Применение карведилола и его комбинации с дигоксином для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с постоянной формой мерцательной аритмии и хронической сердечной недостаточностью

С.Н. Терещенко, Н.Г. Чуич, М.Н. Морозова, А.Г. Кочетков

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Carvedilol and its combination with digoxin for heart rate control in patients with persistent atrial fibrillation and chronic heart failure

S.N. Tereshchenko, N.G. Chuich, M.N. Morozova, A.G. Kochetkov

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia.

Цель. Сравнить эффективность монотерапии карведилолом и комбинации карведилола с дигоксином для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. 45 пациентов обоего пола, с постоянной формой ФП, на фоне ХСН II-III функциональных классов по NYHA, в возрасте 42-77 лет были рандомизированы на 2 группы по способу лечения и распределены в зависимости от исходных величин фракции выброса (ФВ) (ФВ>45%; ФВ<45%) и ЧСС (ЧСС>100; ЧСС<100 уд/мин). В ходе исследования оценивались клинические и гемодинамические показатели, β -адренореактивность.

Результаты. Наиболее выраженные клинические признаки улучшения сократительной способности миокарда были получены в группе комбинированной терапии, однако при ФВ>45%, наблюдалось недостоверное преимущество терапии карведилолом.

Заключение. При исходной ФВ>45% у пациентов с ХСН и постоянной формой ФП преимущества имеет монотерапия карведилолом, а при ФВ<45% наиболее выраженный эффект наблюдался в группе комбинированной терапии. При исходной ЧСС>100 выявлено преимущество комбинированной терапии по сравнению с монотерапией карведилолом; при ЧСС<100 наблюдалось небольшое преимущество монотерапии карведилолом.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, β -адренореактивность, карведилол, дигоксин.

Aim. To compare effectiveness of carvedilol as monotherapy and in combination with digoxin for heart rate (HR) control in patients with persistent atrial fibrillation (AF) and chronic heart failure (CHF).

Material and methods. In total, 45 men and women, aged 42-77 years, with persistent AF and NYHA Functional Class II-III CHF were randomized into two treatment groups, and sub-divided by baseline ejection fraction, EF (EF>45%; EF<45%) and HR (HR>100; HR<100 bpm). Clinical and hemodynamic parameters, as well as beta-adrenoreactivity were assessed during the study.

Results. The most manifested clinical signs of myocardial contractility improvement were observed in combined therapy group. At the same time, in patients with EF>45%, non-significant benefits of carvedilol monotherapy were registered.

Conclusion. In CFH patients with persistent AF and baseline EF>45%, carvedilol monotherapy was more effective; in EF<45%, combined therapy had more clinical benefits. Moreover, combined therapy was more effective in baseline HR>100, and carvedilol monotherapy – in baseline HR<100.

Key words: Atrial fibrillation, chronic heart failure, beta-adrenoreactivity, carvedilol, digoxin.

Согласно результатам Фремингемского исследования хроническая сердечная недостаточность (ХСН) связана с увеличением риска фибрилляции предсердий (ФП) в 8,5 раза у мужчин и в 14 раз у женщин. При тяжелой ХСН суправентрикулярные пароксизмальные тахикардии (СПТ) развивались в 57% случаев, а устойчивая форма ФП – в 37%. Из всех мужчин, наблюдаемых на протяжении 38 лет, возникшая мерцательная аритмия (МА) вызвала сердечную недостаточность (СН) у 20,6% vs лишь 3,2% среди тех, у кого не было МА. Для женщин эти цифры составили 26% и 2,9% соответственно. Все это заставляет настойчиво искать новые подходы к лечению данной категории пациентов.

Распространенность МА при развитии СН и по мере ее прогрессирования существенно возрастает. Частота МА составила 10% у больных со II функциональным классом (ФК) ХСН по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА) и повышалась до 40% у пациентов с IV ФК. В целом МА диагностируется у ~25% пациентов с ХСН [1].

