

Влияние антиаритмической терапии на течение хронической сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий

О.Н. Миллер,¹ А.В. Тарасов,⁵ И.С. Дик,² В.А. Дощичин,⁷ О.А. Крамынина,⁶ Ю.М. Поздняков,⁴ А.С. Чувашов,¹ И.Е. Беляева³

¹ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ

² ГБУЗ НСО Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2

³ ГБУЗ НСО Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 34

⁴ ТУЗ Московский областной кардиологический центр, Жуковский

⁵ ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва

⁶ ФГУ Центральный клинический военный госпиталь ФСБ РФ, Москва

⁷ ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ, Москва

Фибрилляция предсердий (ФП) часто ассоциируется с сердечно-сосудистыми (СС) заболеваниями, которые создают субстрат для сохранения аритмии [1]. Многие состояния, известные как факторы риска (ФР) ФП, являются этиологическими агентами, действие которых реализуется за счет разных механизмов [2]. К таким ФР, являющимся независимыми предикторами возникновения и рецидивирования ФП, относятся сердечная недостаточность (СН), возраст, предшествующая транзиторная ишемическая атака или инсульт, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия (АГ) и т. д. Сами заболевания могут являться не только этиологическими факторами в отношении ФП, но и маркерами общего СС риска и/или поражения сердца. С другой стороны, и мерцательная аритмия, которая регистрируется у 30-40% пациентов с СН, может являться ФР неблагоприятного исхода при любой СС патологии [3]. Любые структурные заболевания сердца или порой изолированное существование ФП могут вызвать медленное, но прогрессирующее структурное ремоделирование желудочков и предсердий. В этом случае предсердия являются субстратом воздействия большинства идентифицированных ФР фибрилляции, а их размер – маркером, позволяющим прогнозировать вероятность возникновения ФП и рецидивирования тахикардии.

Для индивидуального подхода к лечению важно выявить факторы, наиболее вероятно оказывающие

влияние на возникновение пароксизмов ФП у конкретного пациента. Воздействие только на один из ФР, в частности на саму фибрилляцию, часто не приводит, к сожалению, к положительному результату. Когда, например, речь идет об абляции, то высокий риск рецидивов характерен как для катетерной, так и для хирургической абляции ФП [4, 5]. Несмотря на то, что максимальный риск рецидива ФП отмечается в течение первых 6-12 мес. после абляции, не существует временного интервала, по истечении которого можно говорить о полном отсутствии риска нового позднего эпизода ФП. Кроме того, рецидивированию тахикардии может способствовать уже произошедшее до абляции электрическое и структурное ремоделирование предсердий [6, 7].

В настоящее время неоспорим тот факт, что рецидивы ФП происходят при отсутствии базисной терапии основной патологии СС системы. В ходе нескольких метаанализов было показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) достоверно снижают риск ФП на 30-48% [8]. Причем благоприятный эффект был менее очевиден у больных с СН и сохранной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) [9]. Что касается применения антиаритмической терапии (ААТ), направленной на поддержание синусового ритма (СР), то это терапевтически важный и практически всегда обсуждаемый вариант для значительного числа пациентов. Именно стратегия «контроль ритма» порой является

обоснованной при определенных обстоятельствах, например при наличии симптоматики, связанной с тахикардией. Несмотря на попытки контроля частоты, противопоказания к антикоагулянтной терапии, низкий риск осложнений при самих эпизодах ФП и проаритмогенные эффекты антиаритмических препаратов (ААП), назначение протекторной ААТ все-таки является обязательным, поскольку в течение 1 года только у 30% пациентов, получающих плацебо, сохраняется СР [1].

Какую же стратегию выбрать? Если говорить о стратегиях «контроль ритма» или «контроль частоты», то, например, в исследовании AFFIRM между таковыми не было выявлено достоверной разницы по общей смертности или частоте инсульта [10]. В исследовании RACE стратегия «контроль частоты» желудочкового ритма не уступала стратегии «контроль ритма» сердца по эффективности в профилактике СС смертности и заболеваемости [11]. В исследовании AF-CHF у больных с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ < 35%, симптомами застойной СН и ФП в анамнезе СС смертность не отличалась при контроле частоты и ритма сердца. Частота вторичных исходов, включая общую смертность или нарастание СН, также была сопоставимой [12].

Мы все прекрасно понимаем, что возможность применения стратегии «контроль ритма» сердца необходимо оценивать индивидуально и обсуждать вообще любую тактику с пациентом перед началом лечения. Прежде чем выбрать «контроль частоты» как единственную долгосрочную стратегию ведения больного с ФП, врач должен определить, какое влияние постоянная аритмия может оказать на пациента в будущем и насколько успешными представляются усилия по поддержанию СР, поскольку именно симптомы при ФП определяют выбор дальнейшей тактики лечения. Результаты подысследований, проводившихся в рамках исследования RACE, а также эхокардиографии (ЭхоКГ) у больных с СН, которым проводилась катетерная абляция по поводу ФП, показали, что функция ЛЖ ухудшается в меньшей степени или даже улучшается на фоне контроля ритма [11, 13].

