

С.Г.Канорский, В.В.Бодрикова, Ю.С.Канорская

## ПРОТИВОРЕЦИДИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТОВ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ У БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

*Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар*

*С целью сравнения противорецидивной эффективности соталола и его комбинаций с периндоприлом, розувастатином или препаратом омега-3 полиненасыщенных жирных кислот обследовано 187 больных (101 мужчина и 86 женщин) в возрасте от 39 до 64 лет (средний возраст 54,2±3,5 года), которым выполнена эффективная кардиоверсия по поводу персистирующей фибрилляции предсердий, протекающей на фоне ишемической болезни.*

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, антиаритмическая терапия, соталол, периндоприл, розувастатин, омега-3 жирные кислоты

*To compare the protective effect of Sotalol as monotherapy and in combination with Perindopril, Rosuvastatin, and ω-3 polyunsaturated fatty acids, 187 patients (101 men and 86 women) aged 39-64 years (mean 54.2±3.5 years) were studied after cardioversion due to persistent atrial fibrillation at the background of the coronary artery disease.*

**Key words:** coronary artery disease, atrial fibrillation, antiarrhythmic treatment, Sotalol, Perindopril, Rosuvastatin, ω-3 fatty acids.

Одной из наиболее сложных проблем в лечении фибрилляции предсердий (ФП) является низкая противорецидивная эффективность доступных антиаритмических препаратов. Невозможность длительно поддерживать синусовый ритм с их помощью, риск побочного действия медикаментозной терапии способствуют укреплению представлений о раннем переходе к стратегии урежения частоты желудочковых сокращений при ФП. Это положение нашло отражение в новых рекомендациях по ведению пациентов с ФП [1]. Однако у больных работоспособного возраста с выраженной симптоматикой ФП стратегия восстановления и поддержания синусового ритма остается предпочтительной [2, 3].

Стремясь улучшить результаты лечения в соответствии с последней стратегией, ряд авторов обращает внимание на способность препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензиновой системы, статинов, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПЖК) предупреждать возникновение ФП [4-10]. Соответствующий раздел впервые появился в новых рекомендациях по ФП. Их авторы отмечают, что имеющихся данных, полученных с помощью ретроспективного анализа результатов крупных клинических проектов, недостаточно для обоснования широкого проведения первичной профилактики ФП [1]. При этом оценка эффективности отдельных препаратов, не относящихся к собственно антиаритмическим средствам, в проспективном клиническом исследовании вторичной профилактики ФП представляется актуальной и практически важной.

Цель работы - сравнить результаты противорецидивной терапии фибрилляции предсердий, включавшей периндоприл, розувастатин или препарат омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 187 больных (101 мужчина и 86 женщин) в возрасте от 39 до 64 лет (сред-

ний возраст 54,2±3,5 года) с персистирующей ФП, купированной до рандомизации больных. У всех пациентов имелась ишемическая болезнь сердца со стенокардией напряжения I-III функциональных классов, в 114 (61%) случаях сочетавшаяся с артериальной гипертензией. Инфаркт миокарда перенесли 33 (17,6%) больных.

В работу включали пациентов, давших информированное согласие на проведение обследования и лечения. Критериями включения являлись возраст до 65 лет и ФП, рецидивировавшая 1-3 раза в месяц, сопровождавшаяся выраженными клиническими симптомами, не купировавшаяся спонтанно, но устранявшаяся антиаритмическими препаратами.

В исследование не включали больных с острыми коронарными синдромами, инфекционными и воспалительными заболеваниями, оперативными вмешательствами в пределах последних 4 недель, неконтролируемой артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса, синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, синдромом слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокадой, имплантированным искусственным водителем ритма, удлинением интервала Q-T (корректированный показатель более 450 мс), устойчивой желудочковой тахикардией, пороками сердца, кардиомиопатиями, дисфункцией щитовидной железы, декомпенсированным сахарным диабетом, тяжелыми заболеваниями внутренних органов с нарушением их функции, а также пациентов, получавших при первичном обследовании ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины или препарат омега-3 ПЖК.

