

Выбор антиаритмической терапии у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка, осложненной фибрилляцией предсердий

А.В. Тарасов^{1*}, О.Н. Миллер², Ю.М. Поздняков¹, С.А. Лучинский¹, В.Л. Дошицын³

¹Московский областной кардиологический центр. Жуковский; ²Новосибирский государственный медицинский университет. Новосибирск; ³Медицинский центр Управления делами президента РФ. Москва, Россия

Antiarrhythmic therapy choice in patients with left ventricular diastolic dysfunction and atrial fibrillation

A.V. Tarasov^{1*}, O.N. Miller², Yu.M. Pozdnyakov¹, S.A. Luchinskyi¹, V.L. Doshchitsyn³

¹Moscow Region Cardiology Centre. Zhukovsky; ²Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk; ³Medical Centre, RF President's Administration. Moscow, Russia

Цель. Изучить клиническую эффективность, безопасность, влияние на показатели систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ) антиаритмических препаратов (ААП) IC класса — пропafenона и III класса — амиодарона у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ), осложненной фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. Из 227 пациентов 12-месячное наблюдение прошли 198, средний возраст $54,4 \pm 2,1$ года. 138 больных с целью профилактики ФП получали пропafenон и 60 больных — амиодарон. Оценивалась: частота эпизодов ФП, их длительность, показатели систолической и диастолической функций ЛЖ, безопасность применения при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ с учетом нежелательных явлений (НЯ).

Результаты. Через 12 мес. терапии эффективность пропafenона в предупреждении ФП составила 61,4%, что не уступает таковой при использовании амиодарона — 63,2%. Улучшение характера диастолического наполнения ЛЖ на фоне базисной терапии с использованием пропafenона, привело к увеличению количества больных с I ФК ХСН на 50% и снижению числа госпитализаций на 72,9%. Пропafenон имеет лучший профиль безопасности по сравнению с амиодароном у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ, поскольку частота НЯ составила 0,72% vs 31,8% соответственно.

Заключение. ААП IC класса пропafenон у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ, осложненной пароксизмальной и/или персистирующей ФП характеризуется высокой антиаритмической эффективностью, безопасностью и положительным влиянием на диастолическую функцию ЛЖ.

Ключевые слова: антиаритмическая терапия, диастолическая дисфункция левого желудочка, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность.

Aim. To study clinical effectiveness, safety, and effects on left ventricular (LV) systolic and diastolic function for Class IC and Class III antiarrhythmic medications — propafenone and amiodarone, respectively — in patients with chronic heart failure (CHF), intact ejection fraction (EF), and atrial fibrillation (AF).

Material and methods. Out of 227 patients, 198 were followed for 12 months (mean age $54,4 \pm 2,1$ years). For AF prevention, 138 and 60 participants received propafenone and amiodarone, respectively. The assessed parameters included AF episode incidence, their duration, LV systolic and diastolic function, and therapy safety (incidence of adverse effects, AE) in CHF with intact LV EF.

Results. After 12 months of the treatment, propafenone and amiodarone effectiveness for AF prevention was similar — 61,4 % and 63,2 %, respectively. Improved LV diastolic filling was associated with increased numbers of Functional Class I CHF patients (+50 %) and reduced hospitalization rates (-72,9). In CHF patients with intact LV EF, propafenone demonstrated a better safety profile than amiodarone: AE incidence was 0,72 % vs. 31,8 %, respectively.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: a730tv@yandex.ru
Тел.: 8 (495) 799-18-33

[*Тарасов А.В. (*контактное лицо) — кардиолог-аритмолог МОКЦ на базе МУ «ГКБ», ²Миллер О.Н. — профессор кафедры неотложной терапии и проф патологии ФПК и ППВ, ¹Поздняков Ю.М. — руководитель МОКЦ на базе МУ «ГКБ», ¹Лучинский С.А. — врач кардиолог, ³Дошицын В.Л. — научный руководитель по терапии].

Conclusion. In CHF patients with intact LV EF and paroxysmal and/or persistent AF, the Class IC antiarrhythmic medication propafenone demonstrated high antiarrhythmic effectiveness, safety, and beneficial effects on LV diastolic function.

Key words: Antiarrhythmic therapy, left ventricular diastolic function, atrial fibrillation, chronic heart failure.