Возникает вопрос, **какой же препарат выбрать для поддержания СР?** Так, метаанализ, проведенный С. Lafuente-Lafuente и соавт. [14], включал рандомизированные контролируемые исследования по ФП любого типа у пациентов, которым был восстановлен СР, и длительное (более 6 мес.) применение любого ААП шло в сравнении с контролем (плацебо, отсутствием терапии или другим ААП). Критериям отбора соответствовали 56 исследований, включавших 20 771 пациента, причем 60% из них имели персистирующую форму ФП, а частота больных с органической патологией сердца в разных исследованиях варьировала от 33 до 100%. В метаанализе выявлены тенденции к увеличению смертности при использовании хинидина и недостоверное увеличение смертности при использовании соталола. Было показано, что использование амиодарона не приводило к снижению общей смертности при сравнении с плацебо, а отказ от терапии из-за нежелательных явлений (НЯ) в группе встречался чаще, чем в контроле, варьируя от 9 до 23% (каждый 27-й на фоне амиодарона или соталола). Согласно международным клиническим исследованиям, все классы ААП достоверно снижали частоту рецидивов ФП с 71-84% в контроле до

44-67% в группе вмешательства за 1 год, однако и все они, кроме амиодарона и пропafenона, были связаны с проаритмическим действием [14]. Хотя проведенные клинические исследования с использованием ААП не продемонстрировали преимущества относительно выживаемости пациентов при стратегии «контроль ритма», тем не менее эти результаты не должны быть интерпретированы таким образом, что стратегия «контроль частоты» является более предпочтительной.

Не следует прибегать к крайности суждения и считать стратегию «контроль частоты» приоритетным подходом для всех пациентов с ФП, а будущие исследования следует направить на получение более эффективных препаратов для урежения частоты при сохраняющейся тахикардии. СР всегда лучше, чем ФП, но вопрос лишь в том, какой ценой и насколько эффективно достигается его сохранение [15]. Поскольку эффективность ААП в поддержании СР и/или уменьшения частоты рецидивов ФП сходна, то выбор их должен диктоваться безопасностью.

Необходимо помнить, что ФП довольно часто сопровождается тромбоэмболическими осложнениями, процессами фиброобразования и ремоделирования камер сердца, что должно быть соотнесено с риском и побочными эффектами терапии, используемой для ее лечения. При назначении любого ААП необходимо знать не только механизм его действия при конкретном нарушении ритма, но и помнить о НЯ и побочных явлениях такового.

В частности, антиаритмик 1С класса Аллапинин, препарат растительного происхождения, представляющий собой сумму алкалоидов, обладает рядом НЯ. Изучение влияния Аллапинина на центральную нервную систему показало, что препарат обладает седативным и анальгизирующим действием, оказывает слабый серотониннегативный и ГАМК-позитивный эффекты (ГАМК – γ -аминомасляная кислота), что приводит к возникновению выраженного головокружения, часто сочетающегося с головной болью и нарушением фиксации взгляда, что требует снижения дозы или его отмены [16]. При сопоставлении фармакодинамических эффектов Аллапинина с его концентрациями в плазме крови после однократного назначения внутрь выявляется их систематическое несоответствие, т. е. развитие эффекта отстает от динамики концентрации. Фармакологическое действие, помимо основного действующего вещества Аллапинина, оказывают его метаболиты, которые создают отрицательные моменты в виде непредсказуемости эффекта и его побочного действия.

Назначая протекторную ААТ, врач должен понимать, что конечной целью является порой не полное устранение аритмии как таковой, а уменьшение частоты рецидивирования, длительности эпизодов ФП и симптоматики, однако несомненный приоритет должна иметь безопасность этого лечения. Адекватный выбор ААП, сделанный на основании тщательного анализа клинического течения тахикардии и потенциальной токсичности лекарственного средства, уменьшает риск, связанный с их применением. Другая проблема – это органотоксичность, типичная для некоторых ААП [17], и к ярким представителям с наиболее выраженной токсичностью относятся хинидин, амиодарон и прокаинамид.

В контрасте с перечисленными препаратами антиаритмики 1С класса (флекаинид и пропафенон) обладают минимальной органотоксичностью.

