

УДК: 616.12.085.225.2

Т.В. ГЕТЬМАН¹, к. мед. н.; Н.В. ГЕТЬМАН²¹ІГУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» НАМН України, Київ;²Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ/

Антиаритмический эффект неантиаритмических препаратов: значимость и принципы фармакологической коррекции активности ренин-ангиотензиновой системы в терапии нарушений ритма сердца

Резюме

Целью исследования было изучить влияние лозартана на морфофункциональные характеристики пациентов с различными нарушениями ритма сердца. В исследование было включено 62 пациента в возрасте от 50 до 70 лет ($57,4 \pm 1,82$ года) со следующими диагнозами: ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия напряжения I-III функциональных классов) – 80,7% пациентов, сердечная недостаточность I-IIA ст. (90,3% пациентов), гипертоническая болезнь I-II ст. (87,1%), миокардиофиброз (12,9%). Нарушения ритма сердца были у всех пациентов: желудочковая экстрасистолия – у 36% обследованных больных, суправентрикулярная экстрасистолия – 29,6%, пароксизмальная и персистирующая формы фибрилляции предсердий – 44,8%, постоянная форма фибрилляции предсердий – 27,4%. Всем больным проводилась базисная терапия, в состав которой был включен лозартан. Исследования проводились дважды: при поступлении больного в стационар и через 4 недели приема лозартана. Использовали следующие методы: клиническое наблюдение, ЭКГ-контроль с измерением интервала QT, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиография.

Достоверное уменьшение величин скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT, наряду с благоприятным влиянием лозартана на показатели вариабельности сердечного ритма, позволяют связать антиаритмический эффект данного препарата как с его положительным влиянием на вегетативную регуляцию тонуса сердца, так и с самостоятельной антиаритмической активностью активного метаболита лозартана EXP3174.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, нарушения ритма, ренин-ангиотензиновая система, лозартан

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающееся нарушение сердечного ритма. Распространенность этой аритмии удваивается с каждым десятилетием жизни от 0,5% в возрасте 50–59 лет до 9% у 80–89-летних [2]. Фибрилляция предсердий в 1,5 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Несмотря на значительные достижения в понимании электрофизиологических и патогенетических механизмов данного вида аритмии, лечение ФП носит в основном симптоматический характер [7, 17]. В качестве патофизиологических механизмов рассматриваются острые и хронические гемодинамические, метаболические и электрофизиологические процессы. Все вышеперечисленные факторы приводят к структурному ремоделированию предсердий. Патологические изменения со стороны предсердий являются ведущим фактором в поддержании аритмии. В генезе ФП имеют большое значение следующие структурные изменения: гипертрофия, фиброз, некроз, жировая и амилоидная инфильтрация миокарда предсердий [5, 6] (табл. 1).

При электронно-микроскопическом исследовании биопсийного материала предсердий больных с ФП было выявлено нарушение межклеточных контактов и апоптоз кардиомиоцитов предсердий. Эти изменения обеспечивают возникновение и увеличивают

Таблица 1. Анатомические и электрофизиологические факторы, вызывающие и/или поддерживающие фибрилляцию предсердий

Анатомические факторы	Электрофизиологические факторы
Экспрессия генов ионных каналов	Укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий
Изменение распределения уязвимых участков	Перегрузка кальцием миоцитов предсердий
Дилатация предсердий	Триггерная активность или автоматизм миоцитов предсердий
Дилатация легочных вен	Снижение скорости проведения импульса по предсердиям
Апоптоз миоцитов предсердий	Гетерогенность рефрактерности предсердий
Интерстициальный фиброз	Дисперсия проводимости
	Гиперчувствительность к катехоламинам и ацетилхолину

продолжительность эпизодов ФП [16]. Исследования последних лет выявили взаимосвязь между анатомическими структурными изменениями предсердий и уровнем воспалительных цитокинов, что вызвало интерес к воспалительной теории аритмогенеза. Наиболее определяемые острофазовые показатели крови, сопровождающие воспалительные процессы в организме и исследуемые при ФП: С-реактивный белок, фибриноген, фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкин-1, интерлейкин-6.

Впервые роль воспаления как причины развития аритмий была продемонстрирована в работе, в которой под наблюдением находилось 14 пациентов с идиопатической ФП продолжительностью от 1 до 18 месяцев. В связи с неэффективностью антиаритмической терапии пациентам была выполнена эндомиокардиальная биопсия. При гистологическом исследовании у 3 из 14 пациентов был выявлен активный миокардит, у 3 – признаки кардиомиопатии, у 8 – неспецифические изменения в виде очагового некроза или фиброза [12]. В дальнейшем продолжили изучать идиопатическую форму ФП и получили данные, которые свидетельствовали о наличии изменений сердечной мышцы, схожие с изменениями при миокардите. Данные результаты получены в 66% образцов тканей предсердий у больных с идиопатической формой ФП [25]. Проведенные исследования доказывают роль воспаления в формировании анатомического субстрата при возникновении и поддержании пароксизма ФП.

В настоящее время основные принципы антиаритмической терапии основаны на изменении электрофизиологических свойств кардиомиоцитов, в то время как влияние на анатомический субстрат является одним из самых важных способов профилактики пароксизмов ФП [5].