Когда говорят о хронической сердечной недостаточности (ХСН), чаще подразумевают систолическую дисфункцию левого желудочка (СД ЛЖ). Если о СД ЛЖ написано немало работ, т.к. она достаточно распространена и изучена, то о диастолической дисфункции ЛЖ (ДД ЛЖ) информации сравнительно немного, и это, несмотря на более чем полувековое ее изучение [1,4]. Значение и роль ДД ЛЖ в формировании синдрома ХСН и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) стали определяться лишь в течение последних трех десятилетий. Это объясняется трудностью ранней диагностики ДД ЛЖ, т.к. она протекает практически бессимптомно, и больные обращаются к врачу на более поздних стадиях, когда прогрессирует недостаточность кровообращения или нарушается сердечный ритм [4].

Следует отметить, что > 55% пациентов с симптоматической ХСН имеют практически нормальную сократимость миокарда — фракция выброса (ФВ) > 50%, в подобных случаях имеют ввиду пациентов с сохраненной систолической функцией или с ДД ЛЖ [1,16]. Доказано, что ДД ЛЖ часто предшествует нарушению систолической функции и может приводить к прогрессированию ХСН даже в тех случаях, когда показатели центральной гемодинамики: ФВ, ударный объем (УО), минутный объем (МО), сердечный индекс (СИ), еще не изменены. На рисунке 1 представлена схематическая картина изменения гемодинамических параметров и размеров сердца в условиях нормального функционирования ЛЖ, СД ЛЖ и ДД ЛЖ.

К основным патогенетическим факторам, которые способствуют развитию ДД ЛЖ, относят фиброз миокарда, его гипертрофию, ишемию, а также рост постнагрузки при артериальной гипертензии (АГ). Важнейшим следствием взаимодействия перечисленных факторов являются увеличение концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах (КМЦ), снижение податливости миокарда ЛЖ, нарушение расслабления сердечной мышцы, изменение нормального соотношения раннего и позднего наполнения ЛЖ и повышение конечного диастолического объема (КДО) [7,9].

Несмотря на отсутствие дилатации ЛЖ и наличие нормальной ФВ, у больных с ДД существенно снижается толерантность к физической нагрузке (ТФН), появляются застойные явления в легких. Возможности специфического воздействия на ДД в известной степени ограничены.

Необходимо подчеркнуть высокую распространенность ДД ЛЖ, поскольку, например, у пациентов

с АГ таковая встречается в 50-90% случаев и коррелирует как со степенью повышения АД, так и длительностью заболевания. Частота ДД миокарда как причины ХСН резко увеличивается с возрастом [3,16].

Для оценки диастолической функции в клинических условиях выделяют два подхода:

- оценка активных и пассивных характеристик расслабления;
- оценка структуры диастолического наполнения.

Второй подход получил распространение лишь в последнее время в связи с развитием доплерэхокардиографии (ДЭхоКГ) и изучением трансмитрального диастолического потока (ТМДП) [1].

Выделяют три основных типа ДД ЛЖ — гипертрофический с замедленной релаксацией, псевдонормальный и рестриктивный [3]. Первый, наиболее ранний вариант ДД характеризуется замедленным расслаблением (аномальной релаксацией). При нарушении расслабления наблюдается уменьшение объема крови, поступающей в ЛЖ в фазу раннего наполнения, и увеличение вклада предсердий. Второй, более тяжелый тип ДД, называется псевдонормальный. На этой стадии развития ДД расслабление желудочка происходит еще медленнее и не до конца. Желудочек без компенсаторного повышения внутрипредсердного давления не в состоянии вместить необходимый объем крови. Повышение внутрипредсердного давления восстанавливает ранний трансмитральный градиент давлений. Дальнейшее прогрессирование ДД приводит к развитию еще более тяжелого типа, называемого рестриктивным.

Основные ССЗ, такие как АГ и ишемическая болезнь сердца (ИБС) служат частой причиной ДД ЛЖ, в свою очередь ДД ЛЖ создает условия для нарушений сердечного ритма — предсердная эктопия и фибрилляция предсердий (ФП), которые порой являются одним из первых проявлений ДД ЛЖ. С другой стороны, причины развития ФП преимущественно ассоциированы с теми же ССЗ — АГ, коронарная болезнь сердца (КБС) и ХСН, которые вызывают ДД ЛЖ, что дает повод думать о ДД ЛЖ, как о связующем звене патогенетической «цепи» между ССЗ и ФП [6,8,12].

