DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-260-268 УДК 616.12-008.313.2-085.22

Н.Т. Ватутин[1,2], А.Н. Шевелёк*[1], Г.Г. Тарадин[1], И.Н. Кравченко[2]

[1] — ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», Донецк, Украина

[2] — Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Украина

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

N.T. Vatutin[1,2], A.N. Shevelok*[1], G.G. Taradin[1], I.N. Kravchenko[2]

[1] — State Educational Organization of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine

[2] — State Institution «V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery», Donetsk, Ukraine

THE USE OF MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONISTS IN THE PREVENTION OF ATRIAL FIBRILLATION

Резюме

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых частых нарушений ритма сердца. Её распространенность достигает 1% в общей популяции и превышает 7% у лиц старше 60 лет. Известно, что гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы играет ключевую роль в развитии структурного и электрического ремоделирования миокарда, лежащего в основе этой аритмии. Повышенная активность эффекторов данной системы способствует развитию воспаления, фиброза и оксидативного стресса в кардиомиоцитах. Исследования последних лет дают основания полагать, что большинство негативных эффектов, ранее объясняемых исключительно действием ангиотензина-2, отчасти могут быть обусловлены избыточной активностью альдостерона. Появляется всё больше данных о вненадпочечниковой продукции гормона (в миокарде, стенке сосудов и даже головном мозге), а рецепторы к нему обнаружены далеко за пределами почек — в кардиомиоцитах, эндотелиоцитах, фибробластах, моноцитах, макрофагах. При этом показано, что гормон обладает широким спектром разнообразных патогенных эффектов, одним из которых является стимуляция фиброзирования миокарда предсердий, представляющего структурную основу для развития их фибрилляции. Открытие новых особенностей альдостерона позволяет предполагать, что блокада минералокортикоидных рецепторов может предотвратить или замедлить ремоделирование предсердий и тем самым способствовать снижению частоты развития ФП. В статье представлены данные мировой литературы и результаты собственных исследований, посвященных применению антагонистов минералокортикоидных рецепторов у пациентов с ФП. Изложены современные представления о роли альдостерона в развитии и поддержании аритмии, описаны основные направления upstream-терапии в лечении данной категории больных, подробно рассмотрены перспективы использования эплеренона и спиронолактона в первичной и вторичной профилактике ФП.

Ключевые слова: *альдостерон, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, фибрилляция предсердий, рецидивы, эплеренон, спиронолактон*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 01.04.2019 г.

Принята к публикации 19.06.2019 г.

*Контакты: Анна Николаевна Шевелёк, e-mail: a.shevelyok@mail.ru

* Contacts: Anna N. Shevelok, e-mail: a.shevelyok@mail.ru

Для цитирования: Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Тарадин Г.Г. и др. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ). Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(4): 260-268. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-260-268

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common cardiac rhythm disorders. Its prevalence is about 1 % in the general population and exceeds 7 % in individuals older than 60 years of age. It is known that hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system plays a key role in structural and electrical myocardial remodeling in AF. Increased activity of the renin-angiotensin-aldosterone system causes inflammation, fibrosis and oxidative stress in cardiomyocytes. Last studies suggest that most of negative effects previously explained by angiotensin-2 may be particularly caused by excessive aldosterone activity. More data about extra-adrenal hormone production (in the myocardium, the vascular wall and even the brain) have appeared, and its receptors were found far beyond the kidneys — in cardiomyocytes, endothelial cells, fibroblasts, monocytes, and macrophages. It was also shown that aldosterone has a wide profile of pathogenic effects, one of which is the stimulation of atrial myocardial fibrosis as the structural basis for AF. The discovery of new features of aldosterone suggests that blockade of mineralocorticoid receptors may prevent or slow down atrial remodeling and thereby reduce the incidence of AF. The article presents data of the world literature and the results of own studies devoted to the use of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with AF. Modern concepts of the role of aldosterone in the arrhythmia development and the main approaches of upstream-therapy are described. The possibilities of using eplerenone and spironolactone in primary and secondary prevention of AF are discussed.

Key words: *aldosterone, renin-angiotensin-aldosterone system, atrial fibrillation, relapses, eplerenone, spironolactone*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Source of financing

The authors states that no finding for the study has been received

Article received on 01.04.2019 г.

Accepted for publication on 19.06.2019 г.

For citation: Vatutin N.T., Shevelok A.N., Taradin G.G. et al. THE USE OF MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONISTS IN THE PREVENTION OF ATRIAL FIBRILLATION. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(4): 260-268. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-260-268

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АРА-2 — антагонисты рецепторов ангиотензина 2, АТ — ангиотензин, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, МКР — минералокортикоидные рецепторы, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, β-АБ — β-адреноблокаторы

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых частых нарушений ритма сердца. Её распространенность достигает 1% в общей популяции и превышает 7% у лиц старше 60 лет [1]. Актуальность проблемы ФП продиктована не только высокой частотой связанных с нею тромбоэмболических осложнений и ухудшением качества жизни больных, но и значительным возрастанием риска общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с этой аритмией [2].

Несмотря на успехи, достигнутые в понимании электрофизиологических механизмов формирования и поддержания ФП, патогенез этой аритмии по-прежнему остается малоизученным. Известно [3, 4], 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 и оксидативного стресса в кардиомиоцитах. Исследования последних лет [5, 6, 7] дают основания полагать, что большинство негативных эффектов, ранее объясняемых исключительно действием ангиотензина-2 (АТ-2), отчасти могут быть обусловлены избыточной активностью альдостерона.