По данным популяционных исследований 22-65% всех случаев заболевания приходится на долю пароксизмальной ФП [2], однако пароксизмы ФП имеют тенденцию к учащению, что иллюстрирует тот факт, что у > 30% пациентов пароксизмальная форма ФП переходит в персистирующую, а не менее чем в 25% случаев – в постоянную форму [2-4].

Коррекция частоты сердечных сокращений (ЧСС) при постоянной форме ФП относится к основным терапевтическим задачам, т.к. заметно улучшает субъективную переносимость ФП, обеспечивает повышение сердечного выброса за счет нормализации диастолы, предотвращение или обратное развитие обусловленной тахикардией систолической дисфункции желудочков [5], снижение риска тромбообразования в предсердиях и непосредственно тромбоэмболий, что особенно важно у пациентов с сопутствующей ХСН, т.к. это связано с увеличением риска внезапной смерти [6,7]. Имеются данные, что уменьшение ЧСС приводит к увеличению медианы фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) с 25% до 52% [5].

У пациентов с ФП при выборе стратегии контроля частоты желудочковых сокращений достаточно широко используются β-адреноблокаторы (БАБ) и сердечные гликозиды, как отдельно, так и в комбинации. Эти препараты

отнесены к основным урежающим ритм лекарственным средствам в Международных рекомендациях 2001 по лечению ФП. Сочетание постоянной формы ФП и СН служит показанием к назначению дигоксина, который обеспечивает положительный инотропный и отрицательный хронотропный эффекты. Недостаток этого препарата заключается в том, что он эффективно уменьшает ЧСС в покое, но мало влияет на нее при физической нагрузке (ФН).

Дигоксин укорачивает эффективный рефрактерный период предсердий, и одновременно он не может в достаточной мере замедлять проведение возбуждения через атриовентрикулярный узел при повышенной активности симпатической нервной системы (СНС), что происходит при прогрессировании ХСН [8]. В связи с этим дигоксин нередко приходится назначать в комбинации с БАБ. Учитывая отсутствие влияния дигоксина на отдаленный прогноз пациентов с ХСН, роль его в качестве монотерапии ограничена, а при сочетании ХСН и постоянной формы ФП предпочтительна в комбинации с БАБ [8,9].

В настоящее время не вызывает сомнений, что БАБ значительно улучшают выживаемость и качество жизни больных с ХСН, а также уменьшают или предотвращают постинфарктное ремоделирование ЛЖ. Благоприятный эффект БАБ на процессы ремоделирования миокарда объясняют снижением повреждающего действия катехоламинов на миоциты, восстановлением сократимости гибернирующих клеток миокарда, улучшением чувствительности β-адренорецепторов, уменьшением контрактильности миокарда [10,17,18].

Монотерапия БАБ сама по себе может обеспечить адекватный контроль ЧСС, учитывая их непосредственно β-адреноблокирующие свойства и доказанное влияние на прогноз у пациентов с ХСН. По данным исследования CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) у пациентов с нарушениями ритма и застойной СН, лечившихся БАБ, отмечено значительное снижение летальности [11]. По данным Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН, по крайней мере, два типа БАБ – кардиоселективные бисопролол и метопролол, а также некардиоселективный с дополнительными свойствами α₁-адреноблокатора – карведилол (Макиз-Фарма ЗАО, Россия) доказали свои эффективность и безопасность [12].

В проведенных исследованиях по сравнению эффективности комбинации дигоксина с карведилолом и монотерапии карведилолом у пациентов с постоянной формой ФП продемонстрирована большая эффективность комбинированной терапии [9,13]. В профилактическом исследовании SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) применение дигоксина было значительно, но недостоверно, связано со смертностью от любых причин 1,21 – 95% доверительный интервал (ДИ) 0,97-1,52, и смертностью от прогрессирующей СН 1,36 (95% ДИ 0,92-2,01) [7]. В нескольких исследованиях было обнаружено, что при ХСН дигоксин ослабляет тонус СНС, снижает активность ренина в плазме крови и улучшает барорефлекторную регуляцию кровообращения. Повышая чувствительность барорецепторов дуги аорты и каротидного синуса, дигоксин восстанавливает рефлекторную сосудорасширяющую реакцию на уменьшение постнагрузки на ЛЖ и частично нормализует нарушенный циркадный тип изменений ритма сердца, а также ослабляет вегетативную дисфункцию [14,15]. Под влиянием дигоксина увеличивается секреция предсердного натрийуретического пептида, уменьшается секреция ренина и снижается уровень альдостерона в сыворотке крови.