Подтверждение такого патогенеза доказывает модель развития ДД ЛЖ. Для полноценного наполнения кровью ЛЖ, как компенсаторный механизм, «срабатывает» левое предсердие (ЛП), которому приходится сокращаться с большей нагрузкой, а гемодинамическая перегрузка последнего приво-

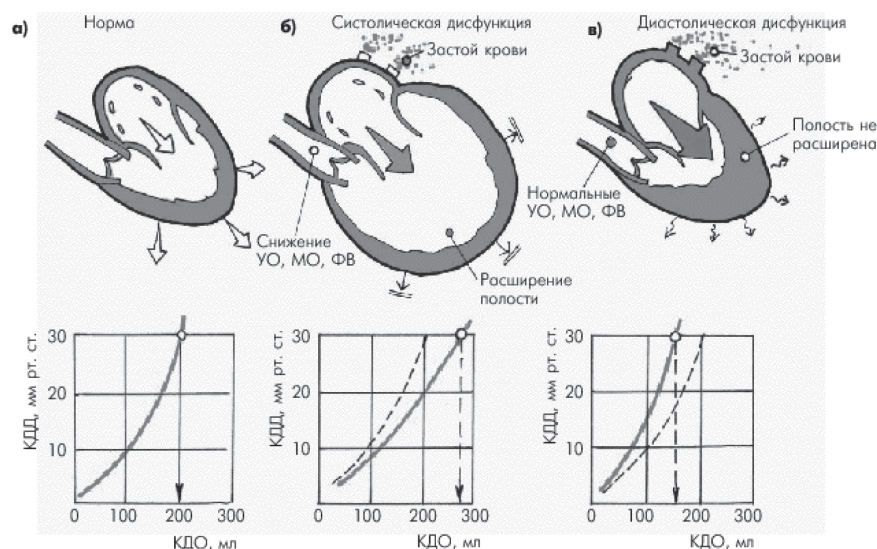


Рис. 1 Особенности функции ЛЖ при систолической (б) и диастолической (в) формах ХСН, (а) — норма. Конечно-диастолическое давление (КДД) ЛЖ = 30 мм рт.ст. — критическое давление наполнения, при котором развивается отек легких. Внизу показана зависимость КДД от КДО ЛЖ (рис. с изменениями от Г.Е. Ройтберг, А.В.Струтынский. Внутренние болезни: патогенез сердечной недостаточности, 2002).

дит к его дилатации, что способствует повышению эктопической активности и далее ФП [2]. В условиях нормосистолии, при отсутствии нарушений диастолического расслабления, вклад систолы предсердий в сердечный выброс (СВ) не превышает 25-30%, и роль предсердий, в этом случае, расценивается как дополнительный насос для наполнения желудочков. Однако при прогрессировании ХСН систола предсердий приобретает принципиально важную компенсаторную роль [10]. В результате ответа на растяжение ЛП, происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), системы натрийуретических пептидов (НУП), ангиотензина II (АТ II) и трансформирующего фактора роста β_1 [13]. Как гемодинамическая перегрузка ЛП, его дилатация и замещение фиброзной тканью, так и диастолические нарушения могут способствовать возникновению, прежде всего ФП, определяя, тем самым, тесную связь и единый патогенез дисфункции и тахикардии. Данное обстоятельство согласуется с мнением авторов, указывающих на прирост числа пароксизмов ФП у больных с ДД ЛЖ, который составляет 14% ежегодно [6, 14]. Таким образом, диастолические нарушения могут послужить одним из первых звеньев патофизиологических изменений, приводящих к ремоделированию камер сердца и поддержанию тахикардии.

Изучение ДД ЛЖ и исследование точек воздействия на таковую становится приоритетной проблемой кардиологии. Учитывая то, что прослеживается единая патогенетическая связь между ДД ЛЖ и ФП, это требует выработки единой стратегии лечения и изучения путей вторичной профилактики осложнений такого патологического процесса.

