

© Т. Т. КАКУЧАЯ, Н. Г. КОЧЛАДЗЕ, 2005

УДК 616.125-008.313:615.22

НЕАНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Т. Т. Какучая, Н. Г. Кочладзе

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, Москва

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающееся устойчивое нарушение ритма сердца, распространенность которого растет с возрастом населения. Причиной развития ФП в большинстве случаев является сердечно-сосудистая патология, но примерно 15–20% всех пациентов с ФП не имеют какой-либо кардиальной патологии [24]. Ухудшение гемодинамики и развитие тромбоэмболий, связанные с ФП, влекут за собой значительную заболеваемость, смертность и финансовые затраты. Высокая распространенность ФП, спектр вызываемых ею осложнений, в том числе фатальных, и инвалидизация значительной части пациентов определяют главную задачу – разработку наиболее эффективных методов ее лечения.

Современные лечебные алгоритмы ФП включают фармакологические и нефармакологические подходы в комбинации с антитромботическими стратегиями с возможностью оптимального выбора для каждого конкретного пациента. Все это предполагает восстановление и поддержание синусового ритма или контроль частоты желудочковых сокра-

щений (ЧЖС) и профилактику тромбоэмболий. С учетом множества причин и механизмов ФП, ее терапия чрезвычайно сложна и многообразна (рис. 1).

В настоящее время особое внимание привлекает вопрос медикаментозного контроля процесса ремоделирования предсердий (РП), лежащего в основе рецидивирования ФП. Понятие «ремоделирование предсердий» было введено в 1995 г. С. Е. F. Wijffels и М. А. Alessie, предположившими, что ФП вызывает нарушения электрофизиологических и структурных свойств миокарда предсердий, которые в свою очередь поддерживают ее существование. Так появилось утверждение о том, что «фибрилляция предсердий порождает фибрилляцию предсердий» [55]. РП в своем развитии проходит ряд этапов или уровней: электрофизиологический, функциональный и морфологический, причем эти этапы могут протекать одновременно (рис. 2). Короткие пароксизмы ФП вызывают изменения предсердной рефрактерности за счет увеличения длительности потенциала действия (ПД) и/или нарушения механизма адаптации эффективного ре-

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И МОДИФИКАТОРЫ И ВНЕШНИЙ СТРЕСС

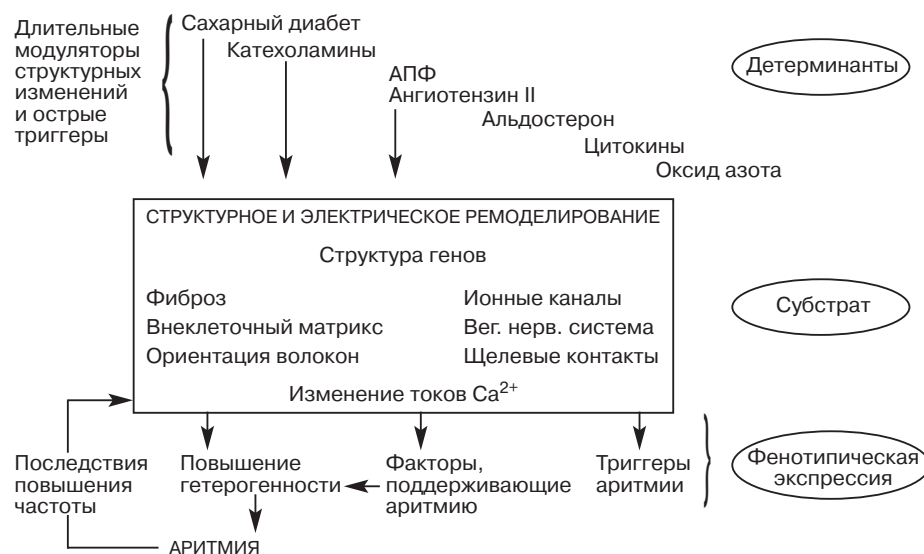


Рис. 1. Новые подходы к антиаритмической терапии (Members Sicilian Gambit // Eur. Heart. J. – 2001. – Vol. 22. – P. 2148–2163).