В поисках новой стратегии лечения ФП наиболее перспективным считается направление лечения основного заболевания, которое приводит к возникновению аритмии путем дезорганизации гемодинамики и развитию предсердной патологии. В настоящее время большое значение придается терапии, направленной на предотвращение или отсрочку ремоделирования, связанного с наличием артериальной гипертензии, сердечной недостаточности или воспаления (например, после кардиологической операции), которая может задержать возникновение ФП (первичная профилактика) или уменьшить частоту рецидивирования уже возникшей ФП или ее прогрессирование с переходом в постоянную форму (вторичная профилактика).

Одной из составляющих этой терапии является применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (БРА).

В последнее время получены данные о том, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) приводило к значительному снижению возникновения пароксизмов ФП. Так, в эксперименте (Li D et al., 2001), было показано, что интерстициальный фиброз при сердечной недостаточности способствует возникновению ФП, замедляя предсердное проведение и способствует возникновению *re-entri*. Развившийся интерстициальный фиброз повреждает механизмы ионного транспорта, приводит к появлению предсердной эктопической активности. Активация ренин-ангиотензиновой системы (РААС) оказывает важную роль в аритмогенном ремоделировании (рисунок). Установлено, что у пациентов с артериальной гипертензией (АГ)

риск развития ФП в 1,42 раза выше, чем у нормотензивных пациентов. В ряде исследований выявлено, что ФП является одним из осложнений неконтролируемой АГ, и эффективный контроль АД значительно снижает риск ее развития.

Длительное время этот эффект рассматривался как следствие ремоделирования левого предсердия (ЛП) в результате активации кардиальной РААС, усиленной экспрессии в предсердии АПФ и действия ангиотензина II (АII) в качестве ключевого фактора прогрессирующего фиброза миокарда. Было выдвинуто предположение, что АII способствует усиленной локальной продукции альдостерона, сопровождающейся пролиферацией фибробластов, повышением содержания коллагена на фоне снижения активности коллагеназ, наряду с увеличением размера предсердия. Однако полученные в последние годы данные свидетельствуют о том, что при равном влиянии карведилола и телмисартана на размеры предсердия и уровень артериального давления (АД), эффективность в отношении профилактики возникновения пароксизмов ФП более выражена у телмисартана. У лиц, получавших телмисартан на протяжении 1 года, отмечено достоверно более редкое развитие эпизодов ФП (14,3% по сравнению с 37,1%) при том, что размер ЛП (3,4 и 3,6 см) и средние величины АД как до лечения, так и после него были сопоставимыми у пациентов обеих групп [13].

В исследовании Yin и соавторов (2006) [31] и трех работах Fogari и соавторов (2006, 2008) был продемонстрирован антиаритмический эффект иАПФ и БРА у больных с пароксизмальной ФП [8–10]. Авторы показали, что применение препаратов, блокирующих РААС, значительно уменьшает частоту рецидивов ФП и необходимость приема нагрузочных доз антиаритмических препаратов. В настоящее время имеется недостаточно данных, позволяющих однозначно рекомендовать применение иАПФ и БРА исключительно для профилактики ФП. Антиаритмический эффект препаратов этих групп наиболее очевиден у пациентов, имеющих факторы риска ФП: АГ, гипертрофию стенок левого желудочка или хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Результаты клинических исследований продемонстрировали эффективность иАПФ и БРА как для первичной, так и вторичной профилактики ФП, что обусловлено их способностью предупреждать развитие структурного и электрофизиологического ремо-

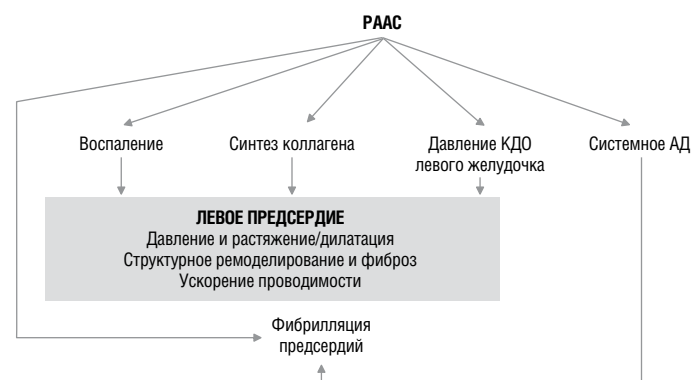


Рисунок. Механизмы влияния ренин-ангиотензиновой системы на развитие фибрилляции предсердий

Примечание: РААС – ренин-ангиотензиновая система, КДО – конечно-диастолический объем, АД – артериальное давление.

делірованія предсердій. Исследование роли РААС в патогенезе ФП является наиболее актуальным вопросом современной кардиологии.

Фибрилляция предсердий повышает общую смертность, частоту инсультов, сердечной недостаточности и госпитализаций. Следовательно, крайне желательна профилактика или отсрочка развития новых случаев ФП [15]. В ходе вторичных видов анализа исследований у больных с гипертрофией левого желудочка и АГ было установлено, что блокатор рецепторов ангиотензина (лозартан) более эффективно предотвращает развитие первого эпизода ФП, чем блокатор β -адренорецепторов (атенолол) [37–40].