Еще одним важным моментом при назначении препаратов является их проаритмогенное действие. Однако так называемая желудочковая проаритмия, в отличие от органотоксичности, не просто свойство определенных ААП, скорее всего, это проявление взаимодействия электрофизиологических эффектов самих препаратов, а также изменений в миокарде, как правило, развившихся вследствие органического заболевания сердца. Выраженная систолическая дисфункция (ФВ<35-40%), кардиомегалия, острые формы ишемической болезни сердца (ИБС) не только предрасполагают к развитию проаритмии, но и сами по себе повышают риск внезапной аритмической смерти, что заставляет отдавать предпочтение амиодарону и β -адреноблокаторам (БАБ) с их доказанными антифибрилляторными свойствами. С другой стороны, у других категорий больных без описанных ранее предикторов проаритмии ААП I класса не только являются безопасными (во всяком случае, доказательств их отрицательного влияния на прогноз нет), но нередко оказываются эффективнее амиодарона и лучше переносятся [15].

Таким образом, пациентам с рецидивирующей ФП, не страдающим серьезным СС заболеванием, согласно Российским рекомендациям 2013 г. можно использовать практически любые ААП, которые зарегистрированы для лечения этой формы нарушений сердечного ритма [18]. Однако терапию предпочтительно начинать с более безопасных, хотя, возможно, и менее эффективных, препаратов. В настоящее время как в России, так и за рубежом врачи продолжают использовать ААП I класса для самого широкого круга пациентов, которым не могут быть назначены или недостаточно эффективны другие антиаритмические средства, и положительный опыт такого использования рождает потребность в систематических исследованиях.

Цель исследования. Оценка влияния ААП на течение хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной систолической функцией ЛЖ, осложненной ФП.

Материал и методы

Проведенное комплексное обследование 304 пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ, осложненной пароксизмальной и/или персистирующей ФП, является фрагментом многоцентрового проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования ПРОСТОР с использованием параллельных групп (пропафенон и амиодарон).

Критерии включения:

- 1) мужчины и женщины, страдающие АГ 1-3-й степени и/или ИБС с I-III функциональным классом (ФК) стенокардии;
- 2) наличие пароксизмальной и/или персистирующей ФП в анамнезе;
- 3) длительность аритмического анамнеза ФП не менее 6 мес.;
- 4) сохраненная систолическая функция ЛЖ (ФВ>50%);
- 5) постоянный прием лекарственных препара-

тов по поводу АГ, ИБС и ХСН перед назначением ААП;

- 6) подписанная форма информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) острый коронарный синдром, перенесенный инфаркт миокарда;
- 2) ХСН IV ФК по New York Heart Association – NYHA (ФВ<50%);
- 3) заболевания (кроме АГ, ИБС), самостоятельно или опосредованно приводящие к развитию пароксизмов ФП (ревматизм, кардиомиопатии, пороки сердца и др.), за исключением ХСН;
- 4) вторичная (симптоматическая) АГ;
- 5) нарушения проводимости или брадикардия (менее 50 уд/мин во время скрининга);
- 6) вагусзависимый тип ФП, диагностированный анамнестически по данным холтеровского мониторирования электрокардиографии и оценке вариабельности ритма сердца (показатель LF/HF<1,5);
- 7) проведенное либо планирующееся хирургическое лечение ФП;
- 8) заболевания или состояния, являющиеся противопоказаниями для назначения препаратов Пропанорм® (пропафенон) и Кордарон (амиодарон);
- 9) алкогольная зависимость, наркомания, наличие психических расстройств, включая диагностированную депрессию.

Одной из первичных конечных точек исследования ПРОСТОР являлась частота госпитализаций, связанная с очередным эпизодом ФП, декомпенсацией СН и/или АГ, и/или ИБС. Вторичными конечными точками были изменение ФК ХСН, динамика уровня артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), оценка показателей систолической и диастолической функций ЛЖ с помощью ультразвукового исследования (ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ), толерантность к физической нагрузке (ТФН), а также безопасность применения ААП 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 целевому уровню АД (<130/80 мм рт. ст.) и стабилизации ФК ИБС и ХСН (4-6 нед.), назначался визит 2 (рандомизация). Визит 3 проводился через 1 мес. (± 5 дней) с момента назначения ААП, 4 – через 6 мес. (± 5 дней) и 5 – через 12 мес. (± 5 дней) терапии. На каждом из визитов проводились:

- 1) измерение АД методом Короткова и анализ ЧСС с оценкой интервала QT, который измерялся вручную в II стандартном отведении по критериям Lepeshkin;
- 2) общеклиническое и биохимическое обследование;
- 3) холтеровское мониторирование электрокардиографии;
- 4) ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ;
- 5) проверка и анализ данных дневников пациента с оценкой приверженности и эффективности проводимой терапии;
- 6) клиническая оценка ФК ХСН (по NYHA)

и результаты теста 6-минутной ходьбы (6-МХ) исходно и через 12 мес.;

- 7) выявление возможных НЯ и побочных эффектов проводимой терапии.

