

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Ю.Г.Шварц, Е.В.Салеева, Л.И.Кузнецова.

ЛОЗАРТАН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ, СОЧЕТАЮЩЕЙСЯ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ.*Саратовский медицинский университет, Саратов, Россия.*

При контролируемом рандомизированном исследовании больных с сочетанием артериальной гипертензии и пароксизмальной мерцательной аритмии, при приеме лозартана в большей мере снизилась частота пароксизмов аритмии и уменьшилась масса миокарда левого желудочка, чем при лечении пролонгированным нифедипином или атенололом.

Ключевые слова: лозартан, мерцательная аритмия, артериальная гипертензия.

During controlled randomized study in patients with combination of arterial hypertension and paroxysmal atrial fibrillation losartan treatment was associated with decrease in arrhythmia recurrence and left ventricle mass when compared to long-acting nifedipine or atenolol

Key words: losartan, atrial fibrillation, arterial hypertension

Среди многообразия патологических процессов, которые могут осложниться пароксизмальной мерцательной аритмией (ПМА), можно выделить ряд основных: ишемия миокарда, нарушение электролитного обмена, адренэргический дисбаланс, изменение геометрии сердца [1,2,3].

При артериальной гипертензии (АГ), как правило, имеется сочетание этих факторов [4], и вероятно, каждый из них способен играть существенную роль в инициации или поддержании пароксизма аритмии. Кроме того, установлено, что АГ и увеличение левого желудочка также являются факторами риска развития ПМА [3,5].

Известно, что блокада рецепторов ангиотензина II первого типа, кроме снижения артериального давления, может приводить к уменьшению ремоделирования и гипертрофии миокарда, нормализации электролитного баланса, оказывает косвенное антиишемическое и антиадренэргическое действие [4,6].

Указанные свойства блокаторов АП рецепторов связывают с их положительным влиянием на течение и прогноз АГ, сердечной недостаточности, снижением риска фатальных аритмий [5,8], однако применительно к ПМА клинические эффекты этого класса препаратов не изучены. Кроме того, гипотензивный эффект блокаторов АП-рецепторов у больных с сочетанием АГ и мерцательной аритмии ранее специально не исследовался.

Вышеизложенное послужило основанием для исследования влияния лозартана - блокатора рецепторов ангиотензина II - у больных с ПМА, сочетающейся с АГ. Цель исследования - изучить, уменьшает ли лозартан частоту возникновения пароксизмов мерцания предсердий, а также выраженность ремоделирования и гипертрофии миокарда левого желудочка у этой категории пациентов. Кроме того, необходимо было уточнить эффективность и переносимость лозартана у изучаемого подкласса больных с АГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

В исследование включено 40 больных, последовательно поступивших в клинику больницы с приступом ПМА. Критерии включения: рецидивирующая ПМА, успешная кардиоверсия, мягкая или умеренная АГ по классификации ВОЗ 1993 года, возраст менее 80 лет.

Критерии исключения: застойная сердечная недостаточность, кардиомегалия, пороки сердца, тяжелые некардиальные заболевания, систематический предшествующий прием основных 6 групп гипотензивных препаратов, длительность последнего пароксизма более 48 часов, возникновение ПМА реже, чем 1 раз в 3 месяца, комплаенс ниже 80%. Исследование рандомизированное, контролируемое, открытое. Протокол одобрен Комитетом по Биомедицинской Этике при СГМУ.

При поступлении в качестве гипотензивного лечения назначались непродолжительные нифедипин, либо верапамил. В качестве антиаритмического средства (ААП) применялся один из препаратов IA группы. Рандомизацию проводили через 7-10 дней после восстановления синусового ритма (СР). После рандомизации 21 пациенту как гипотензивный препарат был назначен лозартан (Козаар) в дозе 50 мг в сутки, а 19 больным контрольной группы по усмотрению лечащего врача назначался либо пролонгированный нифедипин (АдалатСЛ) по 40 мг в сутки (9 больных), либо атенолол (10 больных) в суточной дозе 100 мг.

При необходимости доза препарата через 7-14 дней увеличивалась. Если монотерапия была недостаточно эффективна - добавлялся гидрохлортиазид (от 12.5 до 25 мг). Подбор терапии длился 2-4 недели. Задачей гипотензивного лечения было снижение артериального давления до уровня ниже 140 и 90 мм.рт.ст.

