

# Прямой блокатор ренина при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий

**Б.А. Татарский, Н.В. Казенова, Н.В. Серебряков**

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург, Россия

Городская поликлиника № 226, Москва, Россия

Татарский Б.А. — д.м.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией нарушений ритма сердца (НИЛ НРС) ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий» (ФГУ «ФЦСКИЭ им. В.А. Алмазова»); Казенова Н.В. — к.м.н., научный сотрудник НИЛ НРС ФГУ «ФЦСКИЭ им. В.А. Алмазова»; Серебряков Н.В. — врач городской поликлиники № 226 г. Москвы.

**Контактная информация:** ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел./факс: +7 (812) 954-42-40 (Татарский Борис Алексеевич).

## Резюме

На сегодняшний день показано, что фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца. Вследствие широкого распространения в популяции роль гипертензии достоверно доказана в большем числе случаев ФП, чем для любого другого фактора риска, в большинстве проведенных исследований, но предикторы генеза ФП остаются неясными. Существующие подходы к лечению ФП обладают рядом серьезных недостатков, включая ограниченную эффективность и значительную вероятность нежелательных реакций. Эти недостатки послужили стимулом к исследованиям, направленным на улучшение понимания механизмов развития ФП; в свою очередь углубленное понимание сущности процесса послужило предпосылкой к разработке новых методов лечения. В статье представлены результаты применения прямого блокатора ренина для профилактики пароксизмальной формы ФП у пациентов мягкой/умеренной гипертензией. Обсуждаются возможные механизмы предупреждения рецидивов ФП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ремоделирование, предсердное проведение, прямой блокатор ренина.

## Direct renin inhibitor in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation

**B.A. Tatarsky, N.V. Kazyonova, N.V. Serebryakov**

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Clinical Hospital № 226, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: +7 (812) 954-42-40. (Boris A. Tatarsky, MD, PhD, Professor, the Head of the Research Department of Heart Rhythm Disturbances at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

## Abstract

Atrial fibrillation is the most common heart rhythm disturbance. Hypertension is a well-established risk factor for many cases of atrial fibrillation, but its predictors are still unknown. The available treatment approaches for atrial fibrillation management are characterized by limited effectiveness and high risk of side effects, thus encouraging researches for new studies. Better understanding of the mechanisms leads to the development of new therapy approaches. This paper presents the results of the study of atrial fibrillation prevention in hypertensive patients getting direct renin inhibitor.

**Key words:** atrial fibrillation, remodeling, atrial conduction, direct renin inhibitor.

*Статья поступила в редакцию: 29.09.09. и принята к печати: 12.01.10.*

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенная аритмия, встречающаяся в клинической практике. Приблизительно у каждого третьего пациента, госпитализированного по поводу нарушений ритма сердца, причиной является ФП [1]. Распространенность ФП оценивается до 1 % среди популяции в целом, увеличиваясь с возрастом и при наличии органической патологии

сердца [2]. ФП поражает примерно 2 миллиона пациентов в США и примерно такое же число пациентов в Европе. Предполагается, что к 2050 году этим видом аритмии будет страдать 5,6 миллионов жителей США. Наличие у пациентов ФП ассоциируется приблизительно с двукратным увеличением смертности, в значительной степени обусловленной развитием инсульта и прогрессированием сердечной недостаточности (СН) [3]. В настоящее время

ФП признана в качестве неоднородной клинической и электрофизиологической единицы с различными механизмами, триггерами, субстратами возникновения и поддержания аритмии, что требует различных подходов к ее лечению и профилактике [4].

Наиболее важными факторами риска развития ФП являются возраст, мужской пол, артериальная гипертония (АГ), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), тиреотоксикоз, курение, сахарный диабет, увеличение левого предсердия, клапанные и коронарогенные заболевания сердца, застойная СН, инсульт [1]. В Framingham Heart Study АГ и сахарный диабет являлись единственными сердечно-сосудистыми факторами риска для прогнозирования ФП после контролирования возраста и других предрасполагающих условий [2].

Роль гипертензии как фактора риска для возникновения ФП подтверждена в ряде проведенных исследований (STOP-2, CAPPP, NORDIL, LIFE). В исследовании Manitoba Follow-up встречаемость АГ была 53 %, а риск ФП был в 1,42 раза выше у гипертоников по сравнению с группой пациентов нормальным АД [5]. Вследствие широкого распространения среди популяции роль АГ достоверно доказана в большем числе случаев ФП, чем для любого другого фактора риска. Тем не менее, несмотря на ведущее значение гипертензии как широко распространенного и модифицируемого фактора риска ФП, многие вопросы возникновения и поддержания ФП остаются до настоящего времени без ответа. АГ наблюдается у 65–70 % пациентов с ФП, но только у 25–50 % лиц в популяции является наиболее часто встречающимся сопутствующим заболеванием по данным регистров ФП в Германии и Европе [6]. Несмотря на имеющиеся свидетельства причинной связи между АГ и ФП, механизмы, по которым гипертензия предрасполагает к ФП, не вполне понятны.

