DOI: 10.18087/cardio.2391

Тарловская Е. И.
ФГБОУ ВО «НижГМА» МЗ РФ, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Особенности лечения нарушений ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, желудочковые нарушения ритма, фибрилляция предсердий, антиаритмические препараты, амиодарон, дигоксин

Ссылка для цитирования: Тарловская Е. И. Особенности лечения нарушений ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология 2017;57(S1):323–332

Резюме

Представлен обзор данных, касающихся особенностей лечения нарушений ритма сердца у пациентов с ХСН. Обсуждаются эффективность и безопасность антиаритмических препаратов, высокая частота проаритмических эффектов. Показано, что при выборе антиаритмических препаратов определяющее значение имеют основное заболевание пациента и тяжесть структурных повреждений сердца. Обсуждается лечение желудочковых аритмий и фибрилляции предсердий.

Tarlovskaya E. I.
Nizhny Novgorod State Medical Academy, pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod 603005

Peculiarities of therapy for heart rhythm disorders in patients with chronic heart failure

Keywords: chronic heart failure, ventricular rhythm disorder, atrial fibrillation, antiarrhythmic agents, amiodarone, digoxin

For citation: Tarlovskaya E. I. Peculiarities of therapy for heart rhythm disorders in patients with chronic heart failure. Kardiologiia. 2017;57(S1):323–332

Summary

This review focuses on peculiarities of therapy for heart rhythm disorders in patients with CHF. Efficacy and safety of anti-arrhythmic drugs and a high incidence of pro-arrhythmic effects are discussed. It is shown that the underlying disease and severity of structural damage to the heart are of critical significance. Treatment of ventricular arrhythmias and atrial fibrillation are discussed.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является одной из ведущих причин смерти пациентов с ССЗ. Частота возникновения ВСС составляет от 0,36 до 1,28 случаев на 1000 населения в год. В США регистрируется 500 тыс. случаев ВСС в год, в странах Европы – 11 млн. случаев в год [1, 2]. У пациентов с ХСН частота ВСС несколько убывает по мере увеличения тяжести ХСН, но остается значимой при всех стадиях [3]. В структуре ХСН с ФВ ≤35% внезапная смерть составляет 36% от общей смертности [4].

Сопутствующие желудочковые аритмии (ЖА) выявляются у большинства пациентов с ХСН. Распространенность и тяжесть ЖА возрастают по мере прогрессирования ХСН. Однако прогностическое значение ЖА для оценки риска ВСС пока неясно. Единственным постоянным и независимым ФР ВСС на сегодняшний момент являются тяжесть дисфункции ЛЖ и ФВ ЛЖ [5].

Несмотря на десятилетия исследований для оценки более 100 соединений, не существует антиаритмических препаратов (ААП), которые бы определенно предотвращали ВСС у больных ХСН на фоне уже оптимизированной терапии β-АБ и ингибиторами АПФ (иАПФ) [5]. В связи с этим основной тенденцией современной аритмологии является интенсивное развитие нелекарственных методов лечения: абляции аритмогенных тканей и имплантации вспомогательных устройств [2].

Основной проблемой при лечении нарушений ритма сердца (НРС) при ХСН является высокий риск проаритмических эффектов ААП, негативно влияющий на прогноз пациентов, несмотря на устранение аритмий [6]. Под проаритмическим эффектом ААП понимают новое НРС или обострение существующей аритмии, возникшие во время терапии ААП в концентрации, которая не считается токсичной [7]. ХСН является одним из самых значимых ФР проаритмических эффектов ААП (рис. 1) [8]. Проаритмические эффекты ААП достаточно часто сопровождают хороший антиаритмический эффект, сводя на нет положительное влияние ААП на прогноз

