

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ IC КЛАССА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ

Миллер О.Н., Скурихина О.Н., Старичков С.А.

Новосибирский государственный медицинский университет

Резюме

Изучена клиническая эффективность и безопасность пропанорма у больных с артериальной гипертонией и ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка, осложненных рецидивирующей пароксизмальной или персистирующей формами фибрилляции предсердий. Получены доказательства, что пропанорм является эффективным и безопасным препаратом, может быть использован в комбинации с β -адреноблокаторами, так как 29,3 % пациентов становятся “свободными” от тахикардии, у 70,7 % больных отмечается уменьшение частоты эпизодов ФП на 75,5 % и их суммарной продолжительности — на 81,1 %.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертония, хроническая сердечная недостаточность, пропанорм

Согласно Российским национальным рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) второго пересмотра (2007) отдельного внимания заслуживает проблема фибрилляции предсердий (ФП), которая в качестве постоянной формы или пароксизмов регистрируется почти у 40 % пациентов с клинически выраженной ХСН и может ухудшать прогноз таких больных [7,23], хотя на этот счет имеются и противоположные сведения [4].

Несомненно, одним из основных принципов лечения больных ХСН и имеющейся ФП считается применение не антиаритмических средств, а препаратов, блокирующих активность РААС и САС, которые способны предотвращать рецидивы тахикардии в пределах 28–29 % (уровень доказанности В) за счет ремоделирования камер сердца, в частности, левого предсердия [5,7].

Известно, что постоянная ФП, как и частые пароксизмы тахикардии, способствует ухудшению качества жизни, показателей гемодинамики, повышает риск тромбоэмболических осложнений и приводит к появлению и прогрессированию сердечной недостаточности [10]. Одной из основных задач врача у больных с органическим заболеванием сердца, будь то ИБС или артериальная гипертония (АГ), является длительное сохранение синусового ритма при пароксизмальном или персистирующем течении ФП, либо контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС).

С одной стороны, нет доказательств, что восстановление сердечного ритма превосходит терапевтическую тактику, предполагающую контроль ЧЖС (уровень доказанности В) [8,25,26]. Целесообразность

восстановления синусового ритма (электрическая кардиоверсия или медикаментозное купирование) оставляется на усмотрение врача, но этот вопрос, несомненно, должен обсуждаться с самим пациентом. Единственным независимым предиктором лучшей выживаемости больных с ХСН и ФП является постоянный прием антикоагулянтов при поддержании МНО в пределах от 2,0 до 3,0 (уровень А) [11,13,15,18].

С другой стороны, эффективность электрической кардиоверсии достигает 90 %, но в течение первого года синусовый ритм сохраняется не более чем у 30 % больных, что требует активной поддерживающей антиаритмической терапии (ААТ) [26]. К факторам, способствующим вероятному рецидивированию ФП, относятся: пожилой возраст (более 65 лет); длительно существующая (более 6 месяцев) ФП; частые пароксизмы тахикардии; большие размеры левого предсердия (передне–задний размер более 4,2 см); наличие тромбов в полостях сердца (в том числе, в ушке левого предсердия); низкая ФВ левого желудочка (<35 %). В этих случаях восстановление синусового ритма противопоказано [7].

Из медикаментозных средств при ХСН с систолической дисфункцией, после купирования ФП, синусовый ритм пытаются сохранить с помощью амиодарона, в этих случаях рецидивы аритмии возникают не менее чем у 30 % больных, однако, 25 % пациентов не в состоянии принимать препарат в течение длительного времени из-за побочных реакций [17,20,24].

Для контроля ЧЖС при постоянной форме ФП наиболее эффективным может быть использование комбинации сердечных гликозидов и β -адре-

ноблокаторов, первые из которых замедляют АВ-проводимость и уменьшают ЧЖС в состоянии покоя [10,21], в то время как β -адреноблокаторы, за счет снижения симпатического влияния, потенцируют брадикардические эффекты дигоксина и предотвращают появление тахикардии во время физических нагрузок [12,16].

Большое количество исследований посвящено эффективности препаратов различных классов именно в устранении желудочковой экстрасистолы (ЖЭ), а не ФП, которые показали, что наряду с амиодароном (эффективность 90–95 %) и соталолом (эффективность 75 %) другими лидерами сравнения являются препараты IC класса, эффективность которых составляет 75–80 % [3,19].

Анализ ряда исследований, выполненных в 80–90-е годы прошлого века, показал, что эффективные ААП нередко вызывают аритмогенные побочные эффекты, а в отдельных случаях могут являться непосредственной причиной смерти больных. Так, в исследовании *CAST I* (1989) оценивалась эффективность энкаинида и флекаинида в отношении подавления желудочковых аритмий у больных после инфаркта миокарда. В *CAST II* (1991) определяли эффективность морицизина (этмозина) у пациентов с фракцией выброса менее 40 %, перенесших инфаркт миокарда. Данные исследования показали, что, несмотря на эффективное устранение желудочковых экстрасистол (ЖЭ), энкаинид, флекаинид и морицизин увеличивали общую смертность и частоту внезапной смерти, особенно в первые три месяца после инфаркта миокарда, и это объяснялось аритмогенным воздействием препаратов.