Косвенные доказательства участия альдостерона в развитии ФП были получены еще в 2005 г. P. Milliez et al. [8], показавшими, что у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом риск ФП в 12 раз выше, чем в общей популяции. Сведения, касающиеся роли альдостерона в организме человека, претерпели существенные изменения за последние годы [9]: появились данные о вненадпочечниковой продукции гормона (в миокарде, стенке сосудов и даже головном мозге), а рецепторы к нему были обнаружены далеко за пределами почек — в кардиомиоцитах, эндотелиоцитах, фибробластах, моноцитах, макрофагах. При этом было показано [10], что гормон обладает широким спектром разнообразных патогенных эффектов, одним из которых является стимуляция фиброзирования миокарда предсердий, что является структурной основой для развития их фибрилляции.

Ранее полагали, что применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) приводит к стойкому угнетению синтеза альдостерона путем блокады РААС [11]. Позднее было выявлено, что снижение выработки этого гормона при терапии ингибиторами АПФ является кратковременным, а затем его концентрация в крови вновь возрастает вследствие эффекта ускользания гормона

из-под лекарственного контроля [12]. Согласно данным некоторых исследований [5], даже комбинация ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина-2 (АРА-2) не способна в должной мере подавить продукцию альдостерона. Это объясняется наличием альтернативных, не связанных с АТ-2, стимулов для его образования. Также было доказано, что альдостерон является всего лишь одним из нескольких гормонов, соединяющихся с минералокортикоидными рецепторами (МКР). При некоторых заболеваниях, таких как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), артериальная гипертензия (АГ), острый инфаркт миокарда, сахарный диабет, активация МКР может происходить и под действием кортизола, который в нормальных условиях не обладает подобным эффектом [13].

Таким образом, открытие новых особенностей альдостерона дает основание предполагать, что блокада МКР может предотвратить или замедлить ремоделирование предсердий и тем самым способствовать снижению частоты развития ФП.

В настоящее время краеугольным камнем противорецидивной терапии ФП по-прежнему остается применение различных антиаритмических препаратов [14-16]. Однако такая стратегия не всегда приносит ожидаемые результаты: во-первых, противоаритмические препараты обычно назначаются после первого эпизода ФП, когда ее субстрат уже, как правило, сформирован; во-вторых, они влияют только на электрофизиологические процессы в миокарде (продолжительность потенциала действия и скорость проведения импульса возбуждения), не воздействуя при этом на структурный субстрат аритмии [15]. Кроме того, применение антиаритмиков с целью сохранения синусового ритма лимитировано их слабой эффективностью и возможностью развития серьезных побочных эффектов.

Поэтому сегодня внимание исследователей все чаще привлекают так называемые препараты upstream-терапии, которые способны предотвращать возникновение ФП, влияя на ее субстрат. К таким препаратам относят ингибиторы АПФ, АРА-2, статины, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и антагонисты МКР [17-20]. Их противоаритмическое действие обусловлено несколькими факторами: предотвращением структурного ремоделирования предсердий за счет подавления процессов фиброзирования, воспаления и оксидативного стресса, улучшением гемодинамики путем снижения артериального давления (АД) и напряжения стенок камер сердца, а также предупреждением развития или прогрессирования поражения коронарных артерий, что, как известно, является одним из важнейших факторов риска ФП [21].

В ряде исследований [22-26] показано, что применение ингибиторов АПФ и АРА-2 предотвращает развитие новых случаев ФП. Ретроспективный анализ исследования SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) [22], в который вошел 391 пациент с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 30%, показал, что применение эналаприла снижало риск развития ФП с 24% до 5,4%, а также уменьшало смертность таких пациентов. В другом крупном исследовании [23], включавшем 1577 больных с систолической дисфункцией ЛЖ, развившейся в результате инфаркта миокарда, применение трандалоприла в течение 2-4 лет после развития инфаркта снижало частоту ФП на 55% (отношение рисков (ОР) 0,45; ρ <0,01). В исследовании Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) [24] добавление валсартана к стандартной терапии ХСН приводило к снижению частоты ФП на 37%.

В крупном исследовании LIFE (Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension) [25] 9193 пациента с АГ и гипертрофией ЛЖ без ФП в анамнезе были рандомизированы на 2 группы: в 1-й группе в качестве антигипертензивной терапии они принимали лозартан (50 мг / сут), во 2-й — атенолол (50 мг / сут) в течение, в среднем, 4,8 лет. Несмотря на равное снижение АД, частота пароксизмов ФП при приеме лозартана была значительно ниже и составила 6,8 случаев на 1000 человек в год, в то время как при получении атенолола — 10,1 случаев (ОР 0,67; ρ <0,001). Частота инсультов среди больных с пароксизмами ФП была также значительно ниже в группе лозартана (ОР 0,49; ρ = 0,01).

Убедительны результаты исследования VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [26] с участием 15245 пациентов с АГ, где валсартан снижал риск развития новых случаев ФП на 17%, а персистирующей ФП — на 32% по сравнению с амлодипином.

Тем не менее, положительная роль ингибиторов АПФ и АРА-2 во вторичной профилактике ФП, к сожалению, сомнительна. Большое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование GISSI-AF [27] по изучению эффективности валсартана для вторичной профилактики пароксизмов ФП показало, что применение препарата в течение 1 года не ассоциировалось со снижением частоты развития повторных эпизодов ФП. Не обнаружилось влияние валсартана и на вторичные точки — количество эпизодов аритмии, частоту сердечных сокращений при первом повторном эпизоде, число госпитализаций по поводу всех причин. Результаты исследования J-RHYTHM II не продемонстрировали преимущества кандесартана в сравнении с амлодипином по предупреждению повторных случаев ФП при наблюдении в течение 1 года [28].

