

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ АНТИАРИТМИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ

Доцицин В.Л., Крамынина О.А., Чернова Е.В., Карпуничев О.Б., Барышева О.В., Шатухина Е.Ю., Безбородова Ю.В.
Центральный клинический военный госпиталь ФСБ РФ, Москва.

Резюме

С целью изучения эффективности, безопасности и влияния на качество жизни больных с симптомной экстрасистолией антиаритмических препаратов проведено исследование, включающее 152 больных, 140 из которых дошли до его конца. Средний возраст больных составил 57 лет; у 102 больных была хроническая ИБС, у 33 – гипертоническая болезнь II стадии без проявлений ИБС. Для лечения применялись пропafenон (Пропанорм, PRO.MED.CS Praha a.s.) в дозе 300–450 мг в сутки, амиодарон (Кордарон, SANOFI-WINTHROP INDUSTRIE) в дозе 600 мг в сутки с постепенным снижением дозы до поддерживающей – 200 мг в сутки – и метопролол (Эгилок, EGIS PHARMACEUTICAL Ltd.) в дозе 50–100 мг в сутки. Лечение начиналось в условиях стационара, затем продолжалось амбулаторно. Длительность наблюдения – от 12 до 24 месяцев, в среднем 18. При улучшении самочувствия допускались перерывы в антиаритмической терапии (ААТ) с возобновлением приема препаратов при рецидивах экстрасистолии. Эффективность ААТ оценивалась с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ, качество жизни изучалось с помощью специализированных опросников. Наблюдение проводили до лечения, через 10–21 суток и через 12 месяцев после начала терапии.

Переносимость терапии в целом была хорошей. Отмена препаратов из-за побочных эффектов имела место у 11,4 % леченных амиодароном, у 9,5 % – пропafenоном и у 6,1 % – метопрололом.

На фоне ААТ количество экстрасистол уменьшилось, в среднем, на 70 % и более у 65 % больных, леченных пропafenоном, у 62 % – леченных амиодароном и у 38,2 % – леченных метопрололом. На фоне ААТ у больных было отмечено улучшение показателей качества жизни, а также улучшение показателей тревожности и депрессии. Эти изменения были более выражены и статистически значимы при лечении пропafenоном и амиодароном, нежели метопрололом. Изменения качества жизни коррелировали с уменьшением числа экстрасистол.

Применение пропafenона, амиодарона и, в меньшей степени, метопролола позволяет улучшить качество жизни больных с экстрасистолией, у которых аритмия сопровождается субъективными симптомами. Степень улучшения качества жизни зависит от антиаритмической эффективности препаратов. Длительное применение ААП – в частности, пропafenона и амиодарона, безопасно, в том числе у больных с хроническими формами ИБС.

Ключевые слова: экстрасистолия, антиаритмическая терапия, эффективность, безопасность, качество жизни, пропafenон, амиодарон, метопролол.

Одной из наиболее важных проблем кардиологии в настоящее время остаются аритмии сердца. Наиболее часто встречаемой аритмией является экстрасистолия. Клиническое значение этой аритмии неодинаково, поэтому ведение больных с экстрасистолией требует дифференцированного подхода. Специальной терапии требуют потенциально злокачественные желудочковые экстрасистолы, которые могут отягощать жизненный прогноз, однако, как показали результаты исследований CAST и CAST-II [13,16], некорректное лечение желудочковых аритмий у постинфарктных больных ААП класса IC может приводить к увеличению риска смерти. Вопрос о возможности использования препаратов данного класса у больных ИБС остается дискуссионным. Одним из показаний к лечению может служить и плохая субъективная переносимость аритмии с ухудшением качества жизни [1,3,4,6]. Известно, что лечение ААП может улучшить качество жизни у больных с различ-

ными аритмиями, однако по вопросу влияния этих средств на качество жизни больных с экстрасистолией в литературе имеются лишь единичные сообщения [5,10].