С учетом неоднородности существующих данных было высказано предположение, что положительные эффекты БРА могут ограничиваться предотвращением только дебюта фибрилляции предсердий у больных АГ со структурной патологией сердца, например, гипертрофией или дисфункцией левого желудочка, либо у больных с высоким общим риском, не имеющих в анамнезе эпизодов фибрилляции предсердий [26, 37]. У больных сердечной недостаточностью эффективными в отношении профилактики развития ФП являются блокаторы β -адренорецепторов (β -адреноблокаторы) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов [29, 38]. Это предположение косвенно подтверждается результатами анализа базы данных по общей практике в Великобритании, содержащей более 5 миллионов историй болезни. Данный анализ показал, что применение иАПФ и БРА сопровождалось более низким риском развития ФП, чем лечение антагонистами кальция [19]. То же самое было показано для β -адреноблокаторов при сердечной недостаточности. Следовательно, эти антигипертензивные препараты следует считать предпочтительными в плане профилактики начала ФП у больных АГ с поражением сердца.

Блокада ренин-ангиотензиновой системы

С точки зрения фармакодинамических характеристик БРА дозировки, необходимые для достижения полной блокады АТ1-рецепторов (например, отсутствие вазоконстрикторного ответа на введение ангиотензина II), выше, чем обычно применяемые в клинической практике. Так, в исследовании, включавшем нормотензивных здоровых добровольцев [35], показано, что пероральный прием 50 мг лозартана обеспечивает блокаду лишь 35–45% АТ1-рецепторов. Эти данные были подтверждены в другом исследовании [36] по изучению эффектов различных дозировок лозартана, валсартана и кандесартана на блокаду АТ1-рецепторов, по результатам которого было установлено, что пероральный прием лозартана в дозе 50 мг вызывает блокаду 50% АТ1-рецепторов, сравнимую с валсартаном в дозе 80 мг. В отношении лозартана в многоцентровом двойном слепом исследовании HEAAL (Heart failure End point evaluation with the Angiotensin II Antagonist Losartan) [37] проведено сравнение эффектов высоких и низких доз лозартана на клинические исходы у пациентов с ХСН и непереносимостью иАПФ. 3846 больных ХСН II–IV ФК по NYHA с фракцией выброса левого желудочка не более 40% и непере-

носимостью иАПФ были распределены в группы приема лозартана в дозе 150 мг ($n=1927$) или 50 мг в сутки ($n=1919$). Первичной конечной точкой была смерть или госпитализация в связи с нарастанием симптомов СН. Период наблюдения составил в среднем 4,7 года. Первичная конечная точка (смерть или госпитализация в связи с нарастанием симптомов СН) зарегистрирована у 828 (43%) пациентов в группе, получавшей лозартан в дозе 150 мг, по сравнению с 889 (46%) – в группе, получавшей 50 мг препарата (ОР 0,90; 95% ДИ 0,82–0,99; $p=0,027$). Из двух компонентов первичной конечной точки умерло 635 пациентов в группе, принимавшей 150 мг лозартана, по сравнению с 665 – в группе, получавшей 50 мг лозартана (ОР 0,94; 95% ДИ 0,84–1,04; $p=0,24$); 450 против 503 пациентов были госпитализированы в связи с нарастанием симптомов СН (ОР 0,87; 95% ДИ 0,76–0,98; $p=0,025$). Таким образом, лозартан в дозе 150 мг в сутки более эффективно снижал частоту смерти или госпитализации в связи с декомпенсацией у больных ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка и непереносимостью иАПФ по сравнению с группой, получавшей 50 мг лозартана в сутки. Эти данные демонстрируют клинические преимущества увеличения дозы антагониста АТ1-рецепторов лозартана. Среди компонентов первичной конечной точки внезапная сердечная смерть и прогрессирующая СН были наиболее частыми причинами смерти (37% и 24% случаев смерти соответственно).

Электрическое ремоделирование и блокада ренин-ангиотензиновой системы

Ремоделирование миокарда при ХСН включает прогрессирующую потерю ткани миокарда вследствие некроза и фиброза, что приводит к электрической диссоциации мышечных пучков и неоднородности проведения и способствует развитию и распространению желудочковых аритмий. Экспрессия компонентов локальных РААС вносит существенный вклад в структурные изменения миокарда, способствующие возникновению аритмий сердца [38]. Аритмогенные эффекты ангиотензина II осуществляются посредством нескольких механизмов, как с участием АТ1-рецепторов, так и без них. Так, ангиотензин II посредством АТ1-рецепторов уменьшает проводимость щелевых контактов в результате активации протеинкиназы C [39], укорачивает рефрактерный период за счет уменьшения потенциала действия [40] и меняет поступление ионов кальция в кардиомиоциты [21]. Ангиотензин II оказывает влияние на гомеостаз внутриклеточного кальция через Ca^{2+} -АТФ-азные насосы саркоплазматического ретикула и рианодиновые рецепторы [22], способствуя высвобождению Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула и обратному захвату Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум во время диастолы. Наблюдающееся накопление ионов Ca^{2+} в цитоплазме способно вызвать задержку постдеполяризации и желудочковые аритмии [33].