Кроме общеклинического исследования повторно регистрировали стандартную электрокардиограмму в 12 отведениях. До и в конце лечения проводили суточное холтеровское мониторирование электрокардиограммы, трансторакальную эхокардиографию по стандартной методике, тест с 6-минутной ходьбой, определяли пока-

затель качества жизни [11]. Методом чреспищеводной электростимуляции предсердий определяли их эффективный рефрактерный период [12]. Концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (ВСРБ) в плазме устанавливали с помощью иммунометрического теста, используя набор IMMULITE CRP.

На фоне синусового ритма больных рандомизировали для лечения соталолом в дозе 80-160 мг/сутки (n=49, 1-я группа) после отмены бета-адреноблокаторов, а также его комбинациями с периндоприлом в дозе 4-8 мг/сутки (n=48, 2-я группа), розувастатином в дозе 5-20 мг/сутки (n=45, 3-я группа) или препаратом высококонцентрированных высокоочищенных длинноцепочечных омега-3 ПЖК в дозе 1 г/сутки (n=45, 4-я группа). В случаях возобновления ФП проводили фармакологическую кардиоверсию пропafenоном per os и/или амиодароном внутривенно капельно. Контролируемая терапия продолжалась 12 месяцев, в течение которых регистрировались рецидивы ФП и возникавшие осложнения. В анализ включали пациентов, полностью выполнивших протокол исследования.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 12.0. Все данные представлены средними с указанием ошибки от среднеквадратичных отклонений ( $M \pm m$ ). Достоверность различий между количественными признаками определяли по критерию t Стьюдента ( $p < 0,05$ ), а по качественным признакам - по  $\chi^2$  Пирсона ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Образовавшиеся группы оказались сопоставимыми по ряду демографических и клинических показателей (табл. 1). К концу контролируемой противорецидивной терапии синусовый ритм удавалось поддерживать в 77,6% случаев при лечении соталолом, в 93,8% - его комбинацией с периндоприлом ( $p < 0,05$ ), в 86,7% - с розувастатином ( $p > 0,05$ ) и в 84,4% - с омега-3 ПЖК ( $p > 0,05$ ). При этом за год проводилось в среднем  $7,9 \pm 1,6$ ,  $4,3 \pm 1,0$ ,  $6,5 \pm 1,7$  и  $7,2 \pm 1,8$  ( $p < 0,05$  только при сравнении показателей в 1-й и 2-й группах) фармакологических кардиоверсий на одного больного в группах сравнения соответственно. Смертельных исходов за период наблюдения не регистрировалось. Ишемический инсульт развился у 2 больных в 1-й и у 1 - в 4-й группе.

Анализ основных параметров эхокардиографии выявил достоверное уменьшение переднезаднего диаметра левого предсердия (на 5%,  $p < 0,05$ ) только при применении периндоприла. Напротив, средние значения эффективного рефрактерного периода

предсердий существенно повышались во всех группах на 14,4%, 25,9%, 19,5%, 18,6% соответственно. Уровень ВСРБ практически не изменялся в 1-й (+2%), но статистически значимо снижался во 2-й (на 22,2%), 3-й (на 19,6%) и 4-й (на 22,9%) группах. Только при комбинированной терапии, включавшей периндоприл, происходило достоверное увеличение дистанции 6-минутной ходьбы на 10,9%. Позитивная динамика показателя качества жизни отмечалась во всех четырех группах. Динамика некоторых показателей, контролировавшихся в процессе терапии, представлена в табл. 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основу противорецидивной терапии ФП в нашем исследовании составлял соталол - антиаритмическое средство, которое рекомендуется назначать первым пациентам с ишемической болезнью сердца [1]. У данной категории больных соталол в дозе 320 мг/сутки практически не уступал амиодарону в способности поддерживать синусовый ритм после электрической кардиоверсии ФП [13]. Такая доза соталола часто оказывается недостижимой у российских пациентов из-за развивающихся побочных эффектов, имеет высокий аритмогенный потенциал.