Хотя быстрое восстановление синусового ритма может быть достигнуто у абсолютного большинства больных, терапевтические меры для поддержания синусового ритма, в том числе повторные кардиоверсии, антиаритмические препараты, катетерная абляция и хирургические процедуры, часто неэффективны. Для дальнейшего развития терапевтических стратегий у пациентов с ФП крайне необходимы новые подходы и альтернативы лечения. Понимание различных механизмов, приводящих к возникновению ФП, может способствовать развитию более эффективной терапии, направленной на контроль ритма.

В последние годы появились экспериментальные и клинические доказательства наличия антиаритмических эффектов у препаратов, которые не являются традиционными антиаритмическими средствами. Препараты, влияющие на воспаление, оксидантное повреждение, предсердный метаболизм миоцитов, внеклеточное матричное ремоделирование и фиброз, имеют теоретическое преимущество как потенциально новые терапевтические стратегии [7]. Это способствовало разработке терапии «вверх по течению» — лечебной тактики, целью которой является лечение основного заболевания, приводящего к ФП путем дезорганизации гемодинамики или развития

предсердной патологии. Терапия «вверх по течению» включает множество разнообразных препаратов, таких как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), которые воздействуют на ренин-ангиотензиновую систему (РААС), антагонисты альдостерона, статины, кортикостероиды, n-3 полиненасыщенные кислоты и некоторые другие [8–9]. В ряде работ было показано, что у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, с хронической СН (ХСН), низкой фракцией выброса (ФВ), после проведения кардиоверсии (КВ) назначение ИАПФ/БРАП приводило к уменьшению числа новых рецидивов и новых случаев ФП [8]. Вместе с тем результаты исследований CAPRAF, STOP-H2 и, особенно, GISSI-AF [10–11] ставят под сомнение позитивный эффект ИАПФ/БРАП в отношении влияния на ФП у пациентов с АГ.

Известно, что ангиотензин II является центральным звеном в сложном каскаде активации РААС, оказывающей негативное влияние на структурные и функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы. При этом именно секреция ренина является первым и важнейшим этапом в повышении синтеза ангиотензина I, ангиотензина II и других продуктов каскада РААС в целом [12]. Логично предположить, что недостаточный эффект ИАПФ/БРА обусловлен наличием ангиотензин II-опосредованных и ангиотензин II-независимых механизмов, которые ассоциированы с рецепторами ренин/проренин. В первом случае это приводит к энзиматической активации проренина и повышению каталитической активности, а во втором случае — к активации внутриклеточного сигнального каскада, продукции трансформирующего фактора роста- $\beta$ , продукции ингибитора активатора плазминогена и накоплению коллагенового матрикса.

Вышеизложенное послужило основанием для исследования влияния расилеза (Novartis) — прямого блокатора ренина — у пациентов с пароксизмальной формой ФП, сочетающейся с АГ.

### Цель исследования

Цель исследования — изучить, приводит ли применение расилеза к уменьшению частоты возникновения пароксизмов ФП у этой категории пациентов. Кроме того, необходимо было уточнить безопасность и переносимость расилеза у изучаемого контингента больных АГ.

### Материалы и методы

В клинике ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Росмедтехнологий» было обследовано 50 пациентов в возрасте от 21 года до 60 лет с мягкой или умеренной АГ с документированными эпизодами ФП длительностью менее 48 часов. Критериями включения в исследование являлись: анамнез сердечбиений с внезапным началом не чаще 1–2 раз в месяц, субъективно хорошо переносимых, отсутствие выраженных гемодинамических нарушений во время пароксизмов (одышка, пре- и синкопальные состояния), отсутствие протекторной антиаритмической терапии. Критериями исключения являлись: «тяжелая» АГ, длительность эпизода ФП более 48 часов, синусовая

брадикардия, синдром тахи-бради (частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое менее 50 уд./мин. или повторяющиеся сино-атриальные блокады в течение дневного времени), признаки желудочкового предвозбуждения, блокады ножек пучка Гиса, ИБС, дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия, анамнез СН, ФВ менее 50 %, клапанная патология, хроническое легочное сердце, удлинённый интервал QT или синдром Бругада, данные о предыдущих эпизодах атриовентрикулярной (АВ) блокады 2–3 степени, тромбоэмболические эпизоды в анамнезе, почечная или печеночная недостаточность, гипокалиемия, беременность.

Диагноз основного заболевания устанавливался на основании клинического обследования — анализа жалоб пациента и анамнестических сведений, данных осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования.

Изучение клинической картины включало физикальное обследование, лабораторные методы исследования — клинический анализ крови и общий анализ мочи, исследование липидного и углеводного обмена, определение острофазовых реакций, кислотно-щелочного состояния, электролитов сыворотки крови, тиреоидных гормонов.