Поскольку экспрессия АТ1-рецепторов представлена в различных участках проводящей системы сердца, ангиотензин II также может вносить вклад в формирование в миокарде предпосылок к возникновению его электрической нестабильности путем активации АТ1-рецепторов синоатриального/атриовен-

трикулярного узла и волокон Пуркинье. В эксперименте на модели изолированных волокон Пуркинье сердца установлено, что ангиотензин II увеличивает длительность фазы плато потенциала действия и способствует модуляции мембранного тока [34]. Активация симпатической нервной системы и секреция катехоламинов является одним из основных, не опосредованных AT1-рецепторами, аритмогенных эффектов ангиотензина II. Продемонстрировано, что ангиотензин II способствует симпатической нейротрансмиссии в нервных окончаниях сердца посредством ингибирования обратного захвата норадреналина нервными клетками [35] и ослабления вагусного влияния барорецепторов каротидного синуса [36]. Дополнительные вторичные аритмогенные механизмы могут включать прямое повреждение тканей. В эксперименте [37] показано, что инфузия ангиотензина II кроликам вызывает очаги фокального некроза миокарда, по-видимому, вследствие повышенной чувствительности коронарных артерий к вазоконстрикторному эффекту ангиотензина II. Кроме того, наличие очагов некроза и рубцевания на участках проводящей системы сердца в конечном итоге может вносить вклад в возникновение аритмий. К факторам, способствующим аритмогенезу, контролируемому ангиотензином II, также относится изменение функции щелевых межклеточных контактов.

В эксперименте на модели инфаркта миокарда [28] отмечено, что ангиотензин II активирует цитоплазматическую тирозинкиназу c-Src, что сопровождается подавлением коннексина 43 (Cx43) – основного структурного компонента архитектоники щелевых контактов. Потеря коннексина 43 приводит к фрагментации и замедлению проведения электрических импульсов, что способствует нарушению распространения электрического импульса и возникновению тахикардий. Интересно, что блокада РААС лозартаном и каптоприлом в эксперименте на модели трансгенных мышей ACE 8/8 сопровождалась повышением экспрессии коннексина 43 в сердце в 2,4 и 2,3 раза соответственно [30]. Стоит отметить, что значение AT2-рецепторов в возникновении субстратов жизнеугрожающих аритмий или обеспечении антиаритмических эффектов в настоящее время изучено недостаточно. В эксперименте на модели животных [31] блокада AT1-рецепторов путем введения лозартана значительно увеличивает мРНК AT2-рецепторов. Ингибиторы АПФ и БРА препятствуют реализации проаритмогенных эффектов ангиотензина II. При этом иАПФ блокируют конверсию ангиотензина I в ангиотензин II, в то время как антагонисты рецепторов к ангиотензину II блокируют AT1-рецепторы. Преимуществом БРА является блокада AT1-рецепторов и ослабление эффектов ангиотензина II независимо от путей его образования, сохраняющееся при длительном приеме, в то время как на фоне долговременной терапии ингибиторами АПФ возможно включение альтернативных АПФ-независимых путей образования ангиотензина II и снижение эффективности этого класса препаратов. РААС вносит существенный вклад в электрическое ремоделирование миокарда.

Экспериментально установлено, что при блокаде РААС посредством применения иАПФ и БРА реализуются антиаритмические свойства, ассоциированные с AT1-рецепторами и без

участия последних. В клинических исследованиях фармакотерапия БРА представляет собой мощный инструмент в снижении риска развития аритмий сердца в случае применения терапевтических доз лекарственных средств.

Поэтому было запланировано исследование, целью которого было изучение влияния лозартана на морфофункциональные характеристики пациентов с различными нарушениями ритма сердца.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 62 пациента в возрасте от 50 до 70 лет ($57,4 \pm 1,82$ года) со следующими диагнозами: ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия напряжения I–III функциональных классов) – 80,7% пациентов, сердечная недостаточность I–IIA ст. (90,3% пациентов), гипертоническая болезнь I–II ст. (87,1%), миокардиофиброз (12,9%). Нарушения ритма сердца были у всех пациентов: желудочковая экстрасистолия – у 36% обследованных, суправентрикулярная экстрасистолия – 29,6%, пароксизмальная и персистирующая формы фибрилляции предсердий – 44,8%, постоянная форма фибрилляции предсердий – 27,4%. Все больные принимали базовую терапию, которая включала лозартан. Обследование проводилось дважды: при поступлении больного в стационар и через 4 недели приема лозартана («Лозап», Zentiva).

Для решения поставленных задач использовался комплекс современных методик, включающих в себя, кроме клинического наблюдения, контроля электрокардиограммы (ЭКГ) с измерением интервала QT и артериального давления (АД), инструментальные исследования: 24-часовой холтеровский ЭКГ мониторинг (ХМ) с анализом вариабельности сердечного ритма, эхокардиография (ЭхоКГ) (на аппарате SA-9900, фирмы «Medison», Южная Корея), суточное мониторирование АД (на аппарате ABPM-02 фирмы «MEDITECH»), 24-часовое ХМ проводили с помощью рекордеров «Солвейг» (Украина) с последующим компьютерным анализом записи. Оценка результатов осуществлялась на основании трендов – суммарных кривых отклонений сегмента ST, частоты сердечных сокращений, а также таблиц с почасовой распечаткой наблюдавшихся нарушений ритма. При анализе суточной ЭКГ определяли часовые и спектральные показатели ВСР.