Другие три применявшихся препарата из разных классов объединяло наличие у них противовоспалительного действия. Последнее вполне может оказаться востребованным, если расценивать ФП как расстройство, связанное с воспалительным процессом [14, 15]. Сторонники данной гипотезы, во-первых, приводят в качестве аргументов не только известный факт развития этой аритмии при миокардитах, но и данные микроскопии

Таблица 1.

### Характеристика больных, включенных в исследование

	Группы больных			
	1-я (n=49)	2-я (n=48)	3-я (n=45)	4-я (n=45)
Возраст, годы	53,9±3,6	54,4±3,8	53,7±3,3	54,8±3,5
Пол, мужской/женский	26/23	24/24	25/20	24/21
Анамнез ФП, годы	2,1±0,8	2,5±0,9	2,0±0,7	2,6±0,8
Число рецидивов ФП в месяц	3,2±0,4	3,0±0,3	3,4±0,6	3,1±0,4
Функциональный класс ХСН				
I	23	22	20	19
II	25	23	24	24
III	1	3	1	2
Инфаркт миокарда в анамнезе	9	9	7	8
Артериальная гипертензия	28	31	27	28
Систолическое АД, мм рт. ст.	136±5	137±6	135±6	134±5
Диастолическое АД, мм рт. ст.	84±2	85±2	83±2	82±2
Сахарный диабет 2 типа	6	7	7	5
Медикаментозное лечение				
бета-адреноблокаторы	37	38	35	36
антагонисты кальция	20	22	18	19
нитраты	2	4	3	4
аспирин	46	45	43	43
диуретики	25	29	24	23

ткани предсердий, демонстрировавшие воспалительную инфильтрацию у больных с ФП, в том числе при отсутствии других признаков поражения сердца [16, 17]. Во-вторых, у пациентов с ФП обнаруживается повышение уровня биохимических маркеров субклинического воспаления в плазме - ВСРБ, интерлейкина-6 и других [18]. В-третьих, высокий уровень ВСРБ является независимым прогностическим фактором безуспешности кардиоверсии ФП и возобновления аритмии [19-21]. Уровень ВСРБ у обследованных нами больных с персистирующей ФП оказался сравнительно высоким, с чем в известной степени можно связать частое рецидивирование мерцания предсердий на фоне стандартной антиаритмической терапии.

Имеются данные, позволяющие допустить, что повышение уровня ВСРБ является не только причиной, но и следствием ФП. Так, концентрация этого маркера воспаления в плазме возрастает параллельно увеличению продолжительности ФП у обследованных больных [21, 22]. Однако и через 4 недели после успешной электрической кардиоверсии уровень ВСРБ существенно не снижается ( $3,5 \pm 3,6$  при ФП и  $3,2 \pm 2,5$  мг/л после ее устранения,  $p=0,8$ ) [23]. В этом же исследовании, даже при исходно нормальной фракции выброса левого желудочка, восстановление синусового ритма сопровождалось снижением плазменного уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида с  $1262 \pm 538$  до  $413 \pm 344$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) [23]. В связи с тем, что последний прямо связан с риском развития инфаркта миокарда и инсульта при стабильной ишемической болезни сердца [24], восстановление синусового ритма у пациентов с ФП, вероятно, способно оказать позитивное влияние на прогноз. Действительно, по данным О. Pedersen и соавт. [25] риск смерти у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и ФП на 25% выше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с такими же больными, имевшими синусовый ритм.

В нашей работе только комбинация периндоприла с соталолом достоверно повышала вероятность сохранения синусового ритма в течение года по сравнению с монотерапией соталолом. Эти данные согласуются с результатами метаанализа J. Healey и соавт. [26], в котором препараты, ингибирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, оказались эффективными в пер-

вичной и вторичной профилактике ФП. У больных с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, перенесенным инфарктом миокарда, у пациентов, перенесших успешную кардиоверсию, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента снижали риск возникновения ФП на 28% ( $p=0,01$ ), а блокаторы рецепторов ангиотензина II - на 29% ( $p=0,00002$ ). В 90-х годах мы уже отмечали пользу применения эналаприла, назначавшегося в дополнение к антиаритмическим препаратам [27], а также монотерапии периндоприлом у больных с пароксизмальной ФП [28]. Недавно Y. Yin и соавт. [29] показали, что периндоприл и лозартан повышают противорецидивную эффективность амиодарона у больных с идиопатической пароксизмальной ФП.