Не убедительны данные об эффективности этих препаратов в профилактике ФП и у пациентов без выраженных структурных изменений сердца. Исследование ANTIPAF, в котором была оценена возможность применения АРА-2 для вторичной профилактики ФП у больных без выраженных структурных изменений сердца, не выявило достоверного различия в эффективности между олмесартаном и плацебо [29]. Ретроспективный анализ исследо-

вания AFFIRM в целом не продемонстрировал преимуществ препаратов, блокирующих РААС, для контроля синусового ритма, а выявил их эффективность лишь у больных ХСН [30].

По всей видимости, применение ингибиторов АПФ или АРА-2 эффективно лишь с целью уменьшения частоты новых случаев ФП. Добавление их к стандартным антиаритмических препаратам у пациентов с уже имеющейся ФП не увеличивает шансы на сохранение синусового ритма.

Некоторые исследователи [30] объясняют отсутствие эффекта этих препаратов при вторичной профилактике ФП уже сформированным субстратом аритмии с одной стороны, и недостаточным сроком лечения для реализации положительных свойств препарата — с другой. Еще одно возможное объяснение кроется в эффекте ускользания альдостерона: по-видимому, применения только ингибиторов АПФ или АРА-2 недостаточно для полной блокады РААС.

Многочисленные свидетельства важной роли альдостерона в ремоделировании предсердий и развитии ФП [7, 31, 32] дают основания предполагать, что применение антагонистов МКР может предотвращать возникновение новых случаев либо рецидивов этой аритмии.

Действительно, накоплено немало экспериментальных данных [33-37] о благоприятном влиянии антагонистов МКР на процессы структурного ремоделирования предсердий. В экпериментальных моделях постоянной формы ФП спиронолактон уменьшал выраженность апоптоза кардиомиоцитов, клеточной дегенерации, фиброзирования предсердий и способствовал поддержанию функциональных параметров, в частности ФВ ЛП [35]. Эти данные убедительно показывают, что блокада МКР представляет собой мощную терапевтическую стратегию и в сочетании с применением ингибиторов АПФ или АРА-2 может способствовать сохранению структуры и функции предсердий на фоне ФП.

В другом эксперименте [38] предварительное введение эплеренона препятствовало избыточной активации профибротических агентов, однако приводило к последующему возрастанию уровня АТ-1. В то же время дополнительное применение лосартана предупреждало альдостерон-опосредованное фиброзирование предсердий.

Сообщается [39], что альдостерон обладает мощным провоспалительным воздействием на миокард, сосуды и почки, в то время как блокаторы МКР — выраженными противовоспалительными свойствами.

Таким образом, проведенные экспериментальные работы подтверждают мнение о том, что блокада МКР в сочетании с инактивацией АТ-2 может предотвратить развитие структурного ремоделирования предсердий и возникновение ФП. Тем не менее, результаты клинических исследований, посвященных данному вопросу, немногочисленны и противоречивы [40].

Эплеренон в профилактике ФП

Эплеренон является относительно селективным блокатором МКР, связывающим преимущественно эти рецепторы, и в меньшей степени — глюкокортикоидные, прогестероновые и андрогенные [41]. Эффективность эплеренона в профилактике ФП подтверждается в нескольких исследованиях.

При ХСН. Дисфункция желудочков, возникающая при ХСН, является одним из главных факторов структурных и электрофизиологических изменений предсердий, лежащих в основе ФП. Эплеренон продемонстрировал свою эффективность в профилактике ФП у пациентов с ХСН. В двухлетнем проспективном исследовании EMPHASIS-HF [42] изучалось применение эплеренона у больных с подтвержденной ХСН II функционального класса со сниженной ФВ ЛЖ (≤35%), находившихся на терапии блокаторами РААС (96,5%) и β-адреноблокаторами (β-АБ) (86,7%). Применение эплеренона в качестве третьего нейрогормонального модулятора в течение в среднем 21 месяца сопровождалось снижением частоты новых случаев ФП на 42 % (ρ=0,034).

При АГ. Около 70% пациентов с ФП имеют АГ. Обладая гипотензивным эффектом, антагонисты альдостерона могут способствовать лучшему контролю АД — важнейшего фактора риска ФП. В настоящее время проводится мультицентровое когортное исследование, целью которого является оценка распространенности первичного альдостеронизма среди пациентов с АГ и ФП, а также роли специфического лечения на частоту рецидивов ФП [43].

При устойчивой ФП. Изучена эффективность эплеренона в поддержании синусового ритма после катетерной абляции у больных с персистирующей ФП. Представлены результаты исследования [44] с участием 161 больного с длительным анамнезом персистирующей формы ФП (устойчивая ФП продолжительностью от 1 года до 20 лет, в среднем 3,4±3,8 лет), которым была выполнена процедура катетерной абляции. Все больные получали традиционную медикаментозную терапию с применением ингибиторов АПФ или АРА-2, а 55 больным дополнительно был назначен эплеренон. В течение последующих 24 мес. наблюдения у 47% больных был выявлен рецидив ФП. В группе эплеренона было достоверно больше пациентов с сохраняющимся синусовым ритмом (60%) по сравнению с группой стандартной терапии (40%, ρ=0,011). Анализ с помощью многовариантной регрессионной модели Кокса показал, что большая длительность ФП (>3 лет, ρ <0,001) и ранние рецидивы (ρ<0,001) достоверно коррелировали с частотой повторных эпизодов аритмии, и только терапия эплереноном была ассоциирована с сохранением синусового ритма после катетерной абляции (ρ=0,017).