По данным ретроспективного анализа плацебо-контролируемых исследований по изучению карведилола и дигоксина у больных с ХСН, которые проводились в США, Австралии и Новой Зеландии [16] было обнаружено, что применение дигоксина у больных ХСН, получавших плацебо, сопровождается достоверным повышением смертности в 3,6 раза. Это свидетельствует о том, что терапия дигоксином может быть опасной у больных с ХСН, которые не получают БАБ. Анализ взаимодействия между дигоксином и карведилолом показывает, что у больных с ХСН, не лечившихся карведилолом, дигоксин уменьшает частоту госпитализаций, но при этом достоверно увеличивает смертность в 3,6 раза. При комбинации дигоксина с карведилолом, также уменьшается частота госпитализаций, но смертность не увеличивается.

Парадоксально, но карведилол не оказывал существенного влияния на смертность больных с ХСН, которые не получали дигоксин [8]. В то же время, у больных, лечившихся дигоксином, карведилол более чем в 3 раза снижал смертность. Это дает основание предполагать,

что дигоксин ослабляет неблагоприятные эффекты карведилола, связанные, например, с его отрицательным инотропным действием.

Однако, имеющиеся сведения о том, что при ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, применение дигоксина значительно увеличивает общую и сердечно-сосудистую смертность в ~ 1,5-2 раза, требуют более четкого и дифференцированного подхода к терапии дигоксином. В клинике по-прежнему отсутствует метод, который позволял бы адекватно контролировать выбор снижающей ритм терапии у пациентов с ХСН и постоянной формой ФП.

Доказано, что для большинства больных с ХСН характерна хроническая гиперактивация симпатoadренальной системы (САС), составляющей важную часть общего нейрогормонального гомеостаза организма. Исходя из этого, можно предполагать множественность положительных эффектов БАБ при их назначении больным с ХСН, т.к. именно эти препараты способны прерывать патологическое влияние катехоламинов [19,20]. Изучение адренореактивности организма во время лечения БАБ, возможно, позволит выделить группу пациентов, индивидуально более чувствительных к препаратам данной группы, четко определить показания к назначению БАБ, а также прогнозировать течение ХСН.

В связи с этим, целью настоящего исследования было сравнение эффективности монотерапии карведилолом и комбинации карведилола с дигоксином для контроля ЧСС у пациентов с постоянной формой ФП и ХСН; определение более конкретных показаний и дифференцированного подхода к назначению исследуемых препаратов.

Материал и методы

В исследование включены 45 пациентов обоего пола, с постоянной формой ФП на фоне ХСН II-III ФК (NYHA) в возрасте 42-77 лет. Причинами развития ХСН являлись ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертония (АГ). Критериями включения больных в исследование служили: электрокардиографические (ЭКГ) признаки ФП, длительность аритмического анамнеза > 1 мес., клинические признаки ХСН II-III ФК (NYHA), информированное согласие пациента. В исследовании не участвовали пациенты с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) сроком до 6 мес., пороками сердца, дилатационными кардиомиопатиями, тяжелой ХСН IV ФК, синдромом слабости синусового узла, патологией щитовидной железы, хронической алкогольной интоксикацией, тяжелой патологией внутренних

органов, способной повлиять на результаты исследования.

