

Предупреждение эпизодов фибрилляции предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью: новый взгляд на старую проблему

Ю.М. Поздняков¹, О.Н. Миллер^{2*}, С.А. Лучинский¹, В.Л. Дощицин³ с участием**

¹Московский областной кардиологический центр. Жуковский, Московской области; ²Новосибирский государственный медицинский университет. Новосибирск; ³Медицинский центр Управления делами президента РФ. Москва, Россия

Prevention of atrial fibrillation episodes in patients with chronic heart failure: a new approach to the old problem

Yu.M. Pozdnyakov¹, O.N. Miller^{2*}, S.A. Luchinsky¹, V.L. Doshchitsyn³, with participation**

¹Moscow Regional Cardiology Centre. Zhukovsky, Moscow Region; ²Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk; ³Medical Centre, RF President's administration. Moscow, Russia

Цель. Изучить клиническую эффективность и безопасность пропafenона и амиодарона у больных артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ), осложненных фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. В исследование включены 110 пациентов с пароксизмальной и/или персистирующей ФП в возрасте 34–66 лет из различных регионов РФ. С целью профилактики эпизодов ФП в течение 12 мес. 59 больных принимали пропafenон и 51 пациент — амиодарон.

Результаты. Лечение основного заболевания способствует достижению целевого уровня АД у 67,3 %, снижению ФК стенокардии у 70 % и ХСН у 94,5 % пациентов, что приводит к уменьшению числа госпитализаций, связанных с декомпенсацией сердечной деятельности на 72,9 %. Эффективность пропafenона при ФП через 12 мес. терапии составляет 54,2 %, что не уступает таковой при использовании амиодарона (52,9 %). У 33,9 % пациентов при приеме пропafenона отмечается уменьшение количества эпизодов ФП на 86,6 %, суммарной их длительности — на 70,1 %, частоты желудочковых сокращений во время пароксизма — на 43,1 %, увеличение числа асимптомных эпизодов — на 30,9 %. Пропafenон оказался более безопасным по сравнению с амиодароном в отношении побочных и нежелательных явлений (0 % vs 31,6 %).

Заключение. Антиаритмический препарат IC класса пропafenон у пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией на фоне АГ, ИБС, осложненных пароксизмальной и/или персистирующей ФП, характеризуется высокой антиаритмической эффективностью, безопасностью и возможностью комбинации с β-адреноблокаторами.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, пропafenон, амиодарон.

Aim. To study clinical effectiveness and safety of propafenone and amiodarone in patients with arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD), chronic heart failure (CHF) with preserved left ventricular (LV) systolic function, and atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The study included 110 34–66-year-old patients from various Russian regions, with paroxysmal and/or persistent AF. To prevent AF episodes, the participants were administered propafenone (n=59) or amiodarone (n=51) for 12 months.

Results. The treatment of the leading pathology resulted in achieving target blood pressure levels (in 67,3 % of the patients), as well as in reducing functional class of angina (70 %) and CHF (94,5 %). In its turn, this resulted in reduced incidence (-72,9 %) of hospitalisations due to CHF decompensation. After 12 months of the treatment, propafenone effectiveness was 54,2 % — similar to that for amiodarone (52,9 %). In 33,9 % of the patients taking propafenone, the number of AF episodes was reduced by 86,6 %, their total duration — by 70,1 %, ventricular rate

©Коллектив авторов, 2010
e-mail: miller@online.nsk.su
Тел.: +79059557040

[¹Поздняков Ю.М. — руководитель Центра, ²Миллер О.Н. (*контактное лицо) — профессор кафедры неотложной терапии ФПК и ППв, ³Лучинский С.А. — врач, клинический фармаколог, ³Дощицин В.Л. — профессор Центра].

during the paroxysm — by 43,1 %, while the number of asymptomatic episodes increased by 30,9 %. Propafenone was also safer than amiodarone: the respective incidence of adverse effects was 0 % vs. 31,6 %.

Conclusion. Propafenone, a Class IC antiarrhythmic medication, was characterised by high antiarrhythmic effectiveness and safety, and could also be combined with beta-adrenoblockers in CHF patients with preserved LV systolic function, AH, CHD, and paroxysmal and/or persistent AF.

Key words: Atrial fibrillation, chronic heart failure, propafenone, amiodarone.

Несмотря на то, что в многочисленных, крупных, проспективных исследованиях стратегия контроля частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) при фибрилляции предсердий (ФП) показала сопоставимую эффективность в отношении заболеваемости и смертности в сравнении со стратегией контроля синусового ритма (СР) [10], тем не менее, длительное сохранение СР сопровождается лучшим функциональным состоянием миокарда, прогнозом и качеством жизни [7].

Обсуждая антиаритмическую терапию при ФП, часто ссылаются на исследования CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), где оценивалась эффективность энкаинида, флекаинида и морицизина в отношении подавления желудочковых аритмий, которые достоверно повышали риск смерти больных с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Эти, казавшиеся логичными, заключения были подвергнуты серьезно ретроспективному анализу, в котором показано, что “легкое” подавление желудочковой экстрасистолы (ЖЭ) препаратами в исследовании CAST (“легкое” — это термин авторов, означающий более высокую степень подавления меньшими дозами препаратов IC класса) является независимым фактором снижения риска аритмической смерти на 41 %.