Препараты, ингибирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, снижают давление в левом желудочке и левом предсердии, уменьшают дилатацию и предупреждают фиброз предсердий, индуцируемый ангиотензином II, способны изменять электрофизиологические свойства предсердий, что в сумме приводит к снижению их уязвимости [30, 31]. Однако у больных с персистирующей ФП проспективное рандомизированное двойное слепое исследование CAPRAF не выявило преимуществ кандесартана перед плацебо. Этот препарат, назначавшийся в дозе 8 мг/сутки за 3-6 недель перед электрической кардиоверсией не снижал уровень ряда маркеров воспаления в плазме и в дозе 16 мг/сутки в течение полугода не предупреждал рецидив ФП, который возникал у 71% и 65% больных в среднем через 8 и 9 дней в группах кандесартана и плацебо соответственно [32, 33].

Согласно результатам нашего исследования вторичная профилактика ФП с помощью комбинации розувастатина с соталолом обеспечивала тенденцию к более частому сохранению синусового ритма по сравнению с монотерапией соталолом. I. Hanna и соавт. [9] сообщили об уменьшении частоты случаев развития новой ФП на 23% ( $p < 0,001$ ) под влиянием статинов в когорте больных ( $n=25000$ ) со сниженной фракцией выброса левого желудочка и другими факторами риска развития мерцательной аритмии. Антиаритмический эффект статинов может реализоваться посредством ограничения развития и прогрессирования ишемической

Таблица 2.

**Изменения некоторых эхокардиографических, биохимических и клинических показателей при лечении соталолом, его комбинациями с периндоприлом, розувастатином или омега-3 ПЖК ( $M \pm m$ )**

	Группы больных							
	1-ая (n=49)		2-ая (n=48)		3-ая (n=45)		4-ая (n=45)	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Диаметр ЛП, мм	45,3±1,2	45,5±1,0	45,6±1,3	43,3±0,9*	45,8±1,4	45,1±1,3	45,4±1,0	44,8±1,1
ФВ ЛЖ, %	58,6±3,5	60,1±3,4	58,2±3,2	63,1±3,5	59,0±3,3	59,7±3,6	58,5±3,2	59,4±3,4
ВСРБ, мг/л	4,3±0,5	4,4±0,5	4,5±0,6	3,5±0,3*	4,6±0,5	3,7±0,3*	4,8±0,6	3,7±0,4*
Дистанция ТШХ, м	435±16	422±15	427±18	473±26*	419±13	424±15	430±14	433±16
Качество жизни, ед	-10,5±1,7	-6,6±1,3*	-10,7±0,3	-4,2±1,1*	-9,8±2,1	-4,5±1,0*	-10,6±1,8	-4,8±1,3*

где, ЛП - левое предсердие, ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, ВСРБ - высокочувствительный С-реактивный белок (концентрация), ТШХ - тест шестиминутной ходьбы, 1 - исходно, 2 - на терапии, \* -  $p < 0,05$  между 1 и 2

болезни сердца, а также благодаря их плейотропным эффектам. Среди широкого спектра последних особое значение для больных с ФП имеют противовоспалительное действие, уменьшение оксидативного стресса [34]. Вполне закономерно выглядят результаты исследования G.Patti и соавт. [35], отмечавших снижение частоты развития ФП после кардиохирургических операций при лечении аторвастатином (40 мг/сутки) по сравнению с плацебо (35% против 57%,  $p=0,003$ ). В то же время, у больных с персистирующей ФП прием правастатина не влиял на частоту непосредственного успеха электрической кардиоверсии и сохранения синусового ритма через 6 недель [36]. В эксперименте у собак на модели послеоперационного стерильного перикардита К. Kumagai и соавт. [37] показали, что аторвастатин уменьшает воспаление и фиброз в предсердиях. К. Nakaо и соавт. [38] с помощью электрофизиологического картирования правого предсердия больных с идиопатической пароксизмальной ФП установили, что при лечении статинами аномальные предсердные электрограммы встречаются значительно реже, чем в контроле. По мнению этих авторов статины способны предупреждать трансформацию пароксизмальной ФП в постоянную форму.