Что касается лечения диастолической ХСН, то, к сожалению, четких рекомендаций и схем терапии таковой в настоящее время не существует. Европейское общество кардиологов (ESC) в 2005г опубликовало лишь общие направления терапии больных с диастолической ХСН, некоторые из которых требуют коррекции с точки зрения современных взглядов на патогенез этого заболевания [15].

Одними из первых и важных принципов медикаментозного лечения ДД ЛЖ являются восстановление и удержание синусового ритма при пароксизмальной и персистирующей форме ФП. Синусовый ритм приводит к существенному улучшению диастолического наполнения желудочков за счет восстановления нормальной физиологической последовательности сокращения камер сердца, а если этого нельзя достичь, становится важным контроль частоты ритма [13, 15].

Что касается антиаритмических препаратов (ААП) при ХСН осложненной ФП, то назначение таковых может сопровождаться не только побочными и нежелательными эффектами, но способствовать ухудшению показателей систолической и диастолической функций ЛЖ. В рекомендациях 2006г АСС/АНА/НRS эксперты рекомендовали амиодарон и дофетилид в качестве препаратов «первой линии» для поддержания синусового ритма у пациентов с ФП и ХСН, хотя данные рекомендации основаны на исследованиях больных с СД ЛЖ, а как было сказано выше, доля больных с ДД ЛЖ среди больных с ХСН составляет > 50% [8]. Согласно же рекомендациям ESC 2010 года, применение дофетилида не рекомендуется [5]. Предлагаемый новый ААП дронадарон противопоказан для пациентов с

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Характеристика	I гр. (n=138)	II гр. (n=60)	p (U)
Возраст, годы	54,5±3,2	54,4±1,8	p=0,74
Мужчины	74 (53,6%)	33 (55,0%)	p=0,74
Женщины	64 (46,3%)	27 (45,0%)	p=0,88
1 ст. АГ (n=13)	9 (6,5%)	5 (8,3%)	p=0,85
САД (мм рт.ст.)	155,1±6,12	157,3±4,11	p=0,72
ДАД (мм рт.ст.)	96,4±3,1	94,7±3,5	p=0,78
2 ст. (n=144)	107 (77,5%)	44 (73,3%)	p=0,72
САД (мм рт.ст.)	178,8±4,52	179,2±3,67	p=0,85
ДАД (мм рт.ст.)	102,3±3,38	106,4±2,8	p=0,87
3 ст. (n=32)	22 (15,9%)	11 (18,3%)	p=0,047
САД (мм рт.ст.)	196,2±8,5	197,8±9,5	p=0,82
ДАД (мм рт.ст.)	114,3±5,6	116,5±7,4	p=0,86
ХСН I ФК (n=53)	38 (27,5%)	15 (25,0%)	p=0,68
ХСН II ФК (n=138)	98 (71,0%)	40 (66,6%)	p=0,53
ХСН III ФК (n=7)	4 (3,0%)	3 (5,0%)	p=0,004
ИБС I ФК (n=28)	15 (10,9%)	13 (21,6%)	p=0,0014
ИБС II ФК (n=22)	13 (9,4%)	9 (15,0%)	p=0,006
ИБС III ФК (n=10)	4 (2,9%)	6 (10,0%)	p=0,0012
Пароксизмальная ФП	96 (69,5%)	41 (68,3%)	p=0,65
Персистирующая ФП	42 (30,5%)	19 (31,7%)	p=0,64

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

III-IV функциональными классами (ФК) ХСН согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) и не рекомендован для пациентов со II ФК с недавней декомпенсацией кровообращения [11]. Вопрос о возможности применения ААП IC класса у лиц с «органическим поражением сердца» можно было бы и не поднимать, если бы аритмии у больных с ХСН успешно устранялись препаратами других классов, и эти ААП были безопасны. Следует упомянуть, что само понятие «органическое поражение сердца» в аспекте данной проблемы отличается крайней широтой толкования. Таким образом, на сегодняшний день остается ряд важнейших вопросов, которые необходимо решить в ближайшем будущем. Во-первых, необходимо уточнить, какая именно органическая патология, и какая степень выраженности таковой должны считаться противопоказаниями к применению ААП IC класса. Во-вторых, необходимы серьезные клинические исследования по препаратам IC класса, причем они должны отвечать всем современным принципам доказательной медицины. По крайней мере, данные исследования могут подтвердить или отвергнуть возможность их применения у определенных групп больных с органической патологией сердца. В настоящее время в России проводится исследование ПРОСТОР (Сравнение эффективности и безопасности ПРОпафенона и амиодарона у пациентов с пароксизмальной и/или персистирующей формами фибрилляции предсердий и хронической Сердечной

недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка). Настоящий фрагмент работы посвящен анализу показателей диастолической, прежде всего, и систолической функции ЛЖ при использовании ААП IC и III классов.

Материал и методы

Исследование ПРОСТОР является многоцентровым, проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным с использованием параллельных групп. Критерии включения:

- мужчины и женщины – 30 лет, страдающие АГ 1-3 степени (ст.) и/или ИБС с I-III ФК стенокардии согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов;
- наличие пароксизмальной и/или персистирующей ФП в анамнезе;
- ДД ЛЖ с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ≥40%);
- до назначения ААП пациенты должны иметь стабильный I-III ФК ИБС и I-III ФК ХСН (NYHA);
- подписанная форма «Информированного согласия пациента» на участие в исследовании.

Критерии исключения: любые острые формы ИБС, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) любой давности; ХСН IV ФК по NYHA (ФВ<40%); вторичная (симптоматическая) АГ; выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ (ГЛЖ) (> 14 мм); врожденные и приобретенные пороки сердца; атриовентрикулярные (АВ) блокады II-III ст. или брадикардия <50 уд/мин во время скрининга; заболевания или состояния, являющиеся противопоказаниями для назначения ААП.

Таблица 2

Показатели диастолической функции ЛЖ «с замедленной релаксацией» в гр. пропafenона и амиодарона через 12 мес. терапии

Показатели	Гр. пропafenона (n=97)			Гр. амиодарона (n=40)		
	Исходно	12 мес.	p	Исходно	12 мес.	p
Е, м/с	0,45±0,03	0,52±0,04	нд	0,56±0,02	0,52±0,04	нд
А, м/с	0,65±0,04	0,60±0,03	нд	0,58±0,03	0,63±0,03	нд
Е/А	0,69±0,02	0,86±0,07	нд	0,96±0,01	0,83±0,05	нд
IVRT, мс	91,5±4,21	95,7±5,06	нд	94,8±4,13	94,2±4,23	нд
ЛП, мм	42,2±1,02	41,6±1,01	нд	42,3±1,05	42,9±1,02	нд

Примечание: ЛП – переднезадний размер ЛП.

Таблица 3

Показатели при «псевдонормальном» типе ДД ЛЖ в гр пропafenона и амиодарона через 12 мес. терапии

Показатели	Гр. пропafenона (n=33)			Гр. амиодарона (n=12)		
	Исходно	12 мес.	p	Исходно	12 мес.	p
Е, м/с	0,55±0,03	0,56±0,02	нд	0,57±0,04	0,56±0,03	нд
А, м/с	0,45±0,02	0,43±0,04	нд	0,44±0,02	0,43±0,03	нд
Е/А	1,23±0,14	1,31±0,12	нд	1,34±0,16	1,31±0,12	нд
IVRT, мс	68,2±3,12	71,1±4,10	нд	67,3±3,16	70,2±4,23	нд
ЛП, мм	43,1±1,03	43,3±1,26	нд	42,4±2,11	43,3±1,41	нд

Примечание: ЛП – переднезадний размер ЛП.

Таблица 4

Показатели при «рестриктивном» типе ДД ЛЖ в гр. пропafenона и амиодарона через 12 мес. терапии

Показатели	Гр. пропafenона (n=8)			Гр. амиодарона (n=8)		
	Исходно	12 мес.	p	Исходно	12 мес.	p
Е, м/с	0,88±0,05	0,87±0,02	нд	0,89±0,04	0,86±0,02	нд
А, м/с	0,38±0,01	0,36±0,09	нд	0,38±0,03	0,37±0,03	нд
Е/А	2,32±0,16	2,41±0,13	нд	2,33±0,09	2,31±0,11	нд
IVRT, мс	62,3±6,21	63,7±5,31	нд	63,4±6,17	63,2±4,27	нд
ЛП, мм	43,4±1,22	43,3±1,05	нд	43,3±1,16	43,5±1,10	нд

Примечание: ЛП – переднезадний размер ЛП.