Учитывая, что наименьшая частота проаритмических осложнений свойственна амиодарону, именно этот антиаритмический препарат (ААП) стали считать чуть ли не единственным средством лечения аритмий у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и дисфункцией ЛЖ. Возникает вопрос: “Есть ли для этого основания, и может ли быть альтернатива амиодарону в лечении больных с ХСН и ФП?” Во-первых, не стоит забывать, что речь в исследованиях CAST идет о желудочковых аритмиях, и поэтому имеющаяся доказательная база в отношении применения ААП IC класса не должна автоматически переноситься на пациентов с ФП, страдающих артериальной гипертонией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненных ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Во-вторых, в настоящее время обсуждаются предсердные нарушения ритма, прекрасно понимая, что ФП, это наиболее часто встречающаяся в клинической практике разновидность аритмий, требующая несколько другого подхода. В-третьих, существует достаточно большая группа (гр.) пациентов, не переносивших ИМ, имеющих АГ, стабильный функциональный класс (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардио-

логов ИБС, ХСН с неудовлетворительным опытом применения амиодарона при ФП, которым “отказывают” в использовании ААП IC класса, неправомерно ссылаясь на результаты вышеуказанных исследований. В-четвертых, более чем 55 % пациентов с явными признаками ХСН имеют практически нормальную фракцию выброса (ФВ) (> 50 %), и количество таких больных неуклонно увеличивается [1]. В-пятых, заставило серьезно усомниться в перспективах успешного применения амиодарона в лечении больных с ХСН и/или дисфункцией ЛЖ завершённое исследование SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial), в котором участвовал 2521 пациент с ХСН II-III ФК и ФВ<35 % [3]. Погибли 666 пациентов: 244 (29 %) в гр. плацебо, 240 (28 %) в гр. амиодарона и 182 (22 %) в гр. имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД). Разница в выживаемости пациентов в гр. амиодарона по сравнению с гр. плацебо оказалась минимальной и статистически недостоверной ($p=0,53$) в отличие от гр. ИКД, в которой выживаемость по сравнению с гр. плацебо статистически достоверно ($p=0,007$) улучшилась на 23 % по Kaplan-Meier и на 7,2 % в абсолютных цифрах за 5 лет наблюдения. Очень важно, что если у пациентов со II ФК ХСН амиодарон не оказывал достоверного влияния на прогноз, то при прогрессировании декомпенсации до III ФК применение амиодарона достоверно на 44 % повышало риск смерти этих больных. Таким образом, сегодня нет никаких серьезных оснований для назначения амиодарона больным с ХСН, а при декомпенсации таковой, его применение может быть чревато ухудшением прогноза и увеличением риска смерти. С другой стороны, даже при использовании невысоких доз препарата сохраняется риск многочисленных, экстракардиальных побочных эффектов (ПЭ) и нежелательных явлений (НЯ).

Учитывая вышеизложенное, целесообразно продолжить изучение ААП IC класса и, прежде всего, пропафенона с целью разработки тактики ведения больных с ФП на фоне АГ, ИБС и ХСН с сохраненной систолической функцией, поскольку диапазон электрофизиологических свойств у препарата гораздо шире, чем у “чистых” антиаритмиков IC класса, использованных в исследованиях CAST.

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности пропафенона и амиодарона у больных АГ, ИБС и ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ, осложненных пароксизмальной и/или персистирующей формами ФП.

Материал методы

Исследование ПРОСТОР (Эффективность и безопасность применения ПРОпанорма® у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности) является многоцентровым, проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным с использованием параллельных гр. (пропафенон и амиодарон).

Критерии включения:

- мужчины и женщины, страдающие АГ 1-3 степени (ст.) и/или ИБС с I-III ФК стенокардии;
- наличие пароксизмальной и/или персистирующей ФП в анамнезе;
- длительность аритмического анамнеза ФП не < 6 мес.;
- сохраненная систолическая функция ЛЖ (ФВ $\geq$ 50 %);
- постоянный прием лекарственных средств, применяемых при лечении АГ, ИБС и ХСН перед назначением ААП;
- пациенты с ЖЭ с 1 по 5 градации по Лауну (кроме 4б) могли участвовать в исследовании;
- подписанная форма "Информированного согласия пациента" на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- острый коронарный синдром, перенесенный ИМ;
- ХСН IV ФК по Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) (ФВ<50 %);
- заболевания (кроме АГ, ИБС), самостоятельно или опосредованно приводящие к развитию пароксизмов ФП (ревматизм, кардиомиопатии и др.) за исключением ХСН;
- наличие либо возникновение сопутствующих заболеваний, способных повлиять на результаты исследования;
- вторичная (симптоматическая) АГ;
- пороки сердца;
- нарушения проводимости или брадикардия (<50 уд/мин во время скрининга);
- трепетание предсердий, очаговая и многоочаговая предсердные тахикардии, гр. атриовентрикулярных тахикардий, устойчивая форма желудочковой тахикардии;
- вагус-зависимый тип ФП, диагностированный анамнестически, по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) и оценке вариабельности ритма сердца (показатель LF/HF<1,5);
- проведенное либо планирующееся хирургическое лечение ФП;
- пациенты с клинически значимыми нарушениями лабораторных показателей;
- заболевания или состояния, являющиеся противопоказаниями для назначения пропафенона и амиодарона;
- алкогольная зависимость, наркомания, наличие психических расстройств, включая диагностированную депрессию.

