

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОПАФЕНОНА (ПРОПАНОРМА®) И АМИОДАРОНА (КОРДАРОНА®) У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ, ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Многоцентровое открытое рандомизированное проспективное сравнительное исследование ПРОСТОР

Миллер О.Н. *, Старичков С.А., Поздняков Ю.М., Лучинский С.А., Тарасов А.В., Дощицин В.Л., Крамынина О.А., Волкова Э.Г., Ильиных Д.Л. с участием*

Резюме

Изучена клиническая эффективность и безопасность Пропанорма® у больных с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной систолической функцией левого желудочка, осложненных фибрилляцией предсердий (ФП). Проведено сравнение эффективности и безопасности препарата с Кордароном®. Рандомизировано 137 пациентов, в исследование включено 110 больных (59 — группа Пропанорма® и 51 — группа Кордарона®), наблюдение за которыми продолжалось в течение 12 месяцев. Первичные конечные точки: общая смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, фатальный и нефатальный инфаркт и мозговой инсульт. Вторичные точки: повторные эпизоды ФП, их длительность, ЧЖС во время ФП, количество госпитализаций, связанных с ФП, либо в результате декомпенсации заболеваний, изменение показателей систолической и диастолической функций ЛЖ на фоне лечения, оценка безопасности применения при ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ с учетом нежелательных явлений Пропанорма® и Кордарона®.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что 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 Пропанорма® при ФП через 6 месяцев терапии составила 67,4% через 12 месяцев — 54,2%, что не уступает таковой при использовании Кордарона® (62,7% и 52,9% соответственно). У 33,9% пациентов при приеме Пропанорма® отмечено уменьшение выраженности клинических проявлений при ФП, их суммарной длительности, ЧЖС во время пароксизма и увеличение числа асимптомных эпизодов ФП — на 30,9%. Пропанорм® оказался более безопасным у больных с заболеваниями сердца, по сравнению с Кордароном®, в отношении побочных и нежелательных явлений (0% против 31,6%). Исследование “ПРОСТОР” продолжается, в данной публикации представлены результаты лечения пациентов, получивших терапию в рамках исследования в течение 12 месяцев.

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

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца, встречающимся в клинической практике, часто осложняет течение различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и нередко приводит к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Возникновение частых пароксизмов ФП приводит к электрическому и анатомическому ремоделированию миокарда, снижает сократительную способность левого желудочка (ЛЖ), увеличивает частоту развития тромбоэмболических осложнений, общую смертность и снижает качество жизни (КЖ) пациентов [5,10,34].

Частота возникновения этого нарушения ритма преимущественно ассоциирована с такими кардиоваскулярными заболеваниями, как артериальная гипертензия (АГ), коронарная болезнь сердца и ХСН

[13,17,22]. АГ до настоящего времени остается наиболее распространенным ССЗ и является частой причиной возникновения и поддержания ФП — аритмии, на долю которой приходится, приблизительно, одна треть всех госпитализаций, связанных с нарушениями сердечного ритма [2,3,16].

В научной литературе описывается множество механизмов, ответственных за развитие ФП у пациентов, страдающих гипертензией, как на уровне изменения геометрии камер сердца и перегрузки его давлением, так и на клеточном и субклеточном уровнях [4,37]. Повышение АД при гипертензии приводит к развитию гипертрофии ЛЖ, увеличению размеров левого предсердия (ЛП), прогрессированию ХСН и, тем самым, способствует увеличению риска возникновения и рецидивирования данной тахикардии. Важной составляющей эффективной профилактики

возникновения и поддержания этого нарушения ритма должна являться терапия, направленная на нормализацию АД и, как следствие, приводящая к уменьшению выраженности гипертрофии ЛЖ и размеров ЛП, что было продемонстрировано в ряде крупных международных исследований, проведенных в последнее десятилетие [8,12,36].

Хорошо известно, что степень ХСН пропорциональна риску развития ФП, а частота встречаемости этой аритмии возрастает с 10% у больных со II функциональным классом (ФК) по NYHA до 40% и даже 50% при IV классе сердечной недостаточности [8,24].

С одной стороны, ХСН и ФП имеют много общих механизмов развития, включающих миокардиальный фиброз, нарушение регуляции содержания внутриклеточного кальция, нейроэндокринную дисфункцию [16,18]. С другой, — более чем 55% пациентов с очевидной ХСН имеют практически нормальную сократимость миокарда (ФВ>50%), и число таких больных будет неуклонно увеличиваться [1,27]. В подобных случаях целесообразно говорить о пациентах с сохраненной систолической функцией. Частота встречаемости таких больных зависит от состояния обследуемой популяции и критериев оценки систолической функции и, как правило, в стационарной и поликлинической практике доля таких больных составляет 30-50% [1,11].

В настоящее время одним из подходов к ведению пациентов с ФП является стратегия контроля ритма, задачей которой является восстановление и удержание синусового ритма. Данному методу противопоставлен контроль частоты, при котором проводится терапия, направленная на ограничение частоты сокращений желудочков сердца в покое и при нагрузке. Какой способ лечения является оптимальным для пациента, необходимо решать индивидуально, принимая во внимание основное заболевание, состояние гемодинамики и клиническую симптоматику во время тахикардии. На сегодняшний день в многочисленных крупных проспективных исследованиях стратегия контроля частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) показала сопоставимую эффективность в отношении заболеваемости и смертности в сравнении со стратегией контроля синусового ритма [30,39].

Тем не менее, длительное сохранение синусового ритма сопровождается лучшим функциональным состоянием миокарда и КЖ, а ретроспективные аналитические исследования выявили преимущество в прогнозе тех пациентов, у которых длительное время сохранялся синусовый ритм [23]. Поэтому медикаментозный контроль ритма до сих пор остается стратегией выбора у пациентов с симптомной ФП, тахикардической кардиопатией или при невозможности адекватного контроля ЧЖС [39].

Несмотря на значительные успехи в фармакологии за последние десятилетия, эффективность мно-

гих антиаритмических препаратов (ААП), применяемых для профилактики пароксизмов ФП, относительно невелика. С позиций современной доказательной медицины является оправданным назначение только тех лекарственных средств, которые доказали не только свою эффективность, но и высокую безопасность у данной категории больных [5,15]. Из ААП, рекомендованных для профилактики пароксизмальной ФП, в России разрешены всего 4 препарата, которые нашли широкое применение в клинической практике: это амиодарон, пропафенон, соталол и хинидин [15,25,31]. К этим препаратам также можно добавить и β -адреноблокаторы, особенно их пролонгированные формы, которые могут обладать достаточно высокой антиаритмической эффективностью у определенных групп пациентов [32,35,38].

Когда говорят об антиаритмической терапии (ААТ) при ФП, то часто неправомерно ссылаются на исследования *CAST I и II* (1989, 1991), в которых оценивалась эффективность энкаинада, флекаинада и морицизина (этмозина) в отношении подавления желудочковых аритмий у больных, перенесших инфаркт миокарда и имевших фракцию выброса менее 40%. Данные исследования показали, что, несмотря на эффективное устранение желудочковых экстрасистол, упомянутые препараты увеличивали общую смертность и частоту внезапной смерти, особенно в первые три месяца после инфаркта миокарда, и это объяснялось аритмогенным действием препаратов.

Не надо забывать, что речь в этих исследованиях идет о желудочковых аритмиях и больных постинфарктной кардиопатией. Однако, путем проведения ретроспективных анализов этих исследований (1994, 1995), было показано, что прием β -адреноблокаторов является независимым фактором снижения риска аритмической смерти на 33% у пациентов, участвовавших в исследованиях *CAST* и, что не менее важно, “легкое” подавление желудочковой экстрасистолии препаратами *CAST* (“легкое” — это термин авторов, означающий более высокую степень подавления меньшими дозами препаратов IC класса) является независимым фактором снижения риска аритмической смерти на 41%. Это положение позволяет думать о небезнадежности гипотезы, рассматривающей устранение желудочковой экстрасистолии как способа улучшения прогноза больных с потенциально злокачественными желудочковыми аритмиями.

Но мы сегодня обсуждаем предсердные нарушения ритма и прекрасно понимаем, что ФП — это наиболее часто встречающаяся в клинической практике разновидность аритмий, требующая несколько другого подхода. В настоящее время существует достаточно большая группа пациентов, не переносивших инфаркт миокарда, имеющих стабильную

стенокардию, дисовариальную кардиопатию, АГ и ХСН (ФВ>50%), осложненных ФП, и неудовлетворительным опытом применения амиодарона и/или β-адреноблокаторов (или с противопоказаниями для их применения), которым “отказывают” в использовании ААП IC класса, неправомерно ссылаясь на результаты исследований *CASTI* и *CASTII*.

Поэтому имеющаяся доказательная база в отношении применения ААП IC класса у больных с постинфарктной кардиопатией и желудочковыми аритмиями не должна автоматически переноситься на пациентов с ФП, страдающих артериальной гипертонией, ИБС, осложненных ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

Для того, чтобы сделать какое-нибудь ясное заключение о возможностях амиодарона, который довольно часто назначается больным ХСН и дисфункцией ЛЖ, хочется напомнить о мета-анализе АТМА (1997), который включал результаты 13 протоколов на материале обследования 6553 больных, из которых 1452 пациента были без острого инфаркта миокарда (ОИМ), но с ХСН того или иного ФК. Главным выводом мета-анализа была констатация того, что амиодарон способен снизить риск смерти от всех причин у больных ХСН и/или дисфункцией ЛЖ только на 13% ($p=0,03$), а аритмической и внезапной смерти (ВС) — на 29% ($p=0,0003$). Совершенно уникальным и непонятным выглядел анализ по влиянию амиодарона на риск ВС в зависимости от выраженности болезни. У пациентов с ФВ>35% снижение риска составляло 48%, а у пациентов с более выраженной дисфункцией ЛЖ (ФВ<35%) — лишь 27% при меньшей степени достоверности. Среди пациентов с ХСН только при начальных ее проявлениях (I и II ФК) имело место снижение риска ВС на 27% ($p=0,034$), а при прогрессировании ХСН до III и/или IV ФК достоверность изменений пропала.