Материалы и методы

В исследование исходно было включено 152 пациента с экстрасистолией. В ходе наблюдения 12 пациентов по различным причинам выбыли, и осталось 140 пациентов: 87 мужчин и 53 женщины. Средний возраст больных составлял, в среднем, 57 лет. Критерием включения в исследование служила желудочковая или суправентрикулярная экстрасистолия, вызывающая жалобы на неприятные ощущения в сердце и ухудшающая качество жизни больных. Критериями исключения служили:

- 1 – недавно перенесенный инфаркт миокарда давностью менее 6 месяцев;
- 2 – хроническая сердечная недостаточность выше

Таблица 1

Побочные эффекты, потребовавшие отмены ААП

Побочные эффекты	Препараты	Пропафенон (n=42)	Амиодарон (n=35)	Метопролол (n=33)
Аритмогенное действие		4 (9,5 %)	—	—
Артериальная гипотензия		—	1 (2,9 %)	1 (3,0 %)
Нарушение функции щитовидной железы		—	2 (5,7 %)	—
Брадикардия		—	1 (2,9 %)	1 (3,0 %)
ВСЕГО		4 (9,5 %)	4 (11,5 %)	2 (6,0 %)

II функционального класса (ФК) по классификации NYHA;

3 – фракция выброса левого желудочка менее 45 % по данным ЭхоКГ;

4 – нестабильная стенокардия;

5 – артериальная гипотония;

6 – обструктивные заболевания легких;

7 – синусовая брадикардия с ЧСС менее 55 ударов в минуту в дневное время;

8 – синдром слабости синусового узла;

9 – нарушения атриовентрикулярной проводимости;

10 – наличие в анамнезе синкопальных состояний;

11 – выраженная почечная или печеночная недостаточность.

У 102 больных была хроническая ИБС, из них у 16 был постинфарктный кардиосклероз; у 16 больных имела место сердечная недостаточность, не превышавшая II ФК по классификации NYHA. Гипертоническая болезнь без признаков ИБС диагностирована у 33 пациентов; кардиомиопатия различного, в том числе неуточненного, генеза имела место у 5 пациентов. В зависимости от проводимой ААП все пациенты были разделены на четыре группы.

В первую (I) группу вошло 42 пациента (24 мужчины и 18 женщин), которые получали препарат IC класса Пропафенон – Пропанорм (PRO/ MED.CS Praha a.s.). Средний возраст этих больных составил 54,5 года.

Во вторую (II) группу вошло 35 пациентов (23 мужчины и 12 женщин), получавших препарат III класса Амиодарон – Кордарон (SANOFI-WINTHROP INDUSTRIE). Их средний возраст составил 57,8 лет.

В третью (III) группу вошло 33 пациента (21 мужчина и 12 женщин), получавших кардиоселективный бета-адреноблокатор Метопролол – Эгилон (EGIS PHARMACEUTICAL Ltd.). Средний возраст больных составил 58,1 лет.

В контрольную группу (IV) вошло 30 пациентов (19 мужчин и 11 женщин), средний возраст которых составил 57,3 лет, не получающих ААП, но прини-

мавших средства для лечения основного заболевания и симптоматическую терапию, в частности антиангинальные, гипотензивные, седативные и др. препараты.

В зависимости от характера экстрасистолии – суправентрикулярная и желудочковая – было проведено разделение групп наблюдения на две подгруппы. По виду экстрасистолии, по характеру основного заболевания и степени выраженности клинических проявлений подгруппы были сопоставимы.

Выбор антиаритмической терапии определялся методом случайного подбора. Лечение пропафеноном начинали с дозы 150 мг 2–3 раза в день и проводили в течение 2–3 недель, затем прием препарата продолжали амбулаторно по потребности, в дозах, достаточных для поддержания удовлетворительного самочувствия больных. Второй группе в стационаре назначали амиодарон по схеме, начиная с насыщающей дозы 200 мг 3 раза в день в течение недели с последующим переходом на 200 мг 2 раза в день и далее с переходом на поддерживающую дозу 200 мг 1 раз в день в течение 5 дней в неделю. Затем препарат применялся амбулаторно. При стойком улучшении самочувствия допускались перерывы в лечении продолжительностью 1–4 недели с возобновлением приема препарата при необходимости. Третья группа больных получала метопролол в дозе 25–50 мг 2 раза в день. Так же, как и в других группах, в лечении допускались перерывы в приеме препарата с возобновлением при ухудшении самочувствия.

