

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

С.Е.Мамчур, М.П.Романова, Е.В.Горбунова, Н.С.Бохан, Т.Ю.Чичкова

UPSTREAM-ТЕРАПИЯ ТЕЛМИСАРТАНОМ И АМЛОДИПИНОМ ПОСЛЕ АНТРАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

С целью оценки эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации телмисартана и амлодипина для коррекции нарушений механической функции левого предсердия и муфт легочных вен после катетерной абляции пароксизмальной фибрилляции предсердий обследованы и прооперированы 64 пациента в возрасте $53,1 \pm 6,7$ лет.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, левое предсердие, легочные вены, радиочастотная катетерная абляция, эхокардиография, блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты кальция

To assess efficacy and safety of a fixed-dose combination of telmisartan and amlodipine for correction of mechanical dysfunction of the left atrium and pulmonary vein sleeves following the catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation, 64 patients aged 53.1 ± 6.7 years were assessed and treated.

Key words: atrial fibrillation, left atrium, pulmonary veins, radiofrequency catheter ablation, echocardiography, angiotensin receptor blockers, calcium antagonists.

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным видом нарушений ритма сердца и встречается у 0,4-1% населения [1]. Наличие у пациентов ФП ассоциируется с двукратным увеличением смертности, в значительной степени обусловленной развитием инсульта [2, 3]. Проблема лечения ФП, в первую очередь, связана с низкой эффективностью антиаритмической терапии [4], поэтому с середины 80-х гг. прошлого века активно развиваются катетерные методы лечения. M.Haissaguerre et al. в 1998 г. продемонстрировали успешное устранение пароксизмов ФП путем радиочастотной абляции (РЧА) эктопических очагов в устьях легочных вен (ЛВ) [5]. Суть метода состоит в разрушении и/или изоляции эктопических фокусов в ЛВ, которые играют роль триггеров в индукции и поддержании ФП. Область легочных вен и антрумов левого предсердия (ЛП) является основной мишенью для нанесения радиочастотной энергии.

При таком объеме процедуры абляции подвергается значительная площадь ЛП. Если же изоляция ЛВ дополняется каким-либо из вариантов модификации субстрата, например, аблацией вегетативных ганглиев или линейными повреждениями, общая площадь такого воздействия может достигать одной трети всего миокарда ЛП, что приводит к нарушению его механической функции [6]. Традиционно под механической функцией ЛП подразумевается три различных механизма, а именно: ЛП активно сокращается непосредственно перед систолой левого желудочка (ЛЖ); ЛП обладает резервуарной функцией, заполняясь из ЛВ во время диастолы ЛЖ и периода изоволюмической релаксации; ЛП пассивно изгоняет кровь в ЛЖ по градиенту давления после открытия митрального клапана [7].

Среди всех видов нарушений механической функции ЛП хронологически первым был описан его стэннинг, который был зарегистрирован после выполнения электрической кардиоверсии у пациентов с персистирующей ФП [8]. Это состояние проявляется тем, что после восстановления синусового ритма в течение не-

которого времени (от нескольких часов до нескольких месяцев), наблюдается существенное ухудшение сократительной функции ЛП или ее полное отсутствие. Классическими симптомами стэннинга является снижение пиковой скорости трансмитрального кровотока во время систолы предсердий и феномен спонтанного эхоконтрастирования крови. В дальнейшем было установлено, что явления стэннинга сопровождают не только электрическую кардиоверсию, но и восстановление синусового ритма любым способом, в том числе спонтанное, а выраженность и продолжительность стэннинга зависит в основном от длительности предшествующего эпизода ФП.

Говоря об РЧА, следует упомянуть, что, если процедура выполняется на фоне ФП, и синусовый ритм восстанавливается в результате ее выполнения, явления стэннинга обычно бывают выражены очень значительно и продолжительно [9]. Это связано с радиочастотной травмой миокарда ЛП. Что касается механической функции ЛП после антральной изоляции ЛВ у пациентов, исходно имевших синусовый ритм, в послеоперационном периоде у большинства пациентов наблюдается нарушение резервуарной функции ЛП вследствие как повреждения миокарда самого предсердия, так и вследствие электрического выключения мышечных муфт ЛВ [10]. Это состояние также легко диагностируется эхокардиографически (ЭхоКГ) в виде трансформации трансмитрального кровотока из нормального или гипертрофического типа в рестриктивный. По данным Д.А.Щербининой с соавт., возвращение показателей внутрипредсердной гемодинамики к нормальным значениям происходит примерно через 6 месяцев после РЧА [11].

Нарушения механической функции ЛП после РЧА ФП ухудшают самочувствие пациентов [12] и повышают риск внутрисердечного тромбоза [13], чем и обусловлена актуальность разработки методов коррекции послеоперационной механической дисфункции ЛП. В этом отношении перспективными являются ком-