Первичные конечные точки (п.к.т.) в исследовании ПРОСТОР: общая смертность (ОС), смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), фатальный и нефатальный ИМ и мозговой инсульт. Вторичные к.т. (в.к.т.): повторные эпизоды ФП и их количество за опре-

деленный промежуток времени, длительность эпизодов ФП, ЧЖС во время ФП, количество госпитализаций, связанных с ФП, либо в результате декомпенсации течения АГ, ИБС или ХСН, изменение показателей систолической и диастолической функций ЛЖ на фоне лечения, оценка безопасности применения при ХСН с учетом НЯ пропафенона и амиодарона.

Длительность наблюдения составила 12 мес. После 1-го визита (скрининг), пациенту, соответствующему всем критериям включения и исключения, достигнутому целевого уровня АД (<130/80) и стабилизации ФК ИБС и ХСН (4-6 нед.) назначали визит 2 (рандомизация). Визит 3 проводили через 1 мес. ($\pm$ 5 дней) с момента назначения ААП, 4-ый — через 6 мес. ($\pm$ 5 дней) и 5-ый — через 12 мес. ($\pm$ 5 дней) терапии. На каждом из визитов помимо клинического и биохимического обследования, согласно рекомендациям ВНОК, проводилось:

- измерение артериального давления (АД) методом Короткова (среднее АД рассчитывалось по формуле Хикэма) [9], частоты сердечных сокращений (ЧСС) с оценкой интервала QT, который измерялся вручную во II стандартном отведении по критериям Lepeshkin [5];
- общеклиническое обследование;
- ХМ ЭКГ;
- эхокардиография (ЭхоКГ);
- проверка и анализ данных дневников пациента, с оценкой приверженности и эффективности проводимой терапии;
- выявление возможных НЯ и ПЭ проводимой терапии.

В начале исследования рандомизировано 137 пациентов, которые соответствовали критериям включения/исключения и начали принимать исследуемые препараты. Из исследования выбыли 27 больных; успешно завершили участие в исследовании 110, из них 60 мужчин и 50 женщин в возрасте 34-66 лет. Рандомизация проводилась на 2 гр., в зависимости от используемого ААП путем конвертов. В I гр. вошли 59 пациентов, принимающих пропафенон 450 мг/сут., II представлена 51 пациентом, которые принимали амиодарон в поддерживающей дозе 100-400 мг/сут. Дозы ААП, назначенные в обеих гр., зависели от исходной ЧСС и величины интервала QT и QTc. Допустимым, но требующим коррекции назначенной дозы ААП, считали увеличение интервала QTc не > 450 мс или не > 25 % от первоначальной величины. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Обе гр. больных были сопоставимы по полу, возрасту, наличию пароксизмальной и/или персистирующей формы ФП, ст. АГ, ФК ИБС и ХСН. У всех пациентов имела место АГ, количество больных с 1, 2 и 3 ст. в исследуемых гр. не различалось. Длительность гипертонического анамнеза в I гр. составила в среднем $6,4\pm 2,1$, во II — $6,6\pm 3,1$ года. ИБС и стабильную стенокардию имели 102 пациента (92,7 %), длительность ишемического анамнеза в I и II гр. составила $4,1\pm 0,72$ и $3,9\pm 0,67$ года, соответственно. Признаки ХСН по NYHA имели все пациенты и по наличию того или иного ФК ХСН гр. были сопоставимы (таблица 1). Опорными точками в постановке диагноза ХСН являлись: характерные симптомы СН или жалобы больного, данные физикального и инструментального обследо-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов включенных в исследование

Характеристика	I гр. (n=59)	II гр. (n=51)	p
Возраст, годы*	54,4±1,8	55,8±3,3	p=0,93
Мужчины	32 (54,2 %)	28 (54,9 %)	p=0,75
Женщины	27 (45,8 %)	23 (45,1 %)	p=0,87
1 ст. АГ (n=6)	3 (5,1 %)	3 (5,9 %)	p=0,94
САД (мм рт.ст.)	152,5±2,02	154,1±1,81	p=0,92
ДАД (мм рт.ст.)	94,4±2,1	96,7±2,6	p=0,78
2 ст. (n=92)	49 (83,0 %)	43 (84,3 %)	p=0,72
САД (мм рт.ст.)	171,8±0,89	173,2±0,78	p=0,95
ДАД (мм рт.ст.)	102,3±1,38	106,4±2,8	p=0,87
3 ст. (n=12)	7 (11,9 %)	5 (9,8 %)	p=0,67
САД (мм рт.ст.)	196,5±12,5	197,8±9,5	p=0,95
ДАД (мм рт.ст.)	114,1±5,6	116,5±7,4	p=0,97
ХСН I ФК (НУНА) (n=9)	5 (8,5 %)	4 (7,8 %)	p=0,67
ХСН II ФК (НУНА) (n=85)	46 (77,9 %)	39 (76,5 %)	p=0,55
ХСН III ФК (НУНА) (n=16)	8 (13,6 %)	8 (15,7 %)	p=0,8
ИБС I ФК (n=28)	15 (25,4 %)	13 (25,5 %)	p=0,54
ИБС II ФК (n=61)	33 (55,9 %)	28 (54,9 %)	p=0,76
ИБС III ФК (n=13)	7 (11,9 %)	6 (11,8 %)	p=0,92
Пароксизмальная ФП	42 (71,2 %)	37 (72,5 %)	p=0,73
Персистирующая ФП	17 (29,8 %)	14 (27,5 %)	p=0,69