Роль спиронолактона при ФП

Данные об эффективности неселективного антагониста МКР спиронолактона в литературе малочисленны. Небольшое открытое проспективное рандомизированное исследование SPIR-AF [45] включало 164 пациента, имевших в анамнезе ФП как минимум 4-летней давности и разделенных на 4 группы в зависимости от назначенного лечения: спиронолактон (25 мг/день) плюс β-АБ плюс эналаприл, спиронолактон плюс β-АБ, эналаприл плюс β-АБ и только β-АБ. Частота рецидивов ФП была значительно меньшей в группах пациентов, получавших спиронолактон, чем у тех, лечение которых ограничивалось только β-АБ или комбинацией последнего с эналаприлом.

В другом рандомизированном исследовании [46] с участием 166 пациентов с ХСН применение спиронолактона в течение 6 мес ассоциировалось со снижением риска возникновения новых случаев ФП. Неутешительные результаты были получены в исследовании по изучению роли рамиприла и спиронолактона в профилактике постоперационной ФП у пациентов, перенесших процедуру аортокоронарного шунтирования [47]. Больным основных групп за 4-7 дней до оперативного вмешательства был назначен рамиприл в дозе 2,5-50 мг/сут либо спиронолактон 25 мг/сут, в контрольной группе — плацебо. В каждую группу вошли примерно по 150 человек. Лечение продолжалось до выписки из стационара. Ни рамиприл, ни спиронолактон не показали достоверных различий в частоте развития постоперационной ФП по сравнению с плацебо. Нельзя исключить, что отсутствие эффекта этих препаратов объясняется их изолированным приемом. Возможно, для успешной профилактики ФП необходима комбинация двух ингибиторов РААС.

Нами было проведено собственное исследование [48], целью которого стала оценка эффективности и безопасности спиронолактона, применяемого в дополнение к стандартной терапии пациентов с рецидивирующей неклапанной ФП. Работа выполнялась в соответствие с международными стандартами GCP и требованиями Хельсинской декларации, 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).

Было выполнено проспективное когортное открытое рандомизированное исследование с участием 89 пациентов, которые включались на фоне эпизода ФП. После восстановления синусового ритма все больные случайным способом были рандомизированы на 2 группы: лица 1-й группы (n=46) продолжили прием стандартной медикаметнозной терапии (ингибиторы АПФ/АРА-2, β-АБ, статины, антитромботические средства, антиаритмические препараты III класса), больным 2-й группы (n=43) дополнительно был назначен спиронолактон в дозе 25 мг/сут с последующим титрованием до 50 мг/сут. Длительность лечения и наблюдения за больными составила 6 мес, при этом первичной конечной точкой являлся рецидив ФП. Вторичными конечными точками исследования считали время до первого редицива аритмии, тип восстановления синусового ритма (спонтанно либо с помощью кардиоверсии), способ кардиоверсии (электрическая, фармакологическая), изменение структурных и электрофизиологических параметров миокарда, развитие нежелательных явлений.

До начала лечения существенных различий по возрасту, полу, выраженности основной кардиальной патологии, коморбидным состояниям, ФВ ЛЖ, объему левого предсердия и уровню альдостерона крови между группами не было (таблица 1).

Длительность анамнеза ФП, число и преобладающий тип эпизодов аритмии, класс EHRA, вид и доза антиаритмических препаратов также не различались между группами (таблица 2).

Все пациенты получали адекватную сопутствующую медикаментозную терапию в соответствии с действующими стандартами, различий по принимаемой терапии между группами не было. Средняя доза спиронолактона у пациентов 2-й группы на момент окончания исследования составила 37,5 (25; 50) мг/сут.

За 6 месяцев лечения рецидивы ФП были зарегистрированы у 33 (71,7%, 95% доверительный интервал (ДИ) 57,6-84,0%) больных 1-й группы и у 21 (48,8%, 95% ДИ 33,7-64,0%) — 2-й (χ^2=3,97; p=0,046). При этом снижение абсолютного риска развития рецидивов аритмии на фоне дополнительного приема спиронолактона составило 22,9% (95% ДИ 2,6-40,8%, p=0,048). Всего за время наблюдения было задокументировано 128 рецидивов аритмии в 1-й группе и 67 — во 2-й. Число эпизодов на одного пациента во 2-й группе было достоверно (p <0,05) ниже по сравнению с 1-й (2 (1; 2) против 3 (2,5; 4), а время до развития первого рецидива, напротив, — больше (62 (45; 78) сут против 32 (21; 45) сут). У пациентов, принимавших спиронолактон, было зарегистрировано большее количество случав со спонтанным восстановлением синусового ритма по сравнению с больными, получавшими стандартную терапию (35,8% и 16,4% соответственно, χ^2=8,28, p=0,004). Средняя продолжительность рецидива ФП значимо не различалась между группами.

