

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Рахматуллов Р.Ф.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: pgu-vb2004@mail.ru

Вопрос о влиянии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на электрокардиографические, электрофизиологические и гемодинамические показатели сердца у пациентов с пароксизмами фибрилляции предсердий и артериальной гипертензией на фоне терапии антиаритмическими средствами изучен недостаточно. Целью исследования является изучение влияния ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на антиаритмическую эффективность метопролола у женщин с пароксизмами фибрилляции предсердий и артериальной гипертензией. Обследованы женщины с пароксизмами фибрилляции предсердий и артериальной гипертензией I–II степени, I стадии, из которых 32 в репродуктивном периоде (1-я группа), 33 – в менопаузальном периоде (2-я группа) и 30 – в постменопаузе (3-я группа). Всем женщинам, включенным в исследование, проводилась оценка электрокардиографических, электрофизиологических и гемодинамических показателей сердца на фоне терапии метопрололом и фозиноприлом. У женщин с пароксизмами фибрилляции предсердий при совместном применении фозиноприла с метопрололом количество пароксизмов фибрилляции предсердий уменьшились в группе 1 на 75,8% ($p<0,001$), в группе 2 – на 74,3% ($p<0,001$), в группе 3 – на 74,0 ($p<0,001$), без побочных проявлений. Выявлена высокая антиаритмическая эффективность комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с антиаритмическими препаратами у женщин с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и артериальной гипертензией, без выраженных побочных эффектов.

Ключевые слова: фозиноприл, метопролол, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия.

EFFECT OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS TO THE EFFICACY OF ANTIARRHYTHMIC DRUGS

Rakhmatullov R.F.

Penza State University, Penza, e-mail: pgu-vb2004@mail.ru

The effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on the electrocardiographic, electrophysiological, and hemodynamic parameters of the heart in patients with atrial fibrillation and hypertension paroxysms during antiarrhythmic drug therapy has not been sufficiently studied. The aim of the study is to study the effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on the antiarrhythmic efficacy of metoprolol in women with atrial fibrillation paroxysms and arterial hypertension. Women with paroxysms of atrial fibrillation and arterial hypertension of I–II degree, stage I, were examined, of which 32 were in the reproductive period (group 1), 33 in the menopausal period (group 2) and 30 in the postmenopausal period (group 3). All women included in the study underwent an assessment of electrocardiographic, electrophysiological and hemodynamic parameters of the heart during therapy with metoprolol and fosinopril. In women with atrial fibrillation paroxysms, when fosinopril was co-administered with metoprolol, the number of atrial fibrillation paroxysms decreased in group 1 by 75.8% ($p<0.001$), group 2 by 74.3% ($p<0.001$), group 3 by 74.0 ($p<0.001$), without side effects. The high antiarrhythmic efficacy of a combination of angiotensin converting enzyme inhibitors with antiarrhythmic drugs was revealed in women with paroxysmal atrial fibrillation and arterial hypertension, without pronounced side effects.

Keywords: fosinopril, metoprolol, atrial fibrillation, arterial hypertension.

Введение

В терапии фибрилляции предсердий (ФП) широко применяется метопролол, который оказывает влияние на различные электрофизиологические механизмы возникновения аритмии [1, 2, 3].

У больных с ФП снижение эффективности антиаритмических препаратов чаще всего связано с артериальной гипертензией и усугублением сердечной недостаточности, что требует

внедрения новых методов выбора лечения [4, 5]. Одним из перспективных направлений является применение ингибиторов АПФ (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), уменьшающих структурное ремоделирование сердца [6, 7].

В то же время вопрос лечебной эффективности сочетанного применения фозиноприла с метопрололом, которые обладают антиаритмическим, гипотензивным и обратным ремоделирующим действиями, у женщин с пароксизмами фибрилляции предсердий в различные периоды жизни остается недостаточно изученным.

Цель исследования: изучить антиаритмическую и обратноремоделирующую эффективность комбинации фозиноприла с метопрололом у женщин с пароксизмами фибрилляции предсердий и артериальной гипертензией I–II степени, I стадии.

Материал и методы исследования

Всего под наблюдением находились 95 женщин с частыми пароксизмами ФП (ПФП) и артериальной гипертензией I–II степени, I стадии. Среди обследованных женщин 32 были в репродуктивном периоде (1-я группа), средний возраст $35,8 \pm 2,1$ года, 33 – в перименопаузе (2-я группа), средний возраст $46,3 \pm 2,0$ года и 30 – в постменопаузе (3-я группа), средний возраст $57,4 \pm 2,7$ года, по классификации STRAW+10 [8].

Помимо полного клинического обследования, для верификации диагноза проводились электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковое исследование сердца (ЭхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), оценка среднего балла по шкале CHA2DS2-VASc [9].

Метопролол назначался по 25–50 мг 2 раза в день, под контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД). Об эффективности антиаритмической терапии свидетельствовало уменьшение количества пароксизмов ФП на 70,0% и более.

В исследование были включены женщины, у которых немедикаментозная терапия не приводила к снижению АД. В этом случае назначалась медикаментозная терапия иАПФ. Фозиноприл назначался под контролем артериального давления. Доза препарата составила от 5 до 15 мг в сутки ($9,4 \pm 0,86$ мг).

Антикоагулянтная терапия назначалась пациенткам, имеющим балл по шкале CHADS2-VASc ≥ 2 [9].

Исследование было одноцентровым, нерандомизированным, проспективным, открытым и проводилось в два этапа. На первом этапе оценивали антиаритмическую эффективность метопролола за 12 месяцев (в среднем $11,2 \pm 0,26$ месяца). На втором этапе изучали влияние фозиноприла на эффективность метопролола. Совместную терапию фозиноприла с метопрололом оценивали за 12 месяцев (в среднем $12,5 \pm 0,37$ месяца). На каждом этапе всем больным, включенным в исследование, проводили оценку ЭКГ, ХМЭКГ, гемодинамических показателей.