Таблица 2

Терапия, используемая у пациентов, включенных в исследование

Препараты	I гр. (n=59)	II гр. (n=51)
АСК*	25 (42,4 %)	24 (47 %)
Непрямые антикоагулянты (варфарин)	32 (54,2 %)	28 (54,9 %)
Тиазидоподобные диуретики	58 (98,3 %)	48 (94 %)
Ингибиторы АПФ	48 (81,4 %)	44 (86 %)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	11 (18,6 %)	7 (13,7 %)
β-адреноблокаторы	54 (91,5 %)	47 (92 %)
Антагонисты кальция	15 (25,4 %)	16 (31,4 %)
Антагонисты альдостерона	23 (39 %)	17 (33,3 %)
Петлевые диуретики	21 (35,6 %)	16 (31,4 %)
Статины	13 (22 %)	9 (17,6 %)

Примечание: *АСК — ацетилсалициловая кислота.

дований согласно рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению ХСН, шкала оценки клинического состояния в модификации Мареева В.Ю. (2009). У 52,7 % пациентов пароксизмы ФП сопровождались выраженной клинической симптоматикой и соответствовали 2С гр. по классификации ФП Levy S. (2000) [6]. Медикаментозное лечение АГ, ИБС и ХСН проводилось согласно рекомендациям ВНОК и заключалось в назначении основных гр. препаратов, что представлено в таблице 2.

Все проводимые обследования были выполнены неинвазивными методами с информированного согласия испытуемых и соответствовали этическим нормам Хельсинской декларации 2000г.

При ЭхоКГ в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах определяли размеры камер сердца, оценивали состояние клапанного аппарата, внутрисердечных структур, показателей систолической и диастолической функций ЛЖ, сократительной способности миокарда. При сомнительном диагнозе ИБС последующее подтверждение такового, являющегося возможным

критерием включения в исследование, проводилось путем использования дополнительных исследований: ЭхоКГ, велоэргометрия, тредмил-тест. При подозрении на дисфункцию щитовидной железы определяли уровень гормонов: ТТГ, антитела к тиреоидной пероксидазе, Т₃, Т₄.

На каждом визите проверяли дневник пациента, и на основании полученных данных производилось титрование доз исследуемых препаратов и сопутствующей терапии. Любое негативное изменение в состоянии здоровья пациента расценивалось как НЯ. Если НЯ было связано с исследуемым препаратом, то оно рассматривалось как ПЭ терапии. В случае развития серьезных ПЭ, которые могли нанести вред здоровью, пациента исключали из исследования.

Статистический анализ проводился на персональном компьютере PC Pentium III-700 с использованием стандартных компьютерных программ MS Excel 2002 и SPSS 11.5 с представлением данных в виде средней величины и ее стандартного отклонения ($M \pm m$) и парного теста Стьюдента. Критерием статистической достоверности считали уровень $p < 0,05$.

Таблица 3

Динамика показателей систолической и диастолической функций ЛЖ в I гр.

Показатели	I гр. (n=59)				
	Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
КДР, мм	53,2±0,98	53,3±0,91	52,9±0,89	52,1±1,06*	52,2±0,63*
КСР, мм	34,5±0,98	34,0±0,87	34,0±0,18	33,9±1,68*	33,2±0,55*
ФВ, %	52,3±1,9	53,5±1,88	52,6±1,3	52,4±2,06	52,96±0,85
МЖП, мм	13,0±0,27	11,6±0,34*	11,3±0,13**	11,7±0,33***	11,2±0,17***
ЗСЛЖ, мм	11,3±0,22	10,9±0,30*	10,6±0,14*	10,9±0,29*	10,6±0,28*
ММЛЖ, г	342,2±14,2	342,3±16,1	338,3±12,1	318,3±15,1***	315,2±16,2***
Размер ЛП, мм	41,2±1,09	41,2±1,03	41,4±1,12	40,8±1,02*	40,3±0,64*
Е/А	0,82±0,02	0,82±0,01	0,89±0,04*	0,88±0,01**	0,91±0,02**
ВИР, мс	103,2±1,21	103,1±1,06	98,1±1,13*	102,1±1,03	101,4±0,97

Примечание: * - $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями; ВИР — время изоволюмического расслабления.