Дополнительный прием омега-3 ПЖК сопровождался тенденцией к повышению противорецидивного эффекта соталола у обследованных нами больных. Крупные проспективные популяционные исследования влияния высокого уровня потребления рыбьего жира на частоту возникновения ФП дали противоречивые результаты [10, 39]. В небольшом рандомизированном исследовании прием омега-3 ПЖК в дозе 2 г/сутки в дополнение к стандартному лечению снижал риск развития ФП после шунтирования коронарных артерий на 58% ( $p=0,017$ ) [40]. В исследовании S.Nodari и соавт. [41] добавление омега-3 ПЖК в дозе 1 г/сутки к активной антиаритмической терапии уменьшало частоту возобновления ФП через 6 месяцев после электрической кардиоверсии до 13,3% по сравнению с 40% в контроле ( $p<0,0001$ ).

Омега-3 ПЖК могут оказывать противовоспалительное и антиоксидантное действие [42]. В эксперименте у собак, получавших омега-3 ПЖК, затруднялось индуцирование ФП электрокардиостимуляцией, а при

биопсии предсердий выявлялось снижение экспрессии белков коннексинов 40 и 43 [43]. H.Mavrakis и соавт. [44] наблюдали увеличение рефрактерности предсердий и затруднение индуцирования мерцательной аритмии после инфузии омега-3 ПЖК больным с пароксизмальной ФП.

В последние годы повысился интерес к проблеме лечения ФП неантиаритмическими препаратами. Накопленные данные достаточно противоречивы и пока не позволяют сформулировать окончательные заключения в отношении отдельных классов лекарственных средств. Противовоспалительный эффект может частично объяснить позитивные результаты их применения с целью первичной и вторичной профилактики ФП. Между тем препараты, ингибирующие ренин-ангиотензиновую систему, способны получить преимущество благодаря гемодинамическому и антиремоделирующему действию. Необходимо проведение крупных рандомизированных двойных слепых клинических исследований, в случае успешного завершения которых, терапия, включающая препараты с противовоспалительной активностью, потенциально способна занять важное место в предупреждении ФП.

## ВЫВОДЫ

1. Дополнительный прием периндоприла в дозе 4-8 мг/сутки существенно повышает противорецидивную эффективность соталола у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца.
2. Комбинирование соталола с розувастатином в дозе 5-20 мг/сутки или омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами в дозе 1 г/сутки обеспечивает тенденцию к более частому сохранению синусового ритма по сравнению с монотерапией соталолом у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца.
3. Периндоприл, розувастатин и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты снижают уровень высокочувствительного С-реактивного белка в плазме. Дилатация левого предсердия у данной категории больных уменьшается при сочетании соталола с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e149-e246.
2. Канорский С.Г., Медведева И.В., Мельник М.Г. и др. Поиск оптимальной терапии больных с фибрилляцией предсердий (результаты многолетнего сравнения трех стратегий лечения). *Кардиология* 2004; 12: 37-43.
3. Канорский С.Г., Шевелев В.И., Зафираки В.К., Зингилевский К.Б. Предупреждение ишемического инсульта у больных среднего возраста с фибрилляцией предсердий: влияние поддержания синусового ритма, аспирина, варфарина и симвастатина. *Кардиология* 2007; 1: 26-30.
4. Wachtell K., Lehto M., Gerds 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.
5. 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: 548-557.
6. Pedersen O.D., Bagger H., Kober L. et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myo-

- cardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376-380.
7. Alsheikh-Ali A.A., Wang P.J., Rand W. et al. Enalapril treatment and hospitalization with atrial tachyarrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2004; 147: 1061-1065.
  8. Olsson L.G., Swedberg K., Ducharme A. et al. on behalf of the CHARM Investigators. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction. Results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1997-2004.
  9. Hanna I.R., Dudley S.C.Jr., King-Hageman D. et al. Lipid-lowering therapy reduces the prevalence of atrial fibrillation (Abstract). 2005 Heart Rhythm Society Scientific Sessions, May 4-7, 2005, New Orleans, LA, pp. 1-34.
  10. Mozaffarian D., Psaty B.M., Rimm E.B. et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110: 368-373.
  11. Аронов Д.М., Зайцев В.П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиология* 2002; 5: 92-95.
  12. Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца. Под ред. В.А.Сулимова, В.И.Маколкина. М: Медицина 2001; 208.
  13. Singh B.N., Singh S.N., Reda D.J. et al. for the Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus Sotalol for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861-1872.
  14. Boos C.J., Anderson R.A., Lip G.Y.H. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006; 27: 136-149.
  15. Engelmann M.D.M., Svendsen J.H. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2083-2092.
  16. Nakamura Y., Nakamura F., Fukushima-Kusano K. et al. Tissue factor expression in atrial endothelium associated with nonvalvular atrial fibrillation: possible involvement in intracardiac thrombogenesis. *Thromb Res* 2003; 111: 137-142.
  17. Frustaci A., Chimenti C., Belocci F. et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1180-1184.
  18. Psychari S.N., Apostolou T.S., Sinos L. et al. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005; 95: 764-767.
  19. Malouf J.F., Kanagala R., Al Atawi F.O. et al. High sensitivity C-reactive protein: A novel predictor for recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1284-1287.
  20. Wazni O., Martin D.O., Marrouche N.F. et al. C-reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart* 2005; 91: 1303-1305.
  21. Watanabe T., Takeishi Y., Hirono O. et al. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2005; 20: 45-49.
  22. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D. et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias. Inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2886-2891.
  23. Boub A., Jung J., Siaplaouras S. et al. Discordant regulation of CRP and NT-proBNP plasma levels after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 559-563.
  24. Rothenbacher D., Koenig W., Brenner H. Comparison of N-terminal pro-B-natriuretic peptide, C-reactive protein, and creatinine clearance for prognosis in patients with known coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2455-2460.
  25. Pedersen O.D., Sondergaard P., Nielsen T. et al. on behalf of the DIAMOND study group investigators. Atrial fibrillation, ischaemic heart disease, and the risk of death in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 2866-2870.
  26. Healey J.S., Baranchuk A., Crystal E. et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832-1839.
  27. Канорский С.Г., Скибицкий В.В., Федоров А.В. Динамика ремоделирования левых отделов сердца у больных, получивших эффективное противорецидивное лечение пароксизмальной фибрилляции предсердий. *Кардиология* 1998; 2: 37-42.
  28. Канорский С.Г., Скибицкий В.В., Выприцкая Е.А., Ремизова А.И. Сравнительная оценка влияния верапамила и периндоприла на течение пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2000; 8: 63-64.
  29. Yin Y., Dalal D., Liu Z. et al. Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 1841-1846.
  30. Savelieva I., Camm J. Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment. *Eurpace* 2005; 5: (Suppl. 1): S5-S19.
  31. Ehrlich J.R., Hohnloser S.H., Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J* 2006; 27: 512-518.
  32. Tveit A., Grundvold I., Seljeflot I. et al. No effect of angiotensin II type 1 receptor blockade on markers of inflammation in patient undergoing electrical cardioversion for atrial fibrillation (Abstract). *Eur Heart J* 2006; 27 (Abstract Suppl.): 46.
  33. Tveit A., Grundvold I., Seljeflot I. et al. Treatment with the angiotensin II type 1 receptor antagonist candesartan does not reduce recurrence rate of atrial fibrillation after electrical cardioversion (Abstract). *Eur Heart J* 2006; 27 (Abstract Suppl.): 46.
  34. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109 (Suppl. 1): 39-43.
  35. Patti G., Chello M., Candura D. et al. A randomized trial of atorvastatin for reduction of post-operative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Eur Heart J* 2006; 27 (Abstract Suppl.): 880.
  36. Tveit A., Grundtvig M., Gundersen T. et al. Analysis