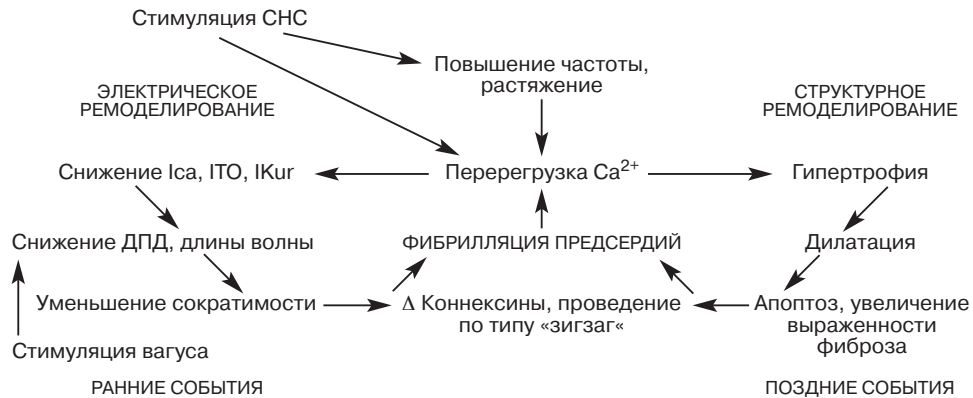


Рис. 2. Схематическое изображение процессов, лежащих в основе ремоделирования предсердий при фибрилляции предсердий (Alessie M., Ausma J., Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation // Cardiovasc. Res. – 2002. – Vol. 54. – P. 230–246).

ДПД – длительность потенциала действия; СНС – симпатическая нервная система; I_{Ca} – входящий кальциевый ток; I_{TO} и I_{Kur} – калиевые токи во время реполяризации.

фрактального периода (ЭРП) к частоте ритма. Такие изменения могут выявляться уже через несколько секунд после увеличения частоты ритма [19]. Этот процесс адаптации функциональных и метаболических свойств, или псевдоремоделирование, быстро развивается и заканчивается и в своей основе имеет следующие процессы: изменение внутриклеточной концентрации ионов, активности ионных насосов, фосфорилирования ионных каналов. Истинное ремоделирование развивается в условиях длительно существующей (дни или недели) тахикардии и представляет собой нарушение структуры и свойств специфических белков ионных каналов сарколеммы. Эти изменения сохраняются длительное время после прекращения пароксизма и возникают не вследствие функциональных изменений, а в результате нарушения структуры рибонуклеиновой кислоты (РНК), кодирующей специфические белки ионных каналов, что проявляется нарушением экспрессии генов. Эти изменения не полностью обратимы [2]. Процесс ремоделирования затрагивает все функции предсердий: электрическую, сократительную, секреторную, приводя на конечных этапах патогенеза и к морфологическим их изменениям – фиброзу. Фиброз, являющийся морфологической основой сократительной дисфункции, гетерогенности миокарда, создает условия для формирования риентри. При ФП интерстициальный фиброз может также вызываться повышением экспрессии ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [14]. Фиброз развивается при длительном (месяцы или годы) существовании ФП [1, 20].

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И АНТАГОНИСТЫ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях оценивается влияние ин-

гибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов ангиотензиновых рецепторов (ААР) на процесс ремоделирования. Основные эффекты ИАПФ и ААР на процессы ремоделирования включают уменьшение растяжения предсердий за счет снижения в них давления, увеличение рефрактерности (влияние на ионные токи), снижение симпатического тонуса [14]. Эти группы препаратов имеют широкие перспективы применения для коррекции процессов ремоделирования предсердий, прежде всего по аналогии с их влиянием на обратное развитие постинфарктного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ). ААР и ИАПФ уменьшают число желудочковых аритмий после ишемических поражений, в том числе снижают число реперфузионных аритмий. Роль ангиотензина II в генезе желудочковых аритмий обусловлена увеличением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Следует отметить, что плотность ангиотензиновых рецепторов в предсердиях значительно выше, чем в желудочках, следовательно, ангиотензининдуцируемая кальциевая перегрузка играет гораздо большую роль в электрическом ремоделировании предсердий, чем желудочков. Кроме того, по данным Н. Nakashima (2000), АПФ-независимое образование ангиотензина II, вызываемое химазами, наиболее выражено в левом предсердии по сравнению с другими камерами сердца, следовательно, важно установить, какой из путей образования ангиотензина II – АПФ-зависимый или химазный – в большей степени влияет на электрофизиологические свойства предсердий. Н. Nakashima и соавт. в эксперименте доказали роль ангиотензина II в процессе электрического РП – применение каптоприла или кандесартана предотвращало укорочение ЭРП при учащающейся стимуляции предсердий, в то время как инфузия ангиотензина II усугубляла укорочение ЭРП. Совместное же использование ИАПФ и ААР независимо от