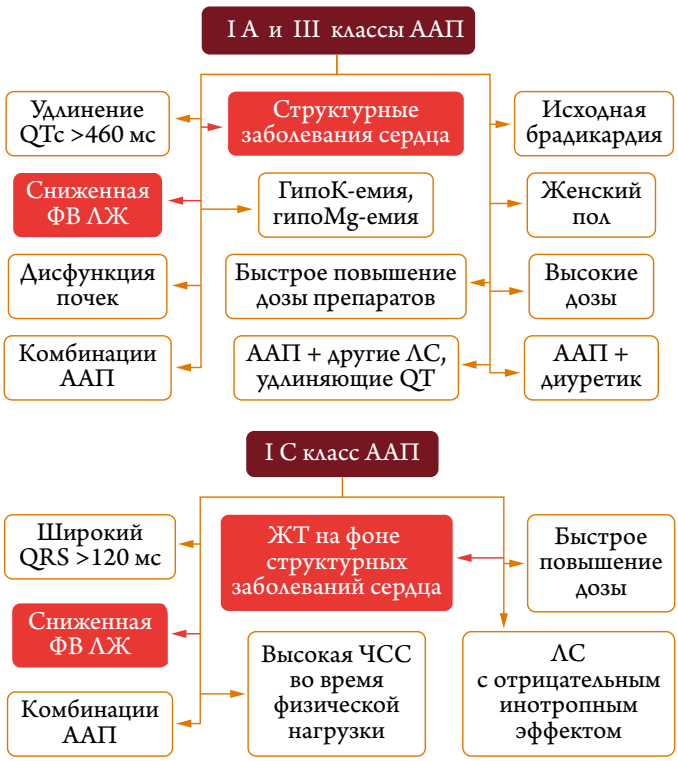

Рис. 1. Факторы риска жизнеопасных проаритмических эффектов ААП

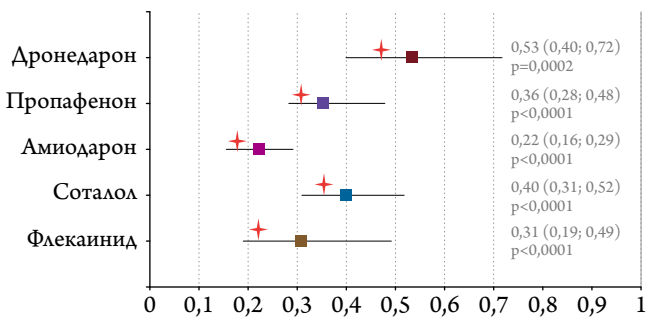

Рис. 2. Сравнительный анализ: эффективность ААП для профилактики рецидивов ФП

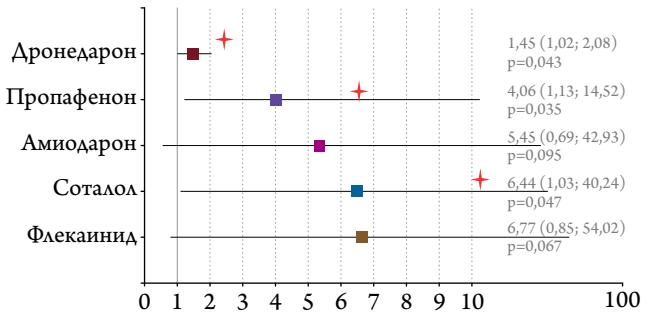

Рис. 3. Сравнительный анализ ААП: относительный риск проаритмических событий

(рис. 2–4) [9]. Риск развития проаритмических эффектов различных классов ААП зависит от тяжести ССЗ и степени структурных нарушений сердца (рис. 5) [9]. До конца 1980-х годов имело место недопонимание того факта, что ААП способны ухудшать течение аритмии и иногда приводить к смертельному исходу. Исследование Cardiac Arrhythmia Supression Triail (CAST) перевернуло наши представления о безопасности ААП. Результаты CAST дали мощный толчок к изучению механизмов аритмогенеза. Было показано, что блокирование натриевых каналов повышает риск ВСС путем замедления проводимости и/или увеличения гетерогенности реполяризации [10]. Оказалось, что антиаритмическое и проаритмическое действия ААП опосредованы одним и тем же механизмом – практически невозможно добиться одного эффекта без возникновения другого [9].