- of pravastatin to prevent recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2004; 93: 780-782.
37. Kumagai K., Nakashima H., Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res* 2004; 62: 105-111.
38. Nakao K., Shibata R., Fukae S. et al. Statin drugs suppress the incidence of the prolonged and fractionated right atrial electrograms in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27 (Abstract Suppl.): 882.
39. Frost L., Vestergaard P. N-3 Fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 50-54.
40. Calo L., Bianconi L., Colivicchi F. et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1723-1728.
41. Nodari S., Manerba A., Madureri A. et al. Effects of Polyunsaturated Fatty Acids n-3 (PUFA n-3) in the prophylaxis of atrial fibrillation relapses after external electric cardioversion. *Eur Heart J* 2006; 27 (Abstract Suppl.): 887.
42. Connor W.E. Importance of n-3 fatty acids in the health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl.): 171S-175S.
43. Molin F., Sarrazin J.F., Comeau G. et al. N-3 polyunsaturated fatty acids treatment reduce vulnerability to inducible atrial fibrillation and lower expression levels of connexins in dogs. *Eur Heart J* 2006; 27 (Abstract Suppl.): 892.
44. Mavrakis H.E., Kanoupakis E.M., Kallergis E.M. et al. Acute electrophysiological effects of omega-3 fatty acids in human atrial myocardium. *Eur Heart J* 2006; 27 (Abstract Suppl.): 663.

### ПРОТИВОРЕЦИДИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТОВ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ У БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

*С.Г.Канорский, В.В.Бодрикова, Ю.С.Канорская*

Обследовано 187 пациентов в возрасте от 39 до 64 лет с симптоматической персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне ишемической болезни сердца. После восстановления синусового ритма больных рандомизировали для лечения соталолом в дозе 80-160 мг/сутки (n=49), а также его комбинациями с периндоприлом - 4-8 мг/сутки (n=48), розувастатином - 5-20 мг/сутки (n=45) или препаратом омега-3 полиненасыщенных жирных кислот - 1 г/сутки (n=45). Через 12 месяцев синусовый ритм удавалось поддерживать в 77,6, 93,8 (p<0,05), 86,7 и 84,4% случаев после проведения в среднем 7,9±1,6, 4,3±1,0 (p<0,05), 6,5±1,7 и 7,2±1,8 фармакологических кардиоверсий на одного больного в группах сравнения соответственно. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка в плазме снижался при всех вариантах комбинированной терапии, а передне-задний диаметр левого предсердия - только под влиянием периндоприла. Противовоспалительный эффект неаритмических препаратов способен играть существенную роль в предупреждении ФП, однако не менее важное значение, вероятно, имеют антире-моделирующее и гемодинамическое действие терапии.

### PROTECTIVE EFFECT OF MEDICATIONS WITH ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY IN PATIENTS WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION: MYTH OR REALITY

*S.G. Kanorskii, V.V. Bodrikova, Yu.S. Kanorskaya*

One hundred eighty-seven patients aged 39-64 years with symptomatic persistent atrial fibrillation at the background of the coronary artery disease were studied. After the sinus rhythm recovery, the patients were randomized for monotherapy with Sotalol in a daily dose of 80-160 mg (n=49) or the treatment with Sotalol in combination with Perindopril in a daily dose of 4-8 mg (n=48), or Rosuvastatin in a daily dose of 5-20 mg (n=45), or  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids in a daily dose of 1 mg (n=45). Twelve months later, the sinus rhythm was maintained in 77.6%, 93.8% (p<0.05), 86.7%, and 84.4% of cases, respectively, after 7.9±1.6, 4.3±1.0 (p<0.05), 6.5±1.7, and 7.2±1.8 pharmacological cardioversions per one patient in the compared groups, respectively. The plasma level of the high-sensitive C-reactive peptide decreased in the cases of combined treatment, while the front-back diameter of the left atrium decreased only under influence of combined treatment with Sotalol and Perindopril. Antiinflammatory effect of non-antiarrhythmics could play a significant role in prevention of atrial fibrillation, however, anti-remodeling and hemodynamic effects of the treatment could be of no less significant value.