Исследование проводилось в условиях кардиологического отделения стационара с последующим амбулаторным наблюдением в ведомственных поликлиниках с периодической явкой для контроля в стационар. Всем больным до начала лечения проводили клиническое обследование, ЭКГ, Эхо-КГ, холтеровское мониторирование ЭКГ и оценку качества жизни. Повторное холтеровское мониторирование ЭКГ и оценку качества жизни проводили через 10–21 день от начала лечения и через 12 месяцев на фоне проводимой терапии. Длительность амбулаторного наблюдения колебалась от 12 до 24 месяцев, в среднем составив 18 месяцев. Контрольную группу наблюдали

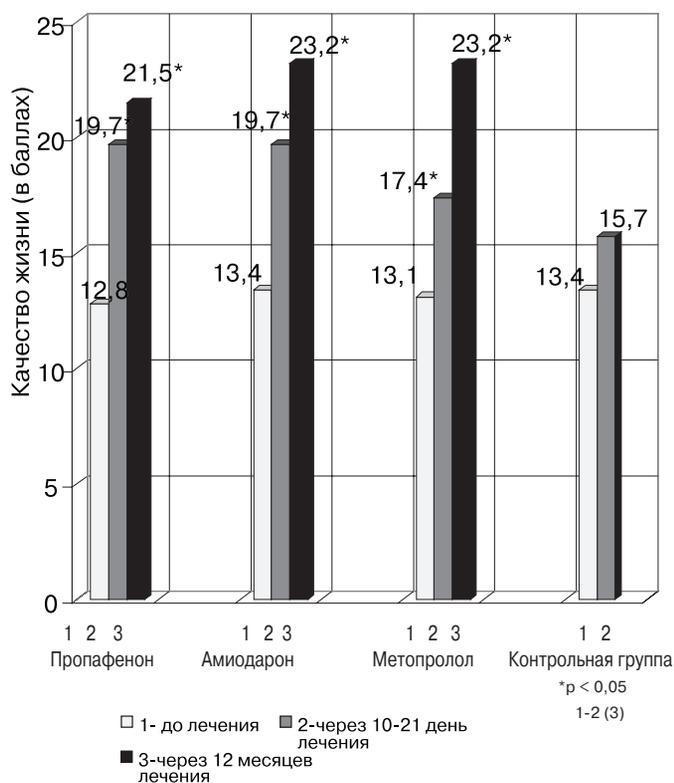


Рис. 1. Влияние антиаритмической терапии на качество жизни больных с экстрасистолией (по данным опросника «Жизнь больного с аритмией»).

во время пребывания больных в стационаре (14–20 дней). За этот период было проведено повторное холтеровское мониторирование ЭКГ и оценка качества жизни.

Холтеровское мониторирование ЭКГ осуществлялось аппаратом Oxford Medilog Optima (Англия). Оценка качества жизни проводилась с использованием стандартной русской версии общего опросника SF-36 и специализированного опросника «Жизнь больного с аритмией» [8,12].

Изучение психологического статуса больных проводили с помощью опросника Бека, позволяющего определить уровень депрессии, и опросников Спилбергера в модификации Ханина, определяющего реактивную и личностную тревожность [9,11].

Положительными критериями эффективности лечения считалось снижение количества экстрасистол на 70 % и более и улучшение качества жизни на основании данных опросников. Результаты обработаны с использованием статистического пакета версии 6.0. Достоверность различий между выборочным средним определялась путем расчета парного теста Стьюдента для зависимых переменных.