поненты upstream-терапии, которая давно и успешно применяется у больных ФП для предотвращения или отсрочки ремоделирования миокарда, связанного, в основном, с гипертензией, сердечной недостаточностью или воспалением. Установлено, что upstream-терапия может удержать развитие новых случаев ФП, или, в случае документированной ФП, уменьшить частоту рецидивов либо замедлить прогрессию к постоянной форме ФП [14]. В достижении этих целей свою эффективность доказали статины и кортикостероиды (после кардиохирургических вмешательств), ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и, особенно, блокаторы рецепторов ангиотензина [15, 16]. Их антиаритмический эффект связывают с периферической вазодилатацией, обусловленной коррекцией состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к снижению нагрузки давлением и объемом на ЛП и предотвращает его структурное и электрическое ремоделирование [17]. Имеются данные о том, что назначение блокаторов рецепторов ангиотензина может улучшать механическую функцию ЛП при ее послеоперационных нарушениях [18]. Также перспективным направлением может стать применение антагонистов кальция, поскольку одним из механизмов ремоделирования миокарда предсердий является внутриклеточная перегрузка кальцием [19]. Поэтому целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации телмисартана и амлодипина для коррекции нарушений механической функции левого предсердия и муфт легочных вен после катетерной абляции фибрилляции предсердий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 64 кандидата на катетерную абляцию пароксизмальной ФП. Мужчины было 41, женщин - 23. Средний возраст обследуемых составил $53,1 \pm 6,7$ лет. Длительность аритмического анамнеза составляла $16,0 \pm 4,8$ мес. Переднезадний размер ЛП был равен $3,85 \pm 0,36$ мм. Средний функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA составил $1,84 \pm 0,64$. Предшествующая РЧА была выполнена у 4 (6,3%) больных. Артериальной гипертензией страдали 50 (78%) пациентов, сахарным диабетом - 2 (3,1%). Транзиторную ишемическую атаку или инсульт перенес 1 (1,6%) больной. Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составлял $1,71 \pm 0,90$, по шкале HAS-BLED - $1,99 \pm 0,8$.

Таким образом, все пациенты имели пароксизмальную форму аритмии, хотя аритмический анамнез у них был относительно длительным. Пациенты имели нормальные размеры ЛП и низкие показатели шкал CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED. Три четверти пациентов страдали артериальной гипертензией. Преобладали мужчи-

ны. Все пациенты принимали варфарин и достигли целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО) 2,0-3,0. На время РЧА использовался модифицированный прерывистый протокол гипокоагуляции с «терапией моста» эноксапарином, которая начиналась за двое суток до процедуры и прекращалась после достижения уровня МНО более 2,0. Во время процедуры гипокоагуляция поддерживалась внутривенной инфузией гепарина до достижения активированного времени свертывания более 300 с. Всем пациентам выполнялось радиочастотное воздействие в объеме антральной изоляции ЛВ с температурой 40 °С, мощностью 43 Вт и скоростью орошения 17 мл/мин. Во всех случаях был электрофизиологически подтвержден блок входа и выхода из ЛВ без использования аденозина.

Перед процедурой пациенты были рандомизированы на две группы. В группе I (n=34) пациентам назначалась фиксированная комбинация телмисартана (80 мг) и амлодипина (10 мг) 1 раз в сутки, в группе II (n=30) - плацебо.

Трансторакальная эхокардиография с определением характеристик трансмитрального кровотока, кровотока в ЛВ, планиметрических показателей сократимости ЛП, давления в легочной артерии (ЛА) и ЛП выполнялась на ультразвуковом сканере Vivid 7 Dimension (GE, США) с использованием секторного датчика 2,5 МГц. Оценивались следующие показатели:

- интеграл линейной скорости трансмитрального кровотока в период пассивного наполнения ЛЖ (VTI E, см) в период систолы ЛП (VTI A, см) и общий интеграл линейной скорости трансмитрального кровотока (VTI ТМК, см);
- пиковая скорость трансмитрального кровотока в период пассивного наполнения ЛЖ (E, см/с), систолы ЛП (A, см/с) и их отношение (E/A, %);
- время изоволюмической релаксации (IVRT, мс);
- интеграл линейной скорости кровотока в левой верхней ЛВ в период систолы ЛЖ (VTI S, см/с), пассивного наполнения ЛЖ (VTI D, см/с), их отношение (S/D);
- интеграл линейной скорости кровотока в левой верхней ЛВ в период систолы предсердий (VTI Ar, см/с) и его продолжительность (Ar dur, мс);
- фракция выброса ЛП (ФВ ЛП, %);
- фракция предсердного наполнения ЛЖ (ФПН, %);

Таблица 1.

Интраоперационные показатели

Показатель	Группа I (n=34)	Группа II (n=30)	p
Возраст, лет	52,3±5,7	54,1±6,2	0,244
Антральная изоляция	34 (100%)	30 (100%)	н.д.
Объем ЛП*, мл	115,58±20,22	106,28±19,44	0,318
Площадь РЧА ЛП**, %	24,67±2,63	25,13±2,82	0,265
Длительность процедуры, мин	139,58±22,49	142,61±23,78	0,385
Длительность флюороскопии, мин	43,24±6,89	42,32±7,06	0,381
Общая длительность РЧА, мин	43,23±7,65	42,63±7,64	0,604

где, ЛП - левое предсердие, РЧА - радиочастотная абляция, * - по данным навигационной системы, ** - отношение площади РЧА к площади ЛП

- переднезадний размер ЛП (ПЗР ЛП, см);
- объем ЛП (V ЛП, мл);
- среднее давление в ЛП (Ср. Р ЛП, мм рт.ст.) и ЛА (Ср. Р ЛА, мм рт.ст.) и систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ, мм рт.ст.).