Статистический анализ полученных результатов обрабатывали с помощью программы Statistica 13.3. Для каждой выборки вычисляли среднее арифметическое значение (М), среднее квадратичное отклонение (m). Вид распределения оценивали с помощью теста Колмогорова–Смирнова. При расчете статистической значимости в двух связанных группах использовали t-критерий Стьюдента, а в двух несвязанных группах – критерий Манна–Уитни. Для расчета независимых предикторов рецидивирования ФП применяли многофакторный анализ. Для оценки влияния показателей использовали ROC-анализ с площадью под кривой. Пороговые значения для количественных предикторов устанавливали на основе ROC-анализа при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Группа 1 женщин в репродуктивном периоде. В таблице 1 приведены данные о влиянии метопролола и комбинации фозиноприла с метопрололом на ЭКГ, электрофизиологические (ЭФ) и гемодинамические показатели сердца у женщин в репродуктивном периоде с ПФП и артериальной гипертензией I–II степени, I стадии.

Таблица 1

Показатели ЭКГ, ЭФ и гемодинамики до и после лечения метопрололом и сочетанием фозиноприла с метопрололом у женщин с ПФП в репродуктивном периоде (М±m)

Показатели	До лечения	Метопролол	Фозиноприл + Метопролол
	1	2	3
Р, мс	93,1±2,8	91,9±2,5	83,3±2,7 p1-3**, p2-3*
ЧСС, уд/мин	69,2±2,1	68,3±1,8	65,5±1,9
КВВФСУ, мс	237,5±10,5	285,4±14,8 p1-2**	284,4±12,9 p1-3*
ЭРПП, мс	141,9±7,6	172,0±7,8 p1-2**	194,0±7,2 p1-3***, p2-3*
КДР, мм	45,7±1,5	47,8±1,7	45,9±1,4
КСР, мм	28,6±1,0	29,7±1,1	26,4±0,9
Индекс объема ЛП, мл/м ²	26,7±1,33	27,2±1,15	23,4±1,19 p2-3*
Е/А	1,1±0,032	1,22±0,035 p1-2**	1,38±0,038 p1-3*, p2-3**
Количество ЭС, сут.	528,0±41,3	161,8±14,1 p1-2***	123,7±13,2 p1-3***, p2-3*
Частота ПФП, год	21,2±1,85	6,3±0,82 p1-2***	5,2±0,38 p1-3***, p2-3*
Время ПФП, мин	27,9±0,97	20,5±1,04 p1-2***	5,6±0,37 p1-3***, p2-3***

Примечание для таблиц 1–9. Р – ширина зубца Р, ЧСС – частота сердечных сокращений, КВВФСУ – скорректированное время восстановления функции синусового узла, ЭРПП – эффективный рефрактерный период предсердий, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, Е/А – отношение

пиковой скорости в фазу раннего диастолического наполнения (Е) к пиковой скорости в фазу позднего диастолического наполнения (А), ЭС – экстрасистолы, ПФП – пароксизмы фибрилляции предсердий. *– $p<0,05$, **– $p<0,01$, *** – $p<0,001$.

В результате анализа показателей на фоне терапии метопрололом и комбинацией фозиноприла с метопрололом выявлены статистически значимые различия (табл. 1). Установлено, что фозиноприл оказывает влияние на изучаемые показатели сердца при терапии метопрололом. Ширина зубца Р уменьшилась на 9,4% ($p<0,05$), индекс объема левого предсердия – на 12,9% ($p<0,05$), ЭРПП увеличился на 12,8% ($p<0,05$), а отношение пика Е/А – на 13,1% ($p<0,01$). Количество экстрасистолической аритмии уменьшилось на 24,0%, количество ПФП – на 17,8% ($p<0,05$), а продолжительность ПФП – на 72,5% ($p<0,001$).

Результаты множественной регрессии числа ПФП с ЭКГ, ЭФ и гемодинамическими показателями сердца при совместном применении фозиноприла с метопрололом у женщин в репродуктивном периоде представлены в таблице 2.

Таблица 2

Множественная регрессия числа ПФП с ЭКГ, ЭФ и гемодинамическими показателями сердца при совместном применении фозиноприла с метопрололом у женщин в репродуктивном периоде

Показатели в репродуктивной стадии	Число ПФП		
Коэффициент множественной корреляции (R)	0,977		
Коэффициент детерминации (R ²)	0,954		
Значение критерия Фишера (F)	10,2 $p<0,001$		
ЧСС, уд/мин	$\beta=3,544$	$t=2,3$	$p=0,029$
КВВФСУ, мс	$\beta=-0,404$	$t=-0,5$	$p=0,654$
Р, мс	$\beta=-0,428$	$t=-0,4$	$p=0,682$
ЭРПП, мс	$\beta=-1,205$	$t=-2,2$	$p=0,041$
КДР, мм	$\beta=0,167$	$t=0,2$	$p=0,876$
КСР, мм	$\beta=0,359$	$t=0,7$	$p=0,474$
Индекс объема ЛП, мл/м ²	$\beta=-0,561$	$t=-1,4$	$p=0,175$
Отношение Е/А	$\beta=-2,157$	$t=-1,2$	$p=0,229$
Количество ЭС, сут.	$\beta=1,286$	$t=2,1$	$p=0,039$
Время ПФП, мин	$\beta=0,230$	$t=0,6$	$p=0,526$

Данные множественной регрессии показывают, что у женщин в репродуктивном периоде коэффициент множественной корреляции R, равный 0,977, указывает на тесную связь ПФП с ЭКГ-, ЭФ- и гемодинамическими показателями. Значение коэффициента детерминации R² составляет 0,954 и указывает на высокую долю в вариации частоты ПФП, ЭКГ, ЭФ и гемодинамических показателей. Величина критерия Фишера (F), равная 10,2 ($p<0,001$), указывает на адекватность регрессионной модели.