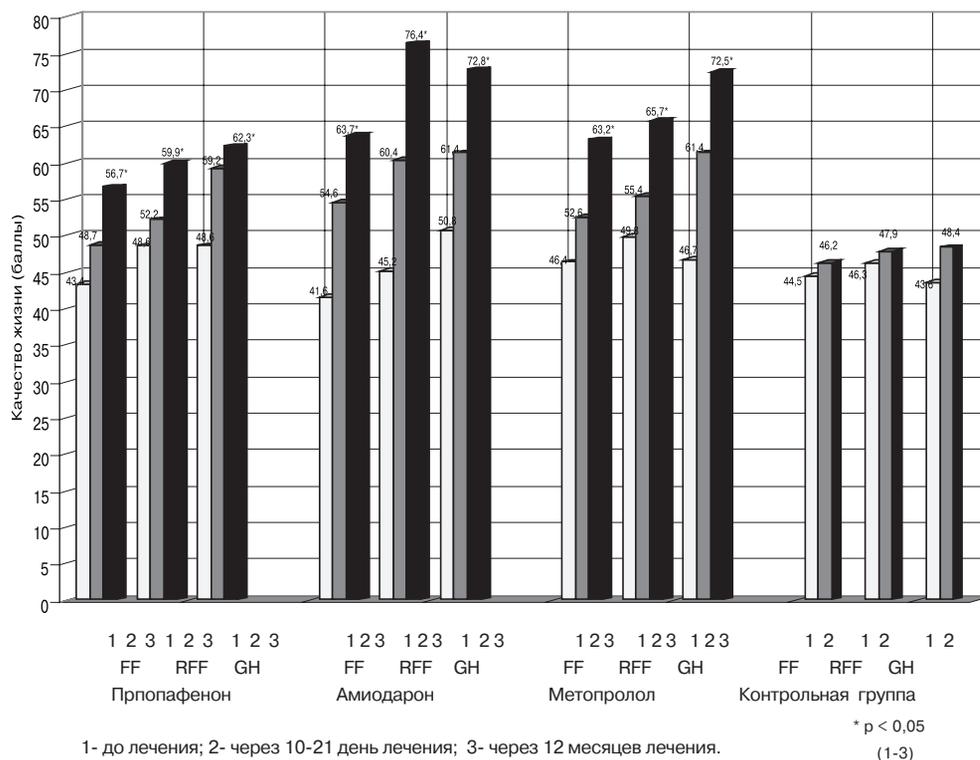


Рис 2. Влияние антиаритмической терапии на показатели качества жизни больных с экстрасистолией (по данным опросника SF-36)

Обозначения: FF – физическое функционирование; RFF – ролевое физическое функционирование; GH – общее здоровье.

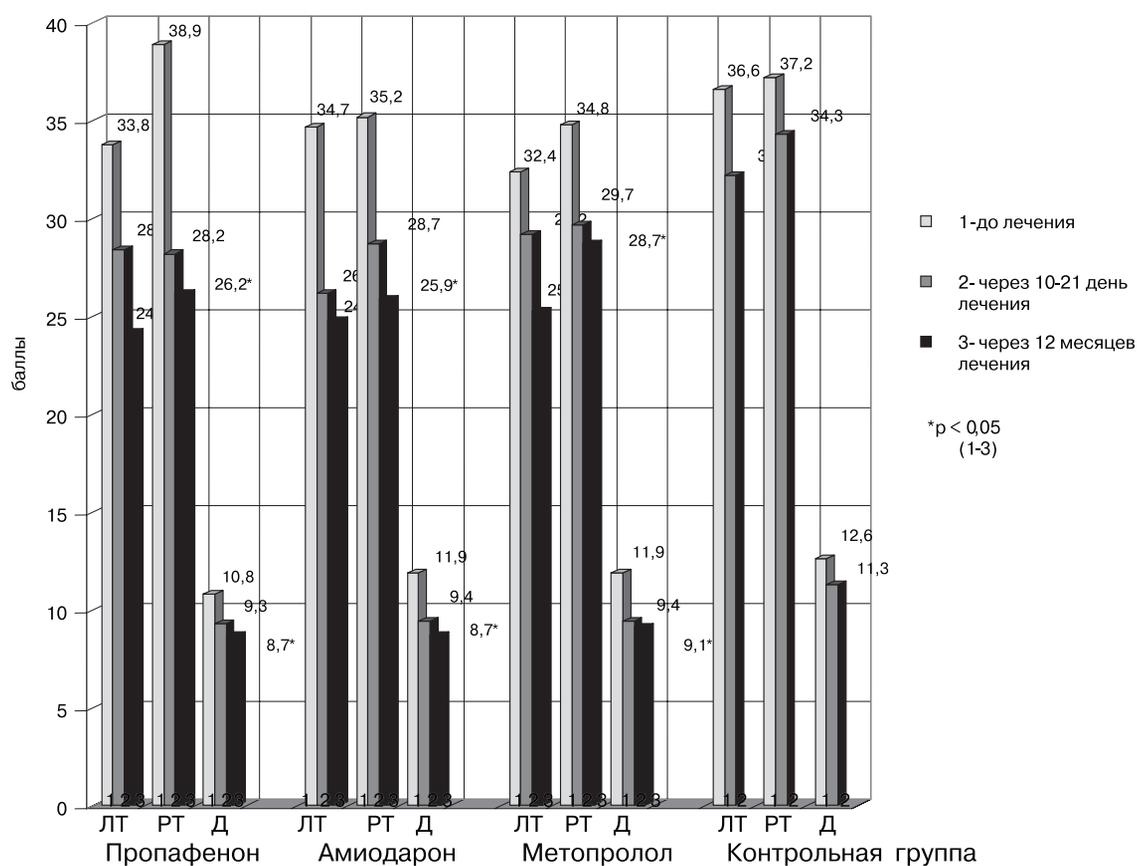


Рис. 3. Влияние антиаритмической терапии на показатели психического статуса больных.

Обозначения: ЛТ- личностная тревожность; РТ- реактивная тревожность; Д- депрессия.