Для оценки переносимости физической нагрузки использовался тест шестиминутной ходьбы. Для оценки качества жизни применялся опросник SF-36. ЭхоКГ выполнялась трижды: непосредственно перед процедурой, тотчас после нее и через неделю курсовой терапии. Тест шестиминутной ходьбы и качество жизни оценивались дважды: за день до процедуры и через неделю курсовой терапии. Интраоперационно тотчас после транссептальной пункции и перед удалением инструмента из левых отделов проводилось измерение конечного диастолического давления в ЛЖ (КДД ЛЖ, мм рт.ст.) с целью исключить диастолическую дисфункцию в качестве причины изменений внутрисердечной гемодинамики.

Статистическая обработка выполнялась в программе Statistica 12 (Statsoft, США). Поскольку все исследованные показатели имели нормальное распределение, для описания данных использовались средние значения и стандартные отклонения. Различия оценивались с использованием критериев Стьюдента, в том числе для зависимых выборок, и дисперсионного анализа повторных измерений. Статистически значимыми различиями считались те, в которых величина ошибки первого рода была менее 0,05.

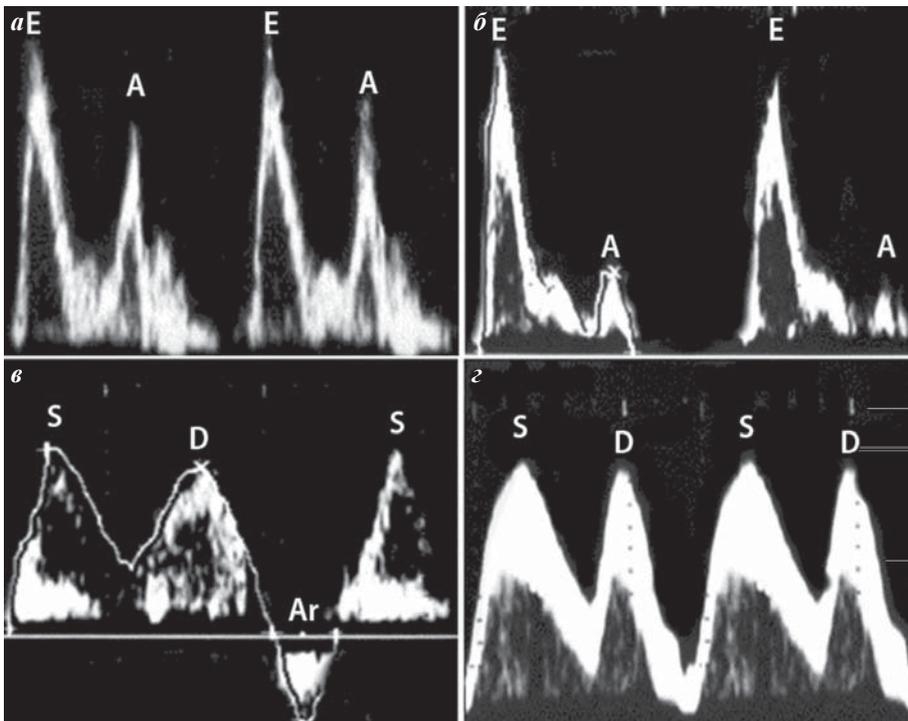


Рис. 1. Типичные паттерны трансмитрального кровотока (а и б) и кровотока в легочных венах (в и г) до (а и в) и непосредственно после (б и г) выполнения антральной изоляции ЛВ у одного и того же пациента. Исходно нормальный тип наполнения ЛЖ трансформируется в «псевдорестриктивный», что проявляется в увеличении скорости кровотока в период раннего диастолического наполнения ЛЖ, уменьшении - в период позднего (отношение $E/A > 2$), уменьшении фазы диастазиса. Одновременно с этим уменьшается отношение S/D (хоть и не выходит за границу нормы) и исчезает волна ретроградного кровотока в легочных венах.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены интраоперационные показатели, по которым исследуемые группы не различались. ЭхоКГ показатели, характеризующие трансмитральный кровоток, кровотока в ЛВ, размеры и объемы ЛП, его сократительную функцию, а также давление в правых отделах сердца на фоне терапии представлены в табл. 2.

Изоляция ЛВ не приводила к изменениям диастолической функции ЛЖ, о чем свидетельствует отсутствие динамики КДД ЛЖ. Поэтому изменения трансмитрального, транстрикуспидального кровотока, кровотока в ЛВ и легочном стволе, сопутствующие процедуре изоляции ЛВ, должны интерпретироваться совершенно иным способом, чем при оценке диастолической функции ЛЖ. Данные изменения не связаны с изменением КДД ЛЖ и зависят напрямую от двух компонентов механической функции ЛП (пассивное наполнение и сократимость), сократимости ПЖ, легочного сосудистого сопротивления и механической функции мышечных муфт ЛВ (Gibson D.N. et al., 2011).

Сразу после РЧА VT1 E увеличивается. Это связано с увеличением КДД в ЛП за счет снижения его релаксации и, как будет показано ниже, с повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). В этой связи раннее наполнение ЛЖ увеличивается, наблюдается так называемый «псевдорестриктивный» тип

трансмитрального кровотока (рис. 1). В течение недели после РЧА этот показатель на фоне плацебо увеличивается еще больше, что говорит о дальнейшем ухудшении релаксации, видимо, за счет нарастания отека. На фоне лечения через неделю VT1 E, хоть и не возвращается к исходным значениям (чего и не ожидалось, поскольку выключен большой объем миокарда ЛП), но значительно уменьшается за счет снижения давления в ЛП и ЛСС.

