

Н.Т. Ватутин^{1,2}, А.Н. Шевелёк*¹, Е.В. Ещенко¹, И.Н. Кравченко²

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк, Украина

²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк, Украина

ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТОВ АЛЬДОСТЕРОНА НА ПАРАМЕТРЫ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Резюме

Обоснование. Нарушение параметров Р-волны электрокардиограммы (ЭКГ) высокого разрешения (ВР) является неинвазивным маркером замедления внутрипредсердного проведения и предиктором развития пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП). Антагонисты альдостерона, применяемые в качестве upstream-терапии ФП, могут быть эффективны в профилактике рецидивов аритмии, однако их влияние на временные параметры Р-волны ЭКГ ВР не изучено. **Целью** исследования было изучение влияния антагонистов альдостерона на параметры Р-волны ЭКГ ВР у пациентов с пароксизмальной формой ФП. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 58 пациентов с ишемической болезнью сердца и компенсированной хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса $\geq 45\%$), имевших пароксизмы ФП в анамнезе и синусовый ритм на момент начала исследования. Все больные были разделены на две группы: пациенты 1-й группы (n=30) в течение последующих 6 мес. получали только стандартную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторы, статины, антикоагулянты и антиаритмические препараты III класса), во 2-й (n=28) — дополнительно был назначен антагонист альдостерона спиронолактон в дозе 25 мг/сут. Исходно и через 6 мес. лечения всем пациентам выполняли ЭКГ ВР с регистрацией поздних потенциалов предсердий (ППП). При этом оценивали продолжительность фильтрованной Р-волны (FiP) и среднеквадратичную амплитуду её последних 20 мс (RMS-20). Критериями патологической ЭКГ ВР считали FiP>120 мс и RMS-20<3,5 мВ. Присутствие обоих критериев свидетельствовало о наличии ППП. **Результаты.** Исходно ППП были обнаружены у 25 (83%) пациентов 1-й группы и у 24 (86%) 2-й ($\chi^2=0,0$; $p=0,977$). После 6 месяцев лечения частота их регистрации во 2-й группе снизилась и составила 57% ($\chi^2=4,27$, $p=0,03$ по сравнению с исходной), в 1-й — существенно не изменилась (80%, $\chi^2=0,00$; $p=1,0$). За время наблюдения рецидивы ФП были зарегистрированы у 14 (47%) больных 1-й группы и лишь у — 5 (18%) 2-й ($\chi^2=4,23$; $p=0,04$). Снижение абсолютного риска развития рецидивов аритмии на фоне дополнительного приема спиронолактона составило 28,8% (95% доверительный интервал 4,6–48,7%). **Выводы.** Применение спиронолактона в течение 6 мес. в дополнение к стандартной терапии пациентов с пароксизмальной формой ФП ассоциируется с достоверным улучшением показателей ЭКГ ВР, уменьшением частоты регистрации ППП и рецидивов аритмии.

Ключевые слова: спиронолактон, фибрилляция предсердий, поздние потенциалы предсердий, ремоделирование миокарда, фиброзирование.