Основными типами индуцированных аритмий являются брадиаритмии, усугубленная реципрокная тахикардия, мономорфная желудочковая тахикардия (ЖТ), тахиаритмия torsades de pointes (рис. 6). Самым тяжелым НРС является torsades de pointes – полиморфная ЖТ, вызванная удлинением интервала QT или другими аномалиями реполяризации. Механизм аритмии в этом случае – ранние постдеполяризации, вызванные ААП IA

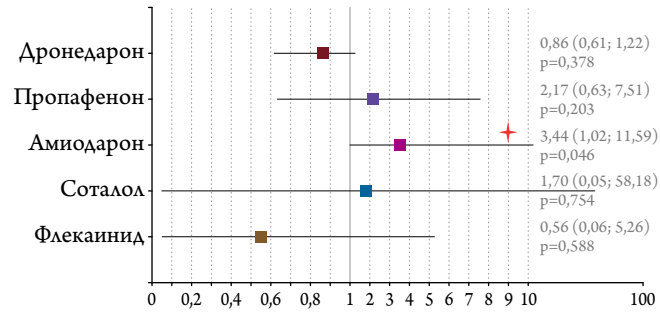

Рис. 4. Сравнительный анализ: общая смертность пациентов с ФП в зависимости от ААП

Рис. 5. Риск проаритмических эффектов ААП

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2017;57(S1)

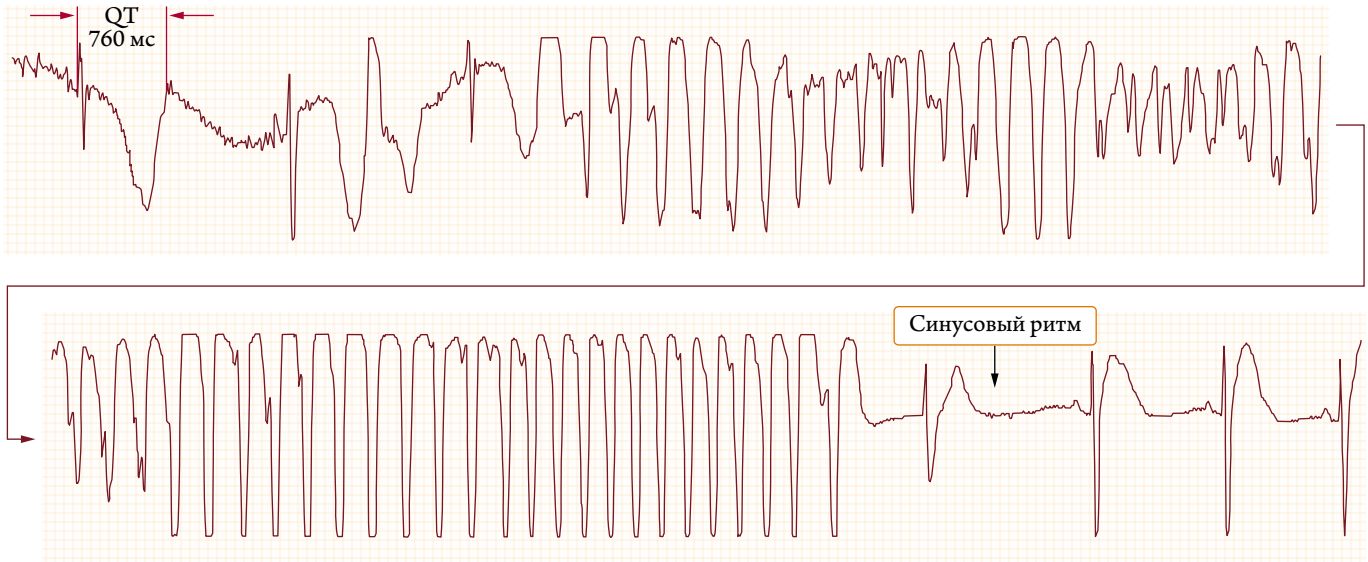

Рис. 6. Индукция torsades de pointes при в\в введении нибентана для купирования ФП