гипотензивного эффекта улучшало продукцию эндотелина-1 и накопление коллагена, а также диастолическую функцию эффективнее, чем при раздельном использовании данных препаратов [23, 26]. К. Kumagai и соавт. (2003) показали, что кандесартан может предотвращать развитие ФП у собак путем торможения развития структурного РП. По данным экспериментального исследования S. Gardin и соавт. [4] и D. Li и соавт. [31], ИАПФ лишь частично препятствовали структурному ремоделированию предсердий (за счет ингибирования апоптоза) и уменьшали, но не устраняли развитие фиброза. В 2001 году D. Li и соавт. опубликовали результаты экспериментального исследования, согласно которым эналаприл способствовал снижению концентрации ангиотензина II, экспрессии митогенактивированной протеинкиназы (МАПК) и способствовал уменьшению фиброза предсердий и нарушений проводимости при хронической сердечной недостаточности (ХСН). В 2002 г. Y. Shi и соавт. также показали на примере экспериментальной модели ХСН, приводящей к функциональным и структурным изменениям миокарда обоих предсердий и ассоциирующейся с высоким риском развития ФП, что эналаприл способствует ослаблению РП и таким образом задержке фиброзных изменений. Вышесказанное позволяет заключить, что ИАПФ могут предотвращать развитие ФП при ХСН путем ингибирования структурного РП. Известно, что повышение активности симпатической нервной системы способствует рецидивированию ФП. ИАПФ и ААР обладают выраженной симпатолитической активностью, уменьшая циркуляцию норадреналина и ангиотензина II и увеличивая барорефлекторную чувствительность, что также может способствовать уменьшению рецидивирования ФП [11, 15, 28]. Калийсберегающие свойства ИАПФ и ААР могут также способствовать уменьшению риска развития ФП. Некоторые ААР (в частности, лозартан и E3174) в терапевтических концентрациях могут модифицировать калиевые ионные токи – быстрый компонент тока с задержанным выпрямлением (HERG) и медленный компонент тока с задержанным выпрямлением (Ks) [3].

Что касается клинических исследований, то по данным 4-летнего исследования, проведенного O. D. Pedersen и соавт. [41], ИАПФ уменьшают риск развития ФП после инфаркта миокарда на 55%. Метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований (проведенных с 1991 по 2003 г.), охвативших 24 849 пациентов (средний возраст составил от 52 до 80 лет), показал, что применение ИАПФ (каптоприла, эналаприла, трандолаприла или лизиноприла) и/или ААР (ирбесартана или валсартана) значительно снижает риск (почти в 2 раза по сравнению с контрольными группами)

развития новых эпизодов ФП или рецидивирования ФП у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца) или сахарным диабетом [32]. Контрольные группы включали пациентов, принимающих плацебо (в 3-х исследованиях), другие препараты (бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики), или пациентов, не получающих какой-либо дополнительной терапии. Влияние ИАПФ и ААР на частоту развития ФП было более благоприятным у пациентов с большей тяжестью вышеуказанных сердечно-сосудистых заболеваний (сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз, документированные эпизоды ФП в анамнезе) или сахарного диабета, чем у пациентов, например, с изолированной артериальной гипертензией. Несмотря на обнадеживающие данные, результаты любого метаанализа следует воспринимать с некоторой осторожностью. Сохраняется необходимость в проведении более широкомасштабных клинических исследований. Недостатками данного метаанализа можно считать: недооценку истинной частоты встречаемости ФП по целому ряду причин (нельзя исключить возникновение бессимптомных эпизодов ФП, купирующихся самостоятельно, и положительное влияние бета-адреноблокаторов на частоту развития ФП в некоторых исследованиях); из этих 7 рандомизированных исследований 4 являлись открытыми и 3 – слепыми, и все они были гетерогенны по степени риска развития ФП и другим признакам. Необходимо также отметить, что в эти исследования не были включены пациенты с идиопатической формой ФП, так что невозможно говорить о положительной роли ИАПФ и ААР в лечении данной категории пациентов. Из-за способности повышать тонус парасимпатической нервной системы эти препараты, возможно, не окажутся полезными для пациентов с идиопатической ФП.

K. Ueng и соавт. показали, что лечение пациентов с персистирующей формой ФП ИАПФ (эналаприл 20 мг/сутки и более) в течение 4-х недель до электрической кардиоверсии и продолжение их приема после кардиоверсии способствовали значительному снижению частоты рецидивов ФП.

Однако данные одного экспериментального и одного клинического исследования о влиянии ИАПФ на процесс РП отличаются от результатов вышеуказанных исследований. Так, K. Shinagawa и соавт. не выявили благоприятного действия эналаприла на ФП-индуцированное РП в экспериментальном исследовании на собаках. J. Mogono и соавт. показали, что эналаприл (в виде в/в инфузии) не предотвращал развития электрического ремоделирования предсердий у 16 пациентов со

структурными заболеваниями сердца и суправентрикулярными тахиаритмиями. Авторы сравнивали ЭРП до начала учащающейся стимуляции предсердий (250 мс) и через 10 минут после ее проведения после введения болюсной дозы эналаприлата (0,015 мг/кг). Эналаприл не тормозил развитие электрического ремоделирования предсердий, индуцированного учащающейся стимуляцией.