Таким образом, амиодарон способен снижать риск ВС у больных после инфаркта миокарда, но не при наличии ХСН, поскольку у пациентов с декомпенсацией кровообращения никакого положительного влияния амиодарона на прогноз и риск ВС не было зафиксировано даже по результатам лучшего мета-анализа! Кроме влияния амиодарона на прогноз больных ХСН, мета-анализ АТМА анализировал и безопасность применения амиодарона, причем в невысоких (в среднем 270 мг/сут) дозах. В двойных слепых исследованиях амиодарон отменяли достоверно чаще (41%), чем в группе плацебо (27%). Суммарно опасные побочные эффекты развивались у 16,1% пациентов с ХСН или после инфаркта миокарда, в сравнении с 3,5% группы плацебо.

Таким образом, нельзя сбрасывать со счетов ААП IC класса и, прежде всего, IC, так как на фармацевтическом рынке давно появились и с успехом применяются новые их представители — в частности, пропafenон, у которого диапазон электрофизиологических свойств

гораздо шире, чем у “чистых” антиаритмиков IC класса, использованных в исследованиях *CAST*. Наряду с блокадой натриевых каналов, пропafenон (Пропанорм®) оказывает существенное влияние на активность β-адренергических рецепторов, а также калиевых и кальциевых каналов [5]. Иными словами, пропafenон (Пропанорм®), будучи ААП IC класса, обладает также свойствами антиаритмиков II, III и IV классов, т. е. частично является β-адреноблокатором, блокатором калиевых каналов и антагонистом кальция.

Учитывая вышеизложенное, целесообразно продолжить изучение ААП IC класса и, прежде всего, пропafenона (Пропанорма®) с целью разработки тактики и стратегии ведения больных с ФП на фоне АГ, ИБС и ХСН с сохраненной систолической функцией, часто сочетающихся с заболеваниями щитовидной железы, хронической обструктивной болезнью легких, при отсутствии постинфарктной кардиопатии, у которых применение амиодарона и β-адреноблокаторов ограничено, противопоказано или не было эффективным.

Поэтому целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности пропafenона (Пропанорма®) и амиодарона (Кордарона®) у больных с АГ, ИБС и ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка, осложненных рецидивирующей пароксизмальной и/или персистирующей формами ФП.

Материал исследования

Проводимое и продолжающееся исследование (ПРОСТОР) является многоцентровым, проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным с использованием параллельных групп (пропafenон и амиодарон). Для участия в исследовании пациенты должны были подписать форму “Добровольного информированного согласия пациента” на участие в нем и соответствовать всем перечисленным ниже критериям включения и не иметь критериев исключения.

Критерии включения:

- Мужчины и женщины в любом возрасте, страдающие эссенциальной артериальной гипертонией I-III степени и/или ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильным I-III ФК стенокардии.
- Наличие пароксизмальной и/или персистирующей ФП в анамнезе с частотой возникновения рецидивов аритмии не реже одного раза в течение 3-х месяцев (2С класс пароксизмальной ФП, Levy, 2000 г.).
- Длительность аритмического анамнеза пароксизмальной и/или персистирующей ФП не менее 6 месяцев.
- Сохраненная систолическая функция левого желудочка (ФВ≥50%).

- Постоянный прием лекарственных препаратов (из любых групп антигипертензивных средств), применяемых при лечении АГ, ИБС и ХСН (целевые уровни САД и ДАД и стабилизация или снижение ФК ИБС и ХСН) перед назначением ААП.

- Пациенты с заболеваниями щитовидной железы, периферических сосудов, ХОБЛ, сахарным диабетом могли участвовать в исследовании только в группе Пропанорма®.

- Подписанная форма "Добровольного информированного согласия пациента" на участие в исследовании.

Пациенты не включались либо досрочно исключались из исследования при наличии или возникновении любого из перечисленных критериев исключения.

Критерии исключения:

- Наличие острого коронарного синдрома, перенесенного инфаркта миокарда.

- ХСН IV-го функционального класса по NYHA (ФВ < 50%).

- Заболевания (кроме АГ и ИБС) самостоятельно или опосредованно приводящие к развитию пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий (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 ударов в минуту во время скрининга, визита 1 или визита 2, ЧСС измеряется по среднему значению частоты пульса на лучевой артерии или по данным записи ЭКГ).

- Трепетание предсердий и другие виды аритмий, исключая пароксизмальную и/или персистирующую ФП, требующие применения ААП.

- Вагус-зависимый тип ФП, диагностированный анамнестически, по данным ХМ ЭКГ и оценки ВРС (показатель LF/HF < 1,5).

- Проведенное либо планирующееся хирургическое лечение ФП.

- Пациенты с клинически значимыми нарушениями лабораторных показателей во время скрининга.

- Заболевания или состояния, являющиеся противопоказаниями для назначения пропafenона (Пропанорма®) и амиодарона (Кордарона®).

- Алкогольная зависимость, наркомания, наличие психических расстройств, включая диагностированную депрессию.

- Пациентки, способные к деторождению, не должны быть беременны или кормить грудью. Пациентки, способные к деторождению, должны использовать адекватные методы контрацепции.

- Отказ пациента участвовать либо продолжить участие в исследовании.

Первичными конечными точками, которые определены в исследовании ПРОСТОР, являются: общая смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, фатальный и нефатальный инфаркт и мозговой инсульт. Вторичные конечные точки: повторные эпизоды ФП и их количество за определенный промежуток времени, длительность эпизодов ФП, ЧЖС во время ФП, количество госпитализаций, связанных с нарушением сердечного ритма, 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 сохраненной систолической функцией ЛЖ с учетом нежелательных влияний Пропанорма® и Кордарона®.

Все пациенты, которые по данным анамнеза соответствовали критериям включения/исключения из исследования, получали для ознакомления форму "Добровольного информированного согласия пациента".

На первом визите (скрининг) проводились: 1) беседа о предстоящем исследовании и последующее подписание "Добровольного информированного согласия пациента" на участие в исследовании; 2) сбор анамнеза и демографических данных; 3) измерение АД; 4) запись ЭКГ по стандартной методике, подсчет ЧСС; 5) на основании полученных данных проверялось соответствие критериям включения/исключения для оценки возможного участия пациента в исследовании; 6) проводилась коррекция антигипертензивной терапии и терапии, направленной на стабилизацию ФК ИБС и ХСН; 7) пациентам выдавался дневник самоконтроля АД, ЧСС и проводилось обучение по правилам его заполнения.

Пациентам, которые соответствовали всем критериям включения и исключения, достигли целевого уровня АД и стабилизации ФК ИБС и ХСН (4-6 недель) и желали продолжить участие в исследовании, назначался визит 2 (рандомизация). На этом визите проводились: 1) измерение АД, ЧСС; 2) общеклиническое обследование больных; 3) суточное мониторирование АД, которое могло не выполняться при отсутствии показаний либо технической возможности; 4) ХМ ЭКГ и оценка ВРС*; 5) ЭхоКГ; 6) рандомизация пациентов проводилась на две исследуемые группы путем конвертов: группа 1, принимающая Пропанорм® (450 мг/сут) и группа 2, принимающая Кордарон® (100-400 мг/сут); 7) первый прием исследуемых препаратов; 8) обучение пациентов самостоятельному измерению АД и ЧСС и разъяснение симптомов, сопровождающих пароксизм ФП.

Визит 3 проводился через 1 месяц (±5 дней) с момента назначения ААП. Основной целью визита

являлось выявление возможных нежелательных явлений (НЯ) и коррекция доз применяемых препаратов для лечения АГ, ИБС, ХСН и тахикардии. Во время визита проводились: 1) оценка приверженности (комплаенса) и эффективности терапии; 2) физикальный осмотр пациента, запись ЭКГ и измерение АД, ЧСС; 3) проверка и анализ данных дневников пациента; 4) регистрация ХМ ЭКГ и оценка ВРС*; 5) ЭхоКГ; 6) выявление возможных побочных эффектов и НЯ проводимой терапии, наличия либо возникновения критериев исключения из исследования;

Визит 4 проводился через 6 месяцев (± 5 дней) после назначения изучаемых препаратов. На этом визите проводились: 1) общеклиническое обследование больных: физикальными методами (анамнез, осмотр, пальпация, аускультация), общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, рентгенологическое исследование грудной клетки*; 2) измерение АД, ЧСС и запись ЭКГ; 3) СМ АД*; 4) ХМ ЭКГ и оценка ВРС*; 5) ЭхоКГ; 6) заполнение опросников КЖ пациента*; 7) проверка и анализ данных дневников пациента; 8) оценка приверженности (комплаенса) и эффективности проводимой терапии; 9) выявление возможных НЯ и побочных явлений проводимого лечения; 10) корректировалась последующая антиаритмическая и антигипертензивная терапия.