Но при проведении ретроспективного анализа данных исследований в 1994, 1995 годах было отмечено, что применение β -адреноблокаторов явилось независимым фактором снижения риска аритмической смерти на 33 %, а “легкое” подавление ЖЭ препаратами *CAST* – независимым предиктором уменьшения риска аритмической смерти на 41 %. В исследованиях показано, что у пациентов без органического поражения сердца и наджелудочковыми аритмиями энкаинид и флекаинид не повышали риск внезапной смерти. Таким образом, препараты IC класса можно применять, но необходимо оценивать конкретную ситуацию, касающуюся тяжести течения основного заболевания, интервала QT до назначения ААП, нарушения проводимости и собственно вид нарушения сердечного ритма.

Еще один факт, это то, что по результатам исследований *ESVEM* и *CASH*, хотя и проведенных с некоторыми погрешностями, наметилась общая тенденция более широкого применения соталола и амиодарона у пациентов с угрожающими жизни аритмиями. Но все же применение у больных со “злокачественными” желудочковыми тахикардиями этих препара-

тов нуждается в более точной оценке так же, как и терапия с помощью кардиовертера/дефибриллятора [6].

При ФП на фоне ХСН с сохраненной систолической функцией роль пропафенона в сохранении синусового ритма, и вообще ААП IC класса, до сих пор обсуждается. Несмотря на то, что результаты исследования *CAST* не могут быть перенесены на другой круг пациентов, и существуют важные различия между пропафеноном и флекаинидом или энкаинидом, тем не менее, в последние годы наблюдалась общая тенденция, направленная на ограничение использования у больных с желудочковыми аритмиями ААП IC класса.

Известно, что лечение пропафеноном должно проводиться у пациентов без ИБС и дисфункции левого желудочка, однако нет доказательной базы, что целью такой терапии является только устранение симптомов, а не улучшение прогноза, то есть выживаемости [7]. Мета-анализ 138 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по применению средств ААТ у больных с желудочковой экстрасистолы после перенесенного инфаркта миокарда показал, что назначение препаратов IC класса этой категории пациентов сопряжено с увеличением риска смерти [3,14].

И вновь речь идет о желудочковых аритмиях и больных с постинфарктной кардиомиопатией. Но мы прекрасно понимаем, что ФП, как наиболее часто встречающаяся в клинической практике разновидность аритмий, составляющая примерно 1/3 госпитализаций по поводу нарушений сердечного ритма, чаще всего встречается у пациентов с артериальной гипертонией и ХСН, а с увеличением выраженности симптомов этих заболеваний частота эпизодов тахикардии возрастает [2,4].

Необходимо отметить, что более чем 55 % пациентов с очевидной ХСН имеют практически нормальную сократимость миокарда ($ФВ > 50$ %), и число таких больных будет неуклонно увеличиваться [14,22]. В подобных случаях целесообразно говорить о пациентах с сохраненной систолической функцией. Частота встречаемости таких больных зависит от тяжести обследуемой популяции и критериев оценки систолической функции и, как правило, в стационарной и поликлинической практике доля таких больных составляет 30–50 % [1,14].

Патофизиология ХСН с сохраненной систолической функцией, вероятно, гетерогенна. Известно, что более чем в 90 % случаев, особенно в старших возрастных группах, где высока доля пациентов с повышенной жесткостью миокарда, с АГ и гипертрофией левого желудочка, сахарным диабетом, эта разновидность сердечной недостаточности может быть обусловлена собственно диастолической дисфункцией. У отдельных пациентов нарушение функции релак-

сацией может быть связано с повышенной жесткостью артериального сосудистого русла, так как с возрастом происходит прогрессирующее уменьшение количества пейсмейкерных клеток, увеличение фиброза и жировой инфильтрации синоатриального узла вследствие воспалительных и/или дегенеративных процессов, которые порой трудно дифференцировать, однако являющихся пусковыми факторами для предсердных аритмий. Помимо этого, уменьшение податливости (расслабления) стенок желудочков в связи с миокардиальным фиброзом приводит к увеличению предсердий, что, как оказалось, предрасполагает к возникновению ФП [27].

Поэтому имеющаяся доказательная база в отношении применения ААП у больных с постинфарктной кардиомиопатией и желудочковыми аритмиями не должна автоматически переноситься на пациентов, страдающих артериальной гипертонией, осложненной ХСН, довольно часто с сохраненной систолической функцией ЛЖ и нарушениями сердечного ритма.

По аналогии с вышесказанным, нельзя сбрасывать со счетов антиаритмические препараты I 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. Наряду с блокадой натриевых каналов, пропafenон (Пропанорм) оказывает существенное влияние на активность β -адренергических рецепторов, а также калиевых и кальциевых каналов [6]. Иными словами, пропafenон, будучи антиаритмическим препаратом IC класса, обладает также свойствами антиаритмиков II, III и IV классов, т. е. частично является β -адреноблокатором, блокатором калиевых каналов и антагонистом кальция.