Профилактика повторных ПМА проводилась по усмотрению лечащего врача амиодароном или

препаратами 1А группы. По показаниям проводилось лечение сочетанной патологии (аспирин, нитраты и т.п.). Длительность контролируемого лечения - 3 месяца после включения в исследование. До рандомизации и в конце наблюдения по формализованному протоколу оценивалась частота рецидивов ПМА за предшествующий месяц.

Кроме общеклинического обследования проводилась эхокардиография в соответствии со стандартами Американской ассоциации по эхокардиографии [9] на аппарате ACUSON 128 XP10. Масса миокарда левого желудочка определялась по формуле R.V. Devereux [10]. Анализировалась волновая структура СР [11] в покое за 5-минутный отрезок времени. Указанные методики использовались в утренние часы, не менее, чем через 24 часа после приема препаратов.

Статистика. Применялись методы параметрической и непараметрической статистики [12]. Изучения взаимосвязи и взаимовлияния между изучаемыми показателями выполнялось с помощью непараметрического корреляционного анализа Кендалла. При однофакторном анализе для сопоставления выделенных групп по количественным характеристикам проводилось с использованием t-критерия Стьюдента и теста Краскела-Уиллиса.

Частота возникновения приступов аритмии была стратифицирована следующим образом: 1 и более приступов в неделю, 1-3 пароксизма в месяц, реже, чем 1 пароксизм в месяц. Динамика этого показателя оценивалась при помощи критерия знаков и критерия рангов для парных выборок Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составлял 61.4 ± 2.3 лет, из них 22 - мужчины. 31 больной страдал также ИБС. Из табл. 1 видно, что группы лечения лазортаном и конт-

рольной группы были сопоставимы по основным клиническим и анамнестическим показателем.

В процессе исследования вышло 6 больных по не связанным с лечением причинам, один пациент умер от инфаркта миокарда. Через 3 месяца лечения в обеих группах различий в уровне артериального давления не отмечено, и оно не превышало контрольных цифр. Лишь у четырех пациентов возникла необходимость доводить дозу лазортана до 100 мг.

Побочных эффектов гипотензивного лечения не отмечено. В контрольной группе это частично может быть обусловлено элементами индивидуализации лечения. В основной группе это свидетельствовало о хорошей переносимости лазортана. По характеру антиаритмической терапии, приему других препаратов существенных отличий не было (табл. 1). Степень уменьшения частоты приступов ПМА была достоверно выше ($p < 0.01$) в основной группе. Так, у больных, получавших лазортан, уменьшение частоты рецидивов произошло в 9 случаях, у одного пациента пароксизмы участились.

В контрольной группе урежение ПМА отмечено у 4, а учащение - у 3 больных. Различий в этом отношении между принимавшими атенолол и нифедипин не выявлено. Распределение больных в зависимости от частоты ПМА представлено в табл. 2. Такое незначительное улучшение течения аритмии в контрольной группе, где был достигнут удовлетворительный гипотензивный эффект, половина больных получала атенолол, использовались ААП, можно объяснить отсутствием тесной связи степенью понижения АД ($R = 0.23 + 0.13$) и уменьшением риска аритмии, а также тем, что в клинику поступают пациенты «устойчивые» к антиаритмическому лечению, проводимому на амбулаторном этапе.

Как видно из табл. 2, в группе лечения лазортаном отмечена отчетливая тенденция к уменьшению диастолического размера левого желудочка и достоверно более значимое снижение его массы. Последнее, скорее всего, было обусловлено уменьшением периметра левого желудочка, так как в отношении толщины его стенок отмечалась даже противоположная тенденция. Следует отметить, что выраженная гипертрофия миокарда отмечалась отнюдь не у всех больных.

При этом понижение массы левого желудочка произошло и у тех пациентов, у которых параметры левого желудочка находились в пределах нормы [8,9]. Вероятно, блокаду рецепторов к АП, можно считать перспективным путем для уменьшения ремоделирования левого желудочка у пациентов с сочетанием АГ и ПМА.

По характеристикам вариабельности СР межгрупповых различий замечено не было как до рандомизации, так и через три месяца. Это не позволяет считать, что имеется какая-либо специфика в отношении влияния лазортана на регуляцию синусового ритма у данной категории

Таблица 1.

Основные исходные показатели и характер дополнительного лечения у больных основной и контрольных групп.

Показатель	Группа лечения лазортаном	Группа контроля
Возраст, годы	62.0 ± 3.4	60.2 ± 2.9
Мужской пол*	11	10
Систолическое АД, мм.рт.ст.**	157.5 ± 2.3	155.7 ± 2.9
Диастолическое АД, мм.рт.ст.**	96.9 ± 1.5	97.1 ± 3.2
ИБС*	17	14
Перенесенный инфаркт миокарда*	5	3
Дополнительное лечение*:		
Кордарон	5	6
Препараты 1А группы	6	5
Сердечные гликозиды	0	2
Гидрохлортиазид	5	5
Нитраты	7	6

Примечания: * - число больных, ** - значение в день первого эхокардиографического обследования.