С целью выявления патогенетических механизмов реализации антиаритмического эффекта спиронолактона нами было проанализировано его влияние на основные клинико-лабораторные детерминанты заболевания. За 6 мес лечения у пациентов 2-й группы отмечено значимое (p <0,05 по сравнению с исходными значениями и p <0,05 по сравнению с 1-й группой) уменьшение признаков гипертрофии ЛЖ (толщины межжелудочковой перегородки, индекса массы миокарда ЛЖ) и улучшение диастолической функции ЛЖ (уменьшение по-

казателя E/Em). Индекс массы миокарда ЛЖ также снизился и в 1-й группе, однако менее выражено, чем во 2-й.

Положительная динамика за период наблюдения отмечена и в некоторых показателях элекрофизиологического состояния миокарда. Так, у пациентов 2-й группы выявлено достоверное (p <0,05) уменьшение среднесуточного количества суправентрикулярных и вентрикулярных экстрасистол, дисперсии зубца P и частоты регистрации поздних потенциалов предсердий.

Экспериментальные исследования демонстрируют, что альдостерон обладает провоспалительным влиянием на миокард, сосуды и почки, в то время как блокаторы МКР — выраженными противовоспалительными свойствами. Тем не менее, аналогичные данные, полученные в клинических исследованиях, практически отсутствуют. Мы провели анализ влияния спиронолактона на уровень высокочувствительного С-протеина крови — универсального маркера воспаления. Исходный уровень этого белка значимо не отличался между группами. После 6 месяцев терапии достоверных изменений его концентрации не наблюдалось ни в одной из групп.

Особый интерес вызывал вопрос о влиянии специфической терапии антагонистами МКР на уровень альдостерона крови. Исходно этот показатель не различался между группами. Применение спиронолактона в течение 6 мес привело к снижению концентрации гормона относительно исходной (с 148 (134; 165) пг/мл до 124 (98; 138) пг/мл, p <0,05 по сравнению с исходными значениями и p <0,05 по сравнению с 1-й группой). В то же время в 1-й группе, не получавшей антагонисты МКР, уровень альдостерона, напротив, существенно возрос (с 150 (132; 168) пг/мл до 164 (146; 178) пг/мл, p <0,05).

Таблица 1. *Исходная клиническая характеристика пациентов (m±σ, Me (Q1; Q3))*
Table 1. *Initial clinical characteristics of patients (m±σ, Me (Q1; Q3))*

Параметр / Parameter	1-я группа / Control group (n=46)	2-я группа / Spironolacton group (n=43)	Уровень значимости / Significance (p)
Возраст, годы / Age, years, m±σ	62 (56; 69)	61 (55; 69)	0,9
Мужской пол, число больных / Male, number of patients (%)	20 (44)	19 (44)	0,885
АГ, число больных / Hypertension, number of patients (%)	46 (100)	43 (100)	1,0
ФК I ХСН, число больных / Heart failure I class (NYHA), number of patients (%)	12 (26,1)	10 (23,3)	0,95
ФК II ХСН, число больных / Heart failure II class (NYHA), number of patients (%)	24 (52,2)	20 (46,5)	0,749
ФК III ХСН, число больных / Heart failure III class (NYHA), number of patients (%)	10 (21,7)	13 (30,2)	0,5
ФВ ЛЖ / LV EF, %	57 (52; 64)	56 (53; 63)	0,72
Объем ЛП/ППТ, мл/м² / LA volume index, ml/m²	28,6±4,4	29,0±5,1	0,94
Стенокардия напряжения, число больных / Exertional angina, number of patients (%)	26 (56,5)	25 (58,1)	0,95
Стенокардия напряжения II ФК, число больных / Exertional angina II class, number of patients (%)	16 (34,8)	14 (32,6)	1,0
Стенокардия напряжения III ФК, число больных / Exertional angina III class, number of patients (%)	10 (21,7)	11 (25,6)	0,86
ИМ в анамнезе, число больных / Myocardial infarction, number of patients (%)	32 (69,6)	32 (74,4)	0,786
Курение, число больных / Smoking, number of patients (%)	14 (30,4)	13 (30,2)	0,835
СД 2-го типа, число больных / Diabetes mellitus, number of patients (%)	9 (19,6)	8 (18,6)	0,878
ИМТ, кг/м² / Body mass index, kg/m²	32,1±4,8	31,8±5,2	0,95
Уровень альдостерона крови на фоне эпизода ФП, пг/мл / Serum aldosterone during AF episode, pg/ml	172 (156; 198)	174 (155; 194)	0,748
Уровень альдостерона крови после восстановления СР, пг/мл / Serum aldosterone level after sinus rhythm restoration, pg/ml	150 (132; 168)	148 (134; 165)	0,95
Уровень вчСРП крови, мг/л / hsCRP serum level, mg/ml	4,22±0,78	4,18±0,64	0,9

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, вчСРП — высокочувствительный С-реактивный протеин, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ППТ — площадь поверхности тела, СД — сахарный диабет, СР — синусовый ритм, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность
Note: AF — atrial fibrillation, hsCRP — high sensivity C-reactive protein, LA — left atrial, LV EF — left ventricular ejection fraction

Таблица 2. *Исходная аритмологическая характеристика пациентов (m±σ, Me (Q1; Q3))*
Table 2. *AF pattern and management in patients (m±σ, Me (Q1; Q3))*