И если ретроспективно вернуться вновь к результатам исследований *CAST I* и *CAST II*, можно предположить, что аритмогенный эффект при применении ААП IC класса был отмечен у пациентов в достаточно раннем постинфарктном периоде (первые три месяца) и, вероятно, связан не только с “органическим поражением сердца” как таковым, но и с “коронарной”, “ишемической” и электрической нестабильностью миокарда, когда любое вмешательство трудно прогнозируемо и может иметь самые неожиданные последствия, вплоть до отмеченных аритмогенных эффектов препаратов IC класса – впрочем, как и любых других ААП.

В настоящее время существует достаточно большая группа пациентов, не переносивших инфаркт миокарда, имеющих стабильную стенокардию напряжения, дисовариальную кардиомиопатию, АГ и ХСН ($ФВ > 40\%$), осложненных ФП, и неудовлетворительным опытом применения амиодарона и/или β -адреноблокаторов (или с противопоказаниями для

их применения), которым “отказывают” в использовании АПП IC класса, неправомерно ссылаясь на результаты исследований *CAST I* и *CAST II*.

Учитывая вышеизложенное, целесообразно продолжить изучение ААП IC класса и, прежде всего, пропafenона, с целью разработки тактики и стратегии ведения больных с фибрилляцией предсердий на фоне АГ и ХСН с сохраненной систолической функцией, часто сочетающихся с заболеваниями щитовидной железы, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), не переносивших инфаркт миокарда, у которых применение амиодарона и β -адреноблокаторов ограничено, противопоказано или было неэффективно.

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности и безопасности пропafenона (Пропанорма) у больных с АГ и ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка, осложненных рецидивирующей пароксизмальной или персистирующей формами фибрилляции предсердий.

Материал и методы

В исследование включено 85 пациентов (средний возраст – $53,4 \pm 8,6$ года) с АГ I–III степени, осложненной пароксизмальной или персистирующей формами ФП. Период наблюдения – 6 месяцев (исследование продолжается).

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 30 до 65 лет, страдающие артериальной гипертонией I–III степени.
2. Наличие рецидивирующей пароксизмальной или рецидивирующей персистирующей фибрилляции предсердий (согласно классификации АКК/ААС/ЕОК, 2006).
3. Сохраненная систолическая функция левого желудочка ($ФВ \geq 50\%$).
4. Условием был постоянный прием лекарственных препаратов, применяемых при лечении АГ и ХСН (целевые уровни САД и ДАД и стабилизация или снижение ФК ХСН).

Критерии исключения:

1. ИБС, в том числе перенесенный инфаркт миокарда.
2. Острый коронарный синдром.
3. Брадикардия менее 45 в 1 мин., CCCУ, нарушения АВ-проводимости, блокада ножек пучка Гиса.
4. Пороки сердца.
5. Тяжелые соматические заболевания и состояния, которые могли повлиять на результаты исследования.
6. Пациенты с заболеваниями щитовидной железы, периферических сосудов, ХОБЛ, сахарным диабетом могли участвовать в исследовании.
7. ХСН с нарушением систолической функции ЛЖ ($ФВ < 50\%$).

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика	1 группа (n=58)	2 группа (n=27)
Возраст, годы	54,1±6,7	54,7±8,5
Мужчины	23	5
Женщины	35	22
I степень АГ (n=15) Уровень АД, мм рт.ст. систолического диастолического	10 (17,2 %) 152,5±4,3 94,4±3,8	5 (18,5 %) 154,1±5,9 96,7±3,6
II степень (n=49) Уровень АД, мм рт.ст. систолического диастолического	34 (58,6 %) 171,8±5,2 102,3±5,9	15 (55,6 %) 173,2±4,6 106,4±2,8
III степень (n=21) Уровень АД, мм рт.ст. систолического диастолического	14 (24,1 %) 196,5±12,5 114,1±5,6	7 (25,9 %) 197,8±9,5 116,5±7,4
Пароксизмальная ФП	12 (20,7 %)	8 (29,6 %)
Персистирующая ФП	46 (79,3 %)	19 (70,4 %)
ХОБЛ	10 (17,2 %)	5 (18,5 %)
Сахарный диабет	15 (25,9 %)	14 (51,9 %)
Заболевания щитовидной железы	16 (27,6 %)	0 (0 %)
Облитерирующий атеросклероз сосудов н/к	3 (5,2 %)	2 (7,4 %)
ХСН I ФК (NYHA) (n=19)	9 (15,5 %)	10 (37,0 %)
ХСН II ФК (NYHA) (n=60)	45 (77,6 %)	15 (55,6 %)
ХСН III ФК (NYHA) (n=6)	4 (6,9 %)	2 (7,4 %)

8. Непереносимость Пропанорма.

9. Другие состояния и факторы (в том числе, лабораторные данные), затрудняющие участие в исследовании.

Все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошло 58 больных, которым кроме «традиционной» терапии АГ и ХСН с целью предотвращения пароксизмов ФП был назначен пропанорм (Пропанорм) в дозе 450 мг/сут; вторая группа представлена 27-ю пациентами, которые с профилактической целью эпизодов тахикардии принимали амиодарон (Кордарон) (поддерживающая доза 200–400 мг/сут). Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у всех пациентов имела место АГ: I степени – у 15 больных (17,7 %), II степени – у 49 (57,6 %), III степени – у 21 пациента (24,7 %). Длительность гипертонического анамнеза в 1-й группе больных составила в среднем 4,4±2,1 года, тогда как во 2-й группе продолжительность была выше и составила 7,4±2,3 года.