После подписания информированного согласия все пациенты рандомизированы на 2 группы. I группа (n=22) – больные получали карведилол в средней дозе 25±12,5 мг/сут.; II группа (n=23) – больные лечились карведилолом в средней дозе 25±12,5 мг/сут. в комбинации с дигоксином в средней дозе 0,25 мг/сут. Сформированные группы сопоставимы по основным клинико-функциональным показателям. Для оценки эхокардиографических (ЭхоКГ) результатов в соответствии с целями исследования все пациенты в группах были разделены по исходной ФВ ЛЖ (ФВ>45%; ФВ<45%) и исходной ЧСС (ЧСС>100; ЧСС<100). В таблице 1 представлена клиническая характеристика больных. Больные обеих групп находились на постоянном лечении ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), дезагрегантами (аспирин), диуретиками, при клинических признаках стенокардии – нитратами. Длительность наблюдения составила 6 месяцев.

В ходе исследования оценивали клинические и гемодинамические показатели ХСН, субъективная переносимость ФП, β-адренореактивность. Всем пациентам перед включением и через 6 месяцев лечения выполняли ультразвуковое исследование сердца аппаратом «Toshiba SSH-160A» (Япония) по стандартной методике, регистрировали ЭКГ в 12 стандартных отведениях, оценивали толерантность к ФН пробой с 6-минутной ходьбой по стандартной методике.

β-адренореактивность определялась экспресс-методом, сущность которого заключается в количественной оценке степени ингибирования гипоосмотического гемолиза эритроцитов в присутствии БАБ, степень гемолиза измерялась колориметрическим способом. В опытной пробе, содержащей в гипоосмотической среде БАБ, эритроциты гемолизуются в меньшей степени, чем в контрольной пробе, не содержащей БАБ, вследствие связывания БАБ клеточными рецепторами. После осаждения центрифугированием негемолизированных клеток надосадочный слой в опытной пробе окрашен слабее, чем в контрольной группе. После добавления образца крови во все пробирки их содержимое перемешивают без пенообразования, инкубируют при комнатной температуре в течение 30 минут для завершения гемолиза, осаждают негемолизированные эритроциты центрифугированием. Надосадочный слой колориметрируют при 540 нм. Величину экстинкции опытной пробы выражают в процентах от экстинкции контрольной пробы, а проценты принимают за условные единицы (у.е.) [19].

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета программ SPSS 10.0. Для оценки достоверности различий между средними величинами применяли дисперсионный анализ и критерий t Стью-

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании

Показатель	I группа (n=22)	II группа (n=23)
Возраст, годы (M±m)	59,6±3,9	61,2±4,2
Мужчины/женщины	15/7	11/12
АГ, n (%)	15(68)	16(72)
ИБС, n (%)	22(100)	21(91,3)
ХСН II ФК, n (%)	15(68,2)	15(65,2)
ХСН III ФК, n (%)	7(31,8)	8(34,8)
ФК ХСН	2,39±0,5	2,08±0,7
Перенесенные ИМ, n (%)	6(27,3)	9(39,1)
СД-2, n (%)	6(27,3)	8(35,2)
ИМТ > 25 кг/м ² , n (%)	14(61,4)	12(54,8)
Длительность аритмического анамнеза, мес.	36,7±1,38	30,8±3,7

Примечание: СД-2 – сахарный диабет 2 типа; ИМТ – индекс массы тела.

дента. Различия в пропорциях оценивали методом χ² Пирсона. В случае сравнения малых выборок использовали поправку Йетса и точный критерий Фишера. Статистически значимым считали уровень достоверности p<0,05. Анализ статистической связи между количественными переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции r.

Результаты и обсуждение

Во всех группах больных отмечено значительное улучшение самочувствия в виде уменьшения одышки, слабости, отеков. Основные клинические показатели, при анализе результатов лечения по двум группам представлены в таблице 2.

При пробе с 6-минутной ходьбой у больных обеих групп проходимое расстояние достоверно (p<0,01) увеличилось на 17,9% в группе карведилола и на 24,3% в группе комбинированной терапии, что может свидетельствовать о повышении сократительной способности миокарда, более выраженное в группе II. Отсутствие достоверного снижения ФК ХСН, вероятно, связано с коротким курсом терапии, хотя и наблюдалась сопоставимая тенденция к понижению ФК ХСН на 12,5% в I группе и на 13,0% во II.