Инструментальные методы исследования сердца включали регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях. По показаниям для диагностики ИБС проводились велоэргометрия, чреспищеводный ишемический тест, стресс-эхокардиография с физической нагрузкой. Для исключения патологии клапанного аппарата, определения размеров полостей и толщины стенок сердца, величины фракции изгнания и минутного объема кровообращения проводилось двухмерное эхокардиографическое (ЭХО-КГ) исследование — секторальное сканирование и исследование в М-режиме на аппарате CFM-800 фирмы «Сонотрон» (Германия). Рентгенологическое исследование включало рентгенографию органов грудной клетки, а в ряде случаев применялась спиральная компьютерная томография сердца.

Суточное мониторирование ЭКГ в большинстве случаев проводилось с помощью аппарата «Кардиотехника-4000» (Инкарт, Санкт-Петербург). Для неинвазивной оценки нарушений предсердного проведения возбуждения использовался автоматизированный комплекс чреспищеводного электрофизиологического исследования сердца «Astrocard-Polysystem-EP/L» (ЗАО Медитек, Москва). Натощак, в положении лежа или сидя, пациенту вводился биполярный электрод в пищевод через носовой ход на глубину 35–45 см. Оптимальная локализация электрода определяется по максимальной амплитуде и двухфазной форме зубца Р с положительной начальной фазой при регистрации чреспищеводной электрограммы (ЧП ЭГ) на дистальном контакте электрода. Регистрация крупномасштабной (КМ) ЧП ЭКГ проводилась по разработанной нами методике [14], позволяющей проводить оценку внутри- и межпредсердного проведения возбуждения.

Для купирования эпизодов ФП использовался препарат IC класса пропafenон (ПРОПАНОРМ®, PRO.MED.

CS Praha) в разовой дозе 600 мг. После назначения препарата проводилось мониторирование ЭКГ и артериального давления (АД). Лечение расценивалось как успешное при условии купирования ФП в течение 6 часов и отсутствии побочных эффектов: артериальной гипотензии (АД менее 80 мм рт. ст.), симптоматической брадикардии, одышки, пре- или синкопальных состояний; проаритмических эффектов (трансформация ФП в трепетание предсердий или предсердную тахикардию, эпизодов устойчивой или неустойчивой желудочковой тахикардии).

На амбулаторном этапе больные самостоятельно принимали пропанорм в течение первых 10 минут после начала эпизода ФП. Пациенты самостоятельно заполняли форму, где отмечались следующие показатели: АД, число эпизодов аритмии, точное время начала пароксизма и время приема препарата, купирование ФП и любые побочные эффекты. Обратная связь осуществлялась в ряде случаев с помощью транстефонного мониторинга ЭКГ или телефонных звонков. При отсутствии купирующего эффекта через 6–8 часов пациенты, как правило, госпитализировались в стационар. Пациентам был назначен расилез в суточной дозе 150 мг на фоне приема ранее используемых препаратов (в большинстве случаев это были либо лозартан (25–50 мг/сут.), либо ренитек (5–10 мг/сут.)). С учетом поставленной задачи пациенты выделенной группы (30 человек) принимали прямой блокатор ренина; контрольную группу составили 20 больных, получавших только антигипертензивную терапию.

Контрольные осмотры осуществлялись каждые 3 месяца, срок наблюдения составил в среднем 1 год.

### Результаты и их обсуждение

При сравнении групп пациентов, принимавших и не принимавших расилез, не отмечено достоверных различий по среднему возрасту, анамнезу аритмии, исходному уровню АД, курению, предшествовавшему приему антигипертензивных препаратов. С учетом поставленной задачи пациенты обеих групп имели умеренную гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) по данным ЭХО-КГ, а толщина задней стенки ЛЖ была менее 14 мм. Значения ФВ, диаметр левого предсердия в выделенных группах до назначения расилеза достоверно не различались. Не было отмечено различий и в среднем количестве госпитализаций по поводу ФП.

При анализе полученных результатов оценивались: время до первого рецидива ФП; его длительность и частота ритма; количество пациентов с более чем одним рецидивом; количество эпизодов через год; количество госпитализаций по всем причинам; тромбоэмболические осложнения; смертность; число пациентов с синусовым ритмом.

Полученные результаты представлены в таблице 1. Средний период наблюдения составил  $15 \pm 3$  месяца. Из 30 пациентов, которым был назначен расилез, двое выбыли из исследования через 2 месяца по парамедицинским причинам. Из оставшихся 28 пациентов у 10 (0,36) за время наблюдения не отмечались жалобы на эпизоды аритмии. Эти больные были тщательно обследованы с использованием многосуточного мониторирования

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСИЛЕЗА В ВЫДЕЛЕННЫХ ГРУППАХ

	Расилез (N = 28)	Контроль (N = 20)
Госпитализация по всем причинам	2 (0,07)	4 (0,2)
Госпитализация по кардиоваскулярным причинам	1 (0,04)	3 (0,15)
Смертность	0	0
Ишемический инсульт	1 (0,04)	2 (0,1)
Транзиторная ишемическая атака	0	1 (0,05)
Эпизоды фибрилляции предсердий	92/18 (5,11)	236/20 (13,1)
0	9 (0,32)	
1	53/18 (2,94)	11/20 (0,55)
2	21/18 (1,17)	25/20 (0,11)
3–5	11/18 (0,61)	132/20 (6,6)
> 5	7/18 (0,39)	65/20 (3,35)
События, связанные с аритмией		
Время до первого рецидива (дни)	74 ± 12	32 ± 11
Синусовый ритм через 1 год	8/28 (0,29)	
Желудочковая частота первого эпизода фибрилляции предсердий (уд./мин.)	101,4 ± 21,3	119,5 ± 27,6
Среднее время купирования пароксизма (мин.)	110 ± 17	204 ± 19

ЭКГ и частого транстелефонного мониторинга: в одном случае выявлена бессимптомная форма ФП, в остальных — эпизоды аритмии не регистрировались.