Аритмический анамнез у пациентов, включенных в исследование, также был различным: в 1-й группе он составил в среднем 4,3±2,2, во 2-й – 5,1±4,2 года. Обращает на себя внимание, что чем дольше существует артериальная гипертония со всеми ее клиническими проявлениями и процессами ремоделирования миокарда, тем больше вероятность возникновения

персистирующей формы ФП (в 1-й и 2-й группах персистирующая ФП возникала чаще, чем пароксизмальная – в 3,8 и 2,4 раза, соответственно).

Признаки сердечной недостаточности (по NYHA) имели все пациенты, из них 19 – I функциональный класс (ФК), что составило 22,4 %, 60 – II ФК (70,6 %) и 6 – III ФК (7,0 %). “Традиционное” лечение АГ и ХСН заключалось в назначении основных препаратов: дезагрегантов или непрямых антикоагулянтов, тиазидоподобных диуретиков, ингибиторов АПФ или БРА, β-адреноблокаторов, антагонистов кальция длительного действия, по показаниям, антагонистов альдостерона и петлевых диуретиков (табл. 2).

Антиаритмические препараты были назначены всем пациентам с рецидивирующей пароксизмальной и персистирующей формами ФП, так как частота возникновения приступов в группах была более 1 раза в 3 месяца: в 1-й группе эта частота составила в среднем 3,1±2,2 пароксизма в месяц, во 2-й группе – 2,9±2,1 в месяц.

Диагноз ХОБЛ у 15 больных (17,6 %) был выставлен на основании анамнеза, клинико-лабораторных данных функции внешнего дыхания, стадия определялась согласно классификации GOLD. Шестнадцать пациентов 1-й группы (36,2 %) страдали хроническим аутоиммунным тиреоидитом и получали L-тироксин, у 5 пациентов имел место узловый токсический зоб с клиническими проявлениями гипертиреоза, кото-

Таблица 2

Медикаментозная терапия АГ и ХСН у пациентов исследуемых групп

Препараты	1 группа (n=58)	2 группа (n=27)
Аспирин	18 (31,0 %)	10 (37,1 %)
Непрямые антикоагулянты	39 (67,2 %)	17 (62,9 %)
Тиазидоподобные диуретики	54 (93,1 %)	25 (92,6 %)
иАПФ	48 (82,8 %)	22 (81,5 %)
БРА	10 (17,2 %)	5 (18,5 %)
β-адреноблокаторы	49 (85,4 %)	25 (92,6 %)
Антагонисты кальция длительного действия	18 (31,0 %)	9 (33,3 %)
Антагонисты альдостерона	1 (1,7 %)	1 (3,7 %)
Петлевые диуретики	1 (1,7 %)	0 (0 %)
Статины	12 (20,7 %)	5 (18,5 %)

рые получали назначенную эндокринологом терапию. Сахароснижающая терапия назначена 51,7 % больных 1-й и 51,9 % – 2-й группы.

Всем пациентам производилась запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях с оценкой нарушений внутри- и межпредсердного проведения на синусовом ритме, признаков нарушения процессов реполяризации и гипертрофии миокарда левого желудочка.

При Холтеровском мониторировании ЭКГ (ХМ ЭКГ), которое проводилось до назначения ААП, через 3 и 6 месяцев, оценивали характер изменений ЧЖС, количество эпизодов ФП, в том числе бессимптомных, суммарную продолжительность приступов ФП, общее количество суправентрикулярных (СЭ) и желудочковых экстрасистол, число парных форм и пароксизмов желудочковой тахикардии (ЖТ) за 24 часа.

Анализировались данные дневников пациентов по частоте возникновения пароксизмов ФП, длительности и клиническим проявлениям тахикардии, понимая, что показатели ХМ ЭКГ проведены трижды (исходно, через 3 и 6 месяцев).

Параметры гемодинамики оценивали с помощью эхокардиографического исследования на аппарате «Алока» (Япония) с использованием двух- и одномерной эхокардиограммы по стандартной методике с определением конечно-диастолического (КДР), конечно-систолического (КСР) размеров, фракции выброса (ФВ) по формуле Симпсона, толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), передне-заднего размера левого предсердия (ЛП), типа спектра трансмитрального диастолического потока (ТМДП) (Е/А), времени изоволюмического расслабления (ВИР) и фракции предсердного наполнения (ФПН). Диастолическая дисфункция оценивалась на основании ультразвуковых диагностических нормативов, разработанных Рабочей группой Европейского общества кардиологов (2006). Выделяли три типа наполнения ЛЖ: 1) с замедленной релаксацией (незначительный); 2) псевдонормальный (умеренный); 3) рестриктивный (тяжелый).

Для оценки физической толерантности к нагрузкам и объективизации функционального статуса больных с ХСН использовали тест с 6-минутной ходьбой, соответствующий субмаксимальной нагрузке.