Abstract

Background. The P-wave signal-averaged electrocardiogram (SAECG) abnormalities is noninvasive marker of atrial conduction delay and predictor of paroxysmal atrial fibrillation (AF). Aldosterone antagonists used as upstream AF therapy may be effective in prevention of AF episodes, but their impact on the P-wave SAECG has not been studied. **Purpose.** The study aims to investigate the effect of aldosterone antagonists on the P-wave SAECG in patients with paroxysmal AF. **Material and methods.** The study included 58 patients with coronary heart disease and compensated chronic heart failure with preserved left ventricular systolic function (ejection fraction $\geq 45\%$) who had a history of paroxysmal AF and sinus rhythm at baseline. All patients received ACE inhibitors, β -blockers, statins, antithrombotic and antiarrhythmic drugs and were randomly assigned to either standart therapy only (control group, 30 patients) or aldosterone antagonist spironolactone 25 mg (spironolactone group, 28 patients) added to standart treatment. The SAECG was obtained at sinus rhythm at the baseline and after 6 months treatment. The atrial late potentials (ALP) were defined as total filtered P-wave duration of ≥ 125 ms and a root-mean-squared voltage of the terminal 20 ms of ≤ 3.5 μ V. The AF recurrence rate during 6 months was measured. **Results.** At the baseline ALP were found in 25 (83%) patients of the control group and in 24 (86%) patients of the spironolactone group ($p=0.977$). After 6 months treatment the ALP rate was significantly decreased in the spironolactone group (57%, $\chi^2=4.27$, $p=0.03$ compared to the baseline) but remained high in control (80%, $\chi^2=0.00$; $p=1.0$). During 6 months AF recurrences were documented in 5 (18%) participants of the spironolactone group and in 14 (47%) patients of the control one ($\chi^2=4.23$; $p=0.04$). Additional spironolactone intake was associated with 28.8% (95% CI 4.6–48.7) reduction in the AF recurrence. **Conclusions.** Application spironolactone for 6 months additionally to standart therapy for patients with paroxysmal AF leads to improving P-wave SAECG, reduction of ALP and AF recurrence.

Keywords: spironolactone, atrial fibrillation, atrial late potentials, myocardial remodeling, fibrosis.

ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ ВР — электрокардиография высокого разрешения, ППП — поздние потенциалы предсердий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ДИ — доверительный интервал,

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой частой разновидностью аритмий. Её распространенность составляет около 1% в общей популяции и более 7% у лиц старше 60 лет [3]. По данным Фремингемского исследования [5], заболеваемость ФП за 30-летний период наблюдения заметно увеличилась, что свидетельствует о возрастающей роли этой аритмии в структуре кардиоваскулярной патологии.

В последние годы с целью прогнозирования развития и рецидивирования ФП все чаще используется электрокардиография высокого разрешения (ЭКГ ВР). Этот метод позволяет определить так называемые поздние потенциалы предсердий (ППП) — низкоамплитудные сигналы в конце Р-волны, которые представляют собой электрофизиологический субстрат для развития ФП [1]. Согласно данным литературы [4], у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП эти потенциалы регистрируются значительно чаще, чем у пациентов с синусовым ритмом, причем с увеличением давности аритмического анамнеза частота их выявления возрастает.

Антагонисты альдостерона, применяемые в качестве upstream-терапии, способны предотвращать или замедлять процессы ремоделирования миокарда и могут быть эффективны в профилактике повторных пароксизмов ФП [3, 5]. Тем не менее, влияние этих препаратов на электрофизиологические факторы возникновения аритмии, в частности, параметры ЭКГ ВР, не изучено.

Целью настоящего исследования стал анализ влияния антагонистов альдостерона на показатели ЭКГ ВР и частоту рецидивов аритмии у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Материал и методы

Проведено проспективное когортное исследование с участием 58 пациентов (34 мужчины и 24 женщины, средний возраст $58,2 \pm 6,4$ лет).

Критериями включения в исследование явились: рецидивирующая (≥ 2 эпизодов в анамнезе) ФП неклапанной этиологии II-III класса по классификации EHRA, синусовый ритм на момент начала исследования, стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС) (стенокардия напряжения не выше II функционального класса (ФК) (Канадская ассоциация кардиологов) и/или инфаркт миокарда в анамнезе), компенсированная (не выше II ФК (NYHA)) хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса $\geq 45\%$), регулярный прием препаратов согласно имеющимся стандартам лечения, подписанное информированное согласие.