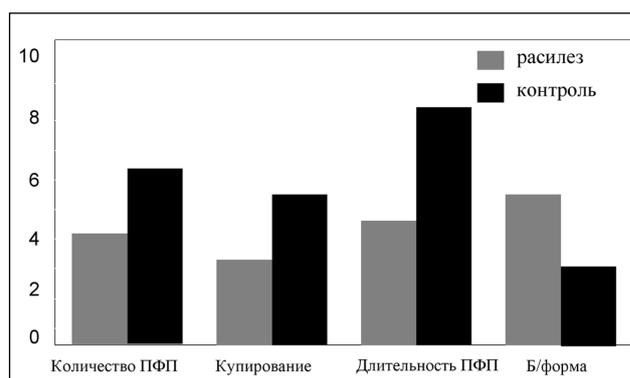
Из оставшихся 18 больных у 14 отмечалось увеличение времени до первого рецидива (в основной группе в среднем  $74 \pm 12$  дня, в контрольной —  $32 \pm 11$  дня,  $p < 0,0001$ ). У 3 больных эпизоды ФП приобрели малосимптомный характер, и у одного пациента течение пароксизмальной формы ФП не изменилось.

У 18 больных, принимавших расилез, за период наблюдения было отмечено 92 эпизода ФП. Отмечались значительные изменения в количественном проявлении приступов аритмии: на фоне приема прямого блокатора ренина регистрировалось увеличение группы с одним эпизодом ФП (2,94 и 0,55 соответственно) и уменьшение частых пароксизмов более 5 (0,39 и 3,35 соответственно). Пропафенон был эффективен в 87 из 92 эпизодов. Среднее время купирования пароксизмов ФП в основной группе составило  $110 \pm 17$  мин., в контрольной группе —  $204 \pm 19$  мин. ( $p < 0,05$ ). В 3 случаях пароксизмы купировались через 6 часов после приема пропанорма, при этом за медицинской помощью пациенты не обращались. В 2 случаях, несмотря на развившийся пароксизм ФП, пациенты препарат не принимали, что объяснялось хорошей переносимостью эпизодов аритмии. Из общего количества 92 эпизодов ФП в 1 случае потребовалось обращение за медицинской помощью: у пациента пароксизм длился более 8 часов, который затем трансформировался в трепетание предсердий с проведением 1:1. Из 18 пациентов, принимавших расилез, лишь у двоих не изменился характер течения пароксизмов. Отмечен интересный эффект расилеза: уже начиная с первого рецидива, отмечалось укорочение времени купирования в основной группе. Ни в одном случае не отмечалось значимого снижения

АД. В контрольной группе течение эпизодов ФП за период наблюдения не изменилось.

Данное исследование было построено таким образом, что оценивалось в основном действие прямого блокатора ренина на течение пароксизмальной формы ФП. Изменение характера течения пароксизмальной ФП у пациентов, принимавших расилез, имело определенную направленность: пароксизмы возникали реже (изменение частоты возникновения), переносились субъективно значительно легче, имелась тенденция к трансформации в бессимптомную форму (рис. 1).

**Рисунок 1. Изменения течения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий на фоне приема расилеза**



**Примечание:** ФП — пароксизм фибрилляции предсердий.

Из 16 пациентов с измененным течением пароксизмальной ФП у 4 больных был отмечен интересный факт: после самостоятельной отмены расилеза опять участились пароксизмы ФП. Повторное назначение препарата вновь изменило течение ФП. Ни в одном случае не потребовалось проведение электрической КВ. Возможно, это объяснялось особой выборкой пациентов. В группе больных, принимавших прямой блокатор

ренина, снижалось количество обращений и госпитализаций по сравнению с контрольной группой.