и III классов. ЖТ «пируэт» подозревают в любом случае, когда при лечении хинидином, прокаинамидом, дизопирамидом, соталолом у пациентов наблюдаются эпизоды головокружения или обмороки [9]. Ряд экспертов считают, что ЖТ «пируэт» развиваются у людей, которые имеют субклинические врожденные аномалии («молчаливые» каналопатии). Факторы риска проаритмий действуют как «усилители», которые могут сделать относительно безопасный ААП опасным в отношении риска ЖТ «пируэт» у некоторых пациентов [11].

В связи с вышеизложенным применение ААП для лечения НРС у пациентов с ХСН весьма ограничено. Даже у больных ХСН с сохранной ФВ и ЖА современные рекомендации ограничиваются назначением β-АБ и амиодарона [5].

Применение амиодарона может рассматриваться для уменьшения симптомов ЖА после перенесенного ИМ, однако препарат не влияет на летальность (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности B).

Применение блокаторов натриевых каналов (класс рекомендаций I, уровень доказанности C) с целью профилактики внезапной смерти не рекомендуется у пациентов с ИБС или после перенесенного ИМ (класс рекомендаций III B).

Тактика ведения пациентов с ЖА и ХСН со снижением систолической функции (ФВ ЛЖ ≤35–40%) предполагает прежде всего назначение оптимальной медикаментозной терапии с применением иАПФ (при их непереносимости – блокаторов рецепторов АII (БРА)), β-АБ и антагонистов минералкортикоидных рецепторов (АМКР) с целью уменьшения общей смертности и риска ВСС (класс рекомендаций I, уровень доказанности A) [5]. Например, иАПФ уменьшают общую смертность на 15–25% у пациентов с ХСН, и они рекомендованы всем пациентам со сниженной ФВ ЛЖ. Сакубитрил/валсартан снижает риск ВСС на 20% [4]. β-АБ снижают риск ВСС пациентов с ХСН со сниженной ФВ на 31% [12]. АМКР снижают риск ВСС у больных ХСН на 23% [13]. Диуретики и дигоксин не уменьшают общую смертность или частоту ВСС.

Таким образом, применение ААП у пациентов с ХСН ограничивается β-АБ и амиодароном, а рекомендации зависят от вида ЖА. При лечении пациентов с дисфункцией ЛЖ и частой симптомной ЖЭ или неустойчивой ЖТ следует рассмотреть возможность [5]:

- назначения амиодарона (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B);
- выполнения катетерной аблации (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B).

Амиодарон не влияет на прогноз пациентов с ХСН, и ввиду высокой токсичности его не рекомендуется использовать рутинно для всех пациентов. При симптомных ЖТ у пациентов с ХСН (в том числе при повторных срабатываниях имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) или при неустойчивых симптомных ЖТ) амиодарон является препаратом выбора, так как не ухудшает прогноз таких пациентов. Другие ААП не рекомендованы для пациентов с ХСН из соображений безопасности [5].

Медикаментозное лечение пациентов с дисфункцией ЛЖ и устойчивой рецидивирующей мономорфной ЖТ предполагает следование двум принципам [5]:

- всем пациентам с дисфункцией ЛЖ и устойчивой ЖТ показана оптимизация медикаментозной терапии ХСН в соответствии с действующими рекомендациями (класс рекомендаций I, уровень доказанности C);

- следует рассматривать назначение амиодарона у всех пациентов независимо от наличия или отсутствия ИКД с целью профилактики ЖТ (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности C).