Результаты и обсуждение

В обеих гр. по п.к.т. в течение периода наблюдения смертельных исходов не наблюдалось. У пациентов I гр. на момент включения в исследование АД_{ср.} было равно 146,5±2,02 мм рт.ст., систолическое АД (САД) — 167,3±5,0 мм рт.ст. и диастолическое АД (ДАД) — 97,3±2,2 мм рт.ст. На фоне проводимой терапии через 4-6 нед. удалось добиться целевых значений АД у 40 (67,8 %) из 59 пациентов, у 19 (32,2 %) пациентов была отмечена положительная динамика в снижении уровней САД и ДАД. Через 6 мес. САД снизилось на 20,8 мм рт.ст. (12,4 %), ДАД — на 11,2 мм рт.ст. (11,5 %); через 12 мес. — на 21,1 мм рт.ст. (12,6 %) и на 12,7 мм рт.ст. (13,1 %), соответственно. У пациентов II гр. было зафиксировано АД_{ср.} равное 145,3±1,6 мм рт.ст., САД — 165,1±4,4 мм рт.ст. и ДАД -92,5±1,5 мм рт.ст. Целевой уровень АД через 4-6 нед. лечения был достигнут у 34 (66,7 %) из 51 пациента II гр., у 17 (33,3 %) пациентов была отмечена положительная динамика по течению АГ. Через 6 мес. терапии САД снизилось на 20,4 мм рт.ст. (12,4 %) и ДАД — на 11,8 мм рт.ст. (12,8 %); через 12 мес. — на 21,6 мм рт.ст. (13,1 %) и на 11,9 мм рт.ст. (12,9 %), соответственно. Важно отметить, что антигипертензивный эффект сохранялся на протяжении 12 мес. наблюдения, и с целевыми уровнями АД закончили участие в исследовании 38 (64,4 %) пациентов I и 32 (62,7 %) пациента II гр. Неэффективной антигипертензивная терапия (АГТ) была признана у 7 (11,9 %) пациентов I, что существенно не отличалось от II гр. — 6 (11,8 %) пациентов ($p > 0,05$).

Положительную динамику клинического течения ИБС наблюдали в обеих гр., поскольку увеличилось количество больных с I ФК — 37 (62,7 %) пациентов и 33 (64,7 %) пациента, соответственно, за счет уменьшения ФК со II на I. Уменьшение ФК ХСН на одну градацию отмечено через 6 мес. лечения у 65 (59,1 %) пациентов. К 12 мес. терапии I ФК ХСН имели 39 (66,1 %) пациентов I и 37

(72,5 %) больных II гр., II ФК — 17 (28,8 %) и 12 (23,5 %) соответственно, III ФК остался прежним у 3 (5,1 %) пациентов I и II (3,9 %) II гр., но отмечалось клиническое улучшение симптоматики в пределах того же ФК. Число госпитализаций по поводу ухудшения течения АГ, ИБС и/или декомпенсации ХСН снизилось в I гр. на 72,9 %, во II — на 74,5 % по сравнению с предшествующими 3 годами заболелания.

За период наблюдения в гр. пропафенона не было отмечено отрицательного влияния препарата на показатели систолической и диастолической функций ЛЖ (таблица 3).

На фоне проводимой терапии к 12 мес. показатели конечного диастолического и конечного систолического размеров (КДР и КСР) достоверно снизились ($p = 0,05$ и $p = 0,049$ соответственно), ФВ практически не изменилась ($p = 0,075$), уменьшились толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) ($p = 0,001$) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) ($p = 0,027$), масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) ($p = 0,0023$), размер левого предсердия (ЛП) ($p = 0,016$), улучшились показатели диастолической функции ЛЖ ($p < 0,05$).

Таким образом, базовая терапия АГ, ИБС и ХСН, несмотря на присоединение пропафенона, сопровождалась процессами обратного ремоделирования камер сердца и приводила к регрессу гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) без ухудшения насосной функции, о чем свидетельствует отсутствие достоверных изменений ФВ ($p > 0,05$). Терапия способствовала уменьшению ЛП ($p < 0,05$), исходный размер которого был увеличен у 98 (89,1 %) пациентов, что можно расценивать как положительный эффект и важный прогностический момент в профилактике рецидивирования тахикардии.

К 12 мес. терапии на фоне амиодарона (таблица 4) отмечено достоверное уменьшение КДР ($p = 0,016$), КСР ($p = 0,028$), толщины ЗСЛЖ ($p = 0,023$), ММЛЖ ($p = 0,000017$), размера ЛП ($p = 0,033$), улучшение показателей диастолической функции ($p < 0,05$).

Результаты исследования показали, что пропафе-

Таблица 4

Динамика показателей систолической и диастолической функций ЛЖ в гр. амиодарона

Показатели	II гр. (n=51)				
	Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
КДР, мм	52,5±1,9	52,6±1,7	52,1±0,89	53,0±1,2	51,0±0,82*
КСР, мм	34,7±1,98	34,4±1,6	34,0±1,82	34,3±1,68	33,1±0,91*
ФВ, %	51,0±2,23	51,2±2,2	51,6±1,3	51,8±4,6*	51,6±1,8
МЖП, мм	12,8±0,46	12,6±0,40	12,3±0,14	12,5±0,34	12,7±0,21
ЗСЛЖ, мм	11,7±0,55	11,8±0,53	11,6±0,22	11,8±0,50	10,5±0,80*
ММЛЖ, г	341,3±16,1	341,4±14,2	329,1±16,3	320,1±15,2**	317,3±15,2***
Размер ЛП, мм	42,6±1,55	42,9±1,44	41,4±1,14	41,6±1,11*	41,4±0,25*
Е/А	0,81±0,01	0,81±0,02	0,89±0,02*	0,90±0,01**	0,92±0,03**
ВИР, мсек	102,3±1,18	103,2±1,12	99,1±1,21*	100,1±1,13*	99,4±0,98**

Примечание: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$ по сравнению с исходными значениями; ВИР — время изоволюмического расслабления.