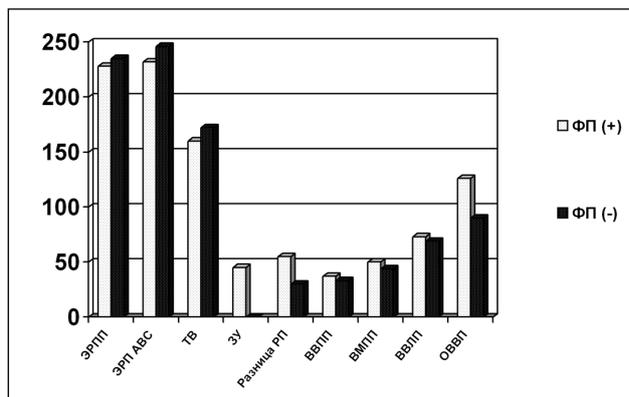
С целью определения влияния расилеза на некоторые электрофизиологические показатели была проведена диагностическая ЧП ЭКС. В таблице 2 представлены некоторые электрофизиологические параметры у пациентов с АГ и пароксизмальной формой ФП до и после назначения расилеза. Как следует из полученных данных, не выявлено статистически значимых различий в передне-задних размерах левого предсердия и длительности зубца Р во II стандартном отведении ЭКГ. После назначения препарата отмечалось статистически значимое увеличение значений эффективного рефрактерного периода (ЭРП) предсердий и снижение величины точки Венкебаха (ТВ): так, значения ЭРП предсердий возросло и составило  $228,1 \pm 24,15$  мс ( $p = 0,0002$ ), величина ЭРП АВ соединения имела тенденцию к возрастанию, а значения ТВ снизились ( $p < 0,001$ ).

Можно сделать вывод, что у пациентов при наличии пароксизмальной формы ФП уже происходят электрические процессы ремоделирования, что выражается в стойком укорочении рефрактерных периодов предсердия и АВ соединения, что в свою очередь в сочетании с нарушениями проведения электрического импульса создает условия для существования более стойких кругов микро-re-entry. На фоне приема расилеза эти изменения нивелировались, что приводило к электрофизиологическим трансформациям, изменяющим «характер» течения пароксизмальной формы ФП у пациентов с АГ.

Кроме того, отмечалось уменьшение дисперсии ЭРП предсердий и АВ соединения. Напротив, в группе пациентов, не принимавших расилез, зарегистрирована значительная разница между ЭРП АВ соединения и предсердий, что свидетельствует об участии АВ соединения в формировании ФП и может быть одним из факторов, способствующих инициации ФП.

Как уже отмечалось, у 9 пациентов за время наблюдения не отмечались эпизоды аритмии: у них изменения выделенных «уязвимых» параметров были еще более выражены (рис. 2).

**Рисунок 2. Изменения основных электрофизиологических параметров у пациентов, принимавших расилез при наличии и отсутствии фибрилляции предсердий**



**Примечание:** ФП — фибрилляция предсердий; ЭРПП — эффективный рефрактерный период предсердий; ЭРП АВС — эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного соединения; ТВ — точка Венкебаха; ЗУ — зона «уязвимости»; РП — рефрактерные периоды; ВВПП — время проведения возбуждения правого предсердия; ВМПП — время межпредсердного проведения возбуждения; ВВЛП — время проведения возбуждения левого предсердия; ОВВП — общее время проведения возбуждения предсердий (объяснение в тексте).

Обращает на себя внимание, что изменения основных показателей выделенных параметров при сравнении пациентов, принимавших расилез, у которых не регистрировалась ФП, и больных с измененным течением аритмии не достигали статистически значимых значений. Вместе с тем отмечалась тенденция к возрастанию ЭРП АВ соединения, ЭРП предсердий, ТВ, и отчетливая разница регистрировалась в значениях дисперсии ЭРП предсердий и АВ соединения.

Ранее нами была показана возможность определения нарушений предсердного проведения с помощью КМ ЧП ЭКГ, а данные, полученные во время проведения ВС ЭФИ, были сопоставимы с результатами КМ ЧП ЭКГ [14]. В таблице 3 представлены данные об изменениях предсердного проведения до и после назначения расилеза.

Таблица 2

**НЕКОТОРЫЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ВЫДЕЛЕННЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ**

Показатели (мс)	Расилез (-)	Расилез (+)	P
N	20	28	
М/Ж	9/11	13/15	
Возраст (лет)	$53,8 \pm 0,68$	$51,7 / \pm 0,56$	н/д
ЛП (мм)	$38,8 \pm 1,04$	$37,6 \pm 0,58$	н/д
Р-П (мс)	$89,9 \pm 2,28$	$91,7 \pm 3,18$	н/д
КВВФСУ	$330,2 \pm 13,17$	$336,8 \pm 13,17$	н/д
ЭРП предсердий	$208,1 \pm 32,26$	$228,1 \pm 24,15$	0,0002
ТВ (имп./мин.)	$176,6 \pm 11,07$	$156,3 \pm 15,23$	< 0,001
ЭРП АВС	$218,9 \pm 19,22$	$228,8 \pm 12,27$	0,11

**Примечание:** ЛП — левое предсердие; ЭРП — эффективный рефрактерный период; ЭРП АВС — эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного соединения; ТВ — точка Венкебаха; М/Ж — мужчины/женщины; КВВФСУ — скорректированное время восстановления функции синусового узла.