Сразу после РЧА VT1 A незначительно уменьшается, продолжая уменьшаться и в дальнейшем. Причина - в том же и в снижении сократительной функции ЛП. Но интерес здесь представляет не столько его среднее значение, сколько стандартное отклонение, которое сразу же после РЧА в обеих группах уменьшается. Это происходит из-за того, что исходно у пациентов типы трансмитрального кровотока различны: примерно у одной

Таблица 2.

Изменения показателей внутрисердечной гемодинамики на фоне лечения

Показатель	Группа I (терапия) (n=34)			Группа II (платцебо) (n=30)			P				
	До РЧА (1)	Сразу после РЧА (2)	Через неделю (3)	До РЧА (4)	Сразу после РЧА (5)	Через неделю (6)	1-2-3*	4-5-6*	1-4**	2-5**	3-6**
VTIE, см ²	12,5±3,2	19,7±4	14,7±4,4	11,3±4,2	19,6±4,8	20,9±5,2	0,008	0,003	0,308	0,116	0,040
VTIA, см ²	7,6±2,5	6,9±1,7	7,4±2,6	7,1±2,2	6,4±1,5	5,4±1,3	0,048	0,007	0,634	0,415	0,031
VTI ТМК, см ²	20,1±2,8	16,6±2,2	19,1±3,5	18,4±2,9	16,0±2,8	13,3±3,2	0,004	0,002	0,226	0,443	0,008
E, см/с	80±10	86±13	84±11	74±11	80±12	87±13	0,546	0,075	0,447	0,227	0,751
A, см/с	55±9	40±13	52±11	46±7	38±14	33±15	0,026	0,018	0,604	0,590	0,031
E/A	1,45±0,25	2,15±0,62	1,62±0,35	1,61±0,27	2,11±0,57	2,64±0,63	0,005	0,003	0,081	0,093	0,001
IVRT, мс	124±22	106±14	117±19	125±18	100±12	98±10	0,015	0,006	0,915	0,475	0,002
VTIS, см ²	11,6±3,1	8,3±1,7	11,2±2,5	10,7±3,3	9,1±3,6	8,3±4,1	0,049	0,032	0,276	0,092	0,001
VTID, см ²	8,4±1,9	5,1±0,8	8,6±2,1	9,7±2,0	6,1±0,5	5,7±1,7	0,024	0,019	0,183	0,083	0,001
S/D	1,38±0,41	1,63±0,35	1,30±0,39	1,1±0,36	1,49±0,34	1,46±0,37	0,135	0,345	0,743	0,143	0,415
VTI Ag, см ²	3,0±1,1	2,2±1	4,1±1,4	2,8±1,2	2,2±0,9	1,5±0,5	0,046	0,021	0,092	0,077	0,001
Ag dtr, мс	129,4±18,5	115,4±16,8	135±20,1	127,6±17,1	113,5±14,7	110,1±12,2	0,031	0,008	0,733	0,687	0,002
ФВ ЛП, %	52,1±6,5	39,3±4,8	49,1±5,2	49,7±6	37,6±4,3	36,5±4,2	0,044	0,009	0,545	0,183	0,001
ФПН, %	45,5±7,2	27,3±6,1	40,0±6,7	44,2±7	25,9±5,7	31,6±6,7	0,010	0,008	0,446	0,108	0,013
ПЗР ЛП, см	3,8±0,3	4,1±0,4	3,9±0,3	3,9±0,4	4,1±0,5	4,1±0,6	0,208	0,192	0,601	0,737	0,082
V ЛП, мл	60,7±10,0	61,7±5,4	60,3±8,0	58,3±9,4	59,0±4,8	59,8±4,4	0,889	0,663	0,390	0,404	0,121
Ср. P ЛП, мм рт.ст.	8,8±2,1	14,1±2,7	9,0±3,1	9,2±1,6	13,9±3,0	13,8±2,9	0,043	0,018	0,754	0,893	0,027
Ср. P ЛА, мм рт.ст.	9,1±2,3	14,0±3,1	10,6±2,2	9,4±2,4	14,3±3,3	15,6±3,4	0,011	0,023	0,354	0,326	0,005
СДПЖ, мм рт.ст.	19,7±7,5	28,3±12,2	16,7±9,6	21,1±7,9	29,5±13,7	31,6±14,4	0,009	0,003	0,234	0,651	0,001
КДД ЛЖ, мм рт.ст.	8,2±2,3	8,3±2,3	-	8,4±2,2	8,3±2,1	-	0,682	0,813	0,563	0,893	-

где, * дисперсионный анализ повторных измерений; ** критерий Стьюдента, VTIE, VTI A и VTI ТМК - интегралы линейной скорости трансмитрального кровотока (ТМК) в период пассивного наполнения левого желудочка (ЛЖ), систолы левого предсердия (ЛП) и общий, соответственно, E, A и E/A - пиковая скорость ТМК в период пассивного наполнения ЛЖ, систолы ЛП и их отношение, соответственно, IVRT - время изоволюметрической релаксации, VTI S, VTI D и S/D - интеграл линейной скорости кровотока в левой верхней легочной вене (ЛВ) в период систолы ЛЖ, пассивного наполнения ЛЖ и их отношение, соответственно, VTI Ag и Ag dtr - интеграл линейной скорости кровотока в левой верхней ЛВ в период систолы предсердий и его продолжительность, соответственно, ФВ ЛП - фракция выброса ЛП, ФПН - фракция предсердного наполнения ЛЖ, ПЗР ЛП - переднезадний размер ЛП, V ЛП - объем ЛП, Ср. P ЛП, Ср. P ЛА, СДПЖ и КДД ЛЖ - среднее давление в ЛП, ЛА систолическое давление в правом желудочке и конечное диастолическое давление в ЛЖ, соответственно.