Оценивались такие временные показатели ВСР:

- rMSSD – среднеквадратичное расхождение между длительностью соседних синусовых интервалов R-R;
- pNN50 – часть соседних синусовых интервалов R-R, которые различаются более чем на 50 мс;
- SDANN – стандартное отклонение от средней продолжительности синусовых интервалов R-R, среди всех NN сегментов длительностью 5 минут;
- SDNN index – средняя для стандартных отклонений от всех средних значений длительности синусовых интервалов R-R на всех 5-минутных участках записей ЭКГ.

Проведена также оценка спектральных показателей ВСР: HF – мощность в диапазоне высоких частот (High Frequency – 0,15–0,40 Гц); LF – мощность в диапазоне низких частот (Low Frequency – 0,04–0,15 Гц); LF/HF – соотношение мощностей.

Обработку полученных результатов проводили после образования баз данных с помощью программы «Excel». Полученные величины сравнивали с помощью программы «Statistica».

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования у больных, принимающих лозартан на протяжении 4 недель, было отмечено достоверное влияние на сердечный ритм. Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) по данным ХМ ЭКГ уменьшилась на фоне лечения с $78,06 \pm 1,2$ до $65,76 \pm 1,49$ уд. в минуту, максимальная ЧСС и минимальная ЧСС – соответственно со $125,0 \pm 3,23$ до $102,43 \pm 3,76$ уд. в минуту максимальная ($p=0,00001$) и с $51,6 \pm 1,05$ до $46,71 \pm 0,99$ уд. в минуту минимальная ($p=0,00001$). Данные представлены в таблице 2. Кроме того, число суправентрикулярных экстрасистол уменьшилось с $417,97 \pm 133,26$ до $216,78 \pm 89,9$ ($p=0,00001$). Уменьшилось также количество пробежек фибрилляции предсердий с $32,35 \pm 6,3$ до $16,38 \pm 7,93$ ($p=0,0006$). В нескольких небольших проспективных рандомизированных исследованиях было показано, что иАПФ и БРА в сочетании с антиаритмическими средствами, обычно амиодароном, оказывают дополнительное благоприятное влияние на риск рецидивов ФП после кардиоверсии по сравнению с антиаритмической терапией [30].

В последнее время много внимания уделяют изучению особенностей нервной регуляции сердца, для чего используют метод вариабельности сердечного ритма [34]. Дисбаланс вегетативной нервной системы, который влияет на ВСР, обуславливает риск развития тяжелых осложнений. Анализ показателей ВСР до нача-

Таблица 2. Влияние лозартана на показатели вариабельности сердечного ритма (по данным ХМ ЭКГ)

Показатель	Исход	После лечения	p
ЧСС средняя, уд. в 1 мин	$78,06 \pm 2,57$	$71,71 \pm 3,84$	0,00001
ЧСС максимальная, уд. в 1 мин	$125 \pm 4,44$	$102,43 \pm 8,44$	0,00001
ЧСС минимальная, уд. в 1 мин	$51,6 \pm 2,86$	$46,71 \pm 2,78$	0,00001
Желудочковая экстрасистолия, абс. кол.	$443,4 \pm 205,84$	$169,35 \pm 103,94$	0,00001
Суправентрикулярная экстрасистолия, абс. кол.	$417,97 \pm 133,26$	$216,78 \pm 122,9$	0,00001
Пробежки ФП, абс. кол.	$32,35 \pm 26,3$	$16,38 \pm 14,93$	0,0006
SDNN, мс	$99,26 \pm 9,25$	$127,37 \pm 12,86$	0,00001
SDANN, мс	$123,32 \pm 11,77$	$127,95 \pm 11,1$	0,0555
SDNNi, мс	$59,06 \pm 6,12$	$61,6 \pm 7,89$	0,2273
RMSSD, мс	$48,82 \pm 8,83$	$58,38 \pm 14,95$	0,0003
pNN50, %	$15,79 \pm 3,89$	$18,05 \pm 5,06$	0,0189
LF, мс ²	$2124,74 \pm 708,82$	$1322,0 \pm 517,06$	0,00001
HF, мс ²	$1641,32 \pm 620,52$	$1281,5 \pm 614,77$	0,0064
QTc, мс	$418,4 \pm 14,95$	$414,08 \pm 40,28$	0,00001
DQT, мс	$17,26 \pm 1,68$	$16,48 \pm 2,15$	0,0518

ла лечения свидетельствует о наличии дисбаланса вегетативной нервной системы у больных с нарушениями ритма сердца. Так, в исходе у пациентов были снижены временные показатели ВСР (SDNN, SDANN) и повышены показатели тонуса симпатической и парасимпатической нервной системы (RMSSD, pNN50, LF, HF). Данные представлены в таблице 2. В ходе лечения лозартаном достигнуто улучшение всех показателей вариабельности сердечного ритма у всех больных без исключения. Временные показатели (SDNN, SDNNi, SDANN) после 4-недельного приема лозартана достоверно практически нормализовались: SDNN – с $99,26 \pm 9,25$ до $127,37 \pm 12,86$ ($p=0,00001$); SDANN – с $123,32 \pm 11,77$ до $127,95 \pm 11,1$ ($p=0,0555$) (НД); SDNNi – с $59,06 \pm 6,12$ до $61,6 \pm 7,89$ ($p=0,2273$) (НД). Показатели rMSSD и pNN50 возросли соответственно с $48,82 \pm 8,83$ мс до $58,38 \pm 14,95$ мс ($p=0,003$) и с $15,79 \pm 3,89$ мс до $18,05 \pm 5,06$ мс ($p=0,0189$) (НД).