Таблица 3

**ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ  
ПРЕДСЕРДНОГО ПРОВЕДЕНИЯ ВОЗБУЖДЕНИЯ  
У ПАЦИЕНТОВ С СИНУСОВЫМ РИТМОМ  
ДО И ПОСЛЕ НАЗНАЧЕНИЯ РАСИЛЕЗА**

Показатели (мс)	Расилез (+)	Расилез (-)	P
ВВП	26,8 ± 1,29	38,8 ± 1,46	< 0,001
ВМП	52,3 ± 1,31	64,1 ± 1,75	< 0,001
ВЛП	67,3 ± 1,97	76,6 ± 2,06	< 0,001
ОВВ	100,6 ± 2,37	122,7 ± 3,14	< 0,001

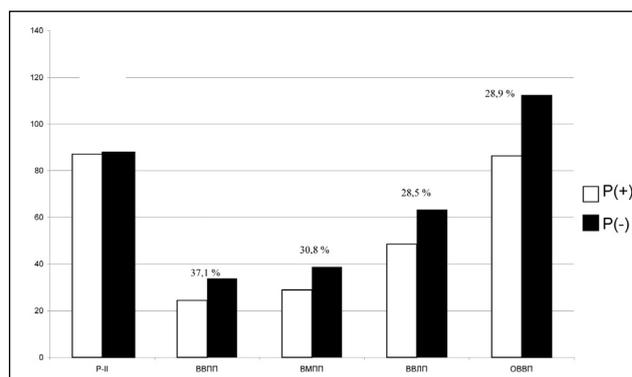
**Примечание:** ВВП — время проведения возбуждения правого предсердия; ВМП — время межпредсердного проведения возбуждения; ВЛП — время проведения возбуждения левого предсердия; ОВВ — общее время проведения возбуждения предсердий.

Как следует из полученных данных, на фоне приема прямого блокатора ренина регистрировались изменения электрофизиологических параметров, характеризующих нарушения предсердного проведения. Как при первом контрольном визите, так и при завершении исследования отмечались однонаправленные изменения параметров, характеризующих изменения времени внутри- и межпредсердного проведения возбуждения: регистрировалось ускорение проведения возбуждения по правому и левому предсердиям (соответственно  $26,8 \pm 1,29$  и  $67,3 \pm 1,97$  мс), времени межпредсердного проведения возбуждения (ВМП) ( $52,3 \pm 1,31$  мс). Отчетливо эти изменения выявлены при анализе общего времени проведения возбуждения предсердий (ОВВ) ( $122,7 \pm 3,06$  и  $100,6 \pm 2,37$  мс соответственно). При анализе изменений предсердного проведения в группе пациентов, принимавших расилез и не имевших эпизодов ФП, по сравнению с группой лиц, получавших расилез, но с измененным течением пароксизмов, отмечалось также увеличение скорости внутри- и межпредсердного проведения. Наиболее значимые изменения были выявлены также при оценке ОВВ (рис. 2).

Проведенный анализ выделенных показателей, характеризующих нарушение предсердного проведения, показал, что исходно в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП отмечалось замедление проведения возбуждения по правому и левому предсердиям (соответственно  $38,8 \pm 1,46$  и  $76,6 \pm 2,06$  мс), ВМП ( $64,1 \pm 1,75$  мс), ОВВ ( $122,7 \pm 3,14$  мс). Можно сделать заключение, что такие показатели, как ВМП, ВПП, ВЛП, ОВВ, являются диагностическими надежными критериями, характеризующими аритмогенный субстрат ФП, и могут являться основой не только прогнозирования возможности возникновения ФП, но и оценки терапевтических воздействий.

При анализе распределения разности средних значений основных показателей в процентах в группах, принимавших и не принимавших расилез (рис. 3), было отмечено, что продолжительность зубца Р во II стандартном отведении ЭКГ у больных выделенных групп не различалась. При этом у пациентов, не принимавших

**Рисунок 3. Распределение разности средних значений основных анализируемых данных (%) в исследуемых группах**



**Примечание:** ВВП — время проведения возбуждения правого предсердия; ВМП — время межпредсердного проведения возбуждения; ВЛП — время проведения возбуждения левого предсердия; ОВВ — общее время проведения возбуждения предсердий; P (+) — группа больных, принимавших расилез; P (-) — группа больных, не принимавших расилез.

расилез, отмечалось достоверное увеличение основных значений электрофизиологических показателей, характеризующих предсердное проведение возбуждения: увеличение ВВП на 37,1 %, ВМП — на 30,8 %, ВЛП был больше аналогичного показателя на 28,5 % и ОВВ — на 28,9 %, по сравнению с группой больных, получавших прямой блокатор ренина ( $p < 0,001$ ).

Причины ускорения времени внутри- и межпредсердного проведения у пациентов с ФП после назначения расилеза не совсем понятны. Представляется, что изменение предсердного проведения обусловлено воздействием на ионные каналы и рецепторы, что приводит к модулированию ЭРП и уменьшению нарушения адаптации ЭРП и ЧСС.

Можно предположить, что прямой блокатор ренина воздействует на две важные составляющие электрофизиологического генеза ФП: рефрактерность и проводимость предсердий. Как уже отмечалось, ЭРП подразумевает под собой максимальную задержку программируемого стимула, при котором нет электрического ответа стимулируемой области сердца. Если рассматривать рефрактерность в качестве одной из составляющих, приводящих к ФП, то нельзя забывать о дисперсии рефрактерных периодов — важном факторе, участвующем в возникновении ФП. Дисперсия оценивается по различию между самым коротким и самым длинным рефрактерным периодом.