Критериями исключения явились: острый коронарный синдром, ХСН III-IV ФК (NYHA), неконтролируемая артериальная гипертензия (САД ≥ 160 мм рт.ст.), миокардиты, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии, клапанные и септальные пороки, дисфункция щитовидной железы, сахарный диабет 1-го типа, гиперкальциемия ($>5,0$ ммоль/л), гипонатриемия (<136 ммоль/л), уровень креатинина сыворотки крови > 130 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин, почечная недостаточность в анамнезе, прием калийсберегающих диуретиков других групп (амилорид, триамтерен) либо препаратов калия, сочетанный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II, сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, беременность.

Случайным способом (методом конвертов) все больные были разделены на две группы: пациенты 1-й группы ($n=30$) в течение последующих 6 мес. получали только стандартную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента либо блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы, статины, антикоагулянты и антиаритмические препараты III класса), во 2-й ($n=28$) — дополнительно был назначен антагонист альдостерона спиронолактон в дозе 25 мг/сут.

Исходно и через 6 мес. лечения всем пациентам выполняли ЭКГ ВР с регистрацией ППП на аппарате «Кардиотехника» (ИНКАРТ, Россия) с программным обеспечением «Result-2». Регистрировали сигналы трех ортогональных отведений по Франку с последующим их усилением, усреднением, фильтрацией и анализом в векторной суммарной величине. При этом оценивали продолжительность фильтрованной Р-волны (FiP) и среднеквадратичную амплитуду её последних 20 мс (RMS-20). Критериями патологической ЭКГ ВР считали $FiP > 120$ мс и $RMS-20 < 3,5$ мВ. Присутствие обоих критериев свидетельствовало о наличии ППП.

В течение периода наблюдения все пациенты вели дневник приема препаратов, на основании которого проводилась оценка их приверженности к лечению (комплаенс). При комплаенсе $< 80\%$ по одному и более препаратов стандартной терапии либо спиронолактону (во 2-й группе) больные исключались из исследования.

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

С целью контроля безопасности терапии спиронолактоном пациентам 2-й группы определение уровня калия и креатинина сыворотки крови производили до начала лечения, через 1 неделю после него, а затем на визитах наблюдения (через 1, 3 и 6 месяцев).

За 6 мес. из исследования по различным причинам выбыло два пациента 2-й группы: 1 (3%) — в связи с развитием гиперкалиемии на фоне приема спиронолактона и необходимостью отмены препарата, 1 (3%) — в связи с низким комплаенсом (< 80%) лечения. Таким образом, в статистический анализ вошли данные 58 пациентов: 30 — 1-й группы и 28 — 2-й.

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа "Statistica 6.0". Для проверки распределения на нормальность применяли критерии χ^2 и W Шапиро-Уилка. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), при отличном от нормального — обозначены как медиана (первый и третий квартиль) ($Md (Q1-Q3)$). Для сравнения средних двух выборок, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента. В условиях неподчинения данных закону нормального распределения сравнение двух разных групп по количественным признакам проводилось по U-критерию Манна-Уитни. Сравнение относительных величин осуществляли с помощью критерия χ^2 . Снижение абсолютного риска развития рецидивов аритмии определяли с 95%-м доверительным интервалом (ДИ). Для его расчета использовалось угловое преобразование Фишера. Во всех случаях проверки гипотез различия считались статистически значимым при величине $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходно существенных различий по клинико-демографической характеристике больных (табл. 1) и параметрам ЭКГ ВР (табл. 2) между группами не было (все $p > 0,05$).

После 6 мес. лечения показатель FiP существенно улучшился в обеих группах, при этом более выражено — во 2-й (табл. 2). В то же время величина $RMS-20$ в 1-й группе существенно не изменилась, а значимо возросла лишь у пациентов, дополнительно получавших спиронолактон.

Исходно поздние потенциалы предсердий были обнаружены у 25 (83%) пациентов 1-й группы и у 24 (86%) 2-й ($\chi^2=0,0$; $p=0,977$). После 6 месяцев лечения частота их регистрации во 2-й группе снизилась и составила 57% ($\chi^2=4,27$, $p=0,03$ по сравнению с исходной), в 1-й — существенно не изменилась (80%, $\chi^2=0,00$; $p=1,0$).