Все пациенты получали базисную медикаментозную терапию по поводу АГ, ИБС и ХСН, согласно рекомендациям ВНОК и на момент включения в исследование имели синусовый ритм.

Первичные конечные точки в исследовании ПРОСТОР:

- общая смертность (ОС);
- сердечно-сосудистая смертность;
- фатальные и нефатальные ИМ и инсульты (МИ);
- частота госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН или рецидивами ФП.

Вторичные точки:

- частота эпизодов ФП за 12 мес.;
- длительность каждого эпизода ФП;
- частота желудочковых сокращений (ЧЖС) во время пароксизма ФП;
- уровень АД, динамика тяжести ФК ИБС, ХСН на фоне базисной терапии с применением ААП;
- динамика показателей систолической и диастолической функций ЛЖ на фоне ААТ.

Период наблюдения составил 12 мес. Во время визитов проводились:

- сбор анамнеза;
- анализ клинических и биохимических исследований;

- регистрация ЭКГ;
- ЭхоКГ, ДЭхоКГ;
- холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ;
- анализ дневников пациентов по количеству эпизодов ФП, их длительности, переносимости препарата, НЯ и осложнениям: МИ, транзиторные ишемические атаки (ТИА), ИМ, количество госпитализаций, связанных с прогрессированием ХСН или возникновением эпизода ФП, а также смертельные исходы и причины таковых.

Рандомизация пациентов проводилась на две исследуемые гр. путем конвертов, 94 пациента в I гр. (67,6% от всей гр., принимающих пропafenон) и 88 больных во II гр. (100% от всей гр., принимающих амиодарон). В Московском областном кардиологическом центре (г. Жуковский) с января 2010г в I гр. включены дополнительно 45 пациентов (32,4% от всей гр., принимающих пропafenон) с заданными характеристиками, для более детального изучения параметров систолической и диастолической функций ЛЖ на фоне приема пропafenона. В настоящее время выборка содержит общее количество пациентов – 227, которые соответствовали критериям включения/исключения. Из исследования были исключены 29 пациентов, успешно завершили участие в исследовании 198, из них 112 мужчин и 86 женщин, средний возраст 54,4±2,1 года. В I гр.

включены 138 пациентов, принимающих ААП IC класса пропafenон в дозе 450 мг/сут., II гр. представлена 60 больными, которые принимали ААП III класса амиодарон в поддерживающей дозе 200-400 мг/сут. При подозрении на дисфункцию щитовидной железы определяли уровень гормонов. Пациентам, принимающим амиодарон, повторное определение уровней гормонов осуществляли через 3 мес. терапии, затем через 6 и 12 мес. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

ЭхоКГ в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах выполнялась всем больным с определением показателей систолической и диастолической функции ЛЖ. Для изучения состояния диастолической функции ЛЖ оценивали динамику его заполнения путем исследования характеристик ТМДП. С этой целью в режиме импульсной ДЭхоКГ измеряли пик скорости раннего диастолического наполнения (Е), пик скорости позднего наполнения (А), соотношение Е/А, в постоянно-волновом режиме измеряли время изоволюмического расслабления (ВИР - IVRT). Любое негативное изменение в состоянии здоровья пациента рассматривалось как НЯ. Если НЯ было связано с исследуемым ААП, то оно рассматривалось как побочный эффект (ПЭ) терапии. В случае развития серьезных ПЭ, которые могли нанести вред здоровью, пациент исключался из исследования.

Статистический анализ проводили с использованием стандартных компьютерных программ MS Excel 2002 и SPSS 11.5, Статистика 6.0 с представлением данных в виде средней величины, ее стандартного отклонения ($M \pm m$), парного теста Стьюдента, а для оценки различий между двумя выборками использован критерий Манна-Уитни. Критерием статистической достоверности считали уровень $p < 0,05$.