трети имелось нарушение релаксации ЛЖ, у остальных - нормальный тип наполнения ЛЖ. После РЧА у многих пациентов наблюдалась трансформация трансмитрального кровотока в «псевдорестриктивный» (нарушение релаксации ЛП и повышение давления в малом круге), поэтому разброс значений VTI A становится меньше и группируется вокруг среднего значения, которое меньше исходного. На фоне лечения, как и в случае с VTI E, происходит увеличение показателя, но не до исходных цифр. Динамика VTI ТМК отражает те же процессы, что и предыдущие два показателя.

Пиковая скорость кровотока через митральный клапан во время пассивного опорожнения ЛП в среднем не претерпевает статистически значимых изменений в обеих группах. Различия между группами также статистически незначимы во всех точках. Это можно объяснить тем, что после РЧА у части пациентов с нормальным типом трансмитрального кровотока и нарушенной релаксацией ЛЖ тип наполнения трансформируется в «псевдорестриктивный», поэтому в среднем пиковая скорость E существенно не изменяется. Однако, несмотря на это, можно проследить тенденцию к ее постепенному увеличению в течение недели в группе плацебо, что указывает на большую выраженность «псевдорестрикции». На фоне лечения заметно лишь небольшое колебание данного показателя около исходной величины.

Динамика пиковой скорости кровотока через митральный клапан во время систолы предсердий после РЧА также отражает трансформацию исходно нормального типа или типа с нарушенным наполнением ЛЖ в «псевдорестриктивный», которая на фоне плацебо прогрессирует, а на фоне терапии - регрессирует, хоть и не до исходных значений, но до границы нормы.

IVRT может увеличиваться за счет повышения КДД ЛЖ или понижения давления в ЛП, поэтому отражает нагрузку давлением (постнагрузку) на ЛП. До процедуры в обеих группах среднее IVRT превышает норму, что связано с наличием в обеих группах пациентов, исходно имеющих нарушение релаксации

ЛЖ. Сразу же после РЧА давление в ЛП повышается в среднем в два раза. Это приводит к трансформации трансмитрального кровотока в «псевдорестриктивный», поэтому IVRT укорачивается, поскольку конечнодиастолический градиент давления между ЛП и ЛЖ уменьшается. На фоне приема плацебо дальнейших изменений IVRT в ближайшем послеоперационном периоде не наблюдается. В группе терапии происходит увеличение IVRT за счет уменьшения давления в ЛП, но также не до исходной величины. На фоне лечения, как мы предполагаем, должно уменьшаться и КДД ЛЖ, чего мы достоверно подтвердить не можем. В то же время, СДПЖ также уменьшается, поэтому правожелудочковый «подпор» во время фазы раннего (пассивного) наполнения ЛЖ ослабевает. Это также приводит к увеличению IVRT.

При интактном митральном клапане VTI S отражает пассивную растяжимость (эластичность) ЛП, поэтому его уменьшение после РЧА происходит за счет снижения эластичности ЛП. На фоне приема плацебо он продолжает уменьшаться в течение недели, по-видимому, за счет усиления отека миокарда ЛП. В группе терапии, несмотря на более значимое ухудшение показателя сразу после РЧА, наблюдается его восстановление почти до исходных цифр. VTI D может уменьшаться как из-за уменьшения растяжимости ЛП, так и за счет повышения КДД ЛЖ. Его динамика, как на фоне плацебо, так и на фоне терапии, аналогичны таковой для VTI S и VTI E. Объяснение здесь такое же, как и для динамики VTI E. Однако в группе терапии к концу недели показатель оказывается выше, чем до процедуры. Возможно, это связано с потерей мышечными муфтами ЛВ своих запирающих свойств на фоне их электрической изоляции. S/D в обеих группах на фоне всего периода наблюдения не выходил за границы нормы.

Во время систолы ЛП происходит наполнение как ЛЖ, так и ретроградный заброс крови в легочные вены. Поэтому логика изменения VTI Ag такова: чем большая часть ФПН попала в ЛЖ, тем меньшая - в легочные вены и наоборот. Поскольку после РЧА КДД ЛЖ не изменяется, то уменьшение VTI Ag одновременно с уменьшением VTI A можно расценить как следствие увеличения сопротивления малого круга за счет рефлекса Китаева в ответ на повышение давления в ЛП. У многих пациентов после РЧА ретроградный поток в легочных венах отсутствует вообще (см. рис. 1). На фоне приема плацебо данная ситуация продолжает ухудшаться в течение недели и улучшается на фоне терапии. Но поскольку терапия приводит к уменьшению давления в ЛП, при неизменной резистентности легочного русла VTI Ag должен уменьшаться, а он, напротив, значимо увеличива-