Основными критериями эффективности применения ААП были: 1) восстановление синусового ритма при персистирующей форме ФП; 2) полное исчезновение эпизодов пароксизмальной ФП; 3) снижение количества эпизодов пароксизмальной ФП и уменьшение их суммарной продолжительности. Оценку безопасности применения ААП у больных АГ и ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ проводили с учетом побочных эффектов Пропанорма и амиодарона, а также изменений показателей гемодинамики, характеризующих ФК ХСН (NYHA).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 5,0 с определением различий между средними величинами по критериям t Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты исследования

У всех пациентов, поступивших в клинику, был восстановлен синусовый ритм, при этом средний срок восстановления пароксизмальной формы составил в 1-й группе $1,1 \pm 0,15$ дня, во 2-й группе – $2,1 \pm 1,2$ дня, средний срок при персистирующей форме – $6,56 \pm 4,3$ и $8,34 \pm 3,45$ дней соответственно.

Исходно незначительная диастолическая дисфункция ЛЖ (с замедленной релаксацией) выявлена у 49 пациентов 1-й группы (84,5 %) и у 23 (85,2 %) больных 2-й группы, что выражалось в увеличении ВИР > 100 мсек, замедлении заполнения ЛЖ в раннюю диастолу ($E/A < 1,0$) при сохраненной систолической функции ($ФВ \geq 50$ %). Псевдонормальный тип диастолической дисфункции имел место у 7 (12,1 %) больных 1-й и у 2 (7,4 %) пациентов 2-й группы (в среднем ВИР составило $81,2 \pm 2,12$ мсек, соотношение $E/A - 1,22 \pm 0,11$). Рестриктивный тип диастолической дисфункции выявлен у 2 (3,4 %) больных 1-й группы и у 2 (7,4 %) – 2-й группы (средняя величина ВИР составила $66,2 \pm 2,16$ мсек, $E/A - 2,17 \pm 0,44$).

Таблица 3

Динамика показателей систолической и диастолической функций левого желудочка в исследуемых группах (М±m)

Показатели	1 группа (n=58)			2 группа (n=27)		
	Исходно	3 месяца	6 месяцев	Исходно	3 месяца	6 месяцев
КДР, см	52,1±2,34	51,1±2,11	49,1±2,34*	53,2±1,51	52,4±1,16	49,6±1,44*
КСР, см	34,2±1,18	33,1±1,22	32,2±1,18*	32,3±1,21	32,6±1,17	30,8±1,16*
ФВ, %	54,6±2,3	56,3±2,12	57,2±2,3	53,3±2,12	54,1±2,08	55,4±2,21
МЖП, см	1,2±0,12	1,15±0,16	1,1±0,13	1,25±0,15	1,2±0,18	1,1±0,52
ЗСЛЖ, см	1,2±0,23	1,1±0,17	1,1±0,13	1,2±0,41	1,15±0,32	1,1±0,32
Размер ЛП, см	44,2±2,11	43,4±1,17	41,4±1,15	45,3±1,51	44,2±1,12	42,5±1,31
Е/А	0,97±0,09	0,91±0,03	0,93±0,04	0,88±0,05	0,89±0,08	0,92±0,07
ВИР, мсек	104,2±1,23	101,1±1,12	95,4±1,15	101,1±1,07	102,3±0,99	93,4±2,11
ФПН, %	27,4±2,15	23,1±1,65*	24,3±2,08*	26,5±2,22	24,3±2,11*	23,4±2,12*

Примечание: * p<0,05

При оценке показателей гемодинамики в 1 и 2-й группах за период наблюдения (через 3 и 6 месяцев) не было отмечено отрицательного влияния Пропанорма на показатели КДР, КСР, ФВ, толщины МЖП, ЗСЛЖ и показателей диастолической функции ЛЖ, что представлено в табл. 3.

Отмечено, что на фоне проводимой “традиционной” терапии наметилась тенденция к уменьшению КДР (p>0,05), КСР (p>0,05); к 6-му месяцу – увеличение ФВ (на 4,8 % у пациентов 1-й группы и на 3,9 % – 2-й) (p>0,05); уменьшение толщины МЖП (p>0,05); и ЗСЛЖ (p>0,05); передне-заднего размера левого предсердия (p>0,05); улучшение показателей диастолической функции ЛЖ (p>0,05); уменьшение фракции предсердного наполнения (p<0,05). Псевдонормальный тип диастолической дисфункции, который имели 9 больных, трансформировался в незначительный, а рестриктивный (4 пациента) – в псевдонормальный, что говорит о положительном влиянии медикаментозной терапии на процессы релаксации ЛЖ и его растяжимости.

На всех этапах терапии у пациентов 1-й группы сердечных и внесердечных побочных эффектов, связанных с применением Пропанорма, выявлено не было. На фоне приема ААП у 51 пациента (87,9 %) 1-й группы и у 18 (90 %) больных 2-й группы доза β-адреноблокаторов была снижена в связи с достижением целевых уровней АД, стабилизации или улучшения ФК ХСН.