Известно, что дисперсия, присутствующая в нормальном сердце, обеспечивает однородную активацию предсердий, а восстановление возбудимости должно быть распределено таким образом, чтобы возбуждение распространялось в области с прогрессивно более короткой рефрактерностью, что приводит к однородному возбуждению предсердий и препятствует ретроградной активации уже поляризованных областей (то есть препятствует возникновению re-entry). Таким образом, сердце здорового человека защищено от ФП за счет сбалансированности рефрактерности предсердной ткани.

Как уже отмечалось, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет основополагающую роль в регуляции уровня АД и водно-электролитного баланса, а повышение активности РААС является важнейшим фактором формирования и прогрессирования АГ, СН, заболевания почек, системного атеросклероза. Кроме того, в настоящее время доказано участие РААС в генезе возникновения и поддержания ФП, а ангиотензин II был признан ключевым элементом в ремоделировании предсердий при ФП [8].

Ремоделирование предсердия — важная часть патофизиологии ФП, которая имеет три основных компонента: структурный, электрический и механический [15]. В начале развития ФП тахи-индуцированная перегрузка миоцитов предсердий кальцием приводит к уменьшению ЭРП предсердий, как компенсация кальциевой перегрузки за счет уменьшения продолжительности волны возбуждения, что в свою очередь способствует множественным re-entry. Активация поперечно-полосатой мускулатуры фибриллирующих предсердий ведет к повышению уровня кальция в клетках миофиламентов и генерирует кальциевый ток, который обеспечивает задержку последеполаризации и триггерной активности. Повышение дисперсии рефрактерности и потеря или изменение частотной адаптации рефрактерного периода — это две другие составляющие электрофизиологического ремоделирования [16]. Таким образом, электрофизиологическое ремоделирование бывает двух типов: быстрое (секунды или минуты) и медленное (дни или недели). Быстрое электрофизиологическое ремоделирование включает в себя модуляцию  $I_{Ca}$  и  $I_{to}$  ионных потоков, внутриклеточного кальция, фосфорилирования и оксидантного состояния, метаболической регуляции пор, формирующих альфа- и бета- подгруппы, а медленное — изменения в адаптации частоты и рефрактерности, синтеза и деградации подгрупп ионных каналов в мембране миоцита.

Структурное ремоделирование включает в себя гипертрофию, изменение числа, а также размеров миоцитов, развитие жировой дегенерации, накопление внеклеточного матрикса и фиброза. Внутриклеточной фиброз может развиваться из апоптоза, ведущего к замене предсердных миоцитов, а также потере миофибрилл, накоплению гранул гликогена, разрушению межклеточных соединений, что приводит к предсердной дилатации [26]. Дилатация предсердия активизирует РААС. Ангиотензин II выделяется в ответ на растяжение, предсердная ткань пациентов с ФП демонстрирует увеличение экспрессии АПФ, при этом снижается предсердная скорость проведения [17–18].

Плотность рецепторов ангиотензина II в предсердиях больше, чем в желудочках, что делает предсердия более уязвимыми к эффектам ангиотензина II [19]. Стимуляция рецепторов I типа ангиотензина II начинает каскад процессов фосфорилирования, что активизирует семейство митоген-активных протеинкиназ (МАП), которые вызывают гипертрофию миоцитов, пролиферацию фибробластов, накопление коллагена и апоптоз, способствуя структурному ремоделированию. Кроме

того, ангиотензин II изменяет предсердную электрофизиологию, косвенно воздействуя на ионные каналы, что может ухудшить межклеточное сцепление, связанное с ремоделированием межклеточного соединения. Установлено, что ИАПФ и БРА II могут предотвращать электрическое ремоделирование и уменьшать внутритканевой фиброз независимо от уменьшения внутрипредсердного давления [17]. Данные наблюдения открывают возможность использования этих средств для предотвращения или задержки ремоделирования предсердий у больных ФП даже при отсутствии обычных показаний к такой терапии.

Представляется, что использование прямого ингибитора ренина для профилактики ФП может представлять значительный интерес. Теоретически неэффективность БРА II можно объяснить наличием альтернативных путей стимуляции РААС и в первую очередь активацией рецепторов проренина и ренина.

