олесин А.И., Литвиненко В.А., Альбарбарии А.В. и соавт. Оценка риска развития фибрилляция предсердий у больных метаболическим синдромом: проспективное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 12 (116): 25–30).
6. Dowland T.A., Vittinghoff E., Mandyam M.C. et al. Atrial ectopy as a predictor of incident atrial fibrillation: a cohort study. *Ann Intern Med.*, 2013;159 (4): 721–728.
7. Voigt N., Heijman J., Wang Q. et al. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129 (1): 145–156.
8. Heijman J., Algalarrondo V., Voigt N. et al. The value of basic research insights into atrial fibrillation mechanisms as a guide to therapeutic innovation: a critical analysis. *Cardiovasc Res.*, 2016;109 (4): 467–479.
9. Olesin A.I., Konstantinova I.V., Litvinenko V.A., Shlapakova A.V. Atrial fibrillation risk assessment in patients with metabolic syndrome with atrial premature complexes: a prospective study. *Journal Preventive of Cardiology*. 2017; 6 (4): 1084–1090. Russian (Олесин А.И., Константинова И.В., Литвиненко В.А., Шлапакова А.В. Оценка риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом с предсердными преждевременными комплексами: проспективное исследование. *Профилактическая кардиология*. 2017; 6 (4): 1084–1090).
10. Goette A., Kalman J.M., Aguinaga L. et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017;14 (1): 3–40.