У двух пациентов (7,4 %) 2-й группы препарат был отменен из-за развившегося амиодарон-ассоциированного гипертиреоза, подтвержденного клиникой и исследованием гормонов щитовидной железы. У семи пациентов этой же группы (25,9 %) был отменен и β-адреноблокатор из-за синусовой брадикардии (ЧЖС<45 в 1 мин с клиническими проявлениями). После отмены β-адреноблокатора пациенты продолжили участие в исследовании.

Исходно, по результатам ХМ ЭКГ, у всех пациентов 1-й группы зарегистрирована суправентрикуляр-

ная экстрасистолия (СЭ), в среднем 2116±344 за сутки, желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), в среднем 761±35 за сутки, у 11 (18,9 %) больных – бессимптомные пароксизмы ФП. Во 2-й группе среднее количество СЭ за сутки составило 1762±422 и ЖЭ – 618±139, у пяти больных (18,5 %) имели место пароксизмы бессимптомной ФП.

По данным анализа дневников пациентов 1-й группы, через 3 и 6 месяцев отсутствовали приступы тахикардии у 17 (29,3 %) исследуемых, выявлено достоверное снижение количества пароксизмов ФП с 5,3±1,2 до 3,2±1,1 (p<0,05) и 1,3±0,8 (p<0,01), соответственно, а также их суммарной длительности – в среднем со 184,4 мин до 82,6 (p<0,01) к 3-му месяцу до 34,8 мин (p<0,001) к 6-му месяцу; значительное уменьшение общего количества СЭ и числа парных форм к 6-му месяцу терапии (p<0,001). Нами отмечено увеличение количества бессимптомных пароксизмов ФП на 35,5 %. Общее количество ЖЭ через 6 месяцев уменьшилось на 90,2 % (p<0,001), число парных форм – на 95,2 % (p<0,001) и полностью исчезли пароксизмы ЖТ. Комбинированное применение Пропанорма и β-адреноблокатора не повлияло на функцию синусового узла, на продолжительность синоатриальных пауз (p>0,05) и на АВ-проводимость (табл. 4).

Таким образом, применение Пропанорма на фоне “традиционной” медикаментозной терапии АГ и ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ привело к сохранению синусового ритма у 29,3 % пациентов, снижению у 70,7 % больных частоты эпизодов ФП на 75,5 %, суммарной продолжительности тахикардии на 81,1 % и, по результатам ХМ ЭКГ, увеличение бессимптомных пароксизмов на 35,5 %.

Подобные результаты получены и у больных 2-й группы, принимающих амиодарон (табл. 5). Однако отмечено, что применение только амиодарона (без комбинации с β-адреноблокаторами) у 7 больных (25,9 %) имело меньший антиаритмический эффект по сравнению с пациентами, у которых использова-

Таблица 4

**Анализ результатов Холтеровского мониторирования ЭКГ и дневников пациентов, принимающих
Пропанорм, через 3 и 6 месяцев терапии (M±m)**

Нарушения ритма	1 группа (n=58)		
	Исходно	3 месяца	6 месяцев
Общее число СЭ	2116,1±344,3	377,6±97,4**	138,3±66,4***
Число парных СЭ	32,1±14,2	16,3±6,1**	11,5±4,5***
Число эпизодов ФП (по дневнику)	5,3±1,2	3,2±1,1*	1,3±0,8**
Суммарная длительность ФП, мин (по дневнику)	184,4±126,5	82,6±33,1**	34,8±15,11***
Число бессимптомных приступов ФП	11,4±1,8	17,2±1,6*	15,6±2,2*
Общее число ЖЭ	761,1±35,4	122,3±12,8**	74,3±8,12***
Число парных ЖЭ	45,3±12,2	4,3±0,87***	2,2±0,71***
Пароксизмы ЖТ	2,3±0,4	0*	0*
Длительность САП, мсек	1546,2±87,2	1711,4±56,6	1618±45,4

Примечание: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

лась комбинированная терапия вышеуказанными препаратами. К 6-му месяцу терапии общее количество СЭ и числа парных форм уменьшилось на 92,2 % и 54,9 %, соответственно, уменьшилось количество пароксизмов ФП (p<0,01) и суммарная их продолжительность (p<0,01), увеличилось число бессимптомных эпизодов на 49,0 %. Что касается желудочковых нарушений сердечного ритма, то общее количество ЖЭ снизилось на 90,1 %, парных форм – на 96,1 % и незарегистрированы эпизоды неустойчивой ЖТ.

Таким образом, применение амиодарона в сочетании с β-адреноблокаторами привело к сохранению синусового ритма у 7 пациентов (25,9 %), снижению у 74,1 % больных частоты пароксизмов ФП на 63,8 %, суммарной продолжительности таковых на 74,4 % и увеличению бессимптомных эпизодов на 49,0 %.

На фоне проводимой терапии у 82 пациентов (96,5 %), принимающих регулярно медикаментозные препараты, увеличилась толерантность к физической нагрузке, то есть достоверно увеличилось расстояние, пройденное больным за 6 минут (табл. 6)

Применение Пропанорма, даже в сочетании с небольшими оттитрованными дозами β-адреноблока-

торов, не повлияло отрицательно на клиническое течение сопутствующих заболеваний, биохимические показатели, а также показатели спирографии у больных ХОБЛ.