Спектральные показатели ВСР под влиянием терапии уменьшились. Так, LF уменьшилось с $2124,74 \pm 708,82$ до $1322,0 \pm 517,06$ ($p=0,00001$), а HF уменьшился с $1641,32 \pm 620,52$ до $1281,5 \pm 614,77$ ($p=0,0064$). Все это свидетельствует о том, что у пациентов с нарушениями ритма сердца в исходе был повышен тонус симпатической нервной системы и снижен тонус парасимпатической нервной системы. В ходе же 4-недельного приема лозартана отмечалась тенденция к снижению тонуса симпатической нервной системы и повышению тонуса парасимпатической нервной системы. То есть, действие препарата можно расценивать как благоприятное для поддержания нормального автономного баланса.

Благоприятное влияние лозартана на вегетативный баланс также привело к тому, что у обследованных больных уменьшились величины скорректированного интервала QT – с $418,4 \pm 14,95$ до $414,08 \pm 40,28$ мс ($p=0,00001$) и дисперсии интервала QT – с $17,26 \pm 1,68$ до $16,48 \pm 2,15$ мс ($p=0,0518$) (НД) (см. табл. 2).

Основным результатом завершившихся рандомизированных клинических исследований при АГ являются убедительные доказательства того, что снижение риска развития ССЗ и их осложнений у больных АГ пропорционально степени снижения АД. Накоплены данные о благоприятном влиянии блокады РААС на параметры, важные для улучшения прогноза: дисфункцию эндотелия, толщину комплекса интима-медиа, гипертрофию левого желудочка, микроальбуминурию. Снижение АД, регресс гипертрофии левого желудочка или признаков атеросклеротической бляшки в сонной артерии являются теми положительными аспектами лечения, которые могут играть важную роль в повышении приверженности пациентов к лечению.

Эффективность антигипертензивной терапии оценивают не только по степени снижения АД, но и по тому, как она влияет на органы-мишени, в первую очередь – на сердечную деятельность.

Таким образом, в ходе исследования было установлено, что достоверное уменьшение величин скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT, наряду с благоприятным влиянием лозартана на показатели вариабельности сердечного ритма, позволяют связать антиаритмический эффект данного препарата как с его положительным влиянием на вегетативную регуляцию тонуса сердца, так и с самостоятельной антиаритмической активностью активного метаболита лозартана EXP3174.

Лозап® 100 Плюс¹

1 таблетка – потрійний захист*

Перша лінія терапії гіпертензії²

НОВИНКА



1 раз на добу

* Мале значення ризику стабільний контроль тиску, доведена організотропність та переносимість, подвійні плівочки^{3,4}

1. Стиснена інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, призначена для розповсюдження на науково-практичній конференції. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату, ЛОЗАП®100 ПЛЮС П. П. (UA/15308/01/01 від 19.07.2016; Наказ МОЗ України №730 від 19.07.2016; Наказ МОЗ України №730 від 19.07.2016; Інструкція для медичного застосування препарату, Наказ МОЗ України №730 від 19.07.2016.

2. Артеріальна гіпертензія. Особливо та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Затверджено Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстренної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Затверджено Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р.

3. Alan H. Gjedde et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 8-Week Trial of the Efficacy and Tolerability of Once-Daily losartan 100 mg/Hydrochlorothiazide 25 mg and Losartan 50 mg/Hydrochlorothiazide 12.5 mg in the Treatment of Moderate-to-Severe Essential Hypertension. CLINICAL THERAPEUTICS, VOL. 24, NO. 7, 2002

4. Richard B. Devereux et al. Potential mechanisms of stroke benefit favoring losartan in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. Current Medical Research and Opinion, 2007, vol. 23, No. 2, 443-45.

5. Danief B. Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359:995-1003

ЛОЗАП® 100 ПЛЮС

Клінічні характеристики

Склад: 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить лозартану калію 100 мг, гідрохлоротіазиду 25 мг. Фармакологічна група: комбінований препарат із діуретиком ангіотензивну II і діуретиком. Код АТС: C03D01A01.

Фармакологічні властивості. Лозап® Плюс – це комбінація лозартану і гідрохлоротіазиду. Наявність препарату проявляє адитивний ангіотензивний ефект, знизуючи рівень артеріального тиску більшою мірою, ніж кожен з компонентів окремо. Висхідок діуретичного ефекту гідрохлоротіазиду підвищує активність реїну (пласмі крові) (АПТ), стимулює секрецію ангіотензину, підвищує рівень ангіотензину II і зменшує рівень альдо в серцевій крові. Понижен лозартану блокує всі фази синтезу ангіотензину II і зменшує пружинний ефект ангіотензину, який сприяє зменшенню втрати калію, пов'язаної із застосуванням діуретика. Лозартан чинить помірну уродіуретичну дію, що веде до зменшення пролиферативної дії гідрохлоротіазиду і зменшеною мірою підвищує рівень соляної кислоти в крові, комбінація лозартану та гідрохлоротіазиду посилює гіперуремію, сприяючи діуретичному показанню. Атордіана гіпертензії у пацієнтів, у яких наявні такі захворювання або піддаються їм, дає змогу адитивно контролювати артеріальний тиск. **Протипоказання.** Падієнна чутливість до лозартану або до будь-якого компонента препарату. Підвищена чутливість до лозартану сульфатидів (зокрема гідрохлоротіазид). Рівності 4 до терапії глюкозидів або глікозидів. Анури. Тяжке порушення функції печінки та нирок, пов'язані з обструкцією жовчаних шляхів. Рефрактерна гіпертензія. Симптоматична гіперуремія/голдурія. Тяжке порушення функції нирок (кількість креатиніну >30 мг/л або креатиніну >30 мг/л креатиніну). Висхідок або гнівування вартності. **Подібні препарати.** З боку ниркової системи. Частота ниркової дисфункції. З боку серцево-судинної системи. Частота ниркової дисфункції ортостатичні ефекти. Підвищений ризик. Різко лозартан. З боку шкіри та м'язової системи. Частота ниркової дисфункції шкірної червоної шкіри. Різко лозартан. Різко лозартан. Збільшення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ). **Важливість.** Застосування протипоказане. **Дітям.** Безпека та ефективність застосування препарату дітям (віком до 18 років) не встановлено, тому не слід застосовувати дітям.