В настоящее время проводятся два рандомизированных исследования: ONTARGET — по изучению влияния телмисартана изолированно или в сочетании с рамиприлом, и TRANSCEND — по изучению влияния телмисартана при непереносимости ИАПФ на частоту развития ФП у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Их окончательные результаты будут известны через 5–6 лет.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Перегрузка кардиомиоцитов Ca^{2+} и уменьшение плотности кальциевых каналов в фибриллирующем миокарде играют важную роль в ФП-индуцируемом ремоделировании, поэтому исследователи начали изучать возможности влияния антагонистов Ca^{2+} на обратное развитие РП. В настоящее время многочисленные экспериментальные и клинические исследования, оценивающие эффект антагонистов Ca^{2+} на процессы РП, дают довольно противоречивые результаты.

Некоторые экспериментальные исследования показали, что изменения электрофизиологических свойств предсердий, развивающиеся при частой электростимуляции, значительно уменьшаются при инфузии верапамила [8, 13, 49]. Верапамил оказывает различный эффект на активированные частой стимуляцией клетки предсердий в зависимости от времени его назначения и длительности частой стимуляции. Верапамил может предотвращать изменения рефрактерности только в ранние сроки, а через дни или недели частой стимуляции он либо неэффективен, либо может оказывать парадоксальное действие. В клиническом исследовании W. C. Yu и соавт. [57] продемонстрировали уменьшение степени укорочения ЭРП при стимулированной ФП после предварительной инфузии верапамила. T. Sato [44], напротив, показал отсутствие достоверных различий рефрактерных периодов у пациентов, принимавших верапамил, и пациентов контрольной группы после кардиоверсии. C. Pandozi и соавт. [40] отметили, что назначение верапамила укорачивает рефрактерный период предсердий после кардиоверсии, то есть электрофизиологические изменения, вызываемые верапамилем, могут уменьшать шансы на спонтанное прекращение аритмии и повышать вероятность ее рецидива после кардиоверсии. De Simone и соавт. [10], напротив, продемонстрировали, что

прием верапамила значительно снижал частоту рецидивов ФП у пациентов с персистирующей или хронической формой ФП в течение 3-х месяцев после кардиоверсии, однако необходимо отметить, что верапамил в этом исследовании назначался в сочетании с пропafenоном.

S. Lee и соавт. [29] и T. Van Noord и соавт. [52] не выявили предотвращения или замедления РП и уменьшения частоты рецидивирования ФП под действием блокаторов кальциевых каналов. Результаты исследования H. Ramanna и соавт. [43] показали, что инфузия верапамила пациентам с хронической ФП приводит к укорочению среднего интервала фибрилляции — индекса локального рефрактерного периода. По мнению M. Shenasa и соавт. [45], прием верапамила увеличивает продолжительность электроиндуцируемой ФП. По данным K. Kumagai и соавт. [25] верапамил способствует замедлению внутрипредсердного проведения и развитию фрагментированной электрической активности предсердий у пациентов с пароксизмами ФП.

Считается, что верапамил подавляет триггерные участки активности при ФП, исходящей из устьев легочных вен, по-видимому, за счет устранения постдеполяризации. При таком виде ФП эффективны также прокаинамид и пропранолол [6].

СТАТИНЫ

Предпосылками к изучению влияния статинов на частоту развития ФП послужили гипотезы о воспалительном механизме возникновения ФП (возможность индукции ФП высоким уровнем С-реактивного белка, дисфункцией эндотелия, оксидативным стрессом) и о противовоспалительном действии статинов, а также о возможном влиянии на вегетативную нервную систему, их способность подавлять пролиферацию фибробластов и предотвращать развитие ремоделирования миокарда. K. Kumagai и соавт. [27] показали на экспериментальной модели перикардита у собак, что аторвастатин способствовал достоверному снижению содержания С-реактивного белка, удлинению ЭРП предсердий, укорочению времени внутрипредсердного проведения и длительности эпизодов ФП по сравнению с контрольной группой. В 2003 г. C. W. Siu и соавт. (Гонконг) продемонстрировали, что гиполипидемическая терапия статинами способствовала значительному снижению рецидивов ФП у пациентов с исходно идиопатической персистирующей формой ФП, подвергшихся успешной наружной электрической кардиоверсии. Отдаленный период наблюдения в данном исследовании составлял 2 года. По данным Y. Young-Xu и соавт. [56], длительная терапия статинами у пожилых пациентов с ИБС приводила к снижению риска развития ФП на 63%. В 2004 г. A. Tveit и соавт. опубликовали

результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования по оценке влияния правастатина на частоту развития рецидивов фибрилляции предсердий после электрической кардиоверсии [50]. В исследование вошли 114 пациентов с ФП длительностью более 48 часов, которым планировалось выполнить электрическую кардиоверсию. Критериями исключения из исследования являлось наличие клапанной патологии, гипертиреозидизма, заболеваний печени или прием статинов до электрической кардиоверсии. Включенные в исследование пациенты подверглись рандомизации: 57 пациентов получали 40 мг правастатина 1 раз в день в течение 3-х недель до электрической кардиоверсии и 6 недель после электрической кардиоверсии, и 57 пациентов — стандартную терапию без правастатина. Различий в исходных характеристиках у пациентов этих 2-х групп не было. Все пациенты получали варфарин за 3 недели до и 6 недель после электрической кардиоверсии. Назначение антиаритмических препаратов производилось по усмотрению лечащего врача. Правастатин отменяли в случаях рецидивирования ФП после электрической кардиоверсии, спонтанного восстановления синусового ритма до процедуры или неэффективности электрической кардиоверсии. Рецидивы ФП наблюдались у 50% пациентов (57 из 114) после электрической кардиоверсии в течение 6 недель — установленного периода наблюдения. Уровень эффективности кардиоверсий и частота рецидивов ФП не отличались в группах пациентов, принимавших и не принимавших правастатин. Тем не менее у пациентов, получавших правастатин, отмечалось достоверное снижение среднего уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности по сравнению с их исходными значениями, в то время как у пациентов из контрольной группы подобных изменений не наблюдалось. Таким образом, авторы пришли к выводу, что кратковременная терапия статинами не влияет на частоту восстановления синусового ритма до электрической кардиоверсии, эффективность электрической кардиоверсии и частоту рецидивирования ФП после данной процедуры. Возможно, длительность терапии правастатином была недостаточной, чтобы повлиять на процесс ремоделирования предсердий, но, по мнению авторов, такая тактика оправданна, так как согласно данным большинства исследований, успешность электрической кардиоверсии определяется интервалом времени до рецидивирования ФП (электрическая кардиоверсия считается эффективной, если синусовый ритм сохраняется в течение 20 мин после нее). Необходимо также отметить, что в исследование не вошли пациенты с ИБС, так как одним из критериев исключения являлась терапия стати-

нами до начала исследования. Несмотря на вышеуказанные недостатки, в том числе и относительную малочисленность исследуемого материала, авторы рассматривают результаты данного исследования как достаточно объективные и считают, что кратковременная терапия статинами не оказывает влияния на частоту возникновения рецидивов ФП после электрической кардиоверсии.

ОМЕГА-3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Известно, что употребление рыбных продуктов, богатых длинноцепочечными омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами, снижает риск сердечно-сосудистой смертности, и риск внезапной сердечной смерти в частности [39]. Согласно данным многих экспериментальных исследований рыбий жир оказывает благоприятное действие на функционирование сердечно-сосудистой системы. Так, в экспериментах на крысах показано, что применение рыбьего жира снижает периферическое сосудистое сопротивление [9], уменьшает потребность миокарда в кислороде при физических нагрузках, уменьшает проявления ишемии, способствует повышению и восстановлению сократимости миокарда после ишемического и реперфузионного повреждения [42] и уменьшает гипертрофию миокарда ЛЖ при артериальной гипертензии [53]. В экспериментальных исследованиях на нечеловекообразных обезьянах употребление рыбьего жира улучшало диастолическую функцию ЛЖ [5, 33]. В клинических исследованиях рыбий жир способствовал снижению артериального давления [12], уменьшал проявления системного воспаления [18], ослаблял вазоконстрикцию в ответ на выброс ангиотензина II [7, 22], улучшал податливость и эластичность сосудистой стенки [35] и диастолическую функцию ЛЖ [16]. По данным многих экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследований, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, содержащиеся в рыбных продуктах, оказывают антиаритмическое действие: уменьшают возбудимость и концентрацию кальция в клетках желудочковых кардиомиоцитов путем ингибирования натриевых и кальциевых каналов L-типа [21, 30, 33]. В исследовании *in vitro* A. Jahangiri и соавт. показали, что омега-3-жирные кислоты уменьшают индуцированную асинхронную сократительную активность в миоцитах предсердий, предположив тем самым, что их антиаритмическое действие может распространяться и на миокард предсердий. Каждый из вышеперечисленных эффектов может способствовать уменьшению риска развития ФП. Для выявления малоизученной взаимосвязи между потреблением рыбных продуктов и риском развития ФП, Dariush Mozaffarian и соавт. [37] провели мно-