Результаты и обсуждение

Переносимость и побочные действия препаратов.

За время наблюдения среди исследуемого контингента больных случаев смерти не было. В группах, получавших пропafenон, имели место побочные эффекты, заставившие отменить препарат, у 4 (9,5 %) больных, в группе получавших амиодарон – тоже у 4 (11,5 %), в группе метопролола – у 2 (6,0 %).

Характер и частота побочных эффектов отражены в табл. 1. Как следует из

таблицы, наилучшей переносимостью среди изучаемых препаратов обладал метопролол, при использовании которого было лишь 2 случая отмены препарата из-за побочных эффектов, в частности, выраженной брадикардии и гипотонии.

У 4-х больных, получавших пропafenон по поводу желудочковой экстрасистолии, при повторном холтеровском мониторировании ЭКГ на 10–14-й дни приема препарата было отмечено бессимптомное увеличение числа экстрасистол, в связи с чем препарат был отменен. Эти 4 пациента страдали ИБС – стенокардией напряжения II-III ФК, у 3-х пациентов имела место НК I ст. Некардиальные побочные эффекты (головкружение и тошнота) выявлены у 6 человек (14,2 %), эти проявления наблюдались в первые 3–4 дня приема и постепенно прекратились, что не потребовало отме-

ны или снижения дозы препарата. При длительном (12 месяцев) наблюдении за больными, принимавшими пропafenон, каких-либо побочных влияний отмечено не было.

В группе, принимавшей амиодарон, у 4-х больных имели место побочные эффекты, потребовавшие отмены препарата: в 2-х случаях развился тиреотоксикоз, в одном случае – выраженная брадикардия и в одном случае – артериальная гипотензия. Эти побочные реакции наблюдались через 30–60 дней после начала лечения и прошли после отмены препарата.

При лечении метопрололом побочные действия, приведшие к отмене препарата, наблюдались у 2-х пациентов, доза препарата у которых не превышала 50 мг/сутки. У одного пациента отмечалась выраженная гипотония, у другого – выраженная брадикардия с ЧСС до 32 в мин. Данные побочные действия наблюдались в первые 3–4 дня приема препарата и прошли после его отмены. Эти больные дальнейшее исследование не продолжали.

Влияние антиаритмической терапии на качество жизни.

Результаты оценки качества жизни больных по данным опросника «Жизнь больного с аритмией», показали, что во всех исследуемых группах до начала лечения уровень качества жизни был снижен.

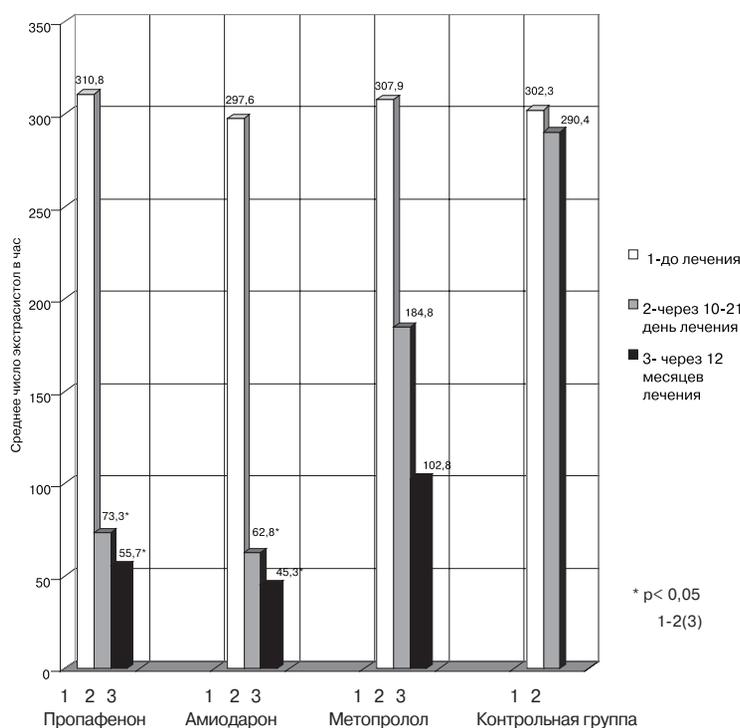


Рис. 4. Влияние ААП на среднечасовое число экстрасистол.

В первой группе средний показатель качества жизни составил 12,8 баллов, во второй группе – 13,4, в третьей – 13,1 и в четвертой (контрольной) – 13,4 балла (рис 1).