Таблица 5

Анализ результатов ХМ ЭКГ и дневников самоконтроля пациентов, принимающих пропафенон

Показатель	I гр. (n=59)		
	Исходно	6 мес.	12 мес.
Общее кол-во СЭ	694,1±457,6	342,2±126,7*	366,2±101,3*
Кол-во парных СЭ	18,8±18,0	11,2±4,54*	5,23±1,19**
Кол-во эпизодов ФП	1,04±0,48	0,49±0,02**	0,55±0,14**
Суммарная длительность ФП, мин	277,2±34,7	108,5±15,2**	67,6±8,13***
ЧЖС во время эпизода ФП, уд/мин	123,5±15,2	98,4±15,2**	75,6±25,2**
Кол-во асимптомных приступов ФП	1,03±0,32	1,46±0,12*	1,49±0,21*
Общее кол-во ЖЭ	515,6±453,7	345,1±102,4*	356,6±121,7*
Кол-во парных ЖЭ	2,1±1,3	1,3±0,25*	1,4±0,16*
Кол-во эпизодов ФП/мес. (дневник)	3,2±1,1	0,56±0,01***	0,43±0,13***
Длительность ФП, мин (дневник)	376,2±26,1	107,2±28,3**	112,3±21,8**
ЧЖС во время эпизода ФП, уд/мин (дневник)	144,8±23,4	88,2±22,2***	82,4±12,7***
Медикаментозное восстановление СР (дневник), %	21 (35,6 %)	8 (13,6 %)	17 (28,8 %)
Субъективное улучшение симптоматики при рецидиве пароксизма ФП (дневник), %	5 (8,5 %)	17 (89,5 %)	24 (85,7 %)
Общая эффективность ААТ, %	-	40 (67,8 %)	32 (54,2 %)

Примечание: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$ по сравнению с исходными значениями.

нон через 6 мес. терапии был высокоэффективен у 40 (67,4 %) пациентов. Через 12 мес. эффективность снизилась до 54,2 %. Несмотря на то, что через 6 мес. рецидивы тахикардии продолжали возникать у 19 (32,2 %) пациентов и через 12 мес. у 27 (45,8 %), из них 17 (89,5 %) и 24 (88,9 %), соответственно, отметили снижение частоты, длительности и выраженности клинических симптомов во время эпизодов ФП ($p=0,00016$). При анализе результатов ХМ ЭКГ через 12 мес. терапии (таблица 5) отмечено снижение общего количества суправентрикулярных экстрасистол (СЭ) ($p=0,026$), уменьшение парных форм ($p=0,034$), количества эпизодов ФП ($p=0,0018$), суммарной длительности пароксизмов ($p=0,0000$), ЧЖС во время приступа ($p=0,0071$) и увеличение асимптомных эпизодов к 6 и 12 мес. терапии на 29,5 % и 30,9 %, соответственно. Положительной динамики в частоте возникновения, длительности и клинических проявлений тахикардии не отметили 7 (11,9 %) пациентов, что было классифицировано, как неэффективная ААТ.

По результатам ХМ ЭКГ и анализу дневников самоконтроля амиодарон оказался эффективным через 6 мес. терапии у 32 (62,7 %) пациентов, а через 12 мес. — у 27 (52,9 %) (таблица 6).

Пароксизмы ФП сохранялись у 19 (32,2 %) пациентов через 6 мес. и у 24 (47,1 %) через 12 мес. Субъективное улучшение симптоматики при рецидиве пароксизма ФП отметили 16 (84,2 %) пациентов через 6 мес. и 19 (79,2 %) через 12 мес. лечения, неэффективной антиаритмической терапией (ААТ) была признана у 5 (20,8 %) пациентов. В целом при низкой эффективности амиодарона (по дневникам) количество эпизодов ФП снизилось к 6 ($p=0,00017$) и 12 мес. терапии ($p=0,00021$) и уменьшилась ЧЖС во время приступов тахикардии ($p=0,026$; $p=0,0042$ соответственно). При анализе результатов ХМ ЭКГ через 12 мес. лечения отмечено снижение общего количества СЭ ($p=0,012$), уменьшение парных форм ($p=0,0063$), увеличение асимптомных эпизодов ФП к 6 и 12 мес. терапии на 25,7 % и 58,1 % соот-

Таблица 6

Анализ результатов ХМ ЭКГ и дневников самоконтроля пациентов, принимающих амиодарон

Показатель	II гр. (n=51)		
	Исходно	6 мес.	12 мес.
Общее кол-во СЭ	401,5±174,9	315,3±127,2*	272,7±124,4*
Кол-во парных СЭ	114,5±121,5	65,5±34,2**	62,8±23,6**
Кол-во эпизодов ФП	1,02±0,85	0,51±0,04**	0,59±0,01**
Суммарная длительность ФП, мин	94,6±81,9	88,5±29,2*	84,3±26,4*
ЧЖС во время эпизода ФП, уд/мин	131,3±17,4	102,5±21,4*	78,1±19,4**
Кол-во асимптомных приступов ФП	1,05±0,41	1,32±0,76*	1,66±0,21*
Общее кол-во ЖЭ	593,3±493,1	126,4±85,3***	131,7±78,8***
Кол-во парных ЖЭ	23,0±8,2	1,03±0,12***	0,96±0,14***
Кол-во эпизодов ФП/мес. (дневник)	3,0±1,3	0,57±0,03***	0,58±0,11***
Длительность ФП, мин (дневник)	334,1±28,2	194,3,1±29,1**	94,5±18,3***
ЧЖС во время эпизода ФП, уд/мин (дневник)	138,3±26,4	101,5±28,1**	111,4±13,6**
Медикаментозное восстановление синусового ритма (дневник), %	20 (39,2 %)	2 (10,5 %)	6 (25 %)
Субъективное улучшение симптоматики при рецидиве пароксизма ФП (дневник), %	3 (5,9 %)	16 (84,2 %)	19 (79,2 %)
Общая эффективность ААТ, %		62,7 %	52,9 %

Примечание: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$ по сравнению с исходными значениями.