Таблица 2

Динамика клинических показателей

Показатель	I группа (n=22)		II группа (n=23)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
6-минутный тест ходьбы, м	270±19,3	329±12,7* (17,9%)	294±15,0	387±13,6* (24,3%)
ФК ХСН	2,4±0,7	2,1±0,4 (-12,5%)	2,3±0,7	2,0±0,3 (-13,0%)
β-адренореактивность, у.е.	28,5±1,6	21,2±1,1*** (-25,6%)	26,2±1,2	20,3±0,9*** (-22,5%)
САД, мм рт.ст.	158,2±4,2	130,0±2,0*** (-17,7%)	152,9±2,9	126,9±1,6*** (-18,3%)
ДАД, мм рт.ст.	92,4±0,9	80,0±1,1*** (-13,1%)	91,0±1,7	79,5±0,7*** (-15,2%)

Примечание: *** p<0,001, * p<0,01 по сравнению с исходными данными.

Таблица 3

Показатели ЭхоКГ и динамика β -АРМ у пациентов с постоянной формой МА до и после лечения карведилолом и дигоксином с карведилолом в сравнении по подгруппам с исходной $\PhiВ > 45\%$ и $\PhiВ < 45\%$

Показатель	I группа (n=22) (карведилол)				II группа (n=23) (дигоксин+карведилол)			
	$\PhiВ > 45\%$ (n=12)		$\PhiВ < 45\%$ (n=10)		$\PhiВ > 45\%$ (n=13)		$\PhiВ < 45\%$ (n=10)	
	исходно	через 6 мес., (% по сравнению с исходными)	исходно	через 6 мес., (% по сравнению с исходными)	исходно	через 6 мес., (% по сравнению с исходными)	исходно	через 6 мес., (% по сравнению с исходными)
ЧСС, уд/мин	102,5 $\pm$ 3,2	76,3 $\pm$ 2,8 *** (-25,4%)	97,2 $\pm$ 3,6	80,6 $\pm$ 2,8 ** (-17,5%)	92,1 $\pm$ 3,2	72,4 $\pm$ 3,6 *** (-21,7%)	107,4 $\pm$ 2,6	81,9 $\pm$ 3,1 *** (-24,2%)
$\PhiВ$, %	50,5 $\pm$ 2,7	53,4 $\pm$ 2,9 (5,4)	38,7 $\pm$ 3,4	40,0 $\pm$ 4,1 (3,2)	50,3 $\pm$ 3,7	51,5 $\pm$ 2,4 (2,3)	38,3 $\pm$ 3,5	42,2 $\pm$ 2,8 (9,2)
КДР ЛЖ, мм	52,5 $\pm$ 2,5	50,3 $\pm$ 3,4 (-4,1%)	55,6 $\pm$ 2,8	54,6 $\pm$ 3,1 (-1,2%)	53,5 $\pm$ 2,7	53,0 $\pm$ 3,5 (-0,9%)	58,7 $\pm$ 2,5	57,4 $\pm$ 3,7 (-2,2%)
КСР ЛЖ, мм	41,9 $\pm$ 3,3	39,7 $\pm$ 2,8 (-5,2%)	42,6 $\pm$ 2,5	42,0 $\pm$ 2,9 (-1,4%)	39,1 $\pm$ 2,3	38,2 $\pm$ 3,4 (-2,3%)	45,3 $\pm$ 1,7	43,6 $\pm$ 2,9 (-3,7%)
Размеры ЛП, мм	43,6 $\pm$ 3,2	41,5 $\pm$ 1,4 (-4,8%)	48,0 $\pm$ 1,8	47,4 $\pm$ 2,7 (-1,3%)	43,5 $\pm$ 3,4	43,2 $\pm$ 2,7 (-0,7%)	47,2 $\pm$ 3,8	45,1 $\pm$ 2,5 (-4,4%)
β -АРМ, у.е.	26,8 $\pm$ 2,8	18,4 $\pm$ 2,1* (-31,3%)	32,0 $\pm$ 2,2	23,1 $\pm$ 3,8* (-27,8%)	23,9 $\pm$ 1,8	19,5 $\pm$ 2,6 (-18,4%)	28,9 $\pm$ 2,3	21,5 $\pm$ 1,2* (-25,6%)