больных.

Таким образом, можно предположить, что положительное влияние лозартана на клиническое течение ПМА в большей мере обусловлено его специфическим влиянием на миокард и в меньшей - изменением гемодинамики и вегетативного статуса. Наше исследование подтверждает данные J. Mayet et al. [12] о взаимосвязи регрессии гипертрофии левого желудочка и антиаритмического эффекта гипотензивной терапии. Нельзя ис-

Таблица 2.
Частота пароксизмов мерцательной аритмии до и после 3-х месяцев лечения в основной и контрольной группах.

Частота пароксизмов	Лечение лозартаном		Контроль	
	До лечения (n=21)	После лечения (n=18)	До лечения (n=19)	После лечения (n=15)
1 и более в неделю	4(19.0%)	0	5(26.3%)	3(20%)
1-3 в месяц	6(28.6%)	3(16.6%)	4(21.1%)	2(13.3%)
реже 1 в месяц	11(52.4%)	5(83.3%)	10(52.6%)	10(66.7%)

ключить, что это положение носит универсальный характер и справедливо в отношении как наджелудочковых, так и желудочковых аритмий. Очевидно, следует считать перспективным изучение действия блокаторов АII рецепторов на различные нарушения сердечного ритма.

Таблица 3.
Изменения основных показателей эхокардиограммы за 3 месяца наблюдения у больных основной и контрольной групп (M+/-m).

Показатель *	Исходное значение		Динамика (%)		p**
	Лозартан	Контроль	Лозартан	Контроль	
ДЛП, см	3.87±0.11	3.66±0.22	-1.2±3.3	-4.2±4.2	>0.1
КДРлж, см	5.07±0.15	4.80±0.16	-5.1±3.7	+4.1±4.5	<0.1
ФВ, %	63.46±2.14	66.09±3.13	+8.7±6.3	+6.1±9.5	>0.1
ТМЖПд, см	1.00±0.05	0.94±0.04	-6.2±3.2	-9.4±3.8	>0.1
ТЗСд, см	1.03±0.07	1.02±0.04	0.0±6.7	-6.5±5.4	>0.1
ММЛЖ, г	191.9±21.8	179.3±12.1	-18.5±6.2	-4.4±1.1	<0.05

Примечания: * ДЛП - диаметр левого предсердия; КДРлж - конечный диастолический размер левого желудочка; ФВ - фракция выброса; ТМЖПд - толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ТЗСд - толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; V-ef - максимальная скорость прикрытия митрального клапана; ** - достоверность различий между динамикой показателей в основной и контрольной группах, достоверных различий по исходным параметрам между группами больных, получавших лозартан и контролем, не выявлено.

ВЫВОДЫ.

1. Лозартан обладает существенной эффективностью и хорошей переносимостью при лечении артериальной гипертонии у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией.
2. Лечение лозартаном у пациентов с сочетанием ПМА и АГ может сопровождаться достоверным уменьшением частоты пароксизмов аритмии, в отличие от больных леченных нифедипином и ателололом.
3. Вероятным механизмом положительного влияния приема лозартана на течение ПМА является непосредственное действие на миокард, что также проявляется уменьшением массы миокарда левого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Кушаковский М.С. Аритмии сердца (расстройство сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение) Издание 2-е. СПб, ИКР Фолиант; 1998:640с.
2. Sarubbi B, Ducceschi V, Santangelo L, Iacono A. Arrhythmias in patients with mechanical ventricular dysfunction and myocardial stretch: role of mechano-electric feedback. Can J Cardiol 1998;14:245-252
3. Levy S. Epidemiology and classification of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophys 1998; 9(suppl 8):S78-S82.
4. Pitt B. Regression of Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Hypertension. Blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. Circulation 1998;98:1987-1989.
5. Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, McBride R, Webel R, Zabalgaitia M, Pennock GD, Safford RE, Rothbart R, Halperin J, Hart RG. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: An echocardiographic study. Am Heart J 1999;137:494-499.
6. Johnstone CI. Angiotensin receptor antagonists: focus on losartan. Lancet 1995;346:1403-1407.
7. Wolny A, Clozel JP, Rein J, et al. Functional and biochemical analysis of angiotensin II-forming pathways in the human heart. Circ Res 1997;80:219-227.
8. Pitt B, Segal R, Martinez FA, on behalf of ELITE Study Investigators. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure: evaluation of losartan in the elderly study (ELITE). Lancet 1997;349:747-752.
9. Sahn D.J., De Maria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. Circulation 1978; 58: 1072-1083.
10. Detection of left ventricular hypertrophy by M-Mode echocardiography. Anatomic validation, standardization and comparison to other methods. Hypertension 1987;9(suppl II):19-26.
11. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность

ритма сердца. Москва: СпКол1998; 200с.