Всего рандомизированы 342 пациента, которые соответствовали критериям включения/исключения и начали принимать исследуемые препараты. Успешно завершили участие в исследовании 304 пациента, из них 128 мужчин и 176 женщин в возрасте от 34 до 68 лет. Рандомизация проводилась на 2 группы в зависимости от используемого ААП путем конвертов (3:1). В 1-ю группу включены 203 пациента, принимавшие Пропанорм® 450 мг/сут, 2-я группа представлена 101 пациентом, которые принимали Кордарон в поддерживающей дозе 100-200 мг/сут. Дозы ААП, назначенных в двух группах, зависели от исходной ЧСС и величины интервала QT и QTc. Удлинение интервала QTc, превышающее норму для данной ЧСС более чем на 50 мс, считали неблагоприятным критерием электрической нестабильности миокарда. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, и используемые препараты для лечения АГ, ИБС и ХСН представлены в таб. 1.

Как видно из таб. 1, две группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, наличию пароксизмальной и/или персистирующей формы ФП, степени АГ и ХСН. Группы различались по наличию ИБС

и ФК стенокардии ($p < 0,05$). У всех пациентов имела место АГ, число больных, имеющих 1, 2 и 3-ю степень, в исследуемых группах не различалось. Длительность гипертонического анамнеза в 1-й группе составила в среднем 5,8±4,3, во 2-й – 6,1±5,4 года. ИБС в виде стабильной стенокардии имели 56 пациентов (18,4%), длительность ишемического анамнеза в 1 и 2-й группах составила 3,4±1,34 и 3,3±1,51 года соответственно. Признаки СН по NYHA имели все пациенты, по наличию того или иного ФК ХСН группы были сопоставимы. Медикаментозное лечение АГ, ИБС и клинических проявлений ХСН проводилось согласно рекомендациям Российского кардиологического общества и заключалось в назначении основных групп препаратов (см. таб. 1). Доза БАБ титровалась в зависимости от показателей АД и ЧСС.

Все проводимые обследования были выполнены неинвазивными методами с информированного согласия участников исследования и соответствовали этическим нормам Хельсинской декларации 2000 г. При ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ определялись размеры камер сердца и показатели систолической и диастолической функций ЛЖ. На каждом визите дневник пациента проверялся, и на основании полученных данных проводилось титрование доз исследуемых препаратов и сопутствующей терапии. Любое негативное изменение в состоянии здоровья пациента расценивалось как НЯ. Если НЯ было связано с ис-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, и базисная терапия

Характеристика	1-я группа (n=203)	2-я группа (n=101)	P
Возраст, лет*	57,2±1,4	56,7±1,4	0,72
Мужчины, n (%)	76 (37,4)	52 (51,5)	0,43*
Женщины, n (%)	127 (62,6)	49 (48,5)	0,47*
1-я степень АГ, n (%)	37 (18,2%)	21 (20,8%)	0,74
САД, мм рт. ст.	143,4±4,04	149,4±4,15	0,81
ДАД, мм рт. ст.	91,2±3,1	92,4±3,8	0,80
2-я степень АГ, n (%)	122 (60,1)	59 (58,4)	0,74
САД, мм рт. ст.	162,4±3,71	165,4±4,23	0,83
ДАД, мм рт. ст.	112,5±4,12	116,2±4,4	0,81
3-я степень, n (%)	44 (21,7)	21 (20,8)	0,72
САД, мм рт. ст.	182,4±8,5	187,3±6,5	0,83
ДАД, мм рт. ст.	98,1±6,1	97,2±7,1	0,84
ХСН I ФК (NYHA), n (%)	23 (11,3)	9 (8,9)	0,68
ХСН II ФК (NYHA), n (%)	147 (72,4)	76 (75,3)	0,71
ХСН III ФК (NYHA), n (%)	33 (16,3)	16 (15,8)	0,85
ИБС I ФК, n (%)	3 (1,5)	5 (4,95)	0,38*
ИБС II ФК, n (%)	15 (7,4)	24 (23,7)	0,021*
ИБС III ФК, n (%)	4 (1,97)	5 (4,95)	0,32*
Пароксизмальная ФП, n (%)	153 (75,4)	76 (75,2)	0,91
Персистирующая ФП, n (%)	50 (24,6)	25 (24,8)	0,93
Применение определенных препаратов, n (%)			
Диуретик, n (%)	172 (84,7)	86 (85,1)	0,84
ИАПФ, n (%)	107 (52,7)	52 (51,5)	0,79
БРА, n (%)	26 (12,8)	18 (17,8)	0,55
БАБ, n (%)	83 (40,9)	38 (37,6)	0,61
Блокатор рецепторов альдостерона, n (%)	56 (27,6)	26 (25,7)	0,72
Сердечные гликозиды, n (%)	16 (7,8)	5 (4,95)	0,46*
Статины, n (%)	41 (20,2)	23 (22,8)	0,63
Антагонисты витамина К, n (%)	29 (14,3)	16 (15,8)	0,67
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	146 (71,9)	54 (53,5)	0,51
Антагонист кальция, n (%)	22 (10,8)	12 (11,9)	0,82
p* – U-критерий Манна-Уитни			

Примечание. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

следуемым препаратом, то оно рассматривалось как побочный эффект терапии. Тест 6-МХ (исходно и через 12 мес.) проходил в индивидуальном максимально быстром темпе (избегая появления болевых ощущений, одышки, мышечной усталости или тяжести в ногах). Отслеживали динамику клинического состояния исходно и после пробы, а также ЧСС, АД.