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

У всех пациентов исходная величина β -адренореактивности мембран (β -АРМ) была выше нормы (2–20 у.е.), что отражает защитную десенситизацию адренорецепторов клеточных мембран от деструктивного влияния повышенного уровня катехоламинов в крови. В группе карведилола уровень β -АРМ составил 28,5 $\pm$ 1,6 у.е., в группе комбинированной терапии – 26,2 $\pm$ 1,2 у.е., достоверная разница в исходных величинах по группам отсутствует. 6-месячный прием препаратов в обеих группах привел к достоверному снижению β -АРМ ($p < 0,001$), т.е. к повышению чувствительности адренорецепторов к гормонам САС, что связано с уменьшением количества эндогенных катехоламинов в результате ингибирования центральных механизмов регуляции синтеза катехоламинов. Это подтверждается также достоверным снижением систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в обеих группах ($p < 0,01$).

В таблице 3 представлены данные, полученные при разделении пациентов в обеих группах по исходной $\PhiВ$: $\PhiВ > 45\%$; $\PhiВ < 45\%$.

В результате 6-месячной терапии карведилолом и комбинацией карведилола и дигоксина ЧСС достоверно снизилась во всех исследуемых группах. Достоверность во II группе ($p < 0,001$) выше, чем в I группе ($p < 0,01$) для пациентов с $\PhiВ < 45\%$. Показатели ЭхоКГ достоверно не отличались, хотя и наблюдалась определенная тенденция к нарастанию основных показателей систолической функции миокарда в зависимости от исходной $\PhiВ$.

В сформированных подгруппах по $\PhiВ$ отмечено существенное различие между группами I и II ($\PhiВ > 45\%$) по динамике β -АРМ. Вы-

явлено достоверное ($p < 0,05$) снижение значений β -АРМ, кроме группы II (дигоксин + карведилол, исходная $\PhiВ > 45\%$). Отсутствие достоверного снижения β -АРМ во II группе по сравнению с I группой, предположительно, может быть связано с конкурирующим влиянием дигоксина на ингибирование центрального звена синтеза катехоламинов карведилолом. Однако, учитывая имеющиеся данные о снижении эффективности дигоксина при увеличении активности САС можно предполагать ослабление этого влияния при нарастании систолической дисфункции миокарда ($\PhiВ < 45\%$) и превалирование нейромодуляторного действия карведилола.

Выявлена корреляционная зависимость ($r = -0,4$ при $p < 0,05$) между β -АРМ и $\PhiВ$ в группе карведилола у пациентов с $\PhiВ > 45\%$. Регрессионный анализ взаимосвязи между снижением значений β -АРМ и нарастанием $\PhiВ$ при исходной $\PhiВ > 45\%$ в I группе показывает, что между этими показателями существует обратная отрицательная линейная зависимость, указывающая на оптимизацию чувствительности адренорецепторов к изменению уровня катехоламинов на фоне регрессии симптоматики ХСН. В подгруппах, сформированных по исходной ЧСС (таблица 4), кроме достоверного снижения ЧСС везде выявлен недостоверный прирост $\PhiВ$, конечного диастолического, систолического размеров (КДР, КСР) и размеров левого предсердия (ЛП).

При ЧСС < 100 обнаружены не столь существенные преимущества для I группы. Лечение дигоксином и карведилолом при исходной ЧСС > 100 уд/мин взаимно усиливает и суммирует эффекты обоих препаратов по сравнению

Таблица 4

Показатели ЭхоКГ и динамика β -АРМ у пациентов с постоянной формой МА до и после лечения карведилолом и дигоксином с карведилолом в сравнении по подгруппам с исходной ЧСС >100 и ЧСС <100