Однако существуют данные, что лечение амиодароном связано с повышенным риском смерти от ХСН независимо от ФК. В одном из исследований он повышал риск смерти в 1,5 раза (p<0,001), причем различия были в основном обусловлены риском смерти из-за ХСН (ОР=2,4; p<0,001), риск внезапной смерти не имел различий (ОР=1,07; p=0,7) [14].

В исследовании Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial было показано, что ИКД снижает риск смерти в сравнении с плацебо на 23% у пациентов с ХСН, а эффективность амиодарона не отличалась от плацебо.

Анализ данных исследования в зависимости от ФК ХСН показал, что при II ФК ИКД снижал риск смерти в сравнении с плацебо на 46%, эффект амиодарона был равен эффекту плацебо, но у пациентов с III ФК ИКД не снижал риск смерти, а амиодарон повышал риск смерти на 44% [15]. Таким образом, даже амиодарон у больных ХСН необходимо применять с большой осторожностью, только с учетом показаний и не использовать препарат рутинно.

Медикаментозная терапия стойкой ЖТ должна быть направлена на максимальную симпатическую блокаду. Так, в исследовании MADIT-II у пациентов с ИКД, получавших максимальные дозы β-АБ, наблюдали существенное уменьшение числа повторных эпизодов ЖТ или фибрилляции желудочков, требовавших введения терапии ИКД, по сравнению с пациентами, которые не получали β-АБ (ОР=0,48 при 95% ДИ 0,26–0,89; p=0,02) [5].

Имплантация ИКД у пациентов с дисфункцией ЛЖ для снижения риска ВСС в настоящее время рекомендована в соответствии со следующими принципами [16]:

- Вторичная профилактика. Для снижения риска ВСС и смертности от других причин ИКД рекомендован пациентам, перенесшим гемодинамически значимую ЖА, и ожидаемая продолжительность жизни которых составляет более 1 года с хорошим функциональным статусом (класс рекомендаций I, уровень доказанности A).
- Первичная профилактика. Для снижения риска ВСС и смертности от других причин ИКД рекомендован пациентам с симптомами ХСН (II–III ФК по NYHA) и ФВ ≤35%, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) более 3 мес., в случае, если предполагаемая продолжительность жизни с хорошим функциональным статусом составляет более 1 года, и у пациентов имеется:
  - ИБС (за исключением ИМ в течение последних 40 дней) (класс рекомендаций I, уровень доказанности A),
  - дилатационная кардиомиопатия (класс рекомендаций I, уровень доказанности B).
- Установка ИКД не рекомендуется пациентам в течение 40 дней после ИМ, т. к. имплантация в этот период не улучшает прогноз (класс рекомендаций III A).
- ИКД не рекомендуется пациентам с СН IV ФК по NYHA, с тяжелыми рефрактерными к медикаментозной терапии симптомами, за исключением пациентов, являющихся кандидатами на сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ), имплантацию вспомогательных желудочковых устройств или трансплантацию сердца (класс рекомендаций III уровень доказанности C).

Принципы имплантации устройства для СРТ [16]:

- Рекомендуется имплантация устройства для СРТ симптомным пациентам с СН, синусовым ритмом, длительностью комплекса QRS ≥150 мс, с блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) и ФВ ≤35%, несмотря на ОМТ, с целью уменьшения симптомов, заболеваемости и смертности (класс рекомендаций, I уровень доказанности A);
- СРТ, а не электрокардиостимуляция ПЖ, рекомендована пациентам с СН со сниженной ФВ независимо от ФК СН по NYHA, имеющим показания к желудочковой электрокардиостимуляции и высокую степень атриовентрикулярной блокады, с целью снижения смертности. Это касается и пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) (класс рекомендаций, I уровень доказанности A);
- СРТ рекомендуется симптомным пациентам с СН, синусовым ритмом, длительностью комплекса QRS 130–149 мс, с БЛНПГ и ФВ ≤35%, несмотря на ОМТ, с целью уменьшения симптомов, заболеваемости и смертности (класс рекомендаций I, уровень доказанности B);
- Следует рассмотреть установку устройства для СРТ симптомным пациентам с СН, синусовым ритмом, длительностью комплекса QRS ≥150 мс, без БЛНПГ и ФВ ≤35%, несмотря на ОМТ, для уменьшения симптомов, заболеваемости и смертности (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B);
- СРТ следует рассматривать у пациентов с ФВ ЛЖ ≤35%, СН III–IV ФК, несмотря на ОМТ, с целью уменьшения симптомов, заболеваемости и смертности, если они имеют ФП и длительность комплекса QRS ≥130 мс, при условии, что у пациента ожидается возвращение к синусовому ритму (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B);
- Следует рассматривать установку устройства для СРТ симптомным пациентам с СН, синусовым ритмом, длительностью комплекса QRS 130–149 мс, без БЛНПГ и ФВ ≤35%, несмотря на ОМТ, с целью уменьшения

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2017;57(S1)

симптомов, заболеваемости и смертности (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности B);

- СРТ следует рассмотреть у пациентов с СН со сниженной ФВ, которые имеют обычный электрокардиостимулятор или ИКД и у которых, несмотря на ОМТ, нарастают явления СН, а также у которых имеется высокая частота правожелудочковой стимуляции. Это не относится к пациентам со стабильным течением СН (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности B);
- СРТ противопоказана пациентам с продолжительностью комплекса QRS <130 мс (класс рекомендаций III, уровень доказанности A).

Если пациенту планируется установка СРТ и у него синусовый ритм с длительностью QRS ≥130 мс, то установка СРТ с функцией дефибрилляции (СРТ-Д) может обсуждаться, если длительность QRS составляет от 130 до 149 мс, и рекомендуется, если длительность QRS ≥150 мс [16].

Кроме ЖА, еще одно НРС имеет большое значение для пациентов с ХСН, а именно ФП, которая повышает риск ВСС почти в 2 раза [17]. Как и в случае ЖА, оптимальная терапия основного заболевания и синдрома ХСН является приоритетной для профилактики возникновения ФП. иАПФ снижают риск развития ФП у пациентов с ХСН на 21%, БРА – на 28%, β-АБ – на 33% [18]. Выбор ААП для долгосрочной антиаритмической терапии должен определяться следующими принципами: лечение должно быть направлено на снижение связанных с ФП симптомов; необходимо помнить, что эффективность ААП для поддержания синусового ритма является незначительной; клинически успешная антиаритмическая терапия может уменьшить, но не устранить рецидивы ФП; если один ААП «терпит неудачу», клинически приемлемый ответ может быть достигнут с другим ААП; ААП-индуцированная проаритмия или экстракардиальные побочные эффекты случаются часто; безопасность, а не эффективность, должна в первую очередь рассматриваться при выборе ААП [19].

При назначении ААП основное внимание должно уделяться основному заболеванию пациента. Для пациентов с ХСН для долгосрочной антиаритмической терапии рекомендуется использовать только амиодарон и β-АБ. Альтернативой является катетерная абляция (рис. 7). Если основным заболеванием является коронарная болезнь сердца, или значимые клапанные пороки сердца или имеет место значимая гипертрофия ЛЖ, то возможно назначить амиодарон и соталол. Пациентам с отсутствием повреждений или с минимальными структурными повреждениями сердца в качестве ААП рекомендовано назначать либо пропафенон, либо соталол. Но решение назначить пациенту ААП должно быть обоснованным, потому что эти препараты не влияют на прогноз и могут повышать риск повторных госпитализаций [20]. Кроме того, надо учитывать, что амиодарон является ингибитором цитохромов CYP2C9 и CYP3A4, Р-гликопротеина и при совместном применении с варфарином повышает концентрацию антикоагулянта. В исследовании ARISTOTLE амиодарон способствовал значительному увеличению риска инсульта, системной эмболии и снижению времени терапевтического диапазона у пациентов, получающих варфарин. Апиксабан снижал частоту инсульта и системной эмболии, смерти и тяжелых кровотечений по сравнению с варфарином у пациентов, получающих амиодарон [21]. Ряд других ААП (дилтиазем, верапамил, дронедарон, пропафенон) также могут способствовать повышению концентрации в плазме варфарина и некоторых новых оральных антикоагулянтов (табл. 1) [22].