В отличие от других компонентов РААС, ренин в норме синтезируется и секретируется только клетками юкстагломерулярного аппарата почки. Синтез ренина, включающий несколько стадий (препроренин — проренин — ренин), в норме происходит в относительно постоянном количестве. Секрета и активация ренина зависят от соответствующих стимулирующих и блокирующих влияний. Неактивный проренин постоянно находится в кровяном русле, а его концентрация лишь отражает интенсивность синтеза ренина [20]. В настоящее время известно о двух путях активации ренина — протеолитическом, имеющем основное значение в модуляции активности РААС, и непротеолитическом пути активации, под которым понимают возможность приобретения проренином свойств ферментативной активности ренина, которые происходят при связывании проренина с прорениновыми рецепторами [21]. Последние экспрессируются не только в почечной ткани, но также и в сосудистых гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах, что приводит к их ремоделированию. Активный ренин, образовавшийся как протеолитическим путем, так и вследствие взаимодействия с прорениновыми рецепторами, может непосредственно участвовать в синтезе ангиотензина I, таким образом приводя к резкому увеличению активности РААС. Последствием стимуляции прорениновых рецепторов ренином и проренином является активация внутриклеточных сигнальных путей, интенсивный синтез медиаторов фиброгенеза и компонентов эндотелийзависимого звена гемостаза [22]. Представляется, что снижение эффективности ИАПФ/БРА II может быть объяснено как увеличением концентрации проренина, так и повышением плазменной активности ренина, которое возникает по закону отрицательной обратной связи.

Проведенное исследование показало, что терапия прямым блокатором ренина (расилез) достаточно безопасна и представляется эффективной в отношении лечения ФП, что, возможно, связано с обратным ремоделированием предсердий. Не исключено, что предполагаемый эффект использования расилеза обусловлен: а) увеличением скорости межпредсердного проведения;

б) предотвращением блокады проведения; в) удлинением эффективного рефрактерного периода; г) восстановлением однородности проведения возбуждения. Необходимы дополнительные исследования на большом контингенте больных для уточнения места прямого блокатора ренина при лечении различных форм ФП.

#### Литература

1. Kannel W., Wolf P., Benjamin E. et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 82, № 8A. — P. 2N–9N.
2. Benjamin E., Levy D., Vaziri S. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study // *J. Am. Med. Assoc.* — 1994. — Vol. 271, № 11. — P. 840–844.
3. Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation — executive summary: 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): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48, № 4. — P. 854–906.
4. Miller J., Zipes D. Management of the patient with cardiac arrhythmias // *A textbook of cardiovascular medicine.* — Philadelphia: W.B. Saunders company, 2001. — P. 731–736.
5. Krahn A., Manfreda J., Tate R. et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study // *Am. J. Med.* — 1995. — Vol. 98, № 5. — P. 476–484.
6. Stewart S., Hart C., Hole D. et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study // *Am. J. Med.* — 2002. — Vol. 113, № 5. — P. 359–364.
7. Futterman L.G., Lemberg L. Atrial fibrillation // *Am. J. Crit. Care.* — 2005. — Vol. 14, № 5. — P. 438–440.
8. Zaman A., Kearney M., Schechter C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as adjunctive therapy in patients with persistent atrial fibrillation // *Am. Heart J.* — 2004. — Vol. 147, № 5. — P. 823–827.
9. Татарский Б.А. Использование ингибиторов АПФ при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий // *Рос. кардиол. журн.* — 2005. — № 5. — С. 58–62.
10. Tveit A., Seljeflot I., Grundvold I., et al. Results from the CAPRAF Study, a prospective, randomized, placebo-controlled study // *Int. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 111. — P. 30–35.
11. Smit M., Van Gelder I., Tomoda H. et al. the Gruppo Italiano per lo studio della sopravvive. Valsartan and recurrent atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361, № 5. — P. 532–533.
12. Atlas S. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition // *J. Manag. Care Pharm.* — 2007. — Vol. 13 (Suppl. B). — P. 9–20.
13. Татарский Б.А., Воробьев И.В. Роль нарушений предсердного проведения возбуждения в генезе фибрилляции предсердий и возможности их регистрации // *Вестн. аритмологии.* — 2006. — Т. 41. — С. 39–46.
14. Татарский Б.А., Воробьев И.В. Исследования нарушения предсердного проведения возбуждения в патогенезе фибрилляции предсердий с помощью чреспищеводной Р-сигнал усредненной нефилтрованной и филтрованной ЭКГ // *Вестн. аритмологии.* — 2004. — Т. 35. — С. 77–79.
15. Allessie M., Ausma J., Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation // *Cardiovasc. Res.* — 2002. — Vol. 54, № 2. — P. 230–246.
16. Yu W., Chen S., Lee S. et al. Tachycardia-induced change of atrial refractory period in humans: rate dependency and effects of antiarrhythmic drugs // *Circulation.* — 2006. — Vol. 97. — P. 2331–2337.
17. Nakashima H., Kumagai K., Urata H. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101, № 22. — P. 2612–2617.
18. McEwan P., Gray G., Sherry L. et al. Differential effects of angiotensin II on cardiac cell proliferation and intramyocardial perivascular fibrosis // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98, № 24. — P. 2765–2773.
19. Boldt A., Wetzel U., Weigl J. et al. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 42, № 10. — P. 1785–1792.
20. Batenburg W., Danser A. Prorenin and the (pro)renin receptor: binding kinetics, signaling and interaction with aliskiren // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* — 2008. — Vol. 9, № 3. — P. 181–184.
21. Danser A., Deinum J. Renin, prorenin, and the putative prorenin receptor // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 46, № 5. — P. 1069–1076.
22. Oliver J. Receptor mediated actions of renin and pro-renin // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 69, № 1. — P. 13–15.