По итогам множественной регрессии выявлено, что в репродуктивном периоде наибольшее значение для увеличения частоты пароксизмов ФП имеют ЧСС ($\beta=3,5$, $t=2,3$, $p=0,029$), ЭРПП ($\beta=-1,2$, $t=-2,2$, $p=0,041$), количество экстрасистол ($\beta=1,2$, $t=2,1$, $p=0,039$).

В таблице 3, на рисунке 1 представлены данные ROC-анализа числа ПФП с ЭКГ-, ЭФ- и гемодинамическими показателями сердца при совместном применении фозиноприла с метопрололом у женщин в репродуктивном периоде.

Таблица 3

ROC-анализ ПФП с ЭКГ-, ЭФ- и гемодинамическими показателями при совместном применении фозиноприла с метопрололом у женщин в репродуктивном периоде

Показатели		Репродуктивный период	
		Число ПФП, в год	
ЧСС, уд/мин			
ПЗ	AUC	>68,2	0,910
TPR	FPR	86,5	70,6
КВВФСУ, мс			
ПЗ	AUC	>285,4	0,965
TPR	FPR	93,3	94,1
Р, мс			
ПЗ	AUC	>86,0	0,918
TPR	FPR	86,7	64,7
ЭРПП, мс			
ПЗ	AUC	<186,9	0,961
TPR	FPR	66,7	94,1
КДР, мм			
ПЗ	AUC	>46,2	0,922
TPR	FPR	86,7	76,5
КСР, мм			
ПЗ	AUC	>27,1	0,949
TPR	FPR	86,7	82,4
	Индекс объема ЛП, мл/м ²		
ПЗ	AUC	>24,1	0,961
TPR	FPR	93,3	88,2
	Отношение Е/А		
ПЗ	AUC	<1,3	0,863
TPR	FPR	86,7	64,7
	Количество ЭС, сут		
ПЗ	AUC	>132,0	0,941
TPR	FPR	100,0	58,8
	Время ПФП, мин		
ПЗ	AUC	>5,9	0,935
TPR	FPR	80,0	94,1

Примечание: ПЗ – пороговое значение, AUC – площадь под ROC-кривой, TPR – чувствительность, FPR – специфичность.

На рисунке 1 приведены результаты ROC-анализа числа ПФП с ЭКГ, ЭФ и гемодинамическими показателями при совместном применении фозиноприла с метопрололом у женщин в репродуктивном периоде.

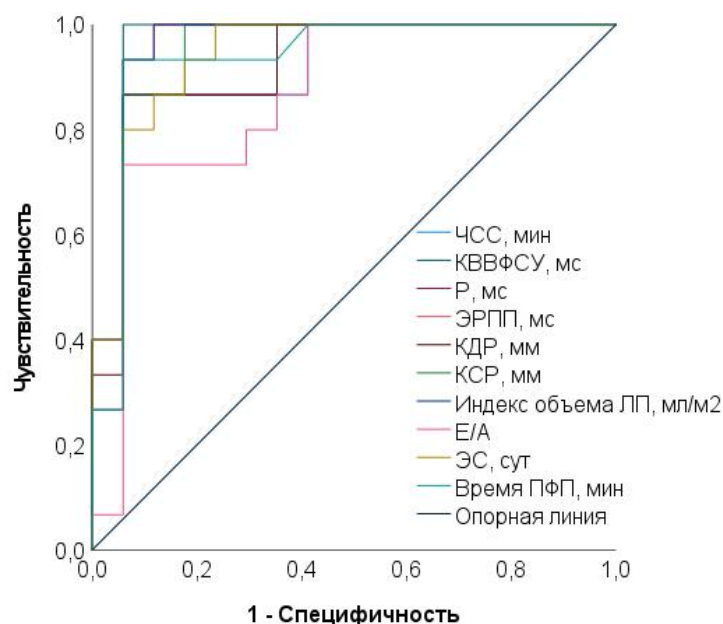


Рис. 1. ROC-кривая, отражающая пороговый характер ЭКГ, электрофизиологических и гемодинамических показателей сердца при совместном применении фозиноприла с метопрололом у женщин в репродуктивном периоде

Анализ ЭКГ-показателей (табл. 3, рис. 1) показывает, что у женщин в репродуктивном периоде ЧСС более 68,2 уд/мин с чувствительностью 86,5% и специфичностью 70,6% ($AUC=0,910$ (95% ДИ 0,803–1,0), $p<0,05$) и ширина зубца Р более 86 мс с чувствительностью 86,7% и специфичностью 64,7% ($AUC=0,918$ (95% ДИ 0,816–1,0), $p<0,05$) прогнозируют ПФП.

В процессе анализа ЭФ-данных установлено, что КВВФСУ более 285,4 мс с чувствительностью 93,3% и специфичностью 94,1% ($AUC=0,965$ (95% ДИ 0,895–1,0), $p<0,05$) и ЭРПП менее 186,9 мс с чувствительностью 66,7% и специфичностью 94,1% ($AUC=0,961$ (95% ДИ 0,890–1,0), $p<0,05$) предвещают начало ПФП.

При анализе гемодинамических показателей выявлено, что КДР более 46,2 мм с чувствительностью 86,7% и специфичностью 76,5% ($AUC=0,922$ (95% ДИ 0,825–1,0), $p<0,05$), КСР более 27,1 мм с чувствительностью 86,7% и специфичностью 82,4% ($AUC=0,949$ (95% ДИ 0,873–1,0), $p<0,05$); индекс объема ЛП более 24,1 мл/м² с чувствительностью 93,3% и специфичностью 88,2% ($AUC=0,961$ (95% ДИ 0,890–1,0), $p<0,05$) и отношение Е/А менее 1,3 с чувствительностью 86,7% и специфичностью 64,7% ($AUC=0,863$ (95% ДИ 0,730–0,996), $p<0,05$) позволяют ожидать возникновения ПФП.