Визит 5 проводился через 12 месяцев (± 5 дней) на фоне медикаментозной терапии АГ, ИБС, ХСН и лечения ААП. На визите осуществляли: 1) измерение АД, ЧСС и запись ЭКГ; 2) СМ АД*; 3) ХМ ЭКГ и оценка ВРС*; 4) ЭхоКГ; 5) заполнение опросников КЖ пациента*; 6) проверка и анализ данных дневников пациента; 7) оценка приверженности (комплаенса) и эффективности проводимой терапии; 8) выявление возможных НЯ и побочных явлений проводимого лечения; 9) корректировалась последующая антиаритмическая и антигипертензивная терапия.

В случае необходимости (развития НЯ, побочных действий лекарственных препаратов или желания самого пациента) проводились дополнительные визиты, которые включали все необходимые вышеперечисленные процедуры, и период наблюдения за состоянием здоровья пациентов в этих случаях мог продолжаться до 6 месяцев с момента завершения их участия в исследовании.

Методы обследования

Все проводимые обследования пациентов были выполнены неинвазивными методами с информированного согласия испытуемых и соответствовали этическим нормам Хельсинкской декларации (2000 г).

На каждом визите проводилось измерение АД методом Короткова, среднее АД рассчитывалось по формуле Хикэма [29]:

$$\text{АД ср.} = \text{ДАД} + (\text{САД} - \text{ДАД}) / 3$$

Запись ЭКГ по стандартной методике на 6-канальных электрокардиографах проводилась всем пациентам при включении в исследование, в динамике ААТ и на каждом визите. Оценивались нарушения внутри- и межпредсердного проведения на синусовом ритме, признаки нарушения процессов реполяризации и гипертрофии миокарда левого желудочка. Абсолютный интервал QT измерялся вручную во II стандартном отведении по критериям Lepeshkin [20]. Вычислялись значения скорректированного QT (QTc) по формуле:

$$\text{QTc} = \text{QT} / \sqrt{\text{RR}}$$

В формуле QTc использовался средний для участка записи интервал RR и следующий за ним интервал QT.

Пациентам было рекомендовано ежедневно проводить измерение ЧСС на лучевой артерии в течение 1-й минуты и вносить полученные данные в “Дневник пациента”.

Всем пациентам до назначения ААП для определения исходного типа ФП на первом визите проводилось ХМ ЭКГ с помощью различных систем, а в последующем через 6 и 12 месяцев, где оценивали характер изменений ЧСС, количество эпизодов ФП, в том числе асимптомных, суммарную продолжительность приступов ФП, если таковые возникали, общее количество суправентрикулярных (СЭ) и желудочковых экстрасистол (ЖЭ), число парных форм и пароксизмов желудочковой тахикардии (ЖТ) за 24 часа.

ЭхоКГ в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах была проведена всем больным, включенным в исследование, на 2, 3, 4 и 5 визитах. При этом определялись размеры камер сердца, оценивалось состояние клапанного аппарата, внутрисердечных структур, показатели систолической и диастолической функций ЛЖ, сократительной способности миокарда, а также наличие тромбов в полостях сердца. Диастолическая дисфункция оценивалась на основании ультразвуковых диагностических нормативов, разработанных Рабочей группой Европейского общества кардиологов (2006), где выделялось три типа наполнения ЛЖ: 1) с замедленной релаксацией (незначительный); 2) псевдонормальный (умеренный); 3) рестриктивный (тяжелый).

При сомнительном диагнозе ИБС последующее подтверждение такового, являющегося возможным критерием включения в исследование, проводилось, главным образом, путем использования дополнительных исследований: ЭхоКГ, нагрузочные пробы (велозергометрия, тредмил-тест, чреспищеводная стимуляция).

При подозрении на дисфункцию щитовидной железы осуществляли ультразвуковое исследование и определение уровня гормонов (ТТГ, антитела к тиреоидной пероксидазе, Т3, Т4).

Определялись показатели КЖ при включении в исследование и завершении исследования. Для оценки КЖ каждого больного использовали неспецифический опросник MOS "Health Status Survey SF-36". Перевод на русский язык опросника SF-36 был выполнен "Институтом клинико-фармакологических исследований" (Санкт-Петербург). Используемая форма опросника SF-36 включала 11 вопросов, результаты были представлены в виде оценок в баллах по 8 шкалам.

Пациентам выдавался дневник самоконтроля, который необходимо было вести ежедневно во время исследования. В дневник пациенты вносили показатели АД, ЧСС и регистрировали возникновение симптомов, сопровождающих пароксизмы ФП, включая подсчет ЧЖС во время тахикардии и ее длительность, количество эпизодов стенокардии. Также пациентов с целью последующей оценки комплаенса просили ежедневно отмечать прием препарата. На каждом визите дневник пациента проверялся и на основании полученных данных производилось титрование доз исследуемых препаратов и сопутствующей терапии.

Любое негативное изменение в состоянии здоровья пациента рассматривалось как нежелательное явление (НЯ). Если НЯ было связано с исследуемым препаратом, то оно рассматривалось как побочный эффект терапии. В случае развития серьезных побочных эффектов, которые не контролировались титрацией дозы препаратов либо могли нанести вред здоровью исследуемого, пациент исключался из исследования. Наблюдение за состоянием здоровья больного в случаях развития НЯ и побочных эффектов продлевалось до 6 месяцев с момента рандомизации либо до разрешения состояния.

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 $p < 0,05$. Для оценки статистических различий изменений основных характеристик внутри групп и между группами использовали непараметрический Wilcoxon-Mann-Whitney U-тест.

Клиническая характеристика больных

Согласно целям и задачам работы в начале исследования было рандомизировано 137 пациентов, которые соответствовали критериям включения/исключения и начали принимать исследуемые препараты. В статистический анализ не были включены 27 пациентов, прекративших досрочно участие в исследовании. Из них 3 человека принимали препараты нерегулярно либо отзывали свое согласие на дальнейшее

участие в исследовании. 24 пациентам был отменен Кордарон® в связи с возникновением у них нежелательных и побочных явлений, о чем будет сказано ниже. Успешно завершили участие в исследовании 110 пациентов, из них 60 мужчин и 50 женщин в возрасте от 34 до 66 лет. АГ, ИБС и ХСН были диагностированы согласно Российским национальным рекомендациям последнего пересмотра (2009), и рандомизация проводилась на две исследуемые группы в зависимости от используемого антиаритмического препарата путем конвертов. В первую группу включили 59 пациентов, принимающих, помимо лекарственных средств по поводу АГ, ИБС и ХСН, антиаритмический препарат IC класса Пропанорм® (450 мг/сут). Вторая группа представлена 51 пациентом, которым был назначен Кордарон® в поддерживающей дозе 100-400 мг/сут. Насыщение последним проводилось по стандартной схеме: 1,2 г препарата (6 таблеток) в течение 8 дней. В ходе повышения дозы препарата проводился ЭКГ-контроль с оценкой изменения интервала QT, QTc (корректированного), при увеличении которого на 10-15% переходили к назначению поддерживающей дозы препарата. Дозы ААП, назначенных в обеих группах, зависели от исходной ЧСС и величины удлинения интервала QT и QTc. При назначении Кордарона® стремились к достижению минимально эффективных доз препарата. Допустимым, но требующим коррекции назначенной дозы амиодарона, считали увеличение интервала QTc не более 450 мс или не более чем на 25% первоначальной величины. К 6 месяцу терапии 49 пациентов (96,1%) принимали 100-200 мг в сутки амиодарона, двум (3,9%) потребовалось увеличение поддерживающей дозы препарата до 400 мг один раз в день.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл.1.

Как видно из табл.1, все группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, наличию пароксизмальной и/или персистирующей форм ФП, степени АГ, ФК ИБС и ХСН. У всех пациентов имела место АГ, причем I степени у 6 пациентов из 110, что составило 5,5%, II степени — у 92 (83,6%), III степени — у 12 пациентов, что составило 10,9%. Количество больных, имеющих АГ I, II и III степени, в исследуемых группах практически не различалось. Длительность гипертонического анамнеза в I группе больных составила, в среднем, $6,4 \pm 2,1$, во II — $6,6 \pm 3,1$ года. Клинические проявления ИБС в виде стабильной стенокардии имели 102 пациента из 110 (92,7%), из них I ФК — 28 больных (25,5%): 15 пациентов в группе I (25,4%) и 13 (25,5%) — в группе II; II ФК имел место у 61 больного, что составило 55,5%: у 33 пациентов группы I (55,9%) и у 28 (54,9%) группы II; III ФК был определен у 13 (11,8%): в I-й группе — у 7 (11,9%) и во II-й — у 6 (11,8%). Длительность клинических проявлений ИБС в I-й и II-й группах составила $4,1 \pm 0,72$ и $3,9 \pm 0,67$ года

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

Исходные данные	1 группа (n=59)	2 группа (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
I степень АГ (n=6)	3 (5,1%)	3 (5,9%)	p=0,94
Уровень САД, ДАД (мм рт.ст.)	152,5±2,02 94,4±2,1	154,1±1,81 96,7±2,6	p=0,92 p=0,78
II степень (n=92)	49 (83,0%)	43 (84,3%)	p=0,72
Уровень САД, мм рт.ст. ДАД (мм рт.ст.)	171,8±0,89 102,3±1,38	173,2±0,78 106,4±2,8	p=0,95 p=0,87
III степень (n=12)	7 (11,9%)	5 (9,8%)	p=0,67
Уровень САД, ДАД (мм рт.ст.)	196,5±12,5 114,1±5,6	197,8±9,5 116,5±7,4	p=0,95 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

Примечание: * – U-критерий Манна-Уитни. – статистический критерий, используемый для оценки различий между двумя выборками по уровню какого-либо признака, измеренного количественно и позволяющего выявлять различия в значении параметра между малыми выборками. Высокие значения вероятности в этом столбце означают, что исходные данные имеют одинаковые характеристики и могут быть использованы в исследовании.