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, ее стандартного отклонения (M+m), парного теста Стьюдента, непараметрического метода Манна-Уитни, критерия χ^2 . Критерием статистической достоверности считали уровень $p < 0,05$. Все данные были представлены абсолютными и относительными частотами, а также 95% доверительным интервалом (ДИ) для пропорций (по необходимости).

Результаты

Общая частота госпитализаций по поводу СС событий (пароксизмы ФП, декомпенсация АГ, ИБС и ХСН) в группе Пропанорма и Кордарона статистически значимо не различалась (41,4 и 39,6% соответственно; относительный риск – ОР – 1,04 при 95% ДИ 0,76-1,05), что представлено в таб. 2. Госпитализации были связаны в основном с рецидивированием ФП, которую не удалось купировать на догоспитальном этапе (29,1 и 25,7% соответственно; ОР-1,13 при 95% ДИ 0,68-1,02). Не было выявлено достоверного различия в частоте госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной деятельности (8,4 и 7,9% соответственно; ОР-1,06 при 95% ДИ 0,71-1,07; $p=0,21$), ухудшения течения АГ (3,4 и 3,96% соответственно; ОР-0,86 при 95% ДИ 0,56-1,06) и ИБС (4,5 и 5,9% соответственно; ОР-0,76 при 95% ДИ 0,82-1,05).

Таким образом, количество госпитализаций по поводу всех СС событий снизилось с 83,6 до 40,8%. Число больных, поступивших в клинику в результате не купированных на догоспитальном этапе пароксизмов ФП, в 1 и 2-й группах снизилось на 70,2 и 68,7%, в связи с декомпенсацией ХСН – на 63,1 и 77,1%, по поводу ухудшения течения АГ – на 93,9 и 91,8%, ИБС – на 85,7 и 83,3% соответственно.

В группе Кордарона по сравнению с группой Пропанорма выявлено увеличение частоты НЯ, которые стали причиной прекращения приема исследуемых препаратов. Выбыли из исследования 38 пациентов, из них «Информированное согласие» отозвано 1 больным из группы Пропанорма, у 6 причиной явился амиодаронассоциированный гипоти-

реоз, у 2 – гипертиреоз, что потребовало отмены Кордарона. Повышение уровня печеночных трансаминаз через 3 мес. терапии (без развития амиодаронассоциированного гепатита) выявлено у 3 больных (пациенты не получали статины), фотодерматоз – у 5 человек. Удлинение интервала QT имело место у 13 пациентов, принимающих амиодарон, причем у 7 больных удлинение интервала QT и QTc имело место уже через 1 мес. терапии (средняя величина составила $541,4 \pm 5,7$ и $493,3 \pm 6,1$ мс соответственно), у 6 пациентов препарат был отменен через 3 мес. лечения (QT, QTc составили $510,8 \pm 6,1$ и $482,4 \pm 7,4$ мс). Развитие брадикардии (ЧСС < 50 уд/мин) отмечено у 29 пациентов (14,3%) при приеме пропafenона и у 21 (20,8%) после амиодарона, а причиной таковой явилось использование антиаритмиков в сочетании с БАБ, которые были отменены у 13 пациентов 1-й и у 10 больных 2-й группы, после чего ЧСС нормализовалась. У 13 больных 1-й и у 11 пациентов 2-й группы доза БАБ была снижена, и пациенты продолжили участие в исследовании. При отмене БАБ выраженная брадикардия с клиническими проявлениями сохранялась у 3 больных группы Пропанорма, что потребовало отмены ААП. Таким образом, Пропанорм® продемонстрировал лучший профиль безопасности по сравнению с Кордароном, поскольку частота НЯ составила 1,97 против 33,7% соответственно.

Через 12 мес. терапии отсутствовали пароксизмы ФП у 113 пациентов, принимающих пропafenон, и у 57 больных, принимающих амиодарон, что составило 55,7 и 56,4% соответственно. При анализе в подгруппах больных не выявлено статистически значимого различия в достижении целевого уровня АД к 12-му месяцу терапии (77,8% в 1-й группе и 75,2% – во 2-й; ОР-1,03 при 95% ДИ 0,82-1,05). Анализируя динамику клинических показателей, необходимо отметить, что на фоне базисной терапии с применением ААП ФК ХСН достоверно уменьшился в 1-й группе с $3,3 \pm 0,08$ до $2,7 \pm 0,1$ ($p < 0,01$) и во 2-й группе – с $3,3 \pm 0,09$ до $2,5 \pm 0,1$ ($p < 0,01$). Увеличилось число пациентов с I ФК ХСН с 32 до 184 (60,5%) за счет уменьшения больных с II и III ФК на 33,7 и 91,8% соответственно. Улучшили ФК ХСН 153 пациента (75,4%) в группе Пропанорма и 74 (73,3%) – в группе Кордарона.

При ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ через 12 мес терапии у пациентов, принимающих Пропанорм®, отмечено достоверное снижение конечного диастолического размера (КДР) с $54,1 \pm 0,77$ до $53,2 \pm 0,56$ мм ($p = 0,047$) и конечного систолического размера (КСР) с $34,6 \pm 0,85$ до $32,2 \pm 0,43$ мм ($p = 0,041$). Достоверного изменения толщины межжелудочковой перегородки ($p = 0,063$), задней стенки ЛЖ – ЗСЛЖ ($p = 0,057$), мас-

Таблица 2. Влияние базисной терапии с использованием ААП на конечные точки исследования

Показатель, повод для госпитализации	Пропанорм® (n=203)		Кордарон (n=101)	
	Исходно	12 мес.	Исходно	12 мес.
СС событие, n (%)	167 (82,3)	84 (41,4)*	87 (86,1)	40 (39,6)*
Эпизод ФП, n (%)	198 (97,5)	59 (29,1)**	83 (82,2)	26 (25,7)**
Декомпенсация ХСН, n (%)	46 (22,7)	17 (8,4)**	35 (34,7)	8 (7,9)**
Декомпенсация АГ, n (%)	114 (56,2)	7 (3,4)***	49 (48,5)	4 (3,96)***
Декомпенсация ИБС, n (%)	7 (31,8)	1 (4,5)***	12 (35,3)	2 (5,9)***

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными

сы миокарда ЛЖ – ММЛЖ ($p=0,053$) и размера левого предсердия – ЛП ($p=0,072$) не было получено. Отмечено улучшение показателей диастолической функции ЛЖ ($p<0,05$). Подобная динамика показателей имела место и в группе Кордарона, где отмечено достоверное уменьшение КДР ($p=0,045$), КСР ($p=0,035$), статистически незначимое уменьшение толщины ЗСЛЖ ($p=0,051$), ММЛЖ ($p=0,063$), размера ЛП ($p=0,054$) и улучшение показателей диастолической функции ($p<0,05$). Следует отметить выявленную тенденцию к увеличению ФВ в 1 и 2-й группах ($p=0,071$ и $p=0,064$ соответственно), что свидетельствует не только об отсутствии «кардиодепрессивного» эффекта антиаритмиков, но и указывает на способность препаратов не мешать улучшению сократительной функции сердца.

Особо хочется подчеркнуть, что добавление к базисной терапии АГ, ИБС и ХСН пропранолола сопровождалось процессами обратного ремоделирования ЛЖ без ухудшения насосной функции, о чем свидетельствует тенденция к увеличению ФВ ($p=0,071$). Терапия способствовала уменьшению, хотя и не достоверному, размеров ЛП ($p>0,05$), исходные показатели которого были увеличены у 289 пациентов (95,1%), что можно расценивать как положительный эффект и важный прогностический фактор в профилактике рецидивирования тахикардии.

Для оценки влияния ААП на течение СН исследовалась динамика ТФН. Дозированную физическую нагрузку пациенты выполняли без всяких затруднений, и по истечении 6 мин. ходьбы большинство не отмечало каких-либо неприятных субъективных ощущений, только у 13 пациентов имели место тяжесть в нижних конечностях, усталость, незначительная одышка. Несмотря на указанные жалобы, все пациенты прошли тест 6-МХ. Уровень АД, измеренный до и после теста, в 32,4% случаев оставался без изменений, в 67,6% случаев наблюдался адекватный прирост АД. У 56 пациентов с ИБС при проведении теста 6-МХ ангинозные боли не возникли, как и не было зарегистрировано изменений конечной части желудочкового комплекса, свидетельствовавших о транзиторной ишемии миокарда после прохождения пробы. В таб. 3 и 4 представлено исходное распределение пациентов по стадиям ХСН и их сравнительный анализ через 12 мес. терапии. Показано, что средняя дистанция 6-МХ, пройденная больными с I ФК ХСН в двух группах, была наибольшей и достоверно отличалась от дистанции, пройденной пациентами с II и III ФК ХСН ($p<0,05$).