Проведенный анализ пусковых факторов аритмии показал, что число ЭС более 132,0 в сутки с чувствительностью 100,0% и специфичностью 58,8% (AUC=0,941 (95% ДИ 0,861–1,0), $p<0,05$), время ПФП более 5,9 мин с чувствительностью 80,0% и специфичностью 94,1% (AUC=0,935 (95% ДИ 0,841–1,0), $p<0,05$) прогнозируют ПФП.

Следовательно, у женщин с ПФП в репродуктивном периоде сочетанное применение фозиноприла с метопрололом необходимо считать удачным из-за усиления антиаритмического эффекта и обратноре моделирующего влияния на состояние предсердий. Очевидно, иАПФ в результате уменьшения внутрипредсердного давления увеличивают рефрактерные периоды предсердий, уменьшают дисперсию рефрактерных периодов и тем самым снижают активность триггерных факторов и формирование электрофизиологического субстрата для поддержания ФП.

Группа 2 женщин в перименопаузе. В таблице 4 приведены данные о влиянии метопролола и комбинации фозиноприла с метопрололом на ЭКГ, электрофизиологические и гемодинамические показатели сердца у женщин в менопаузальном периоде с ПФП и артериальной гипертензией I–II степени, I стадии.

Таблица 4

Показатели ЭКГ, ЭФ и гемодинамики до и после лечения метопрололом и сочетанием фозиноприла с метопрололом у женщин с ПФП в перименопаузе ($M \pm m$)

Показатели	До лечения	Метопролол	Фозиноприл + Метопролол
	1	2	3
Р, мс	101,4 $\pm$ 1,5	100,1 $\pm$ 1,8	97,1 $\pm$ 1,0 p1-3***, p2-3*
ЧСС, уд/мин	65,0 $\pm$ 1,8	63,2 $\pm$ 1,6	62,5 $\pm$ 1,2
КВВФСУ, мс	311,8 $\pm$ 9,6	334,9 $\pm$ 14,3	352,4 $\pm$ 12,4 p1-3*
ЭРПП, мс	123,4 $\pm$ 4,7	147,3 $\pm$ 5,2 p1-2***	165,4 $\pm$ 5,8 p1-3***, p2-3**
КДР, мм	49,4 $\pm$ 0,90	49,8 $\pm$ 0,95	47,9 $\pm$ 0,71
КСР, мм	30,1 $\pm$ 0,64	30,5 $\pm$ 0,78	28,5 $\pm$ 0,93
Инд. объема ЛП, мл/м ²	27,2 $\pm$ 0,91	27,6 $\pm$ 1,12	24,3 $\pm$ 0,86 p1-3*, p2-3*
Е/А	1,11 $\pm$ 0,0045	1,23 $\pm$ 0,0022 p1-2**	1,36 $\pm$ 0,0024 p1-3***, p2-3***
Количество ЭС, сут.	540,0 $\pm$ 48,3	207,1 $\pm$ 17,1 p1-2***	154,4 $\pm$ 15,2 p1-3***, p2-3*
Частота ПФП, год	24,3 $\pm$ 0,98	7,2 $\pm$ 0,35 p1-2***	6,2 $\pm$ 0,26 p1-3***, p2-3*
Время ПФП, мин	33,5 $\pm$ 1,46	25,4 $\pm$ 1,32 p1-2***	7,8 $\pm$ 0,39 p1-3***, p2-3***

Примечание: *– $p<0,05$, **– $p<0,01$, ***– $p<0,001$.

Установлено, что фозиноприл оказывает влияние на изучаемые показатели ФП на фоне терапии метопрололом. Так, ширина зубца Р уменьшилась на 3,1% ($p<0,05$), индекс объема левого предсердия – на 10,1% ($p<0,01$), количество ЭС – на 25,4% ($p<0,05$), частота ПФП – на 15,2% ($p<0,01$), продолжительность ПФП – на 70,1% ($p<0,001$) (табл. 4). ЭРПпп увеличился на 12,3% ($p<0,01$), а отношение пика Е/А – на 8,4% ($p<0,01$).

Результаты множественной регрессии числа ПФП с ЭКГ, ЭФ и гемодинамическими показателями сердца при совместном применении фозиноприла с метопрололом у женщин в менопаузальном периоде представлены в таблице 5.

Таблица 5

Множественная регрессия ПФП с ЭКГ, ЭФ и гемодинамическими показателями сердца при совместном применении фозиноприла с метопрололом у женщин в менопаузальном периоде

Показатели в менопаузальном периоде	Число ПФП		
Коэффициент множественной корреляции (R)	0,987		
Коэффициент детерминации (R^2)	0,974		
Значение критерия Фишера (F)	81,9 $p<0,001$		
ЧСС, уд/мин	$\beta=0,633$	$t=2,5$	$p=0,022$
КВВФСУ, мс	$\beta=-0,197$	$t=-0,4$	$p=0,714$
Р, мс	$\beta=-0,737$	$t=-2,7$	$p=0,014$
ЭРПЛП, мс	$\beta=0,828$	$t=1,9$	$p=0,067$
КДР, мм	$\beta=-0,096$	$t=-0,3$	$p=0,791$
КСР, мм	$\beta=0,556$	$t=1,5$	$p=0,159$
Индекс объема ЛП, мл/м ²	$\beta=0,338$	$t=1,0$	$p=0,368$
Отношение Е/А	$\beta=0,160$	$t=1,1$	$p=0,327$
Количество ЭС, сут.	$\beta=0,973$	$t=2,1$	$p=0,050$
Время ПФП, мин	$\beta=0,505$	$t=2,6$	$p=0,017$

Выявлено, что у женщин в менопаузальном периоде коэффициент множественной корреляции R, равный 0,987, указывает на тесную связь ПФП с ЭКГ, электрофизиологическими и гемодинамическими показателями. Величина коэффициента детерминации R^2 , равная 0,974, указывает на высокую долю в вариации частоты ПФП, ЭКГ, электрофизиологических и гемодинамических показателей. Критерий Фишера (F), равный 81,9 ($p<0,001$), указывает на адекватность регрессионной модели.