Таблица 7

Причины досрочного выбывания пациентов из исследования

Основная причина	I гр.	II гр.
Отзыв "Добровольного информированного согласия"	1	0
Низкий комплаенс	1	1
Амиодарон-ассоциированный гипотиреоз	0	3
Амиодарон-ассоциированный гипертиреоз	0	2
Повышение уровня печеночных трансаминаз	0	3
Фотодерматоз	0	5
Удлинение интервала QT	0	11
В целом по гр.	2	25

ответственно. Обращает на себя внимание, что на фоне амиодарона в большей степени происходило подавление желудочковой эктопической активности, что выражалось в различии доверительных коэффициентов между гр. ($p=0,047$; $p=0,054$ соответственно), рассчитанных на основании количественных данных по результатам ХМ ЭКГ.

Выбыли из исследования 27 пациентов, из них "Информированное согласие" отозвано одним, у 3 причиной явился амиодарон-ассоциированный гипотиреоз, у 2 — гипертиреоз, что потребовало отмены амиодарона. Повышение уровня печеночных трансаминаз через 3 мес. терапии, без развития амиодарон-ассоциированного гепатита, выявлено у 3 больных, фотодерматоз — у 5, низкая приверженность — у 2 (таблица 7).

Самое грозное НЯ, отмеченное у 11 пациентов, принимающих амиодарон — это удлинение интервала QT, причем у 6 больных удлинение интервала QT и QTс имело место уже через 1 мес. терапии — средняя величина составила $476,3\pm12,6$ и $468,2\pm22,1$ мс, соответственно, у 5 пациентов амиодарон был отменен через 3 мес. лечения: QT, QTс составили

$465,4\pm14,6$ и $458,6\pm23,1$ мс, соответственно. Развитие брадикардии (ЧСС<50 уд/мин) отмечалось у 15 (25,4 %) пациентов при приеме пропафенона и у 13 (25,5 %) на фоне амиодарона, а причиной таковой явилось использование антиаритмиков в комбинации с β -адреноблокаторами (β -АБ), которые были отменены у 10 (16,9 %) пациентов I и у 9 (17,6 %) II гр., после чего ЧСС нормализовалась.

Таким образом, полученный высокий антиаритмический эффект пропафенона и амиодарона связан, по-видимому, не только с непосредственным действием таковых на аритмию, но и прямым влиянием препаратов, использующихся при лечении АГ, ИБС и ХСН, поскольку трудно представить положительный эффект любого ААП, если не будет достигнут целевой уровень АД или стабилизированы ФК ИБС и ХСН.

Результаты исследования показали, что лечение АГ способствовало достижению целевых уровней АД у 67,8 %, улучшению показателей САД и ДАД у 32,2 % пациентов I гр. и у 66,7 % и 33,3 % больных, соответственно, II гр. с сохранением антигипертензивного эффекта на протяжении всего периода

наблюдения. На фоне терапии к концу 1 года 66,1 % пациентов I и 72,5 % больных II гр. имели I ФК ХСН vs 8,5 % и 7,8 % исходных значений, снизилось количество больных, имеющих в начале исследования II ФК, как в I (с 77,9 % до 28,8 %), так и во II гр. (с 76,5 % до 23,5 %) за счет уменьшения такового на одну градацию. Увеличилось количество пациентов с I ФК в обеих гр. на 59,5 % и 60,6 %, соответственно, уменьшилось число больных со II ФК стенокардии — на 42,4 % и 42,8 %, соответственно. Использование комбинированной дифференцированной терапии основного заболевания привело к снижению числа госпитализаций, связанных с АГ, ИБС и/или декомпенсацией ХСН в гр. пропафенона на 72,9 %, в группе амиодарона — на 74,5 %.

По результатам ЭхоКГ преобладала концентрическая ГЛЖ (81,8 %), а как известно, у лиц с ГЛЖ ОС в 4 раза, а смертность от сердечно-сосудистых причин в 7-9 раз выше, чем у лиц без признаков ГЛЖ [4]. Как в I гр., так и во II гр. через 12 мес. лечения отмечено достоверное уменьшение ММЛЖ на 7,9 % ($p=0,0023$) и на 7,1 % ($p=0,000017$) соответственно, а регресс ГЛЖ не сопровождался ухудшением сократительной функции, о чем свидетельствует отсутствие достоверных изменений ФВ ($p>0,05$). У пациентов I и II гр. к 12 мес. терапии показатели КДР и КСР достоверно снизились ($p=0,049$; $p=0,028$ соответственно), улучшились показатели диастолической функции ЛЖ ($p<0,05$), что привело к более эффективному контролю ритма сердца у пациентов с пароксизмальной и/или персистирующей ФП.