Параметр / Parameter	1-я группа / Control group (n=46)	2-я группа / Spironolacton group (n=43)	Уровень значимости / Significance (p)
Длительность анамнеза ФП, мес / Duration of AF anamnesis, months	24,2±6,2	22,8±4,3	p=0,34
Число задокументированных эпизодов ФП за последние 6 мес / Number of registered episodes during the last 6 months	3 (2; 4)	3 (2; 4)	p=1,0
Преимущественно пароксизмальная форма ФП (спонтанное восстановление СР), число больных / Predominantly paroxysmal form of AF (spontaneous restoration of sinus rhythm), number of patients (%)	18 (39,1)	15 (34,9)	p=0,847
Преимущественно персистирующая форма ФП (для восстановления СР требуется КВ), число больных / Predominantly persistent form of AF (cardioversion is required for restoration of sinus rhythm), number of patients (%)	28 (60,9%)	28 (65,1%)	p=0,847
II класс ФП по EHRA, число больных / EHRA II class, number of patients (%)	26 (56,5)	25 (58,1)	p=0,953
III класс ФП по EHRA, число больных / EHRA III class, the number of patients (%)	20 (43,5)	18 (41,9)	p=0,953
Прием амиодарона, число больных / Treatment with amiodarone, the number of patients (%)	32 (69,6%)	29 (67,4%)	p=0,991
Среднесуточная доза амиодарона, мг / Amiodarone average daily dose, mg	200 (200; 200)	200 (200; 200)	p=1,0
Прием соталола, число больных / Treatment with sotalol, the number of patients (%)	14 (30,4%)	14 (32,6%)	p=0,991
Среднесуточная доза соталола, мг / Sotalol average daily dose, mg	120 (80; 160)	120 (80; 160)	p=0,934

Примечание: КВ — кардиоверсия, СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий
Note: AF — atrial fibrillation

На фоне приема спиронолактона частота нежелательных явлений, требующих отмены препарата (гиперкалиемия, ортостатическая гипотензия) составила 12% (95% ДИ 4,4-22,6%). Достоверного нарушения функции почек и увеличение риска гендерных побочных эффектов в течение 6 мес применения препарата нами не наблюдалось.

Таким образом, применение спиронолатона в течение 6 месяцев в комплексе антиаритмической терапии ассоциировалось не только с существенным снижением риска рецидивов ФП, но также с регрессом гипертрофии ЛЖ, улучшением его диастолической функции, уменьшением дисперсии Р-волны, эктопической активности предсердий и желудочков и частоты выявления поздних потенциалов предсердий. Наше исследование не выявило очевидного влияния спиронолактона на объем левого предсердия и маркеры воспаления: уменьшение этих показателей на фоне приема препарата не достигло статистической значимости. Примечательно, что использование спиронолактона на протяжении 6 мес ассоциировалось со снижением плазменного уровня альдостерона крови, в то время как отсутствие блокады МКР привело к его прогрессирующему возрастанию, по-видимому, обусловленному эффектом ускользания альдостерона из-под терапии ингибиторами АПФ и АРА-2.

В настоящее время проводится рандомизированное плацебо-контролируемое исследование INSPIRE-AF (Inhibition of Aldosterone to Reduce Myocardial Diffuse Fibrosis in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation) по оценке эффективности спиронолактона, принимаемого в дозе 25 мг/сут в течение 12 мес пациентами с пароксизмальной и персистирующей ФП с сохраненной ФВ ЛЖ [49]. Первичной конечной точкой этого исследования является уменьшение фиброзирования миокарда, определяемое с помощью магнитно-резонансной томографии. Также будет оценено влияние препарата на частоту рецидивов ФП, качество жизни больных и лабораторные маркеры обмена коллагена.

В активной фазе находится исследование IMPRESS-AF (Improved exercise tolerance in patients with PReserved Ejection fraction by Spironolactone on myocardial fibrosiS in Atrial Fibrillation), посвященное оценке влияния спиронолактона на толерантность к физической нагрузке, качество жизни и диастолическую функцию сердца у пациентов с симптомной ФП и сохраненной ФВ ЛЖ [50]. В этом исследова-

нии принимают участие 250 пациентов, рандомизированных на получение спиронолактона в дозе 25 мг/сут либо плацебо в течение 2-х лет. Интересно, что в исследование включаются больные с постоянной формой ФП. Первичной конечной точкой является улучшение толерантности к физической нагрузке через 2 года наблюдения. Вторичные результаты включают изменения качества жизни (по анкетам EQ-5D и Миннесотскому опроснику для больных с сердечной недостаточностью), диастолической функции ЛЖ и госпитализации по любым причинам.

Таким образом, место антагонистов альдостерона при ФП в настоящее время окончательно не определено. Дальнейшие клинические исследования позволят определить необходимость включения этой группы препаратов в протоколы терапии больных с ФП.

Список литературы/References:

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur. Heart J. 2016; 37(38): 2893-2962.
2. Ревишвили А.Ш., Антонченко И.В., Ардашев А.В. и др. Аритмология: клинич. рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: ГЭОТАР-Медиа 2010: 304
   Revishvili A.Sh., Antonchenko I.V., Ardashev A.V. et al Arrhythmology: clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation and implantable cardioverter. M.: GEOTAR Media, 2010: 304. [In Russian].
3. Апарина О.П., Чихирева Л.Н., Миронова Н.А. и др. Роль изменений структуры и функции предсердий в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий. Терапевтический архив. 2014; 1: 71-77.
   Aparina O.P., Chigireva L.N., Mironova N.A. et al. The Role of changes in the structure and function of the Atria in the development and progression of atrial fibrillation. Therapeutic archive. 2014; 1: 71-77. [In Russian]
4. Khatib R., Joseph P., Briel M. et al. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system for primary prevention of nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials Int. J. Cardiol. 2013; 165(1): 17-24. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.02.009
5. Fuller P.J., Young M.J. Endocrine Affairs of the Heart. Endocrinology 2016; 157(7): 2578-2582. DOI: 10.1210/en.2016-1375
6. Mayyas F., Karem Alzoubi H., Van Wagoner D.R. Impact of aldosterone antagonists on the substrate for atrial fibrillation: Aldosterone promotes oxidative stress and atrial structural:electrical remodeling. Int. J. Cardiol. 2013; 168(6):5135–5142. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.022
7. Ватутин Н.Т., Шевелек А.Н., Кравченко И.Н. Роль гиперальдостеронемии в возникновении рецидивов фибрилляции предсердий. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016; 24(3): 161-165.
   Vatutin N.T., Shevelok A.N., Kravchenko I.N. et al. The role of hyperaldosteronism in appearance of recurrence of atrial fibrillation. Heart: the journal for practitioners. 2016; 24(3): 161-165. [In Russian]
8. Milliez P., Girerd X., Plouin P.F. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 45: 1243-1248.
9. Harvey A.M. Hyperaldosteronism: diagnosis, lateralization, and treatment. Surg. Clin. North Am. 2014; 94(3): 643-656. DOI: 10.1016/j.suc.2014.02.007
10. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Дегтярева А.Э. и др. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии. Журнал национальной академии медицинских наук. 2014; 20(1): 43-52
    Vatutin N.T., Shevelok A.N., Degtyarev A.E. et al. The Role of hyperaldosteronism and prospects for the use of aldosterone antagonists in resistant hypertension. The national journal of the Academy of medical Sciences. 2014; 20(1): 43-52. [In Russian]
11. Riet L.Te, Esch van J.H., Roks A.J. et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. Circ. Res. 2015; 116(6): 960-975. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303587
12. Lantis A.C., Ames M.K., Atkins C.E. et al. Aldosterone breakthrough with benazepril in furosemide-activated renin-angiotensin-aldosteronesystem in normal dogs. J. Vet. Pharmacol. Ther. 2015; 38(1): 65-73. DOI: 10.1111/jvp.12154
13. Takahashi H., Sato T., Ikeuchi T. et al. High levels of plasma cortisol and impaired hypoosmoregulation in a mutant medaka deficient in P450c17I. Mol. Cell. Endocrinol. 2016; 15(430): 25-32.
14. Канорский С.Г. Антиаритмическая терапия у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий: определение достижимой цели и оценка имеющихся средств. Кардиология. 2014; 54(2): 70-74
    Kanorsky S.G. Antiarrhythmic therapy in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation: defining achievable goals and assessment of available funds. Cardiology. 2014; 54(2): 70-74. [In Russian]
15. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Шевелёк А.Н. Профилактика пароксизмов фибрилляции предсердий противоаритмическими препаратами. Актуальные вопросы медицинской науки и практики. 2008; 74: 21-35.
    Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Shevelok A.N. Prevention of paroxysms of atrial fibrillation by antiarrhythmic drugs. Current issues of medical science and practice. 2008; 74: 21-35. [In Russian]
16. Канорский С.Г. Лечение больных с фибрилляцией предсердий: поиск оптимальных решений. Кардиология. 2016; 56(8): 46-53.
    Kanorsky S.G. Treatment of patients with atrial fibrillation: the search for optimal solutions. Cardiology. 2016; 56(8): 46-53. [In Russian]
17. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А., Шварц В.А., Глушко Л.А., Ле Т.Г. Метаанализ клинических исследований по применению статинов в профилактике фибрилляции предсердий в ранние сроки после аортокоронарного шунтирования. Клин. мед. 2016; 94 (2): 85-92. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-2-85-92.
    Bokeriya OL, Akhobekov AA, Shvarts VA. et al. Meta-analysis of clinical studies on the use of statins for atrial fibrillation soon after coronary bypass surgery. Le TG. Klin. Med. (Mosk). 2016; 94(2): 85-92. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-2-85-92. [In Russian]
18. Mangieri A. Renin-angiotensin system blockers in cardiac surgery. J. Crit. Care. 2015; 30(3): 613-618.
19. Martino A., Pezzi L., Magnano R. et al. Omega 3 and atrial fibrillation: Where are we? World J. Cardiol. 2016; 8(2): 114-119. DOI:10.4330/wjc.v8.i2.114.