Через 12 мес. терапии в двух группах статистически достоверно увеличилась ТФН, что коррелировало с уменьшением ФК ХСН ($p=0,016$). Установлено, что пройденная дистанция у пациентов с АГ 3-й степени, как 1, так и 2-й групп, была достоверно меньше ($477,54\pm 19,42$ м), чем у больных 2 и 3-й степени АГ ($532,21\pm 20,45$ и $551,41\pm 19,66$ м соответственно; $p=0,0011$). Наличие пароксизмальной и/или персистирующей форм ФП не оказывало влияния на дистанцию 6-МХ ($p>0,05$). Значения ЧСС, зарегистрированные после прохождения теста 6-МХ исходно в 1 и 2-й группах, достоверно не различались и составили в среднем $96,4\pm 5,3$ и $93,4\pm 6,2$ уд/мин соответственно. Через 12 мес. терапии в группах отмечено статистически значимое снижение ЧСС после теста

6-МХ ($79,4\pm 3,4$ и $76,5\pm 4,1$ уд/мин; $p<0,001$). Полученные данные продемонстрировали безопасность проведения теста 6-МХ у пациентов с нарушениями ритма сердца, что свидетельствует о необходимости более широкого применения пробы, имеющей прогностическое значение, поскольку пройденная дистанция в тесте обратно пропорционально коррелирует с ФК ХСН.

Обсуждение

Стратегия восстановления и поддержания СР с использованием повторных кардиоверсий и постоянной ААТ при пароксизмальной и/или персистирующей ФП представляется более оптимальной у больных с ХСН, в основе которой в 30-40% случаев лежит диастолическая дисфункция ЛЖ. В исследовании показано, что Пропанорм® продемонстрировал лучший профиль безопасности по сравнению с Кордароном, поскольку частота НЯ составила 1,97 и 33,7% соответственно. Доказано, что применение ААП в составе базисной терапии АГ, ИБС и ХСН сокращает общее количество госпитализаций на 42,8%, снижает ФК ХСН ($p<0,01$), улучшает показатели функции ЛЖ. Увеличение ТФН ($p<0,01$) коррелировало с уменьшением ФК ХСН ($p<0,05$). Ни у одного из пациентов тест 6-МХ не индуцировал нарушения ритма, что подчеркивает значимость и безопасность метода, имеющего прогностическое значение для пациентов с ХСН [19]. Через 12 мес. терапии произошло достоверное увеличение числа пациентов с I ФК ХСН на 60,5% за счет уменьшения больных с II и III ФК на 33,7 и 91,8% соответственно. Уменьшение ФК ХСН и повышение ТФН являются предиктором качества жизни, и этот показатель в настоящее время часто используется в качестве конечных точек большинства многоцентровых клинических исследований [20], в том числе и при оценке безопасности и переносимости ААП. Не вызывает сомнения тот факт, что тенденция к увеличению ФВ ($p>0,05$), достоверное уменьшение КДР, КСР ($p<0,05$), улучшение диастолической дисфункции ЛЖ ($p<0,05$) в группах связаны с мощным гемодинамическим действием базисной терапии основных СС заболеваний и ведут к позитивным изменениям, в частности снижению АД, ЧСС, улучшению функций ЛЖ, снижению ФК стенокардии и ХСН. С одной стороны, положительная динамика без существенного изменения размеров полостей сердца – это адаптация в пределах нормальных границ. С другой – при исходно нормальных размерах полостей сердца и глобальной сократимости ЛЖ важен не количественный результат, а характер, или вектор изменений. Анализируя динамику структурно-геометрических и функциональных показателей сердца, отражающих процессы ремоделирования, было выявлено благоприятное влияние ААП 1С класса Пропанорма на размеры, систолическую и диастолическую функции ЛЖ.

При том что на сегодня в практическом здравоохранении реальными целями протективно-го лечения ФП являются уменьшение частоты рецидивирования, их длительности, симптоматики, минимизация проаритмогенных и органотоксических эффектов [21], порой не учитывается риск долгосрочных исходов, к которым относятся общая смертность, заболеваемость и госпитализация по

поводу СС событий. Смертельных исходов в двух группах не наблюдалось. Общее число госпитализаций на фоне Пропанорма снизилось на 42,8%, в связи с рецидивами ФП – на 70,2%, декомпенсацией ХСН – на 63,1%, по поводу ухудшения течения АГ – на 93,9%, ИБС – на 85,7%. Результаты исследования свидетельствуют о том, что применение пропafenона в комбинации с базисной терапией основных заболеваний приводит к статистически значимому улучшению клинического течения таковых, характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью.

Выводы

1. Результаты исследования ПРОСТОР указывают на то, что при выборе ААП необходимо учитывать его влияние на прогрессирование заболевания, поскольку тактика длительного применения, в частности пропafenона, в значительной степени определяется снижением частоты развития осложнений. Препарат в комбинации с базисной терапией АГ, ИБС и ХСН приводит к достоверному снижению числа госпитализаций (на 42,8%), связанных как с рецидивами ФП (на 70,2%), так и с декомпенсацией болезни (на 85,1%).