Обсуждение

Таким образом, полученные результаты лечения пациентов с АГ и ХСН с сохраненной систолической функцией, осложненных ФП, свидетельствуют о высокой антиаритмической эффективности назначенных препаратов, относительной безопасности и возможности их комбинации с β-адреноблокаторами.

В настоящее время неоспорим тот факт, что в большинстве случаев нарушение сердечного ритма, в том числе ФП, является осложнением основного заболевания, что требует назначения базисной терапии по поводу сердечно-сосудистой патологии основных групп медикаментозных средств. Полученный нами высокий антиаритмический эффект пропанорма и амиодарона связан не только с непосредственным действием препаратов на аритмию, но и с прямым влиянием “традиционных” препаратов, использующихся при лечении АГ и ХСН, на миокард через бло-

Таблица 5

**Динамика результатов Холтеровского мониторирования
ЭКГ и оценка дневников пациентов, принимающих амиодарон (M±m)**

Нарушения ритма	2 группа (n=27)		
	Исходно	3 месяца	6 месяцев
Общее число СЭ	1762,2±422,6	411,2±87,3**	127,1±56,7***
Число парных СЭ	27,4±11,3	15,4±8,3**	12,2±6,1**
Число эпизодов ФП (по дневнику)	4,7±1,4	3,5±2,2*	1,7±0,7**
Суммарная длительность ФП, мин (по дневнику)	192,1±133,4	77,6±24,1**	49,2±12,1**
Число бессимптомных приступов ФП	10,2±0,9	15,6±2,3*	15,2±2,6*
Общее число ЖЭ	618,4±139,4	142,2±17,3**	61,3±7,11***
Число парных ЖЭ	53,2±11,0	4,2±0,98***	2,1±0,88***
Пароксизмы ЖТ	3,1±0,88	0*	0*
Длительность САП, мсек	1324,3±102,1	1912,2±48,4	1711,3±26,6

Примечание: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

Таблица 6

Динамика толерантности к физической нагрузке через 6 месяцев у пациентов исследуемых групп в зависимости от функционального класса ХСН ($M \pm m$)

ФК ХСН (NYHA)	Дистанция 6-минутной ходьбы, м	
	Исходно	Через 6 месяцев
I ФК (n=19)	467,7±79,1	502,8±21,9*
II ФК (n=60)	366,4±77,2	411,1±54,8*
III ФК (n=6)	248,2±88,1	319,5±46,6*

Примечание: * – $p < 0,05$

каду локальной РААС и опосредованным воздействием за счет снижения АД и уменьшения постнагрузки на ЛЖ. Поэтому трудно представить, что любой назначенный ААП приведет к положительному эффекту, если не будет достигнут целевой уровень АД или стабилизирован ФК ХСН.

В результате проведенного исследования показано, что лечение основного заболевания, в частности АГ и ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ, оказывает благоприятное влияние на общее и физическое состояние больных, качество жизни, толерантность к физическим нагрузкам, а также на показатели гемодинамики. Через 6 месяцев наблюдения отмечена тенденция к улучшению конечно-систолического и конечно-диастолического размеров ЛЖ, показателей диастолической функции, статистически достоверному снижению фракции предсердного наполнения, так как у 15,9 % больных “псевдонормальный” и “рестриктивный” типы дисфункции трансформировались в “незначительный”, что еще раз указывает на улучшение эластических характеристик миокарда.

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

Возвращаясь к исследованиям CAST, результаты которых заставили не только пересмотреть тактику лечения пациентов с нарушениями ритма сердца и кардиологических больных вообще, но и позволили четко сформулировать противопоказание к назначению препаратов IC класса – наличие органического поражения сердца. Но понятие “органическое поражение сердца” в данном контексте расплывчато и неконкретно! Поэтому имеющаяся доказательная база в отношении применения ААП у больных с постинфарктной кардиомиопатией и желудочковыми аритмиями не должна автоматически переноситься на пациентов, страдающих АГ и ХСН, тем более, с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

В частности, R.N. Fogoros считает, что “в отсутствие заболеваний сердца препараты класса IC имеют наиболее благоприятный баланс между эффективностью и безопасностью при лечении предсердных аритмий”. Более того, при лечении нарушений ритма, β -адреноблокаторы вообще обладают довольно умеренной эффективностью, а у амиодарона, несмотря на высокую эффективность, имеется много противопоказаний, как, например, в нашем исследовании (ХОБЛ, заболевания щитовидной железы) и экстракардиальных побочных эффектов, частота которых составила 7,4 %, при отсутствии таковых у пропанорма.

Поэтому даже у больных с органическим поражением сердца нередко приходится использовать ААП I класса, в частности, Пропанорм – несомненно, при отсутствии абсолютных противопоказаний (постинфарктная кардиомиопатия, ХСН с ФВ менее 40 %), который показал высокую антиаритмическую эффективность, не уступающую амиодарону, у больных АГ и ХСН в отношении сохранения синусового ритма, снижения частоты эпизодов и их суммарной продолжительности и отсутствия ухудшений показателей гемодинамики.