соответственно. Таким образом, по ФК стенокардии, по длительности ишемического анамнеза исследуемые группы не различались.

Пароксизмальную форму ФП имело одинаковое количество пациентов 1-й и 2-й групп (71,2% и 72,5% соответственно) и аритмический анамнез составил 5,3±2,2 и 5,1±4,2 года соответственно. У 58 пациентов из 110 (52,7%) пароксизмы аритмии сопровождались выраженной клинической симптоматикой, наблюдались в течение последних 3-х месяцев до включения в исследование и могли быть отнесены к 2С группе по классификации ФП S.Levy (2000) [21]. До включения в исследование пациенты не получали постоянную ААТ, кроме небольших доз β-адреноблокаторов, применяемых в качестве базовой терапии АГ, ИБС и ХСН.

Признаки сердечной недостаточности (по НУНА) имели все пациенты (100%), из них 9 пациентов I ФК, что составило 8,2%, 85 пациентов – II ФК (77,3%) и 16 пациентов – III ФК (14,5%). По наличию того или иного ФК ХСН группы были сопоставимы (табл.1).

В табл. 2 представлены жалобы пациентов, связанные с клиническим течением основных заболеваний сердечно-сосудистой системы и их осложнениями, в том числе ФП.

При анализе основных жалоб пациентов обращает на себя внимание наличие одышки при физической

нагрузке и, особенно, в покое у пациентов обеих групп (13,6% и 11,8% соответственно). При физической нагрузке описывали одышку 34 пациента (57,6%) 1-й группы, 29 пациентов (56,9%) 2-й группы. Жалобы на общую слабость во время тахикардии предъявляли 45 пациентов (76,3%) 1-й и 34 пациента (66,7%) 2-й группы. Приступы стенокардии во время эпизода ФП описывали 24 пациента (40,7%) 1-й и 21 пациент (42,2%) 2-й группы. Отеки нижних конечностей как проявления ХСН наблюдались у 21 пациента 1-й (35,6%) и у 16 (31,4%) пациентов 2-й группы. Отмечено значительное число жалоб на головные боли.

Таблица 2

Основные жалобы обследуемых пациентов

Основные жалобы	1 группа (n=59)	2 группа (n=51)
Неравномерное сердцебиение	56 (94,9%)	49 (96%)
Замирание сердца	39 (66,1%)	40 (78,4%)
Одышка при физической нагрузке	34 (57,6%)	29 (56,9%)
Одышка в покое	8 (13,6%)	6 (11,8%)
Общая слабость во время ФП	45 (76,3%)	34 (66,7%)
Боли в прекардиальной области при ФП	24 (40,7%)	21 (41,2%)
Отеки нижних конечностей	21 (35,6%)	16 (31,4%)
Головные боли	29 (49,2%)	30 (58,8%)
Головокружение во время ФП	25 (42,4%)	20 (39,2%)

Таблица 3

Базисная терапия, используемая у пациентов, включенных в исследование

Препараты	1 группа (n=59)	2 группа (n=51)
Ацетилсалициловая кислота	25 (42,4%)	24 (47%)
Непрямые антикоагулянты (варфарин)	32 (54,2%)	28 (54,9%)
Тиазидоподобные диуретики	58 (98,3%)	48 (94%)
иАПФ	48 (81,4%)	44 (86%)
БРА	11 (18,6%)	7 (13,7%)
БАБ	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%)

Причинами головных болей у 51,8% больных были подъемы САД ≥ 140 мм рт.ст., ДАД ≥ 90 мм рт.ст. Головокружения имели место у 45 пациентов (40,9%), причем клиника совпадала с пароксизмом ФП.

Медикаментозное лечение АГ, ИБС и клинических проявлений ХСН проводилось согласно рекомендациям ВНОК и заключалось в назначении основных групп препаратов: дезагрегантов, тиазидоподобных диуретиков, ингибиторов АПФ и/или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), β -адреноблокаторов (БАБ), антагонистов кальция, антагонистов альдостерона и, по показаниям, петлевых диуретиков, статинов и сердечных гликозидов, что представлено в табл. 3.

Доза β -адреноблокатора титровалась в зависимости от показателей АД и ЧСС. Терапия при включении пациентов в исследование была скорректирована с целью достижения максимального гипотензивного эффекта согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ, стабилизации ФК стенокардии и ХСН.

Диагноз ХОБЛ у 4 (3,6%) из 110 больных был выставлен на основании анамнеза, клинико-лабораторных данных функции внешнего дыхания, стадия определялась согласно классификации GOLD; 5 пациентов 1-й группы (8,5%) страдали хроническим аутоиммунным тиреоидитом и получали L-тироксин. Сахарный диабет 2-го типа имели 10 пациентов 1-й и 6 пациентов 2-й группы (16,9% и 11,8% соответственно).

Результаты исследования

Базовая терапия АГ, ИБС и ХСН была представлена у всех пациентов, что было обязательным условием включения в исследование. В обеих группах по первичным конечным точкам не было зафиксировано смертельных исходов, а также нефатальных инфарктов и инсультов.

Исходная степень гипертензии и среднее АД до момента рандомизации было сопоставимо в исследу-

емых группах (табл. 1). У пациентов 1-й исследуемой группы на момент включения в исследование АД_{ср} было равно $146,5 \pm 2,02$ мм рт.ст., САД составляло $167,3 \pm 5,0$ мм рт.ст. и ДАД – $97,3 \pm 2,2$ мм рт.ст. На фоне проводимой терапии через 4–6 недель удалось добиться целевых значений АД у 40 из 59 пациентов (67,8%), у 19 пациентов (32,2%) была отмечена положительная динамика в снижении уровней САД и ДАД. Через 6 месяцев САД снизилось на 20,8 мм рт.ст. (12,4%), ДАД – на 11,2 мм рт.ст. (11,5%); через 12 месяцев – на 21,1 мм рт.ст. (12,6%) и на 12,7 мм рт.ст. (13,1%) соответственно.

У пациентов 2-й исследуемой группы было зафиксировано АД_{ср}, равное $145,3 \pm 1,6$ мм рт.ст., САД составляло $165,1 \pm 4,4$ мм рт.ст. и ДАД $92,5 \pm 1,5$ мм рт.ст. Целевой уровень АД через 4–6 недель терапии был достигнут у 34 из 51 пациента 2-й группы (66,7%), у 17 пациентов (33,3%) была отмечена положительная динамика по течению АГ. Через 6 месяцев терапии САД снизилось на 20,4 мм рт.ст. (12,4%) и ДАД – на 11,8 мм рт.ст. (12,8%); через 12 месяцев – на 21,6 мм рт.ст. (13,1%) и на 11,9 мм рт.ст. (12,9%) соответственно.

Важно отметить, что гипотензивный эффект сохранялся на протяжении 12 месяцев наблюдения и с целевыми уровнями АД закончили участие в исследовании 38 пациентов 1-й (64,4%) и 32 пациента (62,7%) 2-й группы. Неэффективной антигипертензивная терапия была признана у 7 пациентов (11,9%) 1-й группы, что существенно не отличалось от 2-й группы (6 пациентов, 11,8%; $p > 0,05$).

Таким образом, полученные результаты демонстрируют положительный эффект проводимой терапии в наблюдающихся группах пациентов как по уровню САД, так и ДАД, что является важным фактором предотвращения развития гипертрофии ЛЖ, ремоделирования камер сердца и осложнений АГ, поскольку ремоделирование сердца – один из этапов формирования и прогрессирования дисфункции ЛЖ с развитием ХСН [19,33].

На фоне проводимой терапии отмечена и положительная динамика клинического течения ИБС, поскольку у 4 из 7 (57,1%) пациентов 1-й группы и у 4 из 6 (66,7%) 2-й III ФК стенокардии уменьшился до II, увеличилось количество пациентов с I ФК (37 пациентов – 62,7% и 33 пациента – 64,7% соответственно) за счет снижения ФК со II на I. Уменьшение ФК сердечной недостаточности на одну градацию отмечено через 6 месяцев лечения у 65 пациентов (59,1%): у 4 больных с III ФК 1-й группы (25%) и у 5 (31,3%) 2-й группы до II ФК; у 33 пациентов со II ФК в 1-й группе (38,8%) и у 29 во 2-й (34,1%) – до I ФК. К 12 месяцу терапии I ФК ХСН имели уже 39 пациентов 1-й (66,1%) и 37- 2-й группы (72,5%), II ФК – 17 (28,8%) и 12 (23,5%) соответственно, III ФК остался прежним у трех пациентов 1-й (5,1%) и у

Таблица 4

Динамика показателей систолической и диастолической функций левого желудочка в группе Пропанорма® (M±m)

Показатели	1 группа (n=59)				
	Исходно	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
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	0,91±0,02	0,88±0,01*	0,89±0,04*	0,82±0,01**	0,82±0,02**
ВИР, мс	103,2±1,21	103,1±1,06	98,1±1,13*	102,1±1,03	101,4±0,97
ФПН, %	24,5±0,23	24,1±0,30	25,1±0,41*	26,1±0,03**	26,2±0,12**

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

двух – 2-й группы (3,9%), но отмечалось клиническое улучшение симптоматики в пределах этого же ФК ХСН. Число госпитализаций по поводу ухудшения течения АГ, ИБС и/или декомпенсации ХСН снизилось в 1-й группе на 72,9%, во 2-й – на 74,5%.