За время наблюдения рецидивы ФП были зарегистрированы у 14 (47%) больных 1-й группы и лишь у 5 (18%) 2-й ($\chi^2=4,23$; $p=0,04$). Снижение абсолютного риска развития рецидивов аритмии на фоне дополнительного приема спиронолактона составило 28,8% (95% ДИ 4,6–48,7%).

За время лечения спиронолактоном достоверного нарушения функции почек не наблюдалось: средние уровни креатинина крови составили исходно $84,6 \pm 8,4$ мкмоль/л, через 6 мес — $92,3 \pm 9,4$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Увеличение уровня калия в целом по 2-й группе также не достигло статистической значимости (исходно — $4,43 \pm 0,4$ ммоль/л, через 6 мес — $4,72 \pm 0,4$ ммоль/л, $p < 0,05$). Однако у одного пациента (3%) через 3 месяца лечения спиронолактоном была зарегистрирована бессимптомная гиперкалиемия (5,8 ммоль/л), потребовавшая временной отмены препарата, что послужило поводом для прекращения его дальнейшего участия в исследовании. В последующем проводилось тщательное наблюдение за этим пациентом, при этом нежела-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	1-я группа, n=30	2-я группа, n=28	Уровень значимости
Возраст, годы	59,4 \pm 5,6	57,2 \pm 4,8	$p=0,64$
Пол (М:Ж)	24:6	20:8	$\chi^2=0,24$, $p=0,65$
Длительность анамнеза ФП, мес	17,4 \pm 3,6	19,6 \pm 4,0	$p=0,1$
Стенокардия напряжения I ФК	n=9 (30%)	n=9 (32%)	$\chi^2=0,01$, $p=0,915$
Стенокардия напряжения II ФК	n=21 (70%)	n=19 (68%)	$\chi^2=0,01$, $p=0,915$
ХСН I ФК	n=9 (30%)	n=7 (25%)	$\chi^2=0,02$, $p=0,896$
ХСН II ФК	n=21 (70%)	n=21 (75%)	$\chi^2=0,02$, $p=0,896$
Инфаркт миокарда в анамнезе	n=13 (43%)	n=11 (39%)	$\chi^2=0,00$, $p=0,965$
Курение	n=13 (43%)	n=10 (36%)	$\chi^2=0,11$, $p=0,747$
Сахарный диабет 2-го типа	n=9 (30%)	n=6 (21%)	$\chi^2=0,2$, $p=0,657$

Примечание: М — мужской, Ж — женский, ФП — фибрилляция предсердий, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2. Динамика параметров P-волны ЭКГ ВР за 6 месяцев лечения

Параметры	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=28)	
	Исходно	ч/з 6 мес	Исходно	ч/з 6 мес
FiP , мс	127,4 \pm 3,4	120,2 \pm 2,3	129,4 \pm 3,7	109,2 \pm 2,1 ^{1,2}
$RMS-20$, мВ	2,8 \pm 0,4	3,2 \pm 0,5	2,7 \pm 0,4	4,0 \pm 0,51

Примечание: FiP — продолжительность фильтрованной P-волны, $RMS-20$ среднеквадратичная амплитуда последних 20 мс фильтрованной P-волны, ¹ — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями, ² — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с 1-й группой.

тельных явлений зафиксировано не было. В ходе исследования случаи гинекомастии на фоне приема спиронолактона не отмечались.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует, что применение антагониста альдостерона спиронолактона в течение 6 месяцев в дополнение к стандартной терапии пациентов с пароксизмальной формой ФП ассоциируется с существенным уменьшением частоты возникновения ППП и рецидивов аритмии.