Показатель	I группа (n=22) (карведилол)				II группа (n=23) (дигоксин+карведилол)			
	ЧСС >100 (n=10)		ЧСС <100 (n=12)		ЧСС >100 (n=10)		ЧСС <100 (n=13)	
	исходно	через 6 мес., (% по сравнению с исходными)	исходно	через 6 мес., (% по сравнению с исходными)	исходно	через 6 мес., (% по сравнению с исходными)	исходно	через 6 мес., (% по сравнению с исходными)
ЧСС, уд/мин	112,6±3,4	85,5±2,5 *** (-21,4%)	87,2±4,6	73,7±2,8 * (-15,4%)	110,1±3,0	79,4±1,7 *** (-27,3%)	80,4±1,6	67,9±2,1 *** (-15,2%)
ФВ, %	42,8±2,1	44,4±1,9 (3,5)	46,3±2,4	49,8±3,1 (7,0)	40,7±2,7	45,5±3,4 (10,5)	43,6±2,7	49,7±3,4 (6,2)
КДР ЛЖ, мм	57,5±2,7	57,3±3,4 (-3,5%)	55,6±1,8	55,2±3,1 (-7,1%)	57,2±1,6	56,7±0,5 (-8,7%)	55,8±2,0	55,6±3,2 (-3,6%)
КСР ЛЖ, мм	43,9±2,3	43,7±1,8 (-0,5%)	41,0±3,5	41,2±2,9 (0,5)	42,8±2,3	42,1±3,4 (-1,6%)	44,3±2,9	44,3±2,8 (0)
Размеры ЛП, мм	47,6±2,2	46,5±3,4 (-2,3%)	49,0±2,8	47,4±3,7 (-3,2%)	48,5±3,4	47,2±2,7 (-2,6%)	47,2±2,8	47,1±3,5 (-0,2%)
β -АРМ, у.е.	30,4±2,8	21,4±2,5* (-29,6%)	24,8±1,6	18,1±2,2* (-27,0%)	28,7±1,4	19,5±2,1* (-32,0%)	25,3±2,4	18,5±1,8* (-26,8%)

Примечание: *** - $p < 0,001$; * - $p < 0,01$.

с монотерапией карведилолом; при исходной ЧСС <100 уд/мин подобного преимущества не наблюдается.

Положительный эффект воздействия препаратов обеих групп на показатели функции ЛЖ подтверждается достоверным ($p < 0,01$) снижением β -АРМ во всех подгруппах, сформированных по исходной ЧСС. Зависимость между динамикой ЧСС и β -АРМ демонстрирует выявленная прямая положительная корреляция между данными показателями. Это отражает повышение чувствительности β -адренорецепторов мембран к действию катехоламинов при снижении активности САС, что позволяет прогнозировать уровень активности САС в зависимости от динамики β -АРМ.

Таким образом, 6-месячное наблюдение пациентов, страдающих ХСН и постоянной формой МА, показало сопоставимую клиническую эффективность монотерапии карведилолом и комбинированной терапии карведилолом с дигоксином. Наиболее выраженное клиническое улучшение сократительной способности миокарда произошло в группе комбинированной терапии, что подтверждает имеющиеся в литературе сообщения. Учитывая исходные данные по ФВ, не выявлено преимущество комбинированной терапии при ФВ >45%, однако наблюдалось незначимое позитивное влияние терапии карведилолом.

Полученные результаты по влиянию на функциональную активность адренорецепторов подтверждают преимущество терапии карведилолом у пациентов с ХСН и постоянной формой МА при исходной ФВ ЛЖ >45%, что, вероятно, может быть связано с конкурирующим влиянием дигоксина на центральные ме-

ханизмы регуляции уровня эндогенных катехоламинов при исходном умеренно выраженном угнетении систолической функции миокарда (ФВ ЛЖ >45%). Все вышеизложенное позволяет сделать вывод, что у пациентов с ХСН и постоянной формой МА для адекватного назначения терапии необходимо учитывать исходные показатели ФВ ЛЖ. По полученным результатам при исходной ФВ ЛЖ >45% терапия карведилолом существенно, хотя и недостоверно, улучшает систолическую функцию миокарда и функциональную активность адренорецепторов, в то время как добавление дигоксина уступает монотерапии карведилолом по влиянию на основные показатели ЭхоКГ течения ХСН и в целом на уровень активности САС. По динамике β -АРМ существенные различия в обоих способах лечения отсутствовали. Однако, обнаруженная корреляционная зависимость между β -АРМ и ЧСС позволяет прогнозировать уровень активности САС у пациентов с ХСН и постоянной формой МА.