Антиаритмическая эффективность через 6 мес. лечения в I и II гр. составила 67,4 % и 62,7 %, тогда как через 12 мес. незначительно снизилась до 54,2 % и 52,9 %, соответственно. Это может быть обусловлено результатом естественного или прогрессирующего патофизиологического процесса самого сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), который формирует новые электрофизиологические субстраты для поддержания ФП. “Ускользание действия от ААП” может зависеть от многих причин: от состояния печени, почек, оказывающих прямое влияние на фармакокинетические характеристики препарата; от взаимодействия с другими лекарственными средствами; от иммунных механизмов; особенностей метаболизма миокарда; изменения рецепторной чувствительности; выработки антител к лекарственному препарату; степени связывания с белками плазмы; отсутствия или образования активных метаболитов и др. Таким образом, в механизмах формирования лекарственной устойчивости на сегодняшний день больше вопросов, чем ответов [2].

Несмотря на то, что рецидивы тахикардии через 12 мес. продолжали возникать у 45,8 % пациентов в I гр. и у 47,1 % во II гр., тем не менее, 86,7 % и 81,7 % больных, соответственно, отметили улучшение в клинической картине при эпизодах ФП. Количество эпизодов аритмии (по дневникам боль-

ных) снизилось на 86,6 % в I и на 80,7 % во II гр., длительность — на 70,1 % и 71,7 %, ЧЖС во время нарушения ритма — на 43,1 % и 19,5 %, соответственно, что также нашло отражение в результатах ХМ ЭКГ. По результатам же ХМ ЭКГ увеличилось число бессимптомных эпизодов ФП к 6 и 12 мес. терапии на 29,5 % и 30,9 % в I гр. и на 25,7 % и 58,1 % во II гр., соответственно.

Понимая, что основным соображением назначения ААП всегда должно являться равновесие между эффективностью и безопасностью препарата, поскольку надо четко представлять себе цель лечения и соблюдать все требования во избежание еще больших проблем, чем та, по поводу которой проводится лечение. Из 76 пациентов II гр., рандомизированных вначале исследования, 24 (31,6 %) выбыли по причине развития НЯ. Брадикардия, возникшая у 16,4 % пациентов на фоне совместного применения ААП и β -АБ, возможно, обусловлена индивидуальной реакцией за счет генетического полиморфизма цитохрома CYP2D6 [8]. Развитие этого ПЭ позволило обратить внимание на необходимость назначения такой комбинации с осторожностью, начиная с минимальных доз с обязательным контролем ЧСС.

Таким образом, применение пропафенона у пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией на фоне АГ, ИБС, осложненных ФП характеризуется высокой антиаритмической эффективностью, безопасностью и возможностью комбинации препарата с β -АБ. Полученные через 1 год результаты, представленные в этой статье, несомненно, вызывают интерес и заставляют по-новому взглянуть на тактику и стратегию лечения пациентов с ФП.

Выводы

Лечение основного заболевания с использованием комбинированной терапии способствует достижению целевого уровня АД у 67,3 %, снижению ФК стенокардии у 70 % и ХСН у 94,5 % пациентов и запускает процессы обратного ремоделирования камер сердца, оказывая тем самым кардиопротективное действие. Приверженность терапии позволяет замедлять прогрессирование болезни, снижать число госпитализаций, связанных с декомпенсацией сердечной деятельности и оказывать более специфическое действие на конкретные механизмы тахикардии.

Эффективность пропафенона в предупреждении эпизодов ФП через 12 мес. терапии составляет 54,2 %, что не уступает таковой при использовании амиодарона (52,9 %). У 33,9 % пациентов при приеме пропафенона отмечается уменьшение количества эпизодов ФП на 86,6 %, суммарной длительности — на 70,1 %, ЧЖС во время пароксизма — на 43,1 %, увеличение числа асимптомных эпизодов — на 30,9 %.

При отсутствии тяжелого поражения сердца (постинфарктная кардиомиопатия, ФВ < 40 %) про-

пафенон может быть использован у пациентов с ФП на фоне ХСН, в т.ч. с β -АБ, начиная с минимальных доз последних, поскольку препарат продемонстрировал лучший профиль безопасности, и при его использовании не было отмечено нежелательных явлений, тогда как на фоне амиодарона частота таковых составила 31,6 %.

****Участники:** С.А. Старичков, И.С. Дик (Новосибирский государственный медицинский университет); А.В. Тарасов (Московский областной кардиологический центр, Жуковский, Московская область); Э.Г. Волкова, Д.Л. Ильиных (ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава, Челябинск).

Литература

1. Агеев Ф. Т., Даниелян М. О., Мареев В. Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Ж Серд недостат 2004; 5(1): 4-7.
2. Царегородцев Д.А. Проблема медикаментозно-резистентных аритмий. РКЖ 2001; 2: 68-75.
3. Bardy GH. The Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial (SCD-HeFT). Presented at the American College of Cardiology Annual Scientific Session. New Orleans 2004.
4. Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. JAMA 2004; 292: 2350-6.
5. Lepeshkin E, Surawicz B. The measurement of the QT interval of the electrocardiogram. Circulation 1952; 6: 378-88.
6. Levy S. Classification system of atrial fibrillation. Curr Opin Cardiol 2000; 15(1): 54-7.
7. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. JACC 2003; 42(1): 20-9.
8. Rau T, Heide R, Bergmann K, et al. Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment. Br J Clin Pharmacol 2004; 94(10): 1319-21.
9. Rogers G, Oosthuysen T. A comparison of the indirect estimate of mean arterial pressure calculated by the conventional equation and calculated to compensate for a change in heart rate. Int J Sports Med 2000; 21(2): 90-5.
10. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med 2008; 358(25): 2667-77.

Поступила 23/09-2010