2. Благоприятный кардиальный профиль, в том числе отсутствие влияния на сократимость миокарда, улучшение показателей гемодинамики по данным ультразвукового исследования позволяют использовать пропafenон в комплексной терапии больных с ХСН с сохраненной систолической функцией, осложненной ФП. Препарат может назначаться при любых нарушениях сердечного ритма, особенно в качестве поддерживающей терапии при фибрилляции, с учетом противопоказаний.

3. Уменьшение ФК ХСН, увеличение ТФН, улучшение насосной функции и адаптивный характер ремоделирования сердца с применением пропafenона целесообразно рассматривать как единую задачу, целью которой являются стабильность клинического течения болезни и улучшение прогноза. Полученные в настоящем исследовании данные демонстрируют эту возможность.

4. При сравнимой эффективности Кордарона (56,4%) и Пропанорма (55,7%) в предупреждении рецидивов ФП последний показал значительно меньшую частоту НЯ, которая составила 1,97 против 33,7% при применении Кордарона. Сочетание клинической эффективности и безопасности Пропанорма у пациентов с ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ определяет основные достоинства данного ААП.

Список использованной литературы

- Nabauer M, Gerth A, Limbourg T et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11: 423-34.
- Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options – a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2011.
- De Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (8): 725-31.
- Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (2): 160-6.
- Bertaglia E, Tondo C, de Simone A et al. Does catheter

Таблица 3. Динамика ТФН у пациентов с разными ФК ХСН, принимающих пропafenон

ФК ХСН	Пропанорм® (n=203)	
	Исходно, м	12 мес., м
I ФК (n=23)	521,75±42,41	558,37±56,38*
II ФК (n=223)	324,27±45,81	436,12±49,60**
III ФК (n=49)	187,54±67,31	325,48±41,23**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Таблица 4. Динамика ТФН у пациентов с разными ФК ХСН, принимающих амиодарон

ФК ХСН	Кордарон (n=101)	
	Исходно, м	12 мес., м
I ФК (n=9)	532,24±39,26	542,44±46,49*
II ФК (n=76)	331,28±42,66	428,47±51,38**
III ФК (n=16)	194,27±57,26	333,25±46,25**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience. *Europace* 2010; 12 (2): 181-7.

6. Chao TF, Suenari K, Chang SL et al. Atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with diabetes mellitus or impaired fasting glucose. *Am J Cardiol* 2010; 106 (11): 1615-20.

7. Hu YF, Yeh HI, Tsao HM et al. Impact of circulating monocyte CD36 level on atrial fibrillation and subsequent catheter ablation. *Heart Rhythm* 2011; 8 (5): 650-6.

8. Schneider MP, Hua TA, Bohm M et al. Prevention of atrial ebrillation by reninangiotensin system inhibition a meta-analysis. *JACC* 2010; 55: 2299-307.

9. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA et al. Prevention of atrial ebrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 151: 985-91.

10. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial ebrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.

11. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial ebrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-40.

12. Roy D, Talajic M, Nattel S et al. Rhythm control versus rate control for atrial ebrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-77.

13. Hsu LF, Jais P, Sanders P et al. Catheter ablation for atrial ebrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2373-83.

14. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial ebrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD005049.

15. Сулимов В.А. Медикаментозное лечение нарушений ритма. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2011; с. 413.

16. Соколов С.Ф. Аллапинин и современные подходы к лечению нарушений ритма сердца. Методические рекомендации по применению препарата. М., 2013; с. 4-37.

17. Kerin N, Aragon E, Faitel K et al. Long-term efficacy and toxicity of high and low-dose amiodarone regiment. *J Clin Pharmacol* 1989; 29 (5): 418-23.

18. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. ВНОА, новая редакция. 2013; с. 503.

19. Peeters P, Mets T. The 6-minute walk as an appropriate exercise test in elderly patients with chronic heart failure. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996; 51 (4): 147-51.

20. Riedinger MS, Dracup RF, Brecht ML for the SOLVD Investigators. Predictors of quality of life in women with heart failure. *J Heart and Lung Transplantation* 2000; 19: 598-608.

21. Татарский Б.А., Баталов Р.Е., Попов С.В. Фибрилляция предсердий: патофизиологические подходы к выбору антиаритмической терапии. Томск: STT, 2013; с. 402.

ПРОПАНОРМ®

пропафенона гидрохлорид
таблетки 150 мг, 300 мг №50

ВОССТАНОВИТ, СОХРАНИТ ПРАВИЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ



- Антиаритмический препарат 1С класса со свойствами β -блокаторов и антагонистов кальция
- Является препаратом первого выбора для купирования и профилактики пароксизмов фибрилляции предсердий*
- Высокоэффективен при других наджелудочковых аритмиях, синдроме WPW и желудочковой экстрасистолии
- Имеет обширную доказательную базу в России
- Отличается высоким европейским качеством и доступной ценой

* Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий ВНОК, ESC, АНА

Подробная информация о препарате на сайте
www.propanorm.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Представительство в Москве
Тел./факс: (495) 665 61 03
promedcs@promedcs.ru

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