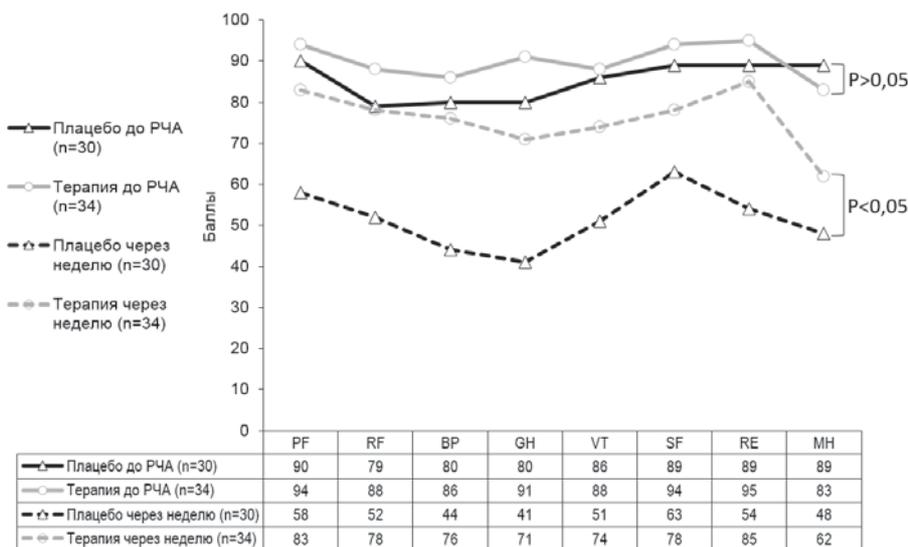


Рис. 2. Динамика показателей качества жизни в исследованных группах

ется. Это свидетельствует о том, что медикаментозное воздействие приводит к дилатации сосудов малого круга и уменьшению ЛСС.

Ag dug в норме короче продолжительности пика А трансмитрального кровотока и становится длиннее его при псевдонормализации наполнения ЛЖ при его диастолической дисфункции, которой у обследованных пациентов нет. После РЧА он, наоборот, уменьшается, по-видимому, из-за повышения сопротивления легочных капилляров и продолжает уменьшаться на фоне приема плацебо. Терапия приводит к восстановлению его до исходных величин, благодаря дилатации сосудов малого круга и уменьшению ЛСС.

Сразу же после РЧА ФВ ЛП ухудшается, очевидно, за счет выключения большой массы сократительного миокарда антрумов. Как показано выше, развивающийся в течение последующей недели отек миокарда ЛП ухудшает его пассивную растяжимость. Однако, по-видимому, он не оказывает значимого влияния на ФВ ЛП: уровень ошибки первого рода в группе плацебо между измерениями ФВ сразу после операции и через неделю составил 0,302. В группе терапии предсердный вклад улучшается, благодаря снижению постнагрузки за счет снижения как КДД ЛЖ, так и ЛСС. Сразу после процедуры ФПН снижается в обеих группах, но затем в течение недели улучшается, хоть и не до исходных величин. При этом на фоне терапии восстановление сократимости ЛП происходит статистически значимо лучше, видимо, за счет уменьшения постнагрузки. ПЗР ЛП и V ЛП не претерпели статистически значимых изменений, по-видимому, в связи с малой продолжительностью наблюдений. Тем не менее, обращает на себя внимание сужение дисперсии объемов ЛП после РЧА, то есть группировка значений около среднего, что, видимо, связано (хотя и статистически незначимо) со снижением пассивной растяжимости.

До процедуры среднее давление в ЛП незначительно меньше среднего давления в ЛА, поскольку легочное сосудистое сопротивление минимально, подобно тому, как в норме давление заклинивания легочных капилляров и максимальное давление в ЛП почти одинаковы. Сразу после РЧА давление ЛП повышается в полтора раза и превышает норму за счет нарушения его пассивной растяжимости. Это вызывает рефлекс Китаева и последующее повышение как среднего давления в ЛА (причем выше нормы), так и систолического давления в ПЖ. Через неделю в группе плацебо ситуация ухудшается: среднее давление в ЛА еще не-

значительно увеличивается, а систолическое давление в ПЖ превышает норму. Очевидно, длительное повышение легочного сосудистого сопротивления приводит к компенсаторному усилению систолической функции ПЖ. Именно в эти сроки пациенты отмечают наиболее выраженные проявления одышки и слабости. В группе терапии в сравнении с плацебо отмечено улучшение не только внутрисердечной гемодинамики, но и всех показателей качества жизни, хотя и не до предоперационных показателей (рис. 2), а также переносимости физической нагрузки (рис. 3).

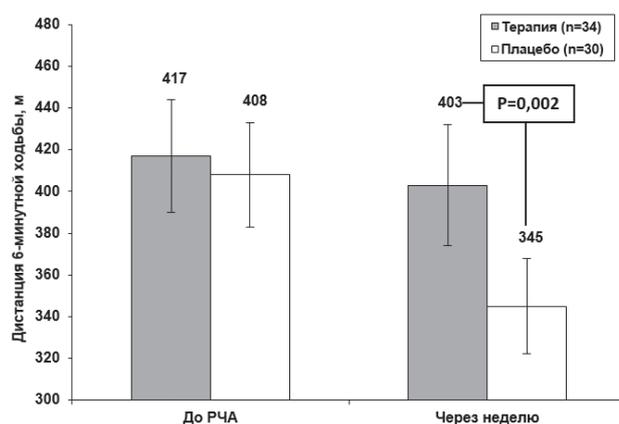


Рис. 3. Динамика дистанции шестиминутной ходьбы в исследованных группах.