По итогам множественной регрессии выявлено, что в менопаузальном периоде наибольшее значение для увеличения частоты пароксизмов ФП имеют ЧСС ($\beta=0,633$, $t=2,5$, $p=0,022$), ширина зубца Р ($\beta=-0,737$, $t=-2,7$, $p=0,014$), количество ЭС за сутки ($\beta=0,973$, $t=2,6$, $p=0,050$) и продолжительность ПФП ($\beta=0,505$, $t=2,6$, $p=0,017$).

В таблице 6, на рисунке 2 представлены данные ROC-анализа числа ПФП с ЭКГ, ЭФ и гемодинамическими показателями сердца при совместном применении фозиноприла с метопрололом у женщин в менопаузальном периоде.

Таблица 6

ROC-анализ ПФП с ЭКГ, ЭФ и гемодинамическими показателями при совместном применении фозиноприла с метопрололом у женщин в менопаузальном периоде

Показатели		Менопаузальный период	
		Число ПФП, в год	
ЧСС, уд/мин			
ПЗ	AUC	>67,5	0,890
TPR	FPR	82,0	66,7
КВВФСУ, мс			
ПЗ	AUC	>354,8	0,992
TPR	FPR	86,7	100,0
Р, мс			
ПЗ	AUC	>98,4	0,912
TPR	FPR	80,0	64,7
ЭРПП, мс			
ПЗ	AUC	<161,9	0,973
TPR	FPR	80,0	100,0
КДР, мм			
ПЗ	AUC	>48,4	0,918
TPR	FPR	80,0	88,2
КСР, мм			
ПЗ	AUC	>28,5	0,980
TPR	FPR	73,3	100,0
	Индекс объема ЛП, мл/м ²		
ПЗ	AUC	>25,2	0,990
TPR	FPR	86,7	94,1
	Отношение Е/А		
ПЗ	AUC	<1,28	0,808
TPR	FPR	80,0	58,8
	Количество ЭС, сут.		
ПЗ	AUC	>159,0	0,988
TPR	FPR	100,0	82,4
	Время ПФП, мин		
ПЗ	AUC	>6,4	0,980
TPR	FPR	100,0	70,6

Примечание: ПЗ – пороговое значение, AUC – площадь под ROC-кривой, TPR – чувствительность, FPR – специфичность.

На рисунке 2 приведены результаты ROC-анализа числа ПФП с ЭКГ, ЭФ и гемодинамическими показателями при совместном применении фозиноприла с метопрололом у женщин в менопаузальном периоде.

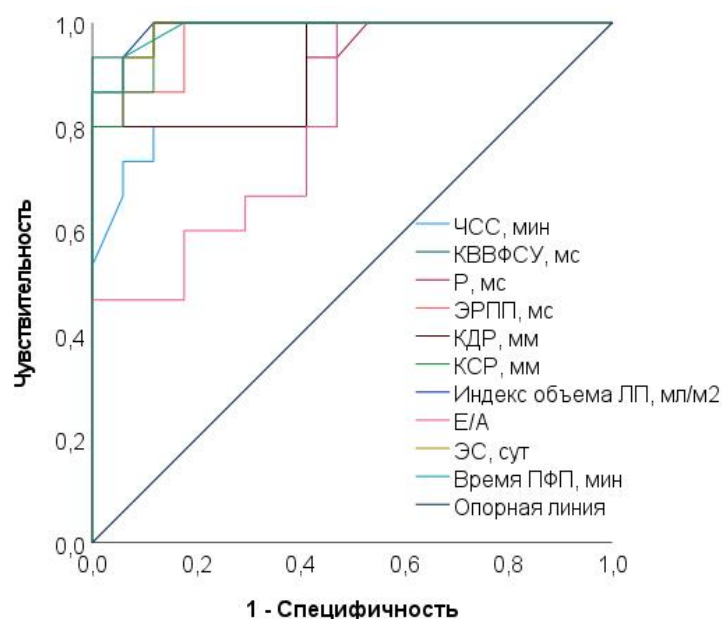


Рис. 2. ROC-кривая, отражающая пороговый характер ЭКГ, электрофизиологических и гемодинамических показателей сердца при совместном применении фозиноприла с метопрололом у женщин в менопаузальном периоде

При анализе ЭКГ-показателей выявлено (табл. 6, рис. 2), что у женщин в менопаузальном периоде ЧСС более 67,5 уд/мин с чувствительностью 82,0% и специфичностью 66,7% ($AUC=0,890$ (95% ДИ 0,777–1,0), $p<0,05$) и ширина зубца Р более 98,4 мс с чувствительностью 80,0% и специфичностью 64,7% ($AUC=0,912$ (95% ДИ 0,808–1,0), $p<0,05$) прогнозируют ПФП.

В результате оценки ЭФ-показателей установлено, что КВВФСУ более 354,8 мс с чувствительностью 86,7% и специфичностью 100,0% ($AUC=0,992$ (95% ДИ 0,992–1,0), $p<0,05$) и ЭРПП менее 161,9 мс с чувствительностью 80,0% и специфичностью 100,0% ($AUC=0,973$ (95% ДИ 0,927–1,0), $p<0,05$) предвещают начало ПФП.

При исследовании данных гемодинамики выявлено, что КДР более 48,4 мм с чувствительностью 80,0% и специфичностью 88,2% ($AUC=0,918$ (95% ДИ 0,819–1,0), $p<0,05$), КСР более 28,5 мм с чувствительностью 73,3% и специфичностью 100,0% ($AUC=0,980$ (95% ДИ 0,944–1,0), $p<0,05$); индекс объема ЛП более 25,2 мл/м² с чувствительностью 86,7% и специфичностью 94,1% ($AUC=0,990$ (95% ДИ 0,967–1,0), $p<0,05$) и отношение Е/А менее 1,28 с чувствительностью 80,0% и специфичностью 58,8% ($AUC=0,808$ (95% ДИ 0,660–0,956), $p<0,05$) позволяют ожидать возникновения ПФП.