Таким образом, на основании результатов проведенного нами исследования, можно с уверенностью констатировать, что проводимая терапия АГ, ИБС и ХСН у больных с пароксизмальной и/или персистирующей формами ФП позволяет более эффективно контролировать АД, способствует стабилизации течения основного заболевания и уменьшает ФК стенокардии и ХСН.

Исходно диастолическая дисфункция ЛЖ (с замедленной релаксацией) выявлена у 49 пациентов 1-й группы (83,1%) и у 41 – 2-й группы (80,4%), что выражалось в увеличении времени изоволюмического расслабления (ВИР>100 мс), замедлении заполнения ЛЖ в раннюю диастолу (Е/А<1,0) при сохраненной систолической функции (ФВ≥50%). Псевдонормальный тип диастолической дисфункции имел место у 6 больных (10,2%) 1-й и у 8 (15,7%) – 2-й группы (в среднем ВИР составило 82,3±1,89 мс, Е/А – 1,06±0,04). Рестриктивный тип диастолической дисфункции выявлен у 4 больных (6,7%) 1-й группы и у двух (3,9%) – 2-й группы (средняя величина ВИР составила 68,2±1,45 мс, Е/А – 2,06±0,18).

ЭхоКГ- метод позволил классифицировать архитектуру ЛЖ у пациентов на базе таких показателей, как ММЛЖ и относительная толщина стенки ЛЖ. Индекс относительной толщины стенки ЛЖ представляет собой чувствительный индикатор геометрической модели при гипертрофии и определяется отношением толщины стенки ЛЖ к поперечному диаметру его полости в конце диастолы. Концентрическая гипертрофия (увеличение массы миокарда и относительной толщины стенки ЛЖ) выявлена у 90 из 110 пациентов, что составило 81,8%. Эксцентрическая гипертрофия (увеличение массы

при нормальной относительной толщине) имела место у 15 больных (13,6%). Концентрическое ремоделирование (нормальная масса и увеличенная относительная толщина стенки) отмечено у 5 больных (4,6%). У 98 пациентов (89,1%) отмечалось увеличение ЛП более 40 мм, что, по данным научной литературы, является предиктором развития не только ФП, но и инсульта, и смерти [9].

За период наблюдения в группе Пропанорма® не было отмечено отрицательного влияния препарата на показатели систолической и диастолической функций ЛЖ, что представлено в табл. 4.

Отмечено, что на фоне проводимой терапии через 1 месяц отмечалась тенденция к уменьшению КДР (p=0,11), КСР (p=0,87), а к 12 месяцу эти показатели достоверно снизились (p=0,05 и p=0,049 соответственно). К 6 месяцу ФВ практически не изменилась (p=0,075), уменьшилась толщина МЖП (p=0,0000 и p=0,001 соответственно), и ЗСЛЖ (p=0,034 и p=0,027), а также ММЛЖ (p=0,0023), переднезадний размер левого предсердия к 6 (p=0,02) и 12 месяцу (p=0,016), улучшились показатели диастолической функции ЛЖ (p<0,05), увеличилась фракция предсердного наполнения (p=0,001 и p=0,0012 соответственно).

Таким образом, добавление к проводимой базовой терапии АГ, ИБС и ХСН антиаритмика IC класса Пропанорма®, сопровождается процессами обратного ремоделирования камер сердца и приводит к регрессу гипертрофии ЛЖ без ухудшения насосной функции, о чем свидетельствует отсутствие достоверных изменений ФВ. Проводимая терапия также способствовала достоверному уменьшению полости ЛП (p<0,05), исходный размер которого был увеличен у большинства обследованных больных. Поскольку данные научной литературы свидетельствуют, что дилатация ЛП у больных гипертонической болезнью предшествует развитию гипертрофии ЛЖ и является предиктором ФП, поэтому уменьше-

Таблица 5

Динамика показателей систолической и диастолической функций левого желудочка в группе Кордарона® (M±m)

Показатели	2 группа (n=51)				
	Исходно	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
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	0,92±0,03	0,90±0,01	0,89±0,02*	0,81±0,02**	0,81±0,01**
ВИР, мсек	102,3±1,18	103,2±1,12	99,1±1,21*	100,1±1,13*	99,4±0,98**
ФПН, %	24,1±0,22	24,2±0,31	24,8±0,14	26,3±0,18**	26,4±0,16**

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

ние размера ЛП у пациентов, принимающих Пропанорм® (p<0,05) в сочетании с терапией основных заболеваний, можно расценивать как положительный эффект и важный прогностический момент в профилактике рецидивирования тахикардии.

В табл.5 представлены показатели гемодинамики у пациентов, принимающих в качестве антиаритмических препаратов амиодарон.

Подобные закономерности в показателях гемодинамики были выявлены и во 2-й группе: к 12-му месяцу терапии отмечено достоверное уменьшение КДР (p=0,016), КСР (p=0,028), толщины ЗСЛЖ (p=0,023) ММЛЖ (p=0,00017), переднезаднего размера ЛП (p=0,033), улучшение показателей диастолической функции (p<0,05), в частности, увеличение ФПН (p=0,0034). Псевдонормальный тип диастолической дисфункции, который имели 6 больных 1-й

и 8 – 2-й группы, трансформировался в незначительный, а рестриктивный (6 пациентов) – в псевдонормальный, что говорит о положительном влиянии медикаментозной терапии на процессы релаксации ЛЖ и его растяжимости.

Далее приведены результаты сравнительного изучения антиаритмической эффективности Пропанорма® и Кордарона® на фоне базовой терапии АГ, ИБС и ХСН у больных с частыми пароксизмами ФП. У всех пациентов до включения в исследование рецидивы аритмии возникали чаще одного раза каждые 3 месяца и протекали с выраженными клиническими проявлениями, что, как было сказано выше, позволило их отнести ко 2С группе пароксизмальной ФП по классификации S.Levy [21]. Данной категории пациентов, согласно рекомендациям, был показан подбор ААП для профилактики пароксизмов арит-

Таблица 6

Анализ результатов ХМ ЭКГ и дневников самоконтроля пациентов, принимающих Пропанорм® (M±m)

Показатель	1 группа (n=59)		
	Исходно	6 месяцев	12 месяцев
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 пароксизмов ЖТ	0	0	0
Длительность САП, мсек	1615,3±110,2	1812,2±122,1	1766,4±98,3
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 синусового ритма (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.

Таблица 7

Анализ результатов ХМ ЭКГ и дневников самоконтроля пациентов, принимающих Кордарон®

Показатель	2 группа (n=51)		
	Исходно	6 месяцев	12 месяцев
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 пароксизмов ЖТ	0	0	0
Длительность САП, мсек	1620,4±107,2	1844,2±112,4	1913,3±95,2
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.

мии, памятуя о том, что лица, включенные в исследование, имели признаки ХСН.

При оценке результатов исследования было установлено, что Пропанорм® через 6 месяцев терапии был высокоэффективен у 40 пациентов, что составило 67,4%, через 12 месяцев – у 32 больных (54,2%). За период наблюдения у этих пациентов не регистрировались симптомы, которые сопровождали приступы аритмии до включения в исследование. Также у них не наблюдалось документированных эпизодов ФП по ЭКГ и ХМ ЭКГ и дневникам самоконтроля в течение 12 месяцев приема препарата.

Несмотря на то, что рецидивы тахикардии продолжали возникать у 19 пациентов (32,2%) через 6 месяцев и у 27 (45,8%) через 12 месяцев, 17 (89,5%) и 24 (88,9%) из них, соответственно, отметили снижение частоты, длительности и клинической выраженности симптомов во время эпизодов ФП. По дневникам самоконтроля и интервьюирования этих больных количество эпизодов ФП снизилось с $3,2\pm1,1$ рецидивов в месяц до $0,56\pm0,01$ к 6-му и до $0,43\pm0,13$ к 12 месяцу терапии ($p=0,00016$). Спонтанное прекращение фибрилляции в течение $2,1\pm0,25$ часов через 6 месяцев отметил 51 больной (86,4%), через 12 месяцев – 42 пациента (71,2%), тогда как в 13,6% и 28,8% случаях потребовалось медикаментозное восстановление синусового ритма. Таким образом, через 6 месяцев отмечено уменьшение количества больных на 61,8%, которым применялись ААП с целью купирования эпизода ФП, однако через 12 месяцев лечения это количество снизилось до 19,1%.

При анализе результатов ХМ ЭКГ отмечено снижение общего количества СЭ через 6 ($p=0,014$) и 12

месяцев ($p=0,026$) терапии, уменьшение парных форм ($p=0,034$), количества эпизодов ФП с $1,04\pm0,48$ до $0,49\pm0,02$ и $0,55\pm0,14$ соответственно ($p=0,0018$), а также суммарной длительности пароксизмов ($p=0,0012$; $p=0,0000$) и ЧЖС во время приступа ($p=0,001$; $p=0,0071$). Однако имело место увеличение асимптомных эпизодов ФП к 6 и 12 месяцам терапии на 29,5% и 30,9% соответственно.

Как известно, ЧЖС во время тахикардии косвенно отражает клиническую выраженность пароксизма ФП и позволяет более объективно оценить симптоматику при данном виде тахикардии [26]. У пациентов 1-й группы исходно ЧЖС во время приступов аритмии составляла $144,8\pm23,4$ уд/мин, а через 6 и 12 месяцев проводимой терапии снизилась до $88,2\pm22,2$ ($p=0,00015$) и $82,4\pm12,7$ ($p=0,00014$) соответственно. Какой-либо положительной динамики в частоте возникновения, длительности и клинических проявлений тахикардии не отметили 7 пациентов (11,9%), что было классифицировано как "неэффективная ААТ".