Снижение качества жизни было, в основном, обусловлено неприятными субъективными ощущениями – в частности, сердцебиением, «перебоями» в работе сердца, чувством «остановки» или «замирания» сердца.

При изучении показателей качества жизни на фоне проводимой терапии была отмечена динамика по данным опросника «Жизнь больного с аритмией». Через 2–3 недели и через 12 месяцев на фоне терапии показатели качества жизни в первой, во второй и третьей группах повысились, причем эти изменения были статистически достоверными по сравнению с исходными данными. В контрольной группе достоверных изменений качества жизни отмечено не было. На рис. 2 представлены изменения ряда показателей качества жизни до и на фоне терапии по данным опросника SF-36.

Представленные данные показывают, что на фоне лечения пропафеноном и амиодароном наблюдалось достоверное улучшение показателей физического функционирования (FF), ролевого физического функционирования (RFF), общего состояния здоровья (GH). В группе леченных метопрололом и в контрольной группе изменения этих показателей не были достоверными.

Что касается других показателей (боль, жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование, психическое здо-

ровье) то на фоне терапии они также улучшились, но эти изменения не были статистически достоверными.

При изучении показателей психологического статуса больных при помощи опросников «Бека» и «Спилбергера в модификации Ханина» было выявлено, что у исследованных пациентов всех групп имела место депрессия мягкой и умеренной степени выраженности. На фоне антиаритмической терапии было отмечено снижение показателей депрессии и реактивной и личностной тревожности, которое в группах больных, леченных пропафеноном и амиодароном, было достоверным (рис. 3). В группе леченных метопрололом и в контрольной группе изменение этих показателей было недостоверным.

Эффективность антиаритмической терапии

На фоне лечения антиаритмическими препаратами у значительной части

больных отмечено уменьшение числа экстрасистол по данным суточного мониторирования ЭКГ.

Так, при повторном мониторировании общее число экстрасистол уменьшилось на 70 % и более у

65 % пациентов, леченных пропафеноном, у 62 % леченных амиодароном и у 38,2 % леченных метопрололом.

Динамика среднечасового количества экстрасистол в различных группах представлена на рис. 4.

Как видно из представленных данных, при лечении пропафеноном и амиодароном отмечено достоверное уменьшение среднечасового числа экстрасистол как в начале лечения, так и через 12 месяцев на фоне поддерживающей терапии. При лечении метопрололом данный показатель также уменьшился, однако менее выражено и статистически незначимо. В контрольной группе существенных изменений количества экстрасистол не отмечено. На рис.5 показана динамика числа суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол в различных группах больных. Как следует из рисунка, при лечении пропафеноном и амиодароном наблюдалось достоверное уменьшение числа как суправентрикулярных, так и желудочковых экстрасистол. При лечении метопрололом отмечалось статистически недостоверное уменьшение количества экстрасистол. В контрольной группе существенных изменений числа экстрасистол не отмечалось.

Проведенный корреляционный анализ выявил четкую зависимость между качеством жизни больных и количеством экстрасистол: чем больше экстрасистол, тем ниже показатели качества жизни.

Наше исследование показало, что экстрасистолия даже при отсутствии существенного влияния на гемодинамику может заметно ухудшить качество жизни больных, при этом ухудшение может усугубиться в за-