Полученные результаты позволяют осуществлять более дифференцированный подход к подбору терапии, оценивая исходные значения ФВ ЛЖ и ЧСС. При исходной ФВ >45% у пациентов с ХСН и постоянной формой МА преимущества имеет монотерапия карведилолом, а при ФВ < 45% наиболее выраженные клинические признаки улучшения сократительной способности миокарда получены в группе комбинированной терапии. При исходной ЧСС >100 преимущество на стороне комбинированной терапии по сравнению с монотерапией карведилолом, а при ЧСС <100 наблюдалось весьма незначительное позитивное влияние монотерапии карведилолом.

Литература

1. Khand A, Cleland J., Deedwania P. Prevention of and medical therapy for atrial arrhythmias in heart failure. *Rev* 2002; 7: 267-83.
2. 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.
3. Godtfredsen J, Falk R. Cardiac arrhythmias. A clinical approach. St. Louis etc.: Mosby 2003; 452.
4. Hobbs WJ, Van Gelder IC, Fitzpatrick AP, et al. The role of atrial electrical remodeling in the progression of focal atrial ectopy to persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 866-70.
5. Недоступ А.В., Благова О.В., Богданова Э.А., Платонова А.А. Коррекция частоты и структуры желудочкового ритма при постоянной форме мерцательной аритмии: новый патогенетический подход. *Кардиология* 2004; 1: 31-8.
6. Cleland J, Chattopadhyay S, Khand A, et al. Prevalence and incidence of arrhythmias and sudden death in heart failure. *Heart Fail Rev* 2002; 7: 229-42.
7. Dries D, Exner D, Gersh B. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *JACC* 1998; 32: 695-703.
8. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Шарошина И.А. и др. Место сердечных гликозидов в лечении хронической сердечной недостаточности. Часть II. Результаты небольших исследований. *Кардиология* 2005; 5: 78-91.
9. Peter R. A review of carvedilol arrhythmia data in clinical trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005; 10: S59-68.
10. Джагессар Д., Павликова Е.П., Мерай И. и др. Влияние карведилола и метопролола на переносимость физической нагрузки, перекисное окисление липидов и среднемолекулярные токсины у больных ХСН. *Клин фармако тер* 2003; 4: 43-6.
11. Kennedy H. Beta-blocker prevention of proarrhythmia and proischemia. Clues from CAST, CAMIAT and EMIAT. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1208-11.
12. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. *Серд недост* 2003; 4(6): 276-97.
13. Моисеева В.С. Сердечная недостаточность и аритмии. Фибрилляция предсердий. *Клин фармако тер* 2003; 4: 9-11.
14. Krum H, Bigger JT, Goldsmith RL, Packer M. Effect of long-term digoxin therapy on autonomic function in patients with chronic heart failure. *JACC* 1996; 28: 813-9.
15. Newton GE, Tong JH, Schofield AM, et al. Digoxin reduces cardiac sympathetic activity in severe heart failure. *JACC* 1996; 28: 155-61.
16. Eichhorn EJ, Domanski M, Krause-Steinrauf H, et al. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1659-67.
17. Терещенко С.Н., Буланова Н.А., Косицина И.В. и др. Хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий: особенности лечения. *Кардиология* 2003; 10: 87-92.
18. Терещенко С.Н., Демидова И.В., Борисов Н.Е., Моисеев В.С. Клинико-гемодинамическая эффективность карведилола у больных застойной сердечной недостаточностью. *Кардиология* 1998; 2: 43-6.
19. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. Москва 2003.
20. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Новый метод прогнозирования и оценки эффективности бета-адреноблокаторов у больных гипертонической болезнью. *Кардиология* 1997; 8: 10-3.

Поступила 12/05-2006