По результатам оценки триггерных факторов установлено, что ЭС более 159,0 в сутки с чувствительностью 100,0% и специфичностью 82,4% ($AUC=0,988$ (95% ДИ 0,962–1,0),

$p < 0,05$) и время ПФП более 6,4 мин с чувствительностью 100,0% и специфичностью 70,6% ($AUC = 0,980$ (95% ДИ 0,954–1,0), $p < 0,05$) прогнозируют ПФП.

Из полученных данных очевидно, у женщин с ПФП в менопаузальном периоде при сочетанном применении фозиноприла с метопрололом в результате уменьшения давления в предсердиях у кардиомиоцитов, задействованных в процессе ре-ентри, происходит увеличение потенциала действия и рефрактерного периода, что приводит к гемодинамическому и электрическому ремоделированию предсердий. Эти изменения, в свою очередь, способствуют прерыванию кругов ре-ентри и уменьшению количества и продолжительности ФП.

Группа 3 женщин в постменопаузе. В таблице 7 приведены данные о влиянии метопролола и комбинации фозиноприла с метопрололом на ЭКГ, электрофизиологические (ЭФ) и гемодинамические показатели сердца у женщин в постменопаузе с ПФП и артериальной гипертензией I–II степени, I стадии.

Таблица 7

Показатели ЭКГ, ЭФ и гемодинамики до и после лечения метопрололом и сочетанием фозиноприла с метопрололом у женщин с ПФП в постменопаузе ($M \pm m$)

Показатели	До лечения	Метопролол	Фозиноприл + Метопролол
	1	2	3
Р, мс	106,3 $\pm$ 1,13	107,1 $\pm$ 1,08	102,3 $\pm$ 1,25 p1-3*, p2-3*
ЧСС, уд/мин	66,8 $\pm$ 1,51	63,8 $\pm$ 1,20	63,5 $\pm$ 1,46
КВВФСУ, мс	348,5 $\pm$ 14,1	395,2 $\pm$ 17,3 p1-3*	435,8 $\pm$ 15,9 p1-3**
ЭРПП, мс	114,3 $\pm$ 2,44	123,2 $\pm$ 2,62 p1-2**	134,6 $\pm$ 3,2 p1-3***, p2-3**
КДР, мм	50,1 $\pm$ 0,79	51,0 $\pm$ 0,98	49,1 $\pm$ 0,76
КСР, мм	29,8 $\pm$ 0,75	31,1 $\pm$ 0,82	30,1 $\pm$ 0,70
Инд.объема ЛП, мл/м ²	28,1 $\pm$ 1,02	27,4 $\pm$ 1,16	24,5 $\pm$ 0,89 p1-3**, p2-3*
Е/А	1,09 $\pm$ 0,0031	1,21 $\pm$ 0,001 p1-2***	1,31 $\pm$ 0,0009 p1-3***, p2-3***
Количество ЭС, сут.	753,1 $\pm$ 55,8	274,6 $\pm$ 20,5 p1-2***	213,2 $\pm$ 17,2 p1-3***, p2-3*
Частота ПФП, год	30,6 $\pm$ 1,1	9,2 $\pm$ 0,41 p1-2***	7,8 $\pm$ 0,31 p1-3***, p2-3*
Время ПФП, мин	40,6 $\pm$ 1,18	33,6 $\pm$ 1,26 p1-2***	9,2 $\pm$ 0,43 p1-3***, p2-3***

Примечание: *– $p < 0,05$, **– $p < 0,01$, ***– $p < 0,001$.

Как видно из полученных данных (табл. 7), фозиноприл при применении с метопрололом вызывает уменьшение ширины зубца Р на 3,6% ($p < 0,05$), индекса объема левого предсердия – на 10,5% ($p < 0,05$), увеличение ЭРПП – на 9,2% ($p < 0,01$), отношения пика Е/А –

на 8,3% ($p<0,01$). Также количество ПФП уменьшилось на 13,6% ($p<0,01$), количество ЭС – на 22,4% ($p<0,05$), а продолжительность ПФП – на 72,7% ($p<0,001$).

Результаты множественной регрессии числа ПФП с ЭКГ, ЭФ и гемодинамическими показателями сердца при совместном применении фозиноприла с метопрололом у женщин в постменопаузе представлены в таблице 8.

Таблица 8

Множественная регрессия ПФП с ЭКГ, ЭФ и гемодинамическими показателями сердца при совместном применении фозиноприла с метопрололом у женщин в постменопаузе

Показатели в постменопаузе	Число ПФП		
Коэффициент множественной корреляции (R)	0,989		
Коэффициент детерминации (R ²)	0,978		
Значение критерия Фишера (F)	93,9 $p<0,001$		
ЧСС, уд/мин	$\beta=-0,009$	$t=-0,04$	$p=0,968$
КВВФСУ, мс	$\beta=-0,621$	$t=-1,9$	$p=0,066$
Р, мс	$\beta=0,644$	$t=2,3$	$p=0,035$
ЭРПП, мс	$\beta=0,110$	$t=0,4$	$p=0,727$
КДР, мм	$\beta=0,412$	$t=0,9$	$p=0,386$
КСР, мм	$\beta=0,057$	$t=0,8$	$p=0,443$
Индекс объема ЛП, мл/м ²	$\beta=0,716$	$t=3,1$	$p=0,005$
Отношение Е/А	$\beta=0,125$	$t=1,1$	$p=0,283$
Количество ЭС, сут.	$\beta=-0,583$	$t=-2,3$	$p=0,032$
Время ПФП, мин	$\beta=0,599$	$t=3,5$	$p=0,002$

Из таблицы 8 видно, что у женщин в постменопаузе коэффициент множественной корреляции R, равный 0,989, указывает на тесную связь ПФП с ЭКГ, ЭФ и гемодинамическими показателями. Величина коэффициента детерминации R², равная 0,978, указывает на высокую долю в вариации частоты ПФП с ЭКГ, ЭФ и гемодинамическими показателями. Критерий Фишера (F), равный 93,9 ($p<0,001$), указывает на адекватность регрессионной модели.