В реальной клинической практике врачи достаточно часто нарушают клинические рекомендации. Так, в одном из регистров у 45% пациентов с ХСН и 31% пациентов с ИБС назначения ААП не соответствовали клиническим

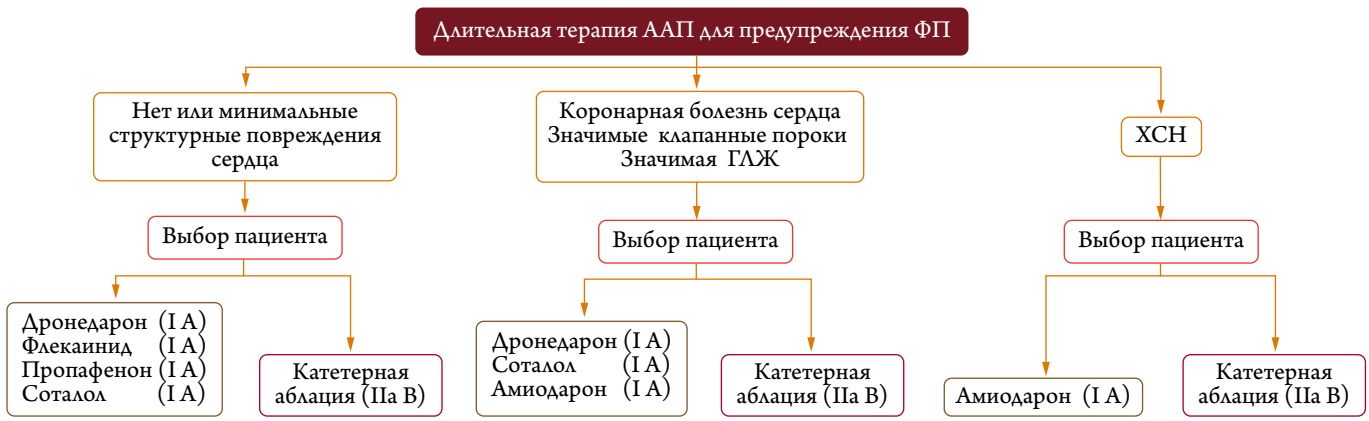

Рис. 7. Выбор ААП для профилактики эпизодов ФП

рекомендациям [23]. Назначение амиодарона в качестве препарата первой линии для профилактики ФП пациентам со структурно нормальным сердцем чаще всего делали врачи общей практики (31%), общие кардиологи (22%) и значительно реже аритмологи (9%) [24]. При этом за 28,2 мес. наблюдения назначение амиодарона было связано с ростом общей смертности в 2,41 раза (p=0,012) и несердечной смертности в 3,55 раза (p=0,008). Частота рецидивов ФП и госпитализаций не различалась. В другом исследовании пациенты с ФП, получавшие ААП в соответствии с клиническими рекомендациями 2006 и 2014 гг., имели лучший контроль ритма (снижение риска ФП на 14% – 2006 г. и на 17% – 2014 г.); меньше госпитализаций по поводу ФП (снижение риска на 13% – 2006 г. и на 29% – 2014 г.); меньше неблагоприятных исходов, связанных с процедурами (электроимпульсной терапией, абляцией атриовентрикулярного узла, имплантацией ЭКС) при ФП (снижение риска на 16 и на 30% для различных процедур) [17]. Эти данные показывают, что несоблюдение клинических рекомендаций в отношении ААП может быть потенциально опасным.