Проведен анализ эффективности Пропанорма® у 10 пациентов, которые не принимали β-адреноблокаторы, так как последние были отменены в связи с развившейся брадикардией (ЧСС < 50 в 1 мин). Хотя группа и небольшая, но эффективность в ней составила 80%, что еще раз указывает на то, что Пропанорм®, будучи антиаритмическим препаратом IC класса, частично проявляет и β-адреноблокирующее действие.

По результатам ХМ ЭКГ и анализу дневников самоконтроля, Кордарон® оказался эффективным через 6 месяцев терапии у 32 пациентов, что составило 62,7%, а через 12 месяцев – у 27 (52,9%), что представлено в табл. 7.

Таблица 8

**Причины досрочного выбывания пациентов
из исследования (количество пациентов)**

Основная причина	Группа Пропанорма®	Группа Кордарона®
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 группе	2	25

Пароксизмы ФП сохранялись у 19 пациентов (32,2%) через 6 месяцев и у 24 (47,1%) через 12 месяцев. Отметили субъективное улучшение симптоматики при рецидиве пароксизма ФП 16 пациентов из 19 (84,2%) через 6 месяцев и 19 (79,2%) из 24 через 12 месяцев терапии. “Неэффективная ААТ” к 12 месяцу имела место у 5 пациентов (20,8%). В целом при низкой эффективности применения Кордарона® (по дневникам) количество эпизодов ФП снизилось с $3,0 \pm 1,3$ рецидивов в месяц до $0,57 \pm 0,03$ к 6 ($p=0,00017$) и до $0,58 \pm 0,11$ к 12 месяцу терапии ($p=0,00021$). Отмечено изменение ЧЖС во время приступов аритмии, которая исходно (по ХМ ЭКГ) составляла $131,3 \pm 17,4$ уд/мин, а через 6 и 12 месяцев проводимой терапии снизилась до $102,5 \pm 21,4$ ($p=0,026$) и $78,1 \pm 19,4$ ($p=0,0042$) соответственно. Подобная закономерность по снижению ЧЖС во время тахикардии отмечена и самими больными ($p=0,0012$). Однако между подгруппами пациентов с низко- или неэффективной терапией ЧЖС в целом не различалась и составила $148,3 \pm 23,2$ и $138,2 \pm 27,1$ уд/мин соответственно ($p>0,05$). Достоверно, как по результатам ХМ ЭКГ ($p<0,05$), так и дневникам самоконтроля ($p<0,05$), отмечалось снижение длительности эпизодов ФП и ЧЖС во время тахикардии ($p<0,05$).

При анализе результатов ХМ ЭКГ отмечено снижение общего количества СЭ через 6 ($p=0,015$) и 12 месяцев ($p=0,012$) терапии, уменьшение парных форм ($p=0,0063$), увеличение асимптомных эпизодов ФП к 6 и 12 месяцам терапии на 25,7% и 58,1% соответственно. Следует отметить, что при использовании Кордарона® в большей степени происходило подавление желудочковой эктопической активности, что выражалось в различии доверительных коэффициентов между группами ($p=0,047$; $p=0,054$ соответственно), рассчитанных на основании количественных данных, т. е. суточного числа экстрасистол.

Спонтанное восстановление синусового ритма в течение $1,8 \pm 0,28$ часов через 6 месяцев отметили 17

из 19 больных (89,5%), через 12 месяцев — 18 из 24 пациентов (75%), тогда как в 10,5% и 25% случаев потребовалось медикаментозное восстановление синусового ритма. Через 6 месяцев терапии отмечено уменьшение количества больных, которым применялись ААП с целью купирования эпизода ФП на 73,2%, однако через 12 месяцев лечения это количество снизилось до 36,2%.

Таким образом, оба антиаритмика показали высокую эффективность в отношении предупреждения ФП в течение 12 месяцев терапии, однако мы понимаем, что данный вид аритмии обусловлен основным заболеванием, и поэтому во многих случаях эти эпизоды могут сохраняться даже после оптимизации лечения сердечно-сосудистой патологии.

Одной из основных целей настоящего исследования была не только оценка эффективности, но и безопасности проводимого лечения, выявление возможных связей и путей предотвращения развития побочных эффектов у исследуемых пациентов. Применение ААП всегда сопровождается, пусть даже в самой незначительной степени, риском возникновения этих эффектов и препараты, предназначенные для подавления сердечных аритмий, способны вместо этого ухудшать их течение или приводить к развитию других аритмий, которых у пациента не наблюдалось ранее.

Исходно, как было сказано выше, была проведена рандомизация 137 пациентов, которые начали принимать исследуемые препараты согласно дизайну исследования. В последующем 27 пациентов досрочно прекратили принимать исследуемые препараты и основные причины исключения из исследования представлены в табл. 8.

“Добровольное информированное согласие” было отозвано одним пациентом, основной причиной чего явилось нежелание принимать рекомендованную терапию. У двух причиной явился низкий комплаенс, обусловленный перерывами в приеме, превышающими 7 последовательных дней. Под комплаенсом в данном исследовании понимали приверженность пациентов к лечению. Этот показатель определялся на основе интервьюирования пациентов и данных их дневников, в которых отражались перерывы в приеме исследуемых препаратов. Комплаенс рассчитывался как отношение количества принятого препарата к тому количеству, которое пациент должен был принять, умноженное на 100%. В случаях низкой приверженности к лечению, когда комплаенс был ниже 70%, и/или пациентом допускались перерывы в приеме препаратов более 7-ми последующих дней, пациент мог быть исключен из исследования, либо полученные данные не использовались в статистическом анализе.

Причиной отмены и исключения из исследования у трех больных явился амиодарон-ассоциированный

Таблица 9

Динамика интервала QT в исследуемых группах на фоне приема антиаритмических препаратов (M±m)

Интервал QT	Группа Пропанорма® (n=59)			Группа Кордарона® (n=51)		
	Исходно	6 месяцев	12 месяцев	Исходно	6 месяцев	12 месяцев
QT, мс	382,1±12,1	369,4±16,3	367,6±15,5	385,2±13,4	423,3±13,3*	433,1±12,4*
QTc, мс	378,3±14,2	362,6±12,4	364,3±11,8	379,3±12,5	417,9±14,3*	421,4±13,2*

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

гипотиреоз и у двух — амиодарон-ассоциированный гипертиреоз, что потребовало отмены Кордарона®, а также консультации эндокринолога с коррекцией терапии ассоциированных состояний. Повышение уровня печеночных трансаминаз через 3 месяца терапии без развития амиодарон-ассоциированного гепатита, отмечено у трех больных. Фотодерматоз в виде изменения кожи, приобретающей серовато-синеватый характер, а также появление эритемы и отека открытых частей тела после пребывания на солнце, отмечен у 5 больных. Важный момент, по поводу которого 11 пациентов, принимающих Кордарон®, были исключены из исследования — это удлинение интервала QT. Причем у 6 больных отмечено удлинение интервала QT и QTc уже через 1 месяц терапии препаратом (средняя величина составила $476,3 \pm 12,6$ и $468,2 \pm 22,1$ мс соответственно), у остальных пяти пациентов Кордарон® был отменен через 3 месяца лечения (в среднем QT, QTc составили $465,4 \pm 14,6$ и $458,6 \pm 23,1$ мс соответственно). В табл. 9 представлена динамика изменений интервала QT и QTc на фоне проводимой ААТ пациентов, продолживших участие в исследовании.

Еще одним побочным действием явилось развитие брадикардии (ЧСС < 50 уд/мин) у 15 пациентов при приеме Пропанорма® (25,4%) и у 13 (25,5%) — на фоне Кордарона®. Причиной выраженной брадикардии, по нашему мнению, явилось использование исследуемых препаратов в сочетании с β -адреноблокаторами, которые были отменены у 10 пациентов 1-й (16,9%) и у 9 — 2-й группы (17,6%), после чего ЧСС нормализовалась. У остальных 5 больных 1-й (8,5%) и у 4 (7,8%) — 2-й группы доза β -адреноблокаторов была снижена, в результате чего нормализовалась ЧСС, и пациенты продолжили исследование. Возможно, развитие брадикардии было обусловлено индивидуальной реакцией на назначение этих препаратов за счет генетического полиморфизма цитохрома CYP2D6 [28,38]. Развитие такого побочного эффекта заставило обратить внимание на необходимость совместного назначения ААП и БАБ с осторожностью, начиная с минимальных доз, под обязательным контролем ЧСС для исключения индивидуальной непереносимости совместного назначения этих препаратов. Таким образом, когда возникает необходимость в использовании ААП, идеальный выбор, как таковой, невозможен, и наилучшее реше-

ние — избегать применения любых антиаритмиков. Но если все же без них не обойтись, надо четко представлять себе цель лечения и соблюдать все предосторожности во избежание еще больших проблем, чем та, по поводу которой проводится терапия. Основным соображением всегда является равновесие между эффективностью и безопасностью.

Обсуждение

В настоящее время неоспорим тот факт, что в большинстве случаев нарушения сердечного ритма, в том числе ФП, являются осложнением сердечно-сосудистого заболевания, что требует назначения основных групп медикаментозных средств. В частности, эффективный контроль АД, стабилизация функционального класса ИБС и ХСН могут приводить к снижению частоты рецидивирования или даже полному исчезновению этой аритмии, что было продемонстрировано в ряде крупных международных исследований [7,8].