По итогам множественной регрессии выявлено, что в постменопаузе наибольшее значение для увеличения частоты пароксизмов ФП имеют ширина зубца Р ($\beta=0,644$, $t=2,3$, $p=0,035$), индекс объема ЛП ($\beta=0,716$, $t=3,1$, $p=0,005$), количество ЭС за сутки ($\beta=-0,583$, $t=-2,3$, $p=0,032$) и продолжительность ПФП ($\beta=0,599$, $t=3,5$, $p=0,002$).

В таблице 9, на рисунке 3 представлены данные ROC-анализа числа ПФП с ЭКГ, ЭФ и гемодинамическими показателями сердца при совместном применении фозиноприла с метопрололом у женщин в постменопаузе.

Таблица 9

ROC-анализ ПФП с ЭКГ, ЭФ и гемодинамическими показателями при совместном применении фозиноприла с метопрололом у женщин в постменопаузе

Показатели		Постменопауза	
		Число ПФП, в год	
ЧСС, уд/мин			
ПЗ	AUC	>67,1	0,857
TPR	FPR	78,6	66,9
КВВФСУ, мс			
ПЗ	AUC	>339,8	0,925
TPR	FPR	85,7	88,9
Р, мс			
ПЗ	AUC	>103,5	0,873
TPR	FPR	78,6	72,2
ЭРПП, мс			
ПЗ	AUC	<126,6	0,893
TPR	FPR	71,4	88,9
КДР, мм			
ПЗ	AUC	>49,5	0,873
TPR	FPR	78,6	83,3
КСР, мм			
ПЗ	AUC	>32,1	0,893
TPR	FPR	71,4	88,9
	Индекс объема		ЛП, мл/м ²
ПЗ	AUC	>24,7	0,937
TPR	FPR	85,7	88,9
	Отношение Е/А		
ПЗ	AUC	<1,18	0,885
TPR	FPR	71,4	88,9
	Количество ЭС, сут.		
ПЗ	AUC	>220,0	0,940
TPR	FPR	92,9	66,7
	Время ПФП, мин		
ПЗ	AUC	>9,6	0,952
TPR	FPR	85,7	88,9

Примечание: ПЗ – пороговое значение, AUC – площадь под ROC-кривой, TPR – чувствительность, FPR – специфичность.

На рисунке 3 приведены результаты ROC-анализа числа ПФП с ЭКГ, ЭФ и гемодинамическими показателями при совместном применении фозиноприла с метопрололом у женщин в постменопаузе.

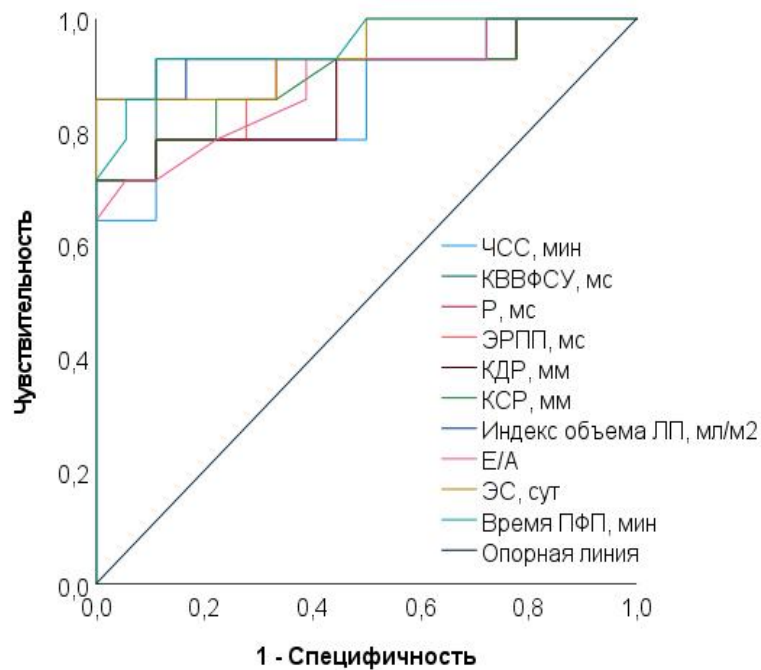


Рис. 3. ROC-кривая, отражающая пороговый характер ЭКГ, электрофизиологических и гемодинамических показателей сердца при совместном применении фозиноприла с метопрололом у женщин в постменопаузе

При оценке ЭКГ-показателей установлено (табл. 9, рис. 3), что у женщин в постменопаузе ЧСС более 67,1 уд/мин с чувствительностью 78,6% и специфичностью 66,9% ($AUC=0,857$ (95% ДИ 0,715–1,0), $p<0,05$) и ширина зубца Р более 103,5 мс с чувствительностью 78,6% и специфичностью 72,2% ($AUC=0,873$ (95% ДИ 0,738–1,0), $p<0,05$) прогнозируют ПФП.

На основании анализа ЭФ-данных выявлено, что КВВФСУ более 339,8 мс с чувствительностью 85,7% и специфичностью 88,9% ($AUC=0,925$ (95% ДИ 0,819–1,0), $p<0,05$) и ЭРПП менее 126,6 мс с чувствительностью 71,4% и специфичностью 88,9% ($AUC=0,893$ (95% ДИ 0,770–1,0), $p<0,05$) предвещают начало ПФП.

Проведенный анализ гемодинамических показателей выявил, что КДР более 49,5 мм с чувствительностью 78,6% и специфичностью 83,3% ($AUC=0,873$ (95% ДИ 0,735–1,0), $p<0,05$), КСР более 32,1 мм с чувствительностью 71,4% и специфичностью 88,9% ($AUC=0,898$ (95% ДИ 0,769–1,0), $p<0,05$); индекс объема ЛП более 24,7 мл/м² с чувствительностью 85,7% и 88,9% ($AUC=0,937$ (95% ДИ 0,834–1,0), $p<0,05$), отношение Е/А менее 1,18 с чувствительностью 71,4% и специфичностью 88,9% ($AUC=0,885$ (95% ДИ 0,762–0,956), $p<0,05$) позволяют ожидать возникновения ПФП.