Таким образом, антральная изоляция легочных вен при пароксизмальной фибрилляции предсердий приводит к нарушениям внутрипредсердной гемодинамики преимущественно за счет снижения сократительной функции мышечных муфт легочных вен, снижения эластичности левого предсердия, ухудшения его сократительной функции. Это приводит к значительному повышению максимального, среднего и минимального давления в левом предсердии и через активацию рефлекса Китаева к повышению легочного сосудистого сопротивления. Назначение фиксированной комбинации телмисартана и амлодипина в ближайшем периоде после радиочастотной абляции пароксизмальной фибрилляции предсердий улучшает в сравнении с плацебо показатели внутрисердечной гемодинамики за счет вазодилатации как в большом, так и в малом круге кровообращения и снижения давления в левом предсердии и правых отделах. Это приводит к улучшению объективных показателей переносимости физической нагрузки и улучшению показателей как физического, так и психологического компонентов качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications / W.M. Feinberg [et al.] // Arch. Intern. Med. - 1995. - Vol. 155. - P. 469-473.
2. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart study / E.J. Benjamin [et al.] // Circulation. - 1998. - Vol. 98. - P. 946-952.
3. Temporal Relations of Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure and Their Joint Influence on Mortality: The Framingham Heart Study / T.J. Wang [et al.] // Circulation. - 2003. - Vol. 107. - P. 2920-2925.
4. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses / H. Calkins [et al.] // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. - 2009. - Vol. 2. - P. 349-361.
5. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins / M. Haissaguerre [et al.] // N. Engl. J. Med. - 1998. - Vol. 339. - P. 659-666.
6. 'Electrical exclusion' of a critical myocardial mass by extended pulmonary vein antrum isolation for persistent atrial fibrillation treatment / S.E. Mamchur [et al.] // Interv.

- Med. Appl. Sci. - 2014. - Vol. 1. - P. 31-39.
7. Mechanical function of the left atrium / P.S. Pagel [et al.] // *Anesthesiology*. - 2003. - Vol. 98. - P. 975-994.
 8. Left Atrial "Stunning" Following Radiofrequency Catheter Ablation of Chronic Atrial Flutter / P.B. Sparks [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 32. - P. 468-475.
 9. Mechanical function of left atrium and pulmonary vein sleeves before and after their antrum isolation / S.E. Mamchur [et al.] // *Medicina*. - 2014. - Vol. 50. - P. 353-359.
 10. Stiff left atrial syndrome after catheter ablation for atrial fibrillation: clinical characterization, prevalence, and predictors / D.N. Gibson [et al.] // *Heart Rhythm*. - 2011. - Vol. 8. - P. 1364-1371.
 11. Взаимосвязь левопредсердной сократимости, объема радиочастотного воздействия и изменения концентрации мозгового натрийуретического пептида после проведения антральной изоляции легочных вен по поводу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий / Д.А. Щербинина [и др.] // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. - 2014. - Т. 15, №6, приложение. - С. 109.
 12. Взаимосвязь показателей качества жизни и механической функции левого предсердия у пациентов после успешной радиочастотной изоляции легочных вен по поводу идиопатической пароксизмальной формы фибрилляции предсердий / Д.А. Щербинина [и др.] // *Сибирский медицинский журнал (Томск)* - 2015. - №1. - С. 55-59.
 13. Henein, M. Left atrial function in health and disease / M. Henein. - Umeå, Sweden: Department of Public Health and Clinical Medicine, 2012. - 118 p.
 14. An update on atrial fibrillation in 2014: From pathophysiology to treatment / R. Ferrari [et al.] // *Int. J. Cardiol.* - 2016. - Vol. 203. - P. 22-29.
 15. Association of pretreatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors with improvement in ablation outcome in atrial fibrillation patients with low left ventricular ejection fraction / S. Mohanty [et al.] // *Heart Rhythm*. - 2015. - Vol. 12(9). - P. 1963-1971
 16. Upstream therapeutic strategies of Valsartan and Fluvastatin on Hypertensive patients with non-permanent Atrial Fibrillation (VF-HT-AF): study protocol for a randomized controlled trial / W.W. Qi [et al.] // *Trials*. - 2015. - Vol. 16. - P. 336.
 17. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program / A. Ducharme [et al.] // *Am. Heart J.* - 2006. - Vol. 152(1). - P. 86-92.
 18. Влияние терапии лозартаном на сократимость левого предсердия и качество жизни у пациентов после проведения радиочастотной изоляции легочных вен по поводу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий / Д.А.Щербинина [и др.] // *Вестник аритмологии*. - 2015. - №79, приложение А. - С. 82.
 19. Dorian, P. The future of atrial fibrillation therapy / P. Dorian // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2006. - Vol. 17, Suppl. 2. - P. S11-S16.