Список использованной литературы

1. Aksnes T.A., Flaas A., Strand A., Kjeldsen S.E. Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin-II-receptor blockers in the treatment of hypertension and heart failure // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 15-23.
2. Alan S. Go, Elaine M. Hylek, Kathleen A. Phillips et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285, №7. – P. 2370-2375.
3. Alcocer L. Clinical acceptability of ACE inhibitor therapy in mild to moderate hypertension, a comparison between perindopril and enalapril // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 1995. – Vol. 9. – P. 431-436.
4. Disertori M., Latini R., Barlera S., Franzosi M.G. et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. GISSI-AF Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360 (16). – P. 1606.
5. Engelmann M.D., Svendsen J.H. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 2083-2092.
6. Engelmann M.D.M., Svendsen J.H. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 2083-2092.
7. Falk R.H. Atrial fibrillation. Inbook: *Girdiac Arrhythmia* / Ed. Podnd P.J., Kowey P.R. – Baltimore: Williams&Wilkins, 1995. – P. 803-828.
8. Fogari R., Derosa G., Ferreri L., Corradi L. et al. Effect of valsartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and P-wave dispersion in hypertensive patients with recurrent symptomatic lone atrial fibrillation // *Am. J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 21 (9). – P. 1034-1039. – doi: 10.1038/ajh.2008.217. Epub 2008 Jun 19.
9. Fogari R., Zoppi A., Maffioli P., Mugellini A. et al. Effect of telmisartan on paroxysmal atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients with normal or increased left atrial size // *Clin. Cardiol.* – 2012. – Vol. 35 (6). – P. 359-364. – doi: 10.1002/clc.21994. Epub 2012 Apr 20.
10. Fogari R., Zoppi A., Mugellini A., Corradi L. et al. Comparative evaluation of effect of valsartan/amlodipine and atenolol/amlodipine combinations on atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 51 (3). – P. 217-222. – doi: 10.1097/FJC.0b013e318160b42a.
11. Fox K.M. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 782-788.
12. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F. et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 1180-1184.
13. Galzerano D., Di Michele S., Paolisso G., Tuccillo B. et al. A multicentre, randomized study of telmisartan versus carvedilol for prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2012. – Vol. 13 (4). – P. 496-503.
14. Gerds E., Wachtell K., Omvik P. et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for end-point reduction in hypertension trial // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49. – P. 311-316.
15. Gillis A.M. Angiotensin-receptor blockers for prevention of atrial fibrillation – a matter of timing or target? // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360 (16). – P. 1669-1671.
16. Goette A., Staack T., Rocken A. et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. – P. 1669-1677.
17. Jong Ph., Yusuf S., Rousseau M.F. et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 1843-1848.
18. Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population based estimates // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 82. – P. 2N-9N.
19. Klein G., Szalay Z. et al. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – Vol. 54 (2). – P. 361-379.
20. Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J. et al. A clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor Trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 1995. Vol. 333. – P. 1670-1676.
21. Li D., Karen S., Leung T.K., Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 87-95.
22. Li D., Shinagawa K., Pang L. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing induced congestive heart failure // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 2608-2614.
23. Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E. et al. Val-HeFT Investigators. 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. – Vol. 149. – P. 548-557.
24. Philbin E., Rocco T. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function // *Am. Heart. J.* – 1997. – Vol. 134. – P. 188-195.
25. Uchida T., Shimizu M., Sakai Y. et al. Effects of losartan on serum total and high-molecular weight adiponectin concentrations in hypertensive patients with metabolic syndrome // *J. Metabolism.* – 2008. – Vol. 57. – P. 1278-1285.
26. Ueng K.C., Tsai T.P., Yu W.C. et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long standing persistent atrial fibrillation: results of a prospective and controlled study // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 2090-2098.
27. Ueng Kwo-Chang, Tsai Tsung-Po, Yu Weu-Chung et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 2090-2098.
28. Verdecchia P., Reboldi G., Gattobigio R. et al. Atrial Fibrillation in hypertension: predictors and outcomes // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41. – P. 218-223.
29. 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. – Vol. 107. – P. 2.
30. White W.B. Guidelines on the clinical utility of ambulatory blood pressure // *Blood Press. Monit.* – 1998. – Vol. 3. – P. 181-184.
31. Yin Y., Dalal D., Liu Z., Wu J. et al. Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27 (15). – P. 1841-1846.
32. Yue L., Feng J., Gaspo R. et al. Ionic remodeling under lying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation // *Circ. Res.* – 1997. – Vol. 815. – P. 12-25.
33. Ивлева А.Я. Клиническое применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов ангиотензина II. – М., 1998. – 158 с.
34. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика). – СПб., 1999. – 175 с.
35. Лупанов В.П. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении и прогнозе жизни больных ИБС и хронической сердечной недостаточности. Фокус на рамиприл // *Артериальная гипертензия.* – 2010. – Т. 9, №1. – С. 1-7.
36. Остроумова О.Д., Недогода С.В., Мамаев В.И., Шорикова Е.Г. Фармакоэкономические аспекты эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности // *Русский медицинский журнал.* – 2003. – Т. 11, №5.
37. Подзолков В.И., Булатов В.А. Эффективность лозартана у больных артериальной гипертензией с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по материалам исследований LIFE и RENAAL) // *Фарматека.* – 2004. – №6.
38. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Романова Н.Е., Шатунова И.М. Клиническая фармакология основных классов антигипертензивных препаратов // *Consillium medicum.* – 2000. – Т. 2, №3. – С. 99-127.
39. Рунихина Н.К., Рогоза А.Н., Вихтерт О.А., Арабидзе Г.Г. Суточный профиль артериального давления и структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при начальной стадии гипертонической болезни // *Терапевтический архив.* – 1995. – №9. – С. 39-42.
40. Стуров Н.В. Применение лозартана в кардиологической практике // *Артериальная гипертензия.* – 2008. – №1 (1). – С. 14-16.