Полученный нами высокий антиаритмический эффект Пропанорма® и Кордарона® связан не только с непосредственным действием таковых на аритмию, но и с прямым влиянием препаратов, использующихся при лечении АГ, ИБС и ХСН, на миокард через блокаду РААС и опосредованным воздействием за счет снижения АД и уменьшения постнагрузки на ЛЖ. Поэтому трудно представить положительный эффект любого назначенного ААП, если не будет достигнут целевой уровень АД или стабилизирован ФК ИБС и ХСН.

В результате проведенного исследования показано, что лечение АГ способствовало достижению целевых уровней АД у 67,8%, улучшению показателей САД и ДАД — у 32,2% пациентов группы Пропанорма® и у 66,7% и 33,3% соответственно, группы Кордарона®. Важно отметить, что гипотензивный эффект сохранялся на протяжении всего года наблюдения и с целевыми уровнями АД закончили участие в исследовании 38 пациентов 1-й (64,4%) и 32 (62,7%) — 2-й группы. Неэффективной антигипертензивная терапия была признана у 7 пациентов (11,9%) 1-й группы, что существенно не отличалось от 2-й группы (6 пациентов, 11,8%; $p > 0,05$).

Через 12 месяцев терапии 66,1% пациентов 1-й и 72,5% больных 2-й группы имели I ФК ХСН против 8,5% и 7,8% исходных значений. Уменьшилось коли-

чество больных, имеющих в начале исследования II ФК, как в 1-й (с 77,9% до 28,8%), так и во 2-й группе (с 76,5% до 23,5%), а также III ФК (с 13,6% до 5,1% и с 15,7% до 3,9% соответственно) за счет уменьшения ФК хотя бы одну градацию. Проводимое лечение привело к стабилизации и улучшению течения ИБС, поскольку увеличилось количество пациентов с I ФК в обеих группах на 59,5% и 60,6% соответственно и уменьшилось число имеющих II ФК — на 42,4% и 42,8% и III ФК стенокардии — на 57,1% и 66,7% соответственно.

Таким образом, основной целью лечебной тактики должно являться лечение основного заболевания, приводящего к возникновению ФП путем дезорганизации гемодинамики или развития предсердной патологии. Теоретически и практически этого можно достигнуть путем использования комбинированной терапии с учетом понимания того, что различные механизмы могут приводить к возникновению и поддержанию ФП. Не исключено, что использование сочетанной дифференцированной терапии приведет к более специфическому влиянию на конкретные механизмы этой тахикардии.

Исходные морфологические изменения, выявленные у больных с пароксизмальной и/или персистирующей формами ФП, характеризовались сложными процессами ремоделирования, которые сочетались со структурно-морфологическими изменениями, обусловленными имеющимися ССЗ, в частности, АГ, ИБС и ХСН. У больных с ФП отмечено не только увеличение ММЛЖ, но и изменение его геометрии, с преобладанием концентрической гипертрофии ЛЖ у 81,8%, тогда как эксцентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование ЛЖ встречались значительно реже (13,6% и 4,6% соответственно). Как известно, у лиц с гипертрофией ЛЖ общая смертность в 4 раза, а смертность от сердечно-сосудистых причин в 7-9 раз выше, чем у лиц без признаков гипертрофии миокарда ЛЖ, поэтому снижение индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) на 25 г/м^2 ассоциируется с уменьшением смертности и частоты осложнений АГ на 20% [12]. Как в группе Пропанорма®, так и в группе Кордарона® через 12 месяцев лечения отмечено достоверное уменьшение ММЛЖ на 7,9% ($p=0,0023$) и на 7,1% ($p=0,000017$) соответственно, а регресс гипертрофии ЛЖ не сопровождался ухудшением сократительной функции, о чем свидетельствует отсутствие достоверных изменений ФВ ($p>0,05$). У пациентов 1-й и 2-й групп к 12 месяцу терапии показатели КДР и КСР достоверно снизились ($p=0,05$ и $p=0,049$; $p=0,016$ и $p=0,028$ соответственно), улучшились показатели диастолической функции ЛЖ ($p<0,05$), в частности, фракция предсердного наполнения увеличилась на 6,9% ($p=0,012$) и 9,5% ($p=0,0034$) соответственно.

Расширению ЛП придается большое значение в возникновении и поддержании ФП. Действительно, представляется логичным, что чем значительнее размеры предсердий, тем более выражено изменение их ультраструктуры и, следовательно, возрастает вероятность появления и учащения пароксизмов тахикардии. У 89,1% пациентов отмечалось увеличение ЛП более 40 мм, что считается одним из факторов, ответственных за инициацию ФП, который включает пусковые механизмы, индуцирующие аритмию и поддерживающие ее субстрат. Обратное ремоделирование камер сердца, в том числе достоверное уменьшение ЛП, в проведенном исследовании было отмечено у большинства пациентов 1-й ($p=0,016$) и 2-й групп ($p=0,033$), что, по нашему мнению, способствовало более эффективному контролю ритма сердца у пациентов с пароксизмальной и/или персистирующей ФП.

Учитывая полученные результаты, можно с уверенностью утверждать, что стандартная базовая терапия АГ, ИБС и ХСН позволяет более эффективно контролировать АД, способствует процессам обратного ремоделирования ЛЖ, уменьшает выраженность гипертрофии миокарда и, тем самым, оказывает кардиопротективное действие. Такая тактика ведения больных с ФП позволяет замедлять прогрессирование течения основного заболевания, что привело к снижению количества госпитализаций, связанных с декомпенсацией АГ, ИБС и/или ХСН в группе Пропанорма® на 72,9% и в группе Кордарона® — на 74,5%.

При оценке результатов исследования было установлено, что через 6 месяцев терапии антиаритмическая эффективность в 1-й и 2-й группах составила 67,4% и 62,7%, тогда как через 12 месяцев незначительно снизилась до 54,2% и 52,9% соответственно. Несмотря на то, что рецидивы тахикардии через 12 месяцев продолжали возникать у 45,8% пациентов в группе Пропанорма® и у 47,1% в группе Кордарона®, тем не менее, в среднем 86,7% и 81,7% больных соответственно, отметили улучшение клинической выраженности симптомов во время эпизодов ФП. Количество эпизодов аритмии (по дневникам больных) снизилось на 86,6% в 1-й и на 80,7% во 2-й группе, 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 обратили внимание на увеличение асимптомных эпизодов ФП к 6 и 12 месяцам терапии на 29,5% и 30,9% в 1-й группе и на 25,7% и 58,1% во 2-й группе соответственно.

Таким образом, оба ААП показывают высокую эффективность в отношении предупреждения эпизодов ФП, а снижение таковой к 12 месяцу терапии, на наш взгляд, может быть обусловлено результатом

естественного или прогрессирующего патофизиологического процесса самого ССЗ, который способствует активации триггерных факторов и формирует новые электрофизиологические субстраты для поддержания этого нарушения сердечного ритма. Повторные эпизоды тахикардии, в свою очередь, порождают дальнейшие электрофизиологические и структурные изменения миокарда предсердий и еще больше способствуют аритмогенезу. Поэтому при лечении ФП необходим систематический поиск первичной причины и часто приходится ставить меньшую терапевтическую цель, чем 100%-е удержание синусового ритма, поскольку снижение частоты пароксизмов аритмии и ЧЖС во время нее, ее длительности и выраженности клинических проявлений, является также положительным эффектом при применении ААП.

Мы понимаем, что применение ААП при ФП направлено как на купирование тахикардии (восстановление синусового ритма), так и на предупреждение рецидивов. Необходимо всегда помнить, что любое действие ААП может вызывать как антиаритмический, так и проаритмогенный эффект, который не наблюдался в исследуемых группах, причем последний, как было сказано выше, чаще всего проявляется у пациентов с выраженным органическим поражением сердца.

Вернемся к исследованиям CAST, результаты которых заставили не только пересмотреть тактику лечения пациентов с нарушениями ритма сердца и кардиологических больных вообще, но и сформулировали противопоказание к назначению препаратов IC класса — наличие органического поражения сердца. Но понятие “органическое поражение сердца” в данном контексте расплывчато и неконкретно! R.N. Fogoros, в частности, считает, что “в отсутствие заболеваний сердца препараты класса IC имеют наиболее благоприятный баланс между эффективностью и безопасностью при лечении предсердных аритмий” [6]. Более того, при лечении нарушений ритма сердца у амиодарона, несмотря на хорошую эффективность, имеется большое число экстракардиальных побочных и нежелательных явлений. Из 76 пациентов группы Кордарона®, рандомизированных в начале исследования, 24 выбыли именно по причине развития таковых, что составило 31,6%. Амиодарон-ассоциированные состояния щитовидной железы имели место у 6,6% больных, фотодерматоз — у 6,6%, повышение уровня печеночных трансаминаз, но без развития гепатита — у 3,9%, удлинение интервала QT — у 14,5% больных. Брадикардия, возникшая у 16,4% пациентов на фоне совместного применения ААП с β-адреноблокаторами, возможно, обусловлена индивидуальной реакцией на назначение этих средств за счет генетического полиморфизма цитохрома CYP2D6

[28]. Развитие этого побочного эффекта заставило обратить внимание на необходимость такой комбинации с осторожностью, начиная с минимальных доз под обязательным контролем ЧСС для исключения индивидуальной непереносимости.

Таким образом, полученные результаты лечения пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией на фоне АГ, ИБС, осложненных пароксизмальной и/или персистирующей формами ФП, свидетельствуют о высокой антиаритмической эффективности Пропанорма®, относительной безопасности и возможности комбинации препарата с β-адреноблокаторами.