12. Справочник по прикладной статистике. Под ред. Э.Ллойда, У.Ледермана. Москва: Финансы и статистика 1989,1990; 748с.

13. Mayet J, Chapman N, Shahi M, et al. The effects on cardiac arrhythmias of antihypertensive therapy causing regression on left ventricular hypertrophy. Am J Hypertens 1997;10:611-618.

ЛОЗАРТАН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ, СОЧЕТАЮЩЕЙСЯ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ.

Ю.Г.Шварц, Е.В.Салеева, Л.И.Кузнецова.

В рандомизированное, контролируемое, открытое исследование включено 40 больных с сочетанием артериальной гипертензии и пароксизмальной мерцательной аритмии. В течение 3-х месяцев 21 пациент получал лозартан, 19 - пролонгированный нифедипин или атенолол. Степень уменьшения частоты пароксизмов была достоверно выше ($p < 0.01$) в основной группе: уменьшение частоты рецидивов произошло в 9 случаях, у одного пациента пароксизмы участились, контрольной группе урежение приступов отмечено у 4, а учащение - у 3 больных. По данным эхокардиографии в группе, леченой лозартаном, отмечена тенденция к уменьшению диастолического размера левого желудочка и достоверно более значимое снижение его массы, чем в контрольной группе (соответственно на 18.5(6.2% и на 4.4(1.1%, $p < 0.01$). По характеристикам вариабельности синусового ритма межгрупповых различий замечено не было. Очевидно, уменьшение частоты пароксизмов аритмии было связано с влиянием лозартана на процессы ремоделирования миокарда.

LOSARTAN IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION ASSOCIATED WITH ARTERIAL HYPERTENSION.

Y.G.Shvartz, E.V.Saleeva, L.I.Kuznetsova

Forty patients with arterial hypertension and paroxysmal atrial fibrillation were recruited in the open controlled randomized study. During 3 months 21 patients received losartan and 19 patients were treated with long-acting nifedipine or atenolol. Arrhythmia paroxysm recurrence was significantly lower ($p < 0.01$) in the losartan treated group: in 9 patients arrhythmia recurrence decreased and in 1 patient arrhythmia paroxysms occurred more frequently. In the comparison group 4 patients experienced decrease in arrhythmia recurrence and in 3 - paroxysms became more frequent. Echocardiography revealed smaller left ventricle diastolic diameter in the losartan treated group and more significant decrease in left ventricle mass compared to the nifedipine/atenolol group (by 18.5 (6.2) % and by 4.4 (1.1)%, $p < 0.01$ respectively). Heart rate variability did not reveal any difference between the groups. Thus decrease in arrhythmia recurrence decrease may be explained by losartan impact on myocardial remodelling.

Информация о семинаре на стр. 78.

ЗАЯВКА НА УЧАСТИЕ В СЕМИНАРЕ

«Современные возможности Холтеровского мониторирования»

ФИО (полностью).....

Организация.....

Занимаемая должность Врачебный стаж..... лет

Стаж по специальности кардиология лет, по специальности функциональная диагностика лет

Опыт работы с системами холтеровского мониторирования (с какими именно)

Планирую принять участие в работе семинара в качестве слушателя, собираюсь участвовать в практических занятиях по методике Холтеровского мониторирования (нужное подчеркнуть). Меня интересуют следующие темы (указать номера из списка)

Прошу включить мой доклад (стендовое сообщение) на тему:

Во время семинара буду проживать в гостинице

в 1-местном номере (от 100 руб/сут)

в 2-местном номере (от 50 руб/сут)

в 3-местном номере (от 40 руб/сут)

(цены приведены по данным на июль 1999 г. и будут уточнены)

Адрес для переписки (с почтовым индексом).....

Тел. Факс

E-mail Подпись.....

Данная заявка может копироваться, допустимо присылать подобное сообщение по электронной почте, регистрироваться на Web-сервере www.incart.spb.ru.

Наш адрес: 194156, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15.