Выводы

1. Лечение больных с любыми нарушениями сердечного ритма должно начинаться с лечения основного заболевания, т. к. применение “традиционных” медикаментозных средств оказывает благоприятное влияние не только на показатели гемодинамики, но и на общее состояние больных, увеличивает толерантность к физической нагрузке и улучшает качество жизни.

2. Применение Пропанорма у больных АГ и ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка не ухудшает показателей гемодинамики и не ведет к дестабилизации функционального класса сердечной недостаточности.

3. Использование Пропанорма у больных АГ и ХСН с сохраненной систолической функцией предупреждает пароксизмы ФП у 29,3 % пациентов, у 70,7 % приводит к уменьшению частоты эпизодов тахикардии на 75,5 %, их суммарной продолжительности – на 81,1 % и увеличению числа бессимптомных приступов на 35,5 %.

4. При отсутствии тяжелого поражения сердца (постинфарктная кардиомиопатия, фракция выброса менее 40 %), препарат IC класса Пропанорм может быть использован у пациентов с фибрилляцией предсердий, а при необходимос-

ти – в сочетании с β -адреноблокаторами, так как препарат показывает не только высокую антиаритмическую эффективность, но и безопасность в плане побочного действия, в том числе, проаритмогенного.

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. Б Мареев В. Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности// М.: «Медиа Медика», 2000, 266 с..
3. Голицын С.П. Устранение желудочковых аритмий и снижение риска смерти: всегда ли пути в одном направлении? // Сердце. 2006;5, № 1 (25):4–11.
4. Даниелян М. О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-и летнего наблюдения)/ Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва. 2001.
5. Мареев В. Ю., Даниелян М. О., Беленков Ю. Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА–О–ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА–О–ХСН// Сердечная Недостаточность. 2006;7 (4):164–171.
6. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Медикаментозное лечение мерцания предсердий, М., 2003, 368 с.
7. Рекомендации Американской Кардиологической Колледжа, Американской Ассоциации Сердца (ААС) и Европейского Общества Кардиологов по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, 2004, 134 с.
8. Boos CJ, Carlsson J, More RS. Rate or rhythm control in persistent atrial fibrillation? //QJM. 2003;96 (12):881–892.
9. Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The Euro Heart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis//Eur Heart J. 2003;24 (5):442–463.
10. David D, Segni ED, Klein HO, Kaplinsky E. Inefficacy of digitalis in the control of heart rate in patients with chronic atrial fibrillation: beneficial effect of an added beta adrenergic blocking agent//Am J Cardiol. 1979;44 (7):1378–1382.
11. Dries DL, Domanski MJ, Wacławski MA et al. Effect of antithrombotic therapy on risk of sudden coronary death in patients with congestive heart failure// Am J Cardiol. 1997;79 (7):909–913.
12. Farshi R, Kistner D, Sarma JS et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open–label study of five drug regimens//J Am Coll Cardiol. 1999;33 (2):304–310.
13. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic treatment to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta–analysis// Ann Intern Med. 1999;131 (7):492–501.
14. 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.
15. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation in for patients with nonrheumatic atrial fibrillation// N Engl J Med. 1996;335 (8):540–546.
16. Khand A.U., Rankin A.C., Martin W. et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? //J Am Coll Cardiol. 2003;42 (11):1944–1951.
17. Letelier LM, Udol K, Ena J et al. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. Arch Intern Med. 2003;163 (7):777–785.
18. Lundstrom T, Ryden L. Chronic atrial fibrillation. Long–term results of direct current cardioversion// Acta Med Scand. 1988;223 (1):53–59.
19. Mac Neil DJ, Davies RO, Deitchman D. Clinical Safety Profile of Sotalol in the treatment of Arrhythmias// Am J Cardiol. 1993;72 (4):44A–55A
20. 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.
21. Matsuda M., Matsuda Y., Yamagishi T. et al. Effects of digoxin, propranolol, and verapamil on exercise in patients with chronic isolated atrial fibrillation// Cardiovasc Res. 1991;25 (6):453–457.
22. 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.
23. Pardaens K., Van Cleemput J., Vanhaecke J. et al. Atrial fibrillation is associated with a lower exercise capacity in male chronic heart failure patients// Heart. 1997;78 (6):564–568.
24. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of atrial Fibrillation Investigators// N Engl J Med. 2000;342 (13):913–920.
25. Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A. et al. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE) Study Group// N Engl J Med. 2002;347 (23):1834–1840.
26. Wyse DG., Waldo AL., DiMarco J.P. 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.
27. Zile M.R., Gaasch W. H., Carroll J.D. et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure?// Circulation. 2001;104 (7):779–782.

Abstract

The study assessed clinical effectiveness and safety of propanorm in patients with arterial hypertension, chronic heart failure (CHF) without left ventricular systolic dysfunction, complicated with recurrent paroxysmal or persistent atrial fibrillation (AF). It was demonstrated that propanorm was effective and safe and could be combined with beta-adrenoblockers. In 29,3% of the participants, tachyarrhythmia terminated; in another 70,7% AF episode frequency reduced by 75,5%, and total time of AF episodes decreased by 81,1%.

Keywords: Atrial fibrillation, arterial hypertension, chronic heart failure, propanorm.

Поступила 12/01-2008