Резюме

Антиаритмічний ефект неантиаритмічних препаратів: значимість і принципи фармакологічної корекції активності ренін-ангіотензинової системи в терапії порушень ритму серцяТ.В. Гетьман¹, Н.В. Гетьман²¹ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ; ²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Метою дослідження було вивчити вплив лозартану на морфофункціональні характеристики пацієнтів з різними порушеннями ритму серця. У дослідження було включено 62 пацієнти віком від 50 до 70 років (57,4±1,82 року) з такими діагнозами: ішемічна хвороба серця (стабільна стенокардія напруги І-ІІІ функціональних класів) – 80,7% пацієнтів, серцева недостатність І-ІІА ст. (90,3% пацієнтів), гіпертонічна хвороба І-ІІ ст. (87,1%), міокардіофіброз (12,9%).

Порушення ритму серця були у всіх пацієнтів: шлуночкова екстрасистолія – у 36% обстежених хворих, суправентрикулярна екстрасистолія – 29,6%, пароксизмальна і персистуюча форми фібриляції передсердь – 44,8%, постійна форма фібриляції передсердь – 27,4%. Всі хворі приймали базову терапію, до складу якої було включено лозартан. Дослідження проводилися двічі: при надходженні хворого до стаціонару і через 4 тижні прийому лозартану. Використовували такі методи: клінічне спостереження; ЕКГ-контроль з вимірюванням інтервалу QT; холтерівське моніторування ЕКГ; добове моніторування АТ; ехокардіографія. Достовірне зменшення величин коригованого інтервалу QT та дисперсії інтервалу QT, поряд зі сприятливим впливом лозартану на показники варіабельності серцевого ритму, дозволяють зв'язати антиаритмічний ефект даного препарату як з його позитивним впливом на вегетативну регуляцію тону серця, так і з самостійною антиаритмічною активністю активного метаболіту лозартану EXP3174.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, порушення ритму, ренін-ангіотензинова система, лозартан

Summary

Antiarrhythmic effect of non-antiarrhythmic drugs: the importance and principles of pharmacological correction of the activity of the renin-angiotensin system in the therapy of cardiac arrhythmias

T.V. Getman¹, N.V. Getman²

¹GU «NSC «Institute of Cardiology named after academician ND Strazhesko», Kyiv; ²Bogomolets National Medical University, Kyiv

Objective: to study the effect of losartan on the morpho-functional characteristics of patients with various heart rhythm disorders. 62 patients aged 50 to 70 years (57.4 ± 1.82 years) were included with the following diagnoses: coronary heart disease (stable angina of stress of I-III functional classes) – 80.7% of patients, heart failure I-IIA st. (90.3% of patients), hypertensive disease I-II st. (87.1%), myocardiofibrosis (12.9%). Cardiac arrhythmias were in all patients: ventricular extrasystole – in 36% of the patients examined, supraventricular extrasystole – 29.6%, paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation – 44.8%, permanent form of atrial fibrillation – 27.4%. All patients took basal therapy, to which losartan was added. The studies were carried out twice: when the patient was admitted to the hospital and after 4 weeks of taking losartan. The following methods were used: clinical observation; ECG monitoring with QT interval measurement; Holter monitoring of ECG; Daily monitoring of blood pressure; Echocardiography. A significant decrease in the values of the corrected QT interval and the dispersion of the QT interval, together with the favorable effect of losartan on the heart rate variability, allows one to associate the antiarrhythmic effect of this drug both with its positive effect on the vegetative regulation of the heart tone and with the independent antiarrhythmic activity of the active metabolite losartan EXP3174.

Key words: arterial hypertension, rhythm disturbances, renin-angiotensin system, losartan