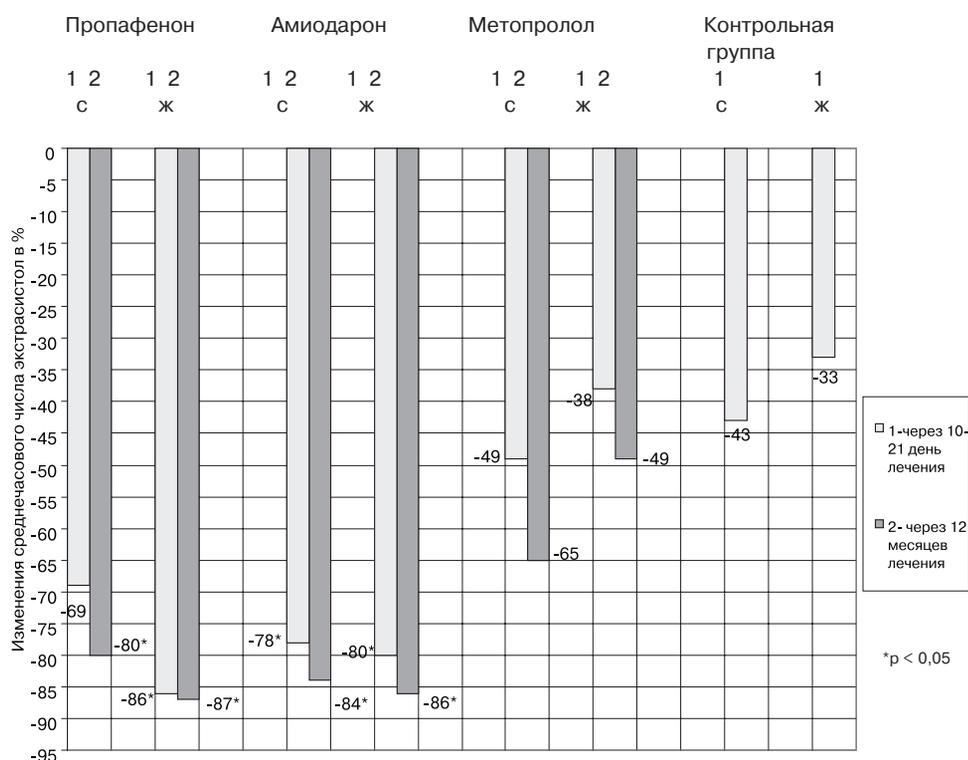


Рис. 5. Динамика количества суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол при лечении ААП.
Обозначения: с – суправентрикулярные экстрасистолы; ж – желудочковые экстрасистолы.

висимости от увеличения числа экстрасистол. Эти данные находят подтверждение и в других исследованиях, посвященных этому вопросу [10]. Качество жизни у пациентов с экстрасистолией определяется не только тяжестью клинических проявлений основного заболевания, но и такими психологическими характеристиками, как тревога и депрессия. Лечение антиаритмическими препаратами – такими, как пропафенон, амиодарон, метопролол приводит к улучшению качества жизни этих больных.

Противоречивы литературные данные о возможном использовании ААП IC класса, в частности пропафенона, у больных ИБС. Наряду с данными о возможном негативном влиянии пропафенона на прогноз больных, выживших после остановки кровообращения [14], имеются работы, свидетельствующие об эффективности и безопасности лечения пропафеноном аритмии у больных хроническими формами ИБС без выраженного снижения фракции выброса левого желудочка [2, 7, 15].

Результаты нашего исследования подтверждают, что пропафенон может быть эффективным и безопасным средством для длительного лечения экстрасистолии у больных хроническими формами ИБС без сердечной недостаточности и снижения ФВ ЛЖ, однако следует учитывать возможность проявлений аритмогенного действия, в связи с чем в первые несколько дней после начала лечения необходим тщательный контроль за сердечным ритмом путем клинического наблюдения, регистрации ЭКГ, а при необходимости – и холтеров-

кого мониторингирования ЭКГ. Длительное применение амиодарона в большинстве случаев эффективно и безопасно, но может быть ограничено нежелательным воздействием на функцию щитовидной железы. Длительное использование метопролола безопасно, но менее эффективно.

Выводы

1. Пропафенон и амиодарон являются эффективными препаратами для лечения больных с экстрасистолией, метопролол же по эффективности уступает данным препаратам.
2. У пациентов с экстрасистолией может иметь место снижение качества жизни, проявляющееся низкими показателями как общего состояния здоровья, так и связанного с ощущением аритмии сердца, а также повышенными показателями личностной или реактивной тревожности и депрессии. Ухудшение качества жизни коррелирует с частотой экстрасистол.
3. У больных с экстрасистолией, сопровождающейся ухудшением показателей качества жизни, при лечении пропафеноном и амиодароном наблюдаются значимые улучшения этих показателей, уменьшение проявлений реактивной и личностной тревожности, а также признаков депрессии. Метопролол уступает первым двум препаратам по влиянию на качество жизни.
4. Длительная терапия небольшими дозами всех препаратов хорошо переносится больными. Побочные эффекты наблюдаются редко.