гоцентровое проспективное популяционное когортное исследование, охватившее 4815 пациентов в возрасте 65 лет и старше. Критериями исключения являлись наличие ФП в анамнезе и недостаточность сведений об употреблении рыбных продуктов. С целью минимизации ошибок при отборе признаков для создания прогностических моделей авторы руководствовались результатами проведенных ранее исследований и собственными клиническими представлениями о значимости этих признаков в определении риска развития ФП. Для проведения многофакторного регрессионного анализа были выделены три прогностические модели в зависимости от следующих факторов: 1) возраста, пола, расы, образования, индекса массы тела, суточной калорийности питания, курения, физической активности, наличия или отсутствия сахарного диабета, ишемической болезни сердца, клапанной патологии и, наконец, употребления в пищу тунца или других видов рыбных продуктов в вареном или запеченном виде или жареной рыбы и рыбных сэндвичей; 2) употребления алкоголя, продуктов, богатых насыщенными жирными кислотами, говядины или свинины, фруктов, овощей, злаков и клетчатки; 3) уровня систолического, диастолического артериального давления и леченой или нелеченой артериальной гипертензии, систолической функции ЛЖ и уровня С-реактивного пептида. В стратификации риска развития ФП также учитывалось наличие инфаркта миокарда в анамнезе (то есть так называемого постинфарктного кардиосклероза) или хронической сердечной недостаточности. Проводился анализ методом Каплана—Майера для оценки выживаемости, свободной от ФП в зависимости от употребления тех или иных рыбных продуктов. Период наблюдения составил 12 лет, в течение этого времени было зарегистрировано 980 эпизодов ФП. При проведении многофакторного регрессионного анализа оказалось, что применение тунца или других видов жирных сортов рыб в запеченном или вареном виде ассоциировалось с меньшим риском развития ФП, чем применение жареной рыбы или рыбных сэндвичей, обычно изготавливаемых из нежирных сортов рыбы (так называемая постная рыба), содержащих значительно меньшее количество омега-3-жирных кислот. Однако предполагается, что во время жарения даже жирных сортов рыб может уменьшаться содержание омега-3-жирных кислот, увеличиваться содержание омега-6-жирных кислот и продуктов окисления, особенно при многократном использовании масла. Авторы, с одной стороны, подчеркивают, что при оценке взаимосвязи с демографическими, клиническими, лабораторными показателями, диетой и образом жизни, а также с перенесенным ИМ в анамнезе и наличием хронической сердечной недостаточности, вне

зависимости от наличия тех или иных факторов, сохранялась тенденция к уменьшению риска развития ФП на фоне употребления тунца или других сортов рыб в запеченном или вареном виде. С другой стороны, они предполагают влияние образа жизни или диеты, ишемической болезни сердца, систолической функции ЛЖ, артериальной гипертензии и уровня С-реактивного белка на частоту развития ФП у группы пациентов, употребляющих рыбные продукты в жареном виде. Авторы оценили влияние частоты употребления тех или иных рыбных продуктов на риск развития ФП. Оказалось, что прием тунца или других сортов рыб в запеченном и вареном виде от 1 до 4 раз неделю или более 5 раз в неделю более способствовал достоверному снижению риска развития ФП, чем их прием менее одного раза в месяц. А что касается жареной рыбы, то ее употребление более одного раза в неделю ассоциировалось с достоверно большим риском развития ФП, чем ее употребление менее одного раза в месяц. Эти взаимосвязи не менялись при их оценке в зависимости от разных показателей.

Проспективный дизайн, позволяющий избежать стандартных ошибок, обобщаемость и стандартизованность оценки огромного разнообразия показателей являются, безусловно, достоинствами данного исследования. Его недостатками следует считать возрастную фактор (пожилые пациенты), что, возможно, не позволит применить полученные результаты к другой возрастной категории пациентов, предположительно неадекватная оценка частоты развития ФП из-за возможности упущения асимптоматических эпизодов ФП, недооценка других сопутствующих факторов риска ФП и изменение режима употребления рыбных продуктов в отдаленном периоде наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антиаритмические препараты обладают ограниченной эффективностью в лечении и профилактике ФП и не модифицируют структурный субстрат при ФП. В настоящее время мало контролируемых клинических исследований, посвященных выбору антиаритмического препарата с учетом множества механизмов и причин ФП. Поэтому современные алгоритмы медикаментозного лечения ФП должны включать комбинированное использование антиаритмических и неантиаритмических препаратов, для того чтобы воздействовать на сложные причинно-следственные взаимодействия, формирующие порочный круг и обуславливающие все большие трудности лечения данного нарушения ритма с течением времени. Из рассмотренных выше неантиаритмических препаратов наиболее многообещающими в уменьшении риска развития или рецидивирования ФП у паци-

ентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются ИАПФ и ААР. Их применение в качестве корректоров РП имеет большие перспективы. Перспективным в комплексном медикаментозном контроле процессов РП может оказаться использование ингибиторов матриксных металлопротеиназ или антиоксидантов, механизмы действия которых в настоящее время изучаются в экспериментальных и клинических исследованиях. Данные относительно влияния антагонистов кальция на РП остаются несколько противоречивыми и требуют дальнейшего изучения. Вопрос о роли статинов в уменьшении риска развития или рецидивирования ФП остается пока открытым. Также остается неясным, снижают ли на самом деле омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты риск развития ФП. Точные механизмы их антиаритмического действия еще предстоит изучить. Таким образом, глубина и масштабы действия неантиаритмических препаратов в комплексном лечении ФП только начинают приоткрываться.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Allessie M. A., Konings K., Kirchhof C. J., Wijffels C. E. F.* Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation // *Amer. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 77. – P. 10A–23A.
2. *Allessie M. A.* Atrial electrophysiologic remodeling. Another vicious circle? // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 1998. – Vol. 9. – P. 1378–1393.
3. *Caballero R., Delpon E., Valenzuela C.* Losartan and its metabolite E3174 modify cardiac delayed rectifier K⁺ currents // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1199–1205.
4. *Cardin S., Danshi L., Thorin-Trescases N.* et al. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: Angiotensin-dependent and independent pathways // *Cardiovasc. Res.* – 2003. – Vol. 60. – P. 315–325.
5. *Charnock J. S., McLennan P. L., Abeywardena M. Y.* Dietary modulation of lipid metabolism and mechanical performance of the heart // *Mol. Cell. Biochem.* – 1992. – Vol. 116. – P. 19–25.
6. *Chen S. H., Hsiung M. H., Tai C. T., Tsai C. F.* Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100, № 18. – P. 1879–1886.
7. *Chin J. P., Gust A. P., Nestel P. J.* Marine oils dose-dependently inhibit vasoconstriction of forearm resistance vessels in humans // *Hypertension.* – 1993. – Vol. 21. – P. 22–28.
8. *Daoud E. G., Knight B. P., Weiss R.* et al. Effect of verapamil and procainamid on atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 1542–1550.
9. *Demaison L., Blet J., Sergej J. P.* Effect of dietary polyunsaturated fatty acids on contractile function of hearts isolated from sedentary and trained rats // *Reprod. Nutr. Dev.* – 2000. – Vol. 40. – P. 113–125.
10. *De Simone A., Stabile G., Vitale D.* Pre-treatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 810–814.
11. *Ebert T.* Captopril potentiates chronotropic baroreflex response to carotid stimuli in humans // *Hypertension.* – 1985. – Vol. 7. – P. 602–606.
12. *Geleijnse J. M., Giltay E. J., Grobbee D. E.* Blood pressure response to fish oil supplementation: Meta-regression analysis of randomized trials // *J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 20. – P. 1493–1499.
13. *Goette A. G., Honeycutt C., Langberg J. J.* Electrical remodeling in AF. Time course and mechanisms // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94 – P. 2968–2974.
14. *Goette A., Lendeckel Uwe, Staak Y.* et al. Increased expression of the angiotensin-converting enzyme in human atria during chronic atrial fibrillation // *Ibid.* – 1999. – Vol. 100. – P. 1–200.
15. *Grassi G., Cattaneo B., Seravalle G.* Effects of chronic ACE inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure // *Ibid.* – 1997. – Vol. 96. – P. 1173–1179.
16. *Grimsgaard S., Bona K., Hansen J.* Effects of highly purified EPA and DHA on hemodynamics in humans // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 1998. – Vol. 68. – P. 52–59.
17. *Jahangiri A., Leifert W. R., Patten G. S.* Termination of asynchronous contractile activity in rat atrial myocytes by n-3 polyunsaturated fatty acids // *Mol. Cell. Biochem.* – 2000. – Vol. 206. – P. 33–41.
18. *James M. J., Gibson R. A., Cleland L. G.* Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 71. – P. 343S–348S.
19. *Janse M. J., Van der Steen A. B. M., Van Dam R. H. T.* Refractory period of the dog's ventricular myocardium following sudden changes in frequency // *Circ. Res.* – 1969. – Vol. 24. – P. 251–262.
20. *Janse M. J.* Atrial remodeling: what is it? // *J. Ital. Cardiol.* – 1999. – Vol. 29, № 5. – P. 17–20.
21. *Kang J. X., Leaf A.* Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 71. – P. 202S–207S.
22. *Kenny D., Wartler D. C., Pleuss J. A.* Effects of omega-3 fatty acids on the vascular response to angiotensin in normotensive men // *Amer. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 70. – P. 1347–1352.
23. *Kim S., Yoshiyama M., Izumi Y.* et al. Effects of combination of ACE inhibitor and angiotensin receptor blocker on cardiac remodeling, cardiac function, and survival in rat heart failure // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103, № 1. – P. 148–154.
24. *Krahn A. D., Manfreda J., Tate R. B.* et al. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba follow-up study // *Amer. J. Med.* – 1995. – Vol. 98. – P. 476–484.
25. *Kumagai K., Fukunami M., Kitabatake A.* et al. Increased cardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1990. – Vol. 16. – P. 377–380.
26. *Kumagai K., Nakashima H., Urata H.* Effects of Angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 2197–2204.
27. *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. – Vol. 62, № 1. – P. 105–111.
28. *La Rovere M. T., Bigger J. T. Jr, Marcus F. I.* Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 478–484.
29. *Lee S. H., Yu W. C., Cheng J. J.* Effect of verapamil on long-term tachycardia-induced atrial electrical remodeling // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 200–206.
30. *Lemaitre R. N., King I., Mozaffarian D.* Plasma phospholipid n-3 polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal MI in older adults – CHS // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 2003. – Vol. 77. – P. 319–325.
31. *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.
32. *Madrid A. H., Peng J., Zamora J.* et al. The role of angiotensin receptor blockers and/or angiotensin converting enzyme inhibitors in the prevention of atrial fibrillation in patients with cardiovascular diseases: Meta-analysis of randomized controlled clinical trials // *PACE.* – 2004. – Vol. 27 (October). – P. 1405–1410.