20. Yang Q., Qi X., Li Y. The preventive effect of atorvastatin on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Cardiovasc. Disord. 2014; 14: 90-99.
21. Шевелёк А.Н. Фибрилляция предсердий: предикторы развития рецидивов и медикаментозная профилактика. Донецк.: Каштан 2015; 164 с.
Shevelok A.N. Atrial fibrillation: predictors of recurrence and drug prevention. Donetsk.: Kashtan 2015; 164. [In Russian]
22. Pedersen O.D., Bagger H., Kober L. et al. Trandopril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. Circulation. 1999; 100: 376-380.
23. Vermes E., Tardif J.C., Bourassa M.G. et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. Circulation. 2003; 107: 2926-2931.
24. Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E. et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Am. Heart J. 2005; 149: 548-57.
25. Wachtell K., Lehto M., Gerdts E. et. al. Angiotensin-II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 45: 712-719.
26. Schmieder R.E., Kjeldsen S.E., Julius S. et al. VALUE Trial Group Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. J. Hypertens. 2008; 26: 403-411.
27. Disertori M., Latini R., Barlera S. et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (16): 1606-1617. DOI: 10.1056/NEJMoa0805710.
28. Yamashita T., Inoue H., Okumura K. et al. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropiridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). J-RHYTHM II Investigators. Europace 2011; 13 (4): 473-479.
29. Goette A., Breithardt G., Fetsch T. et al. Angiotensin II antagonist in Paroxismal Atrial Fibrillation (ANTIPAF) trial: rationale and study design. Clin. Drug Investig. 2007; 27 (10): 697-705.
30. Murray K.T., Rottman J.N., Arbogast P.G. et al. Inhibition of angiotensin II signaling and recurrence of atrial fibrillation in AFFIRM. Heart Rhythm. 2004; 1 (6): 669-675.
31. Reil J.C., Hohl M., Selejan S. et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. Europ. Heart J. 2012; 33: 2098–2108.
32. Lavall D., Selzer C., Schuster P. et al. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation. Biol. Chem. 2014; 289 (10): 6656-6668.
33. Yang S.S., Han W., Zhou H.Y. et al. Effects of spironolactone on electrical and structural remodeling of atrium in congestive heart failure dogs. Chin. Med. J. (Engl). 2008; 121: 38-42.
34. Lammers C., Dartsch T., Brandt M.C. et al. Spironolactone prevents aldosterone induced increased duration of atrial fibrillation in rat. Cell Physiol. Biochem. 2012; 29 (5-6): 833-840.
35. Zhao Y., Yuan Y., Qiu C. Underexpression of CACNA1C caused by overexpression of microRNA-29a underlies the pathogenesis of atrial fibrillation. Med. Sci. Monit. 2016; 22: 2175-2181.
36. Takemoto Y., Ramirez R.J., Kaur K. et al. Eplerenone reduces atrial fibrillation burden without preventing atrial electrical remodeling. J. Am. Coll. Cardiol. 2017; 70(23): 2893-2905.
37. Du L., Qin M., Yi Y. et al. Eplerenone prevents atrial fibrosis via the TGF-β signaling pathway. Cardiology. 2017; 138(1): 55-62.
38. Stein M., Boulaksil M., Jansen J.A. et al. Reduction of fibrosis-related arrhythmias by chronic renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in an aged mouse model. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2010; 299 (2): 310-321.
39. Muñoz-Durango N., Vecchiola A., Gonzalez-Gomez L.M. et al. Modulation of Immunity and Inflammation by the Mineralocorticoid Receptor and Aldosterone. BioMed Research International. 2015; 11: 134-139.
40. DeVore A.D., Piccini J.P. Mineralocorticoid receptor antagonism for the treatment of AF and HFpEF: preserving hope. JACC Heart Fail. 2018; 6(8): 698-700.
41. Минушкина Л.О., Затейщиков Д.А. Эплеренон — селективный блокатор рецепторов альдостерона. Фарматека. 2007; 3: 10-17.
Minushkina L.O., Zateeyshikov D.A. Eplerenone is a selective blocker of aldosterone receptors. Pharmateka. 2007; 3: 10-17. [In Russian]
42. Swedberg K., Zannad F., McMurray J.J. et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And SurvIval Study in Heart Failure) study/ J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 59: 1598-1603.
43. Rossi G.P., Seccia T.M., Gallina V. et al. Prospective appraisal of the prevalence of primary aldosteronism in hypertensive patients presenting with atrial flutter or fibrillation (PAPPHY Study): rationale and study design. J. Hum. Hypertens 2013; 27 (3): 158-163.
44. Ito Y., Yamasaki H., Naruse Y. et al. Effect of eplerenone on maintenance of sinus rhythm after catheter ablation in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. Am. J. Cardiol. 2013; 111 (7): 1012-1018.
45. Dabrowski R., Borowiec A., Smolis-Bak E. et al. Effect of combined spironolactone-β-blocker ± enalapril treatment on occurrence of symptomatic atrial fibrillation episodes in patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation (SPIR-AF study). Am. J. Cardiol. 2010; 106 (11): 1609-1614.
46. Gao X., Peng L., Adhikari C.M. et al. Spironolactone reduced arrhythmia and maintained magnesium homeostasis in patients with congestive heart failure. J. Card. Fail. 2007; 13: 170-177.
47. Pretorius M., Murray K.T. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition or mineralocorticoid receptor blockade do not affect prevalence of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. Crit. Care Med. 2012; 40 (10): 2805-2812.
48. Ватутин Н.Т., Кравченко И.Н. Влияние антагонистов минералокортикоидных рецепторов на электрофизиологические параметры миокарда у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией предсердий и диастолической дисфункцией левого желудочка. Медицинский вестник Юга России 2016; 3: 41-47.
Vatutin N.T., Kravchenko I.N. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on electrophysiological parameters of the myocardium in patients with recurrent atrial fibrillation and diastolic left ventricular dysfunction. Medical Gazette of the South of Russia. 2016; 3: 41-47. [In Russian]
49. Mattias J., Ling J., Smith T. et al. Inhibition of Aldosterone to Reduce Myocardial Diffuse Fibrosis in Patients with Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation in Preventing Recurrent Episodes of Atrial Fibrillation (INSPIRE-AF). JAMA 2015; 467: 1520-1524.
50. Shantsila E., Haynes R., et al. Improved exercise tolerance in patients with PReserved Ejection fraction by Spironolactone on myocardial fibrosiS in Atrial Fibrillation rationale and design of the IMPRESS-AF randomised controlled trial. B. M. J. Open. 2016; 6 (10): P. e012241.