Литература

1. Голицин С.П. Лечение желудочковых аритмий// РМЖ. 2005; № 4, с 1–10.
2. Добротворская Т.Е. Королева.О.Н., Гордина О.В. и др. Клинический опыт применения пропafenона при нарушении ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца // Клин.мед. 1996; № 3, с. 51–53.
3. Дощин В.Л. Дифференцированная тактика лечения аритмии сердца. Качество жизни. Медицина. 2003; № 2, с. 44–47.
4. Джанашия П.Х., Шевченко Н.М., Шлык С.В. Нарушения ритма сердца. М. «Оверлей» 2006; 320с.
5. Дмитриук П.В., Коц Я.И., Либис Р.А. Качество жизни больных с аритмиями // Вестник аритмологии. Санкт-Петербург, 1995; № 4, с.123.
6. Недоступ А.В. Благова О.В. Как лечить аритмии. М. «Медпресс-информ» 2006; 288с.
7. Оганов Р.Г., Фомина И.Г., Тарзиманова А.И. Пропафенон в лечении нарушений сердечного ритма// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; № 7, с.16–122.
8. Прокофьев А.Б. Качество жизни больных с нарушениями сердечного ритма и его изменения в процессе лечения. Дисс. к.м.н., 1998; 172с.
9. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. «Бахрах-Москва» 2004; 172с.
10. Сыркин А.Л., Шеянов М.В., Гаврильева С.А. Качество жизни больных с идиопатическими желудочковыми аритмиями высоких градаций/ Материалы Российского национального конгресса кардиологов. Москва, 7–9 октября 2003; с. 358.
11. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. Л. 1976;40с.
12. Aaronson N.K., Muller M., Cohen H. et al. Translation, validation and noming of Dutch language version of SF-36 in community and chronic disease population// J Clin.Epidem.-1998.-v.51.№ 11.- p.1055–1068.
13. CAST II Investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction// New Engl.J.Med., 1992; v.327: p. 227.
14. Connolly S.J., Hallstrom A.P., Cappato R. et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator. Secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies// Eur. Heart. J. – 2001 –v. 21 – p.2071–2078.
15. Crijns HJGM, Allessie MA, Lip GYH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathogenesis and diagnosis. In book «Cardiovascular medicine»/ Edit. A. J. Camm 2006: 873.
16. Epstein A.E., Hallstrom A.P., Rogers W.J. et.al. Mortality following ventricular arrhythmia suppression by encainide, flecainide and moricizine after myocardial infarction. The original design concept of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators// N. Engl. J. Med. – 1989 –v. 321 – p.406–412.

Abstract

To investigate antiarrhythmic therapy effectiveness, safety and impact on quality of life (QoL) among patients with symptomatic extrasystolia, a study was performed in 152 individuals, with 140 completing the study. Mean age of the patients was 57 years; 102 patients suffered from chronic coronary heart disease (CHD), 33 – from Grade II essential arterial hypertension (AH) without CHD. Therapy included propafenone (Propanorm, PRO/ MED.CS Praha a.s.) in the dose of 300–450 mg/d, amiodarone (Cordaron, SANOFIWINTHROP INDUSTRIE), in the initial dose of 600 mg/d, gradually reduced to 200 mg/d, and metoprolol (Egilok, EGIS PHARMACEUTICAL Ltd.) in the dose of 50–100 mg/d. The treatment started in the hospital, followed by out-patient therapy. The follow-up period varied from 12 to 24 months, with mean duration of 18 months.

If clinical course improved, antiarrhythmic therapy (AAT) could be stopped, starting again in case of recurrent extrasystolia. AAT effectiveness was assessed by Holter ECG monitoring, QoL – by special questionnaires. Assessment took place at baseline, as well as 10–21 days and 12 months after the therapy start.

In general, AAT was well tolerated. AAT discontinuation due to adverse effects took place in 11,4 %, 9,5 %, and 6,1 % of those receiving amiodarone, propafenone, and metoprolol, respectively.

AAT with propafenone, amiodarone and metoprolol was associated with reduction in the extrasystolia number by ≥70 %, 62 %, and 38,2 %, respectively. It was also associated with QoL improvement and reduced anxiety and depression. These changes were maximal and reaching statistical significance in those receiving propafenone and amiodarone, comparing to the metoprolol group. QoL improvement correlated with reduction in extrasystolia number.

Therefore, AAT with propafenone, amiodarone, and to a lesser extent, metoprolol, improved QoL in patients with subjective arrhythmia symptoms. The magnitude of this effect depended on antiarrhythmic effectiveness of the medications used. Long-term AAT, in particular, with propafenone and amiodarone, was safe, including patients with chronic CHD.

Keywords: extrasystolia, antiarrhythmic therapy, effectiveness, safety, quality of life, propafenone, amiodarone, metoprolol.

Поступила 15/04-2008

© Коллектив авторов, 2008.
117279, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 5, 1 к 1, 16.
Дощину В.Л.