Важной составляющей эффективной профилактики возникновения ФП и поддержания синусового ритма должна являться терапия, направленная на лечение основных ССЗ, что будет способствовать замедлению гипертрофии миокарда ЛЖ, его концентрическому ремоделированию, ассоциируемых с клиническими проявлениями ИБС и ХСН, а также тяжестью приступов ФП у данной категории больных. Поэтому даже у больных с органическим поражением сердца нередко приходится использовать ААП I класса, в частности, Пропанорм®, но при отсутствии абсолютных противопоказаний (постинфарктная кардиопатия, ФВ менее 40%), который, будучи антиаритмическим препаратом IC класса, показал высокую антиаритмическую эффективность, не уступающую амиодарону, у больных АГ, ИБС и ХСН в отношении сохранения синусового ритма, снижения частоты эпизодов и их суммарной продолжительности и отсутствия ухудшений показателей гемодинамики.

В настоящее время продолжается набор пациентов в исследование ПРОСТОР, но уже полученные через год результаты, представленные в данной публикации, несомненно, вызывают интерес и заставляют пересмотреть тактику и стратегию лечения пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне органической патологии сердца.

Выводы

1. Профилактическая антиаритмическая эффективность Пропанорма® при пароксизмальной и/или персистирующей ФП через 6 месяцев терапии составляет 67,4%, через 12 месяцев — 54,2%, что не уступает таковой при использовании Кордарона® (62,7% и 52,9% соответственно). У 33,9% пациентов при приеме Пропанорма® отмечается уменьшение количества эпизодов тахикардии на 86,6%, суммарной длительности — на 70,1%, частоты желудочковых сокращений во время пароксизма — на 43,1%, увеличение числа асимптомных эпизодов ФП — на 30,9%.

2. Применение Пропанорма® у больных АГ, ИБС и ХСН с сохраненной систолической функцией

ЛЖ не ухудшает показатели гемодинамики, запускает процессы обратного ремоделирования камер сердца, уменьшает выраженность гипертрофии миокарда и, тем самым, оказывает кардиопротективное действие, позволяющее замедлять прогрессирование заболеваний и снижать число госпитализаций, связанных с декомпенсацией сердечной деятельности на 72,9%.

3. При отсутствии тяжелого поражения сердца (постинфарктная кардиопатия, фракция выброса менее 40%) Пропанорм® может быть использован у пациентов с ФП. При необходимости возможно при-

менение Пропанорма® в сочетании с β -адреноблокаторами, но с осторожностью, начиная с минимальных доз последних, и обязательным контролем АД, ЧСС и индивидуальной переносимости.

4. Пропанорм® продемонстрировал лучший профиль безопасности по сравнению с Кордароном® у больных АГ, ИБС и ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ в отношении побочных и нежелательных явлений, поскольку при его использовании не было отмечено таковых, тогда как на фоне Кордарона® частота этих явлений составила 31,6%.

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)// Сердечная недостаточность 2004;5(1):4-7.
2. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М: "Медиа Медика", 2000:266.
3. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А. и др. Артериальная гипертензия: эпидемиологическая ситуация в России и других странах// РМЖ 1997;5(9):551-558.
4. Камкин А.Г., Киселева И.С., Ярыгин В.Н. Ионные механизмы механоэлектрической обратной связи у клеток сердца//Успехи физиологических наук 2001;32(2):58-87.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., и др. Мерцание предсердий: фармакологическая кардиоверсия// Consilium medicum 2003;5(5):283-289.
6. Фогорос Р. Антиаритмические средства 1999:190.
7. Aksnes TA, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Hypertension and atrial fibrillation with emphasis on prevention// Blood Pressure 2009;18(3):94-98.
8. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy// Am J Cardiol 2003;91(1):2-8.
9. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, et al. Left atrial size and the risk of stroke and death. Framingham Heart Study// Circulation 1995;92:835-41.
10. Blaauw Y, Van Gelder IC, Crijns HJGM Treatment of atrial fibrillation// Am Heart J 2002;88:432-437.
11. Chung M., Shemanski L., Sherman D., et al. Functional Status in Rate- Versus Rhythm-Control Strategies for Atrial Fibrillation. Results of the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Functional Status Substudy// J Am Coll Cardiol 2005; 46:1891-99.
12. Devereux R.B., Wachtell K., Gerdts E. et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension//JAMA 2004;292:2350-2356.
13. Furlberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study)// Am J Cardiol 1994;74:236-41.
14. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society// Circulation 2006;114(7): e257-354.
15. Gosselink ATM., Crijns HJGM., van Gelder IC. et al. Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter// JAMA 1992;267(24):3289-93.
16. Healey JS., Connolly SJ. Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target// Am J Cardiol 2003; 91(10A):9G-14G.
17. Heist EK, Ruskin JN. Atrial fibrillation and congestive heart failure: risk factors, mechanisms, and treatment// Prog Cardiovasc Dis 2006;48(4):256-69.
18. Hennersdorf MG, Strauer BE. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias// J Hypertension 2001;19(2):167-177.
19. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart Failure with preserved left ventricular systolic function. Epidemiology, Clinical Characteristics, and Prognosis// J Am Coll Cardiol 2004;43(3):317-327.
20. Lepeshkin E., Surawicz B. The measurement of the QT interval of the electrocardiogram// Circulation 1952;6:378-88.
21. Levy S. Classification system of atrial fibrillation// Curr Opin Cardiol 2000;15(1):54-7.
22. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: The Alfa Study// Circulation 1999;99:3028-35.
23. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators// J Am Coll Cardiol 2003;42(1):20-29.
24. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure: a study of 390 patients// Circulation 1991;84:40-48.
25. Mooss Aryan N., Wurdeman Richard L., et al. Amiodarone Versus Sotalol for the Treatment of Atrial Fibrillation After Open Heart Surgery: The Reduction in Postoperative Cardiovascular Arrhythmic Events (REDUCE) Trial// Am Heart J 2004;148(4):641-648.
26. Onalan O, Crystal E, Daoulah A, Lau C, Crystal A, Lashevsky I. Meta-analysis of magnesium therapy for the acute management of rapid atrial fibrillation// Am J Cardiol 2007;99(12):1726-32.
27. Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction//N Engl J Med 2006;355(3):251-259.
28. 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.
29. 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.
30. 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):2667-2677.
31. Roy D, Talajic M., Dorian P. et al. For the Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation// N Engl J Med 2000;342:913-920.
32. Swedberg K, Olsson LG, A. Charlesworth A et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET// Eur Heart J 2005; 26(13):1303-8.
33. Tokushima T., Utsunomiya T., Yoshida K. et al. Left atrial systolic function assessed by left atrial ejection force in patients with sick sinus syndrome and paroxysmal atrial fibrillation// Jpn Heart J 2000;41(6):723-731.
34. Van der Hooft CS, Heeringa J, et al. Drug-induced atrial fibrillation// J Am Coll Cardiol 2004;44(11):2117-24.
35. Van Veldhuisen DJ, Crijns H JGM, van den Berg MP. Heart failure, atrial fibrillation, and beta-blockers// Eur Heart J 2006; 27(2): 247-247.

36. Verdecchia P., Staessen J.A., Angeli F. et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial// Lancet 2009;374(9689):525-33.
37. Kannel WB. Some risk factors related to the incidence of cardiovascular disease and death using pooled repeated biennial measurements (In: Framingham Heart Study). Publication NIH 1987:87-2703.
38. Werner D., Wuttke H., Fromm M.F., et al. Effect of amiodarone on the plasma levels of metoprolol// Am J Cardiol 2004;94(10):1319-21.
39. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation// N Engl J Med 2002;347(23):1825-1833.

Abstract

Clinical effectiveness and safety of Propanorm® was studied in patients with arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD), chronic heart failure (CHF) with intact systolic left ventricular (LV) function, and atrial fibrillation (AF). Effectiveness and safety of Propanorm® was compared to those in Cordarone®. Out of 137 randomised patients, 110 were included in the study (59 in the Propanorm® group, 51 – in the Cordarone® group) and followed up for 12 months. Primary end-points included all-cause mortality, cardiovascular mortality, fatal and non-fatal myocardial infarction and stroke. Secondary end-points included recurrent AF episodes, their duration, AF or decompensation-related hospitalisation rates, systolic and diastolic LV function dynamics during the treatment, and safety profile of Propanorm® and Cordarone® in CHF with intact systolic LV function.

The treatment of the main pathology was associated with achieving target blood pressure (BP) levels in 67,3% of the patients, reduction in functional classes (FC) of angina (70%) and CHF (94,5%), and decrease in cardiac decompensation-related hospitalisation rates by 72,9%.

After 6 and 12 months of the therapy, Propanorm® effectiveness was as high as 67,4% and 52,9%, respectively, being similar to that for Cordarone® (62,7% and 52,9%, respectively). In 33,9% of the patients, Propanorm® therapy was associated with a reduction in clinical AF symptoms, their duration, ventricular rate during AF paroxysm, and increased number of asymptomatic AF episodes by 30,9%. In cardiac patients, Propanorm® was safer than Cordarone®, with respective incidence of adverse effects of 0% vs. 31,6%. The study PROSTOR is being continued, and the present paper describes the results of 12-month therapy.

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

* — Якушин С.С., Натальская Н.Ю. (Рязанский государственный медицинский университет); Мазалов К.В. (ФГУ «ПОМЦ ФМБА России», г. Нижний Новгород); Белялов Ф.И. (Иркутский медицинский университет).

Поступила 15/07 — 2010