33. *McLennan P. L., Branden L. R., Bridle T. M.* Dietary modulation of left ventricular EF in the marmoset due to enhanced filling // *Cardiovasc. Res.* – 1992. – Vol. 26. – P. 871–877.
34. *McLennan P. L.* Myocardial membrane fatty acids and anti-arrhythmic actions of dietary fish oil in animal models // *Lipids.* – 2001. – Vol. 36. – P. 111S–114S.
35. *McVeigh G. E., Brennan G. M., Cohn J. N.* Fish oil improves arterial compliance in NIDDM // *Arterioscler. Thromb.* – 1994. – Vol. 14. – P. 1425–1429.
36. *Moreno J., Villacastin J., Prerz-Castellano N.* Intravenous enalapril does not prevent tachycardia-induced acute atrial electrical remodeling // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2004. – Vol. 57. – P. 320–326.
37. *Mozaffarian D., Psaty B., Rimm E.* Fish intake and risk of incident atrial fibrillation // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 368–373.
38. *Nakashima H., Kumagai K., Urata H.* et al. Angiotensin II Antagonist Prevents Electrical Remodeling in Atrial Fibrillation // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 2612–2617.
39. *Novo S., Mansueto P., Caruso R.* et al. From large trials and the GISSI Prevenzione study to field secondary prevention // *Cardiologia.* – 1999. – Vol. 44, Suppl. 1 (Pt. 2) – P. 747–750.
40. *Pandozi C., Bianconi L., Calo L.* et al. Postcardioversion atrial electrophysiologic changes induced by oral verapamil in patients with persistent atrial fibrillation // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 2234–2241.
41. *Pedersen O. D., Bagger H., Kober L.* Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 376–380.
42. *Pepe S., McLennan P. L.* Cardiac membrane fatty acid composition modulates myocardial oxygen consumption and postischemic recovery of contractile function // *Ibid.* – 2002. – Vol. 105. – P. 2303–2308.
43. *Ramanna H., Elyan A., Hauer R. N.* et al. Verapamil causes increase in dispersion and shortening of refractoriness in human chronic atrial fibrillation // *PACE.* – 1998. – Vol. 21 (Part 2). – P. 802.
44. *Sato T., Mitamura H., Takeshita A.* et al. Verapamil Delays recover from electrical remodeling after conversion of lone atrial fibrillation in humans // *Ibid.* – 1999. – Vol. 22 (Part 2). – P. 716.
45. *Shenasa M., Kus T., Fromer M.* et al. Effect of intravenous and oral calcium antagonists (diltiazem and verapamil) on sustenance of atrial fibrillation // *Amer. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 62. – P. 403–407.
46. *Shi Y., Li D., Tardif J.* et al. Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – Vol. 54. – P. 456–461.
47. *Shinagawa K., Mitamura H., Oqawa S.* Effects of inhibiting Na⁺/H⁺-exchange or angiotensin converting enzyme on atrial tachycardia-induced remodeling // *Ibid.* – 2002. – Vol. 54. – P. 438–446.
48. *Siu C. W., Lau C. P., Tse H. F.* Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion // *Amer. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 92. – P. 1343–1345.
49. *Tieleman R. G., De Langen C. D. J., Van Gelder I. C.* et al. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95. – P. 1945–1953.
50. *Tveit A., Grundtvig M., Gundersen T.* et al. Analysis of pravastatin to prevent recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion // *Amer. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 93. – P. 780–782.
51. *Ueng K. C., Tsung P. O., Wen-Chung Y.* 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.
52. *Van Noord T., Van Gelder I. C., Tieleman R.* VERDICT: The verapamil versus digoxin cardioversion trial: A randomized study on the role of calcium lowering for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 766–769.
53. *Von Au D., Brandle M., Rupp H.* Influence of diet rich in fish oil on blood pressure, body weight and cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* – 1988. – Vol. 58. – P. 97–99.
54. *Waktare J., Camm J.* Atrial Fibrillation. – Martin Dunitz, 2000.
55. *Wijffels C. E. F., Kirchhof C. J. H. J., Dorland R., Allesie M. A.* Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 1954–1968.
56. *Young-Xu Y., Blatt C. M., Bedell S.* et al. Statins reduce the incidence of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41 (Suppl. 301A). – P. 1181–1222.
57. *Yu W. C., Chen S. A., Lee S. H.* et al. Tachycardia-induced change of atrial refractory periods in humans. Rate dependency and effect of antiarrhythmic drugs // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 2331–2337.