Механизм влияния антагонистов альдостерона на электрофизиологические процессы в миокарде предсердий до конца не ясен. Одним из объяснений подобного эффекта спиронолактона может являться его способность предотвращать процессы фиброобразования сердечной мышцы. Известно, что синтез альдостерона осуществляется не только в коре надпочечников, но и в миокарде, стенке сосудов и даже головном мозге, а рецепторы к нему, помимо эпителия почек, также обнаружены в кардиомиоцитах, эндотелиоцитах, фибробластах, моноцитах, макрофагах [6]. При этом показано [2], что этот гормон обладает широким спектром разнообразных патогенных эффектов, одним из которых является стимуляция фиброобразования миокарда. Альдостерон обладает способностью увеличивать экспрессию генов фиброгенных факторов роста, стимулировать синтез коллагена и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Конкурентно связываясь с минералокортикоидными рецепторами и блокируя активность альдостерона, спиронолактон способен предотвращать процессы фиброобразования предсердий [7], которые являются структурной основой гетерогенности предсердного проведения и возникновения волн re-entry. Удлинение FIP и уменьшение RMS-20, выявленные исходно в нашем исследовании в обеих группах, по-видимому, являются электрокардиографическим отображением замедленного прохождения возбуждения по предсердиям, вызванного их ремоделированием. Улучшение этих параметров и связанное с ним уменьшение частоты регистрации ППП на фоне приема спиронолактона, вероятно, может служить подтверждением влияния этого препарата на электрофизиологическое ремоделирование предсердий.

Несмотря на то, что у больных 1-й группы, принимающих только стандартную терапию, также наблюдалось изолированное (без изменения RMS-20) улучшение показателя FIP, оно оказалось недостаточным для достоверного влияния на частоту возникновения ППП. Такую положительную динамику параметров ЭКГ ВР у лиц, не принимавших спиронолактон, можно объяснить благоприятным влиянием стандартной терапии на электрофизиологические процессы в миокарде. Следует подчеркнуть, что все пациенты этой группы имели высокую привержен-

ность (комплаенс более 80%) к лечению, а частые визиты в клинику (согласно дизайну исследования) и дополнительные телефонные контакты, вероятно, способствовали поддержанию их комплаентности на протяжении всего периода наблюдения. По-видимому, это позволило в определенной мере реализовать положительные влияния стандартных антиаритмических средств и плейотропные эффекты препаратов так называемой upstream-терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины) на процессы электрического ремоделирования предсердий. Тем не менее, лишь добавление к терапии дополнительного upstream-препарата спиронолактона способствовало достоверному снижению частоты регистрации ППП — важнейшего фактора риска рецидивов аритмии.

Выводы

Применение антагониста альдостерона спиронолактона в течение 6 мес в дополнение к стандартной терапии пациентов с пароксизмальной формой ФП приводит к достоверному улучшению показателей ЭКГ ВР, уменьшению частоты регистрации ППП и рецидивов аритмии.

Ⓐ

Список литературы:

1. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Шевелёк А.Н. Поздние потенциалы предсердий как фактор риска рецидивов фибрилляции предсердий. Аритмология. 2013; 3(7): 15-16.
2. 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; 1(20): 43-52.
3. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2012). Российский кардиологический журнал. 2013; 4(102): Приложение 3.
4. Сычев О.С., Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Динамика показателей ЭКГ высокого разрешения у больных с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий. Украинский кардиологический журнал. 2005; 3: 56-62.
5. January C.T., Wann S.T., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society: Executive summary. Circulation. 2014; 130(23): 2071-2104.
6. Yongjun Q., Ying L., Hong T. et al. Circulating and local renin-angiotensin-aldosterone system express differently in atrial fibrillation patients with different types of mitral valvular disease // J. of the Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst. 2013; 14: 204-211.
7. Zhao J., Li J., Li Y. et al. Effects of spironolactone on atrial structural remodeling in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged atrial pacing. Br. J. Pharmacol. 2010; 159: 1584-1594.

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