Отдельно проведенный анализ пусковых факторов аритмии выявил, что ЭС более 220,0 в сутки с чувствительностью 92,9% и специфичностью 66,7% ($AUC=0,940$ (95% ДИ 0,854–1,0),

$p < 0,05$) и время ПФП более 9,6 мин с чувствительностью 85,7% и специфичностью 88,9% ($AUC = 0,952$ (95% ДИ 0,879–1,0), $p < 0,05$) прогнозируют ПФП.

В настоящее время установлено, что иАПФ уменьшают давление внутри предсердий [10, 11]. Вероятно, при длительном лечении иАПФ вызывают гемодинамическое ремоделирование предсердий и увеличение ЭРП предсердий, уменьшение дисперсии рефрактерных периодов; усиливают антиаритмическую эффективность метопролола, что сопровождается уменьшением количества ПФП.

Выводы

1. Комбинированное лечение фозиноприлом с метопрололом у пациенток с пароксизмами фибрилляции предсердий и артериальной гипертензией I–II степени, I стадии сопровождается уменьшением количества пароксизмов в репродуктивной стадии на 75,8% ($p < 0,001$), в менопаузальном периоде – на 74,3% ($p < 0,001$), в постменопаузе – на 74,0% ($p < 0,001$).

2. На фоне комбинированной терапии фозиноприла с метопрололом выявлена тесная связь пароксизмов фибрилляции предсердий с ЭКГ, электрофизиологическими и гемодинамическими показателями. В репродуктивной стадии коэффициент детерминации составил 0,954, в менопаузальном периоде – 0,974, в постменопаузе – 0,978. На этапах репродуктивного старения выявлены ЭКГ, электрофизиологические, гемодинамические и триггерные пороговые показатели, которые позволяют прогнозировать течение фибрилляции предсердий.

Заключение

Таким образом, у женщин с пароксизмами фибрилляции предсердий в репродуктивной стадии, менопаузальном периоде и постменопаузе ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в сочетании с антиаритмическими препаратами являются высокоэффективными средствами для лечения пароксизмов фибрилляции предсердий. При длительном лечении этими препаратами сохраняется их положительное антиаритмическое действие, при этом не возникают серьезные побочные эффекты.

Список литературы

1. Perrett M., Gohil N., Tica O., Bunting K.V., Kotecha D. Efficacy and safety of intravenous beta-blockers in acute atrial fibrillation and flutter is dependent on beta-1 selectivity: a systematic review and meta-analysis of randomised trials // Clin. Res. Cardiol. 2023. Vol. 113. P. 831–841. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02295-0>.

2. Koldenhof T., Wijtvlief P., Pluymaekers N., Rienstra M., Folkerling R.J., Bronzwaer P. Rate control drugs differ in the prevention of progression of atrial fibrillation // *Europace* 2022. Vol. 24. P. 384–389. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/euab191>.
3. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В., Давтян К.В., Драпкина О.М., Кропачева Е.С., Кучинская Е.А., Лайович Л.Ю., Миронов Н.Ю., Мишина И.Е., Панченко Е.П., Ревитшвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Татарский Б.А., Уцумуева М.Д., Шахматова О.О., Шлевков Н.Б., Шпектор А.В., Андреев Д.А., Артюхина Е.А., Барбараш О.Л., Галявич А.С., Дупляков Д.В., Зенин С.А., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Новикова Н.А., Попов С.В., Филатов А.Г., Шляхто Е.В., Шубик Ю.В. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26. № 7. С. 4594. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
4. Kamioka M., Hijioka N., Matsumoto Y., Nodera M., Kaneshiro T., Suzuki H. Uncontrolled blood pressure affects atrial remodeling and adverse clinical outcome in paroxysmal atrial fibrillation // *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018. Vol. 41. P. 402–410. DOI: <https://doi.org/10.1111/pace.13311>.
5. Soliman E.Z., Rahman A.F., Zhang Z.M., Rodriguez C.J., Chang T.I., Bates J.T. Effect of intensive blood pressure lowering on the risk of atrial fibrillation // *Hypertension*. 2020. Vol. 75. P. 1491–1496. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14766>.
6. Dewland T.A., Soliman E.Z., Yamal J.M., Davis B.R., Alonso A., Albert C.M. Pharmacologic prevention of incident atrial fibrillation: long-term results from the ALLHAT (antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial) // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2017. Vol. 10. P. e005463. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005463>.
7. Larstorp A.C.K., Stokke I.M., Kjeldsen S.E., Hecht-Olsen M., Okin P.M., Devereux R.B. Antihypertensive therapy prevents new-onset atrial fibrillation in patients with isolated systolic hypertension: the LIFE study // *Blood Press*. 2019. Vol. 28. P. 317–326. DOI: <https://doi.org/10.1080/08037051.2019.1633905>.
8. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10 // *Menopause*. 2012. Vol. 19. № 4. P. 387–395. DOI: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>.
9. Joglar J.A., Chung M.K., Armbruster A.L., Benjamin E.J., Chyou J.Y., Cronin E.M., Deswal A., Eckhardt L. 2023 ACC/ AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // *Circulation*. 2024. Vol. 149. P. e1–e156. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001193>.

10. Pinho-Gomes A.C., Azevedo L., Copland E. Blood pressure-lowering treatment for the prevention of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation: an individual participant data meta-analysis // PLoS Med. 2021. Vol. 18. P. e1003599.

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003599>.

11. Soliman E.Z., Rahman A.F., Zhang Z.M. Effect of intensive blood pressure lowering on the risk of atrial fibrillation // Hypertension. 2020. Vol. 75. P. 1491-1496.

DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14766>.