Результаты

В обеих гр. по первичным конечным точкам в течение периода наблюдения не было зарегистрировано смертельных исходов, нефатальных ИМ и МИ. ДД ЛЖ «с замедленной релаксацией» выявлена у 97 (70,3%) пациентов I гр. и у 40 (66,6%) больных II гр. Показатели диастолической функции ЛЖ в зависимости от ее типов представлены в таблицах 2, 3, 4.

Замедление активной релаксации, снижение жесткости миокарда сказывались на процессе наполнения камеры желудочка в раннюю диастолу, в результате чего увеличивалось ВИР ЛЖ, а поток раннего диастолического наполнения уменьшался. Данный тип ДД ЛЖ коррелировал с ФК ХСН, поскольку он имел место у 12 пациентов I гр. с I ФК и 46 у пациентов со II ФК ХСН ($r = -0,52$; $p = 0,0014$); во II гр. — у 8 больных с I ФК и у 12 пациентов со II ФК ХСН ($r = -0,056$; $p = 0,0017$).

«Псевдонормальный» тип ДД имел место у 45 (22,7%) пациентов, т.к. изменения ТМДП занимали промежуточное положение (таблица 3). «Псевдонормальный» тип ДД имели 33 (23,9%) больных I гр. и 12 (20,0%) II гр. В I гр. такой тип дисфункции выявлен у 26 больных с I ФК ($r = -0,48$; $p = 0,0014$) и 38 пациентов со II ФК ХСН ($r = -0,51$; $p = 0,0001$), во

II гр. — у 7 и 23 пациентов ($r = -0,59$; $p = 0,0011$; $r = -0,47$; $p = 0,0013$), соответственно.

«Рестриктивный» тип имел место у 8 (5,8%) пациентов I гр. и 8 (13,3%) больных II гр., имеющих II ФК (9 пациентов) и III ФК ХСН (7 больных) ($r = -0,58$; $p = 0,0012$). У этих пациентов отмечено изменение и характера ТМДП, в частности, увеличение пика Е и уменьшение пика А, укорочение временных интервалов ВИР, что представлено в таблице 4.

На фоне базисной терапии через 12 мес. не произошло достоверных изменений таких морфометрических показателей, как конечный диастолический (КДР) ($p > 0,05$), конечный систолический размеры (КСР) ($p > 0,05$), толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) ($p > 0,05$), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) ($p > 0,05$), массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) ($p > 0,05$), также не отмечено значимого изменения и показателя систолической функции ЛЖ, т.е. ФВ ($p > 0,05$).

Через 12 мес. терапии пароксизмы ФП отсутствовали у 85 пациентов, принимающих пропafenон и у 38 больных на фоне амиодарона, что составило 61,4% и 63,2% соответственно. Неэффективной признана терапия у 9 (6,5%) пациентов I гр. и 6 (10,0%) больных II гр., поскольку не было отмечено какой-либо положительной динамики в частоте возникновения, длительности и клинических проявлениях тахикардии. Увеличилось число пациентов, имеющих I ФК ХСН с 27,5% до 77,3% в I гр. ($n = 102$) и с 25,0% до 75,4% — во II ($n = 43$). За период наблюдения в гр. I и II претерпели изменения типы ДД. Увеличилось количество пациентов с «замедленным типом релаксации» ЛЖ за счет улучшения показателей диастолической функции больных, имеющих исходно «псевдонормальный» и «рестриктивный» типы: «замедленный» тип ДД имели уже 114 (82,6%) пациентов I и 46 (76,7%) больных II гр., «псевдонормальный» — 15 (10,8%) и 9 (15,0%), «рестриктивный» — 3 (2,2%) пациента и 2 (3,3%), соответственно. Улучшение показателей ДД коррелировало с изменением ФК тяжести ХСН ($r = -0,53$; $p = 0,0017$). Через 12 мес. на фоне пропafenона и амиодарона достоверно уменьшились показатели КДР и КСР ($p = 0,0085$ и $p = 0,042$ соответственно), толщины ЗСЛЖ ($p = 0,011$), ММЛЖ ($p = 0,0034$), размера ЛП ($p = 0,017$), ФВ имела тенденцию к увеличению ($p = 0,075$).