UPSTREAM-ТЕРАПИЯ ТЕЛМИСАРТАНОМ И АМЛОДИПИНОМ ПОСЛЕ АНТРАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

С.Е.Мамчур, М.П.Романова, Е.В.Горбунова, Н.С.Бохан, Т.Ю.Чичкова

С целью оценки эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации телмисартана и амлодипина для коррекции нарушений механической функции левого предсердия (ЛП) и муфт легочных вен (ЛВ) после антральной изоляции ЛВ обследованы и прооперированы 64 пациента с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ФП). Мужчины было 41, женщин - 23, средний возраст обследуемых составил $53,1 \pm 6,7$ лет, длительность аритмического анамнеза - $16,0 \pm 4,8$ мес. Переднезадний размер ЛП был равен $3,85 \pm 0,36$ мм. Средний функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA составил $1,84 \pm 0,64$. Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составлял $1,71 \pm 0,90$, по шкале HAS-BLED - $1,99 \pm 0,8$. Все пациенты принимали варфарин и достигли целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО) 2,0-3,0. Всем пациентам выполнялось радиочастотное воздействие в объеме антральной изоляции ЛВ с температурой 40 °С, мощностью 43 Вт и скоростью орошения 17 мл/мин. Во всех случаях был электрофизиологически подтвержден блок входа и выхода из ЛВ без использования аденозина. Перед процедурой пациенты были рандомизированы на две группы. В группе I (n=34) пациентам назначалась фиксированная комбинация телмисартана (80 мг) и амлодипина (10 мг) 1 раз в сутки, в группе II (n=30) - плацебо. Трансторакальная эхокардиография с определением характеристик трансмитрального кровотока, кровотока в ЛВ, планиметрических показателей сократимости ЛП, давления в легочной артерии (ЛА) и ЛП выполнялась на ультразвуковом сканере Vivid 7 Dimension (GE, США). Для оценки переносимости физической нагрузки использовался тест шестиминутной ходьбы. Для оценки качества жизни применялся опросник SF-36.

Изоляция ЛВ не приводила к изменениям диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), поэтому изменения трансмитрального, транстрикуспидального кровотока, кровотока в ЛВ и легочном стволе, сопутствующие процедуре изоляции ЛВ, должны интерпретироваться совершенно иным способом, чем при оценке диастолической функции ЛЖ. Данные изменения зависят напрямую от двух компонентов механической функции ЛП (пассивное наполнение и сократимость), сократимости правого желудочка, легочного сосудистого сопротивления и механической функции мышечных муфт ЛВ. Антральная изоляция ЛВ при пароксизмальной ФП приводила к нарушениям внутрисердечной гемодинамики преимущественно за счет снижения сократительной функции мышечных муфт ЛВ, снижения эластичности ЛП, ухудшения его сократительной функции. Это вызывало значительное повышение максимального, среднего и минимального давления в ЛП и через активацию рефлекса Китаева повышение легочного сосудистого сопротивления. Назначение фиксированной комбинации телмисартана и амлодипина в ближайшем периоде после радиочастотной антральной изоляции ЛВ при пароксизмальной ФП улучшало в сравнении с плацебо показатели внутрисердечной гемодинамики за счет вазодилатации как в боль-

шом, так и в малом круге кровообращения и снижения давления в ЛП и правых отделах сердца. Это приводило к улучшению объективных показателей переносимости физической нагрузки и улучшению показателей как физического, так и психологического компонентов качества жизни.

UPSTREAM THERAPIES WITH TELMISARTAN AND AMLODIPINE FOLLOWING ANTRAL PULMONARY VEIN ISOLATION DUE TO ATRIAL FIBRILLATION

S.E. Mamchur, M.P. Romanova, E.V. Gorbunova, N.S. Blokhin, T.Yu. Chichkova

To assess efficacy and safety of a fixed-dose combination of telmisartan and amlodipine for correction of mechanical dysfunction of the left atrium (LA) and pulmonary vein sleeves (PV) after the antral pulmonary vein isolation, 64 patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF) were studied. The study group consisted of 41 men and 23 women aged 53.1 ± 6.7 years with the history of arrhythmia of 16.0 ± 4.8 months, the antero-posterior LA diameter of 3.85 ± 0.36 cm, the class by NYHA of 1.84 ± 0.64 , the CHA₂DS₂-VASc score of 1.71 ± 0.90 , and the HAS-BLED score of 1.99 ± 0.8 . All patients received warfarin and reached the target INR interval of 2.0–3.0. The study subjects underwent radiofrequency antral PV isolation with the temperature of 40°C, power of 43 W, and the irrigation flow of 17 ml/min. Both the entrance and exit block were confirmed in all cases during electrophysiological study without adenosine tests. Prior to the procedure, the patients were randomized into two groups. In Group I (n=34), the patients were given the fixed combination of telmisartan (80 mg) and amlodipine (10 mg) once daily; in Group II (n=30), the patients received placebo. Transthoracic echocardiography with assessment of transmitral flow, pulmonary vein flow, planimetric parameters of the LV contractile function, as well as pressure in the pulmonary artery and veins was carried out using the Vivid 7 Dimension (GE, USA) ultrasound scanner. The physical working capacity was assessed using the 6 minute walk test. The quality of life was assessed with the aid of the SF-36 questionnaire.

The PV isolation was not associated with changes in the LV diastolic function, therefore, changes in the transmitral and transtricuspid flow, as well as the flow in the LV and pulmonary trunk consistent with the PV isolation should be considered in a completely different way than when assessing the LV diastolic function. The above changes depend directly on two parameters of the LA mechanical function (passive filling and contractile function), RV contractile function, pulmonary vascular resistance, and mechanical function of PV sleeves. The antral PV isolation in paroxysmal AF was associated with alterations of intra-atrial hemodynamics mainly due to a decreased contractile function of PV muscular sleeves, decreased LA elasticity, and deterioration of its contractile function. The alterations caused a significant increase in the maximal, mean, and minimal pressure in LA, as well as (via contraction of the arterioles in the lesser circulation) the pulmonary vascular resistance. The therapy with fixed-dose combination of telmisartan and amlodipine in the early post-procedure period after radiofrequency PV isolation in paroxysmal AF improved intra-cardiac hemodynamics due to vasodilation of the both somatic and pulmonary circulation and a decreased pressure in LA and the right heart chambers, as compared with placebo. This improved objective parameters of physical working capacity and improved both physical and psychological components of quality of life.