Таким образом, добавление к базисной терапии АГ, ИБС и ХСН как пропafenона, так и амиодарона сопровождалось улучшением показателей диастолической функции, отсутствием ухудшения насосной функции, о чем свидетельствует тенденция к увеличению ФВ ($p = 0,075$), что можно расценивать как положительный эффект и важный прогностический фактор в профилактике рецидивирования тахикардии. За 12 мес наблюдения по поводу декомпенсации ХСН госпитализированы 5 (3,6%) больных I и 4 (6,6%) пациента II гр.

Выбыли из исследования 29 пациентов, из них «Информированное согласие» отозвано одним больным из гр. пропafenона и 28 больными из гр. амиодарона. Из I гр., причиной исключения было развитие 1 случая проаритмогенного эффекта — трансформация ФП в устойчивое трепетание предсердий (ТП). Из II гр., причины были следующие: у 5 причиной явился амиодарон-ассоциированный гипотиреоз, у 3 — гипертиреоз, что потребовало отмены амиодарона. Повышение уровня печеночных трансаминаз через 3 мес. терапии (без развития амиодарон-ассоциированного гепатита) выявлено у 3 больных, фотодерматоз — у 6. Удлинение интервала QT имело место у 11 пациентов, принимающих амиодарон, причем у 6 удлинение интервала QT и QT_c имело место уже через 1 мес. лечения: средняя величина составила 511,2±9,6 и 471,2±11,1 мс, соответственно, у 5 пациентов препарат был отменен через 3 мес. лечения — QT, QT_c составили 487,6±8,2 и 447,2±12,1 мс.

Таким образом, ААП IC класса пропafenон продемонстрировал лучший профиль безопасности по сравнению с ААП III класса амиодароном, по-

скольку частота НЯ составила 0,72% vs 31,8% соответственно.

Выводы

Профилактическая антиаритмическая эффективность препарата IC класса пропafenона при пароксизмальной и/или персистирующей ФП у больных с ДД ЛЖ через 12 мес. терапии составляет 61,4%, что не уступает таковой при использовании ААП III класса амиодарона.

Базисная терапия АГ, ИБС и ХСН на фоне эффективного удержания синусового ритма с использованием ААП как пропafenона, так и амиодарона улучшает диастолическую функцию ЛЖ, что подтверждается изменением характера ТМДП.

Типы ДД коррелируют с тяжестью ХСН ($r=-0,53$; $p=0,0017$), а изменение таковых в ходе терапии способствовало увеличению количества больных I ФК на 50% и снижению числа госпитализаций на 72,9%.

ААП пропafenон имеет лучший профиль безопасности по сравнению с амиодароном у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, поскольку частота НЯ составила 0,72% vs 31,8% соответственно.

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). Ж Серд недостат 2004; 5(1): 4-7.
2. Зиц С.В. Диагностика и лечение диастолической дисфункции левого желудочка. Труды первого международного научного форума «Кардиология-99». М 1999; 333.
3. Пристрон М.С., Сушинский В.Э. Диастолическая дисфункция миокарда: диагностика и подходы лечения. Мед новости 2008; 12: 17-9.
4. Терешенко С.Н., Демидова И.В., Александрия Л.Г., Агеев Ф.Т. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности. Ж Серд недостат 2000; 2(1): 12-9.
5. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al.; ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation 2010; 6: 121-7.
6. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA 1994; 271: 840.
7. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). Am J Cardiol 1994; 74: 236-41.
8. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart
9. Rhythm Society. Circulation 2006; 114(7): 257-354.
10. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. New Engl J Med 1991; 325: 1557-64.
11. Heist EK, Ruskin JN. Atrial fibrillation and congestive heart failure: risk factors, mechanisms, and treatment. Prog Cardiovasc Dis 2006; 48(4): 256-69.
12. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360(7): 668-78.
13. 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.
14. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. Am J Cardiol 2003; 91: 2D.
15. Ruo B, Capra AM, Jensvold NG, Go AS. Racial variation in the prevalence of atrial fibrillation among patients with heart failure: the Epidemiology, Practice, Outcomes, and Costs of Heart Failure (EPOCH) study. JACC 2004; 43: 429.
16. The task force on heart failure of the European society of cardiology. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2005: 26.
17. Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure? European study group on diastolic heart failure. Eur Heart J 1998; 19: 990-1003.

Поступила 21/09-2011