При фармакологической кардиоверсии выбор ААП также определяется основным заболеванием и тяжестью дисфункции миокарда (рис. 8). Для больных с тяжелой ХСН со сниженной ФВ и значимым аортальным стенозом рекомендовано использовать амиодарон, для пациентов с коронарной болезнью сердца, умеренной ХСН со сниженной ФВ и значимой гипертрофией ЛЖ, кроме амиодарона, можно использовать вернакалант. Для пациентов без структурных повреждений сердца выбор ААП для фармакологической кардиоверсии значительно больше: внутривенно флекаинид, пропафенон, вернакалант и ибутилид. Стратегия «таблетка в кармане» (пропафенон, флекаинид) также может применяться у этих пациентов [19].

Таблица 1. Влияние на плазменные уровни НОАК лекарственных взаимодействий

АС	Механизм	Дабигатран	Апиксабан	Эдоксабан	Ривароксабан
Амиодарон	Умеренная конкуренция за Р-гликопротеиновый транспорт	+12–60%	Нет фармакокинетических данных	+40%	Незначительный эффект (использовать с осторожностью при КлКр <50 мл/мин)
Дигоксин	Конкуренция за Р-гликопротеиновый транспорт	Эффект отсутствует	Эффект отсутствует	Эффект отсутствует	Эффект отсутствует
Дилтиазем	Конкуренция за Р-гликопротеиновый транспорт и слабое подавление системы цитохрома Р-450	Эффект отсутствует	+40%	Нет данных	Незначительный эффект (использовать с осторожностью при КлКр 15–50 мл/мин)
Дронедарон	Конкуренция за Р-гликопротеиновый транспорт и слабое подавление системы цитохрома Р-450	+70–100% (в США 2×75 мг при Ккр 30–50 мл/мин)	Нет данных ФК и ФД. Применять с осторожностью	+85%. Уменьшить дозу НОАК на 50%	Умеренный эффект, но отсутствуют данные о ФК и ФД. Стараться избегать
Хинидин	Конкуренция за Р-гликопротеиновый транспорт	+53%	Нет данных	+77%. В инструкции не указана необходимость снижения дозы	Уровень увеличения неизвестен
Верапамил	Конкуренция с Р-глик. и слабое подавление системы цитохрома Р-450	+12–180%. Уменьшить дозу НОАК и принимать совместно	Нет фармакокинетических данных	+53% СНЯ (не требуется снижения дозы по инструкции)	Незначительный эффект (использовать с осторожностью при КлКр 15–50 мл/мин)
Аторвастатин	Конкуренция за Р-гликопротеиновый транспорт	+18%	Нет данных	Взаимодействие отсутствует	Взаимодействие отсутствует
Кларитромицин, Эритромицин	Конкуренция за Р-гликопротеиновый транспорт и слабое подавление системы цитохрома Р-450	+15–20%	Нет данных	+90%. Уменьшить дозу НОАК на 50%	+30–54%
Рифампицин	Индукция Р-гликопротеина/BCRP и системы цитохрома Р-450/цитохромов семейства CYP2	–66%	–54%	При возможности избегать: –35%, но с компенсаторным увеличением активных метаболитов	Снижение до –50%
Ингибиторы протеаз ВИЧ	Конкуренция за транспорт Р-гликопротеином и BCRP или индукция; подавление системы цитохрома Р-450	Нет данных	Выраженное увеличение	Нет данных	До +153%

Красный: противопоказаны; Оранжевый: уменьшить дозу; Желтый: рассмотреть снижение дозы, если ≥2 «желтых» ФР присутствуют; Штриховка: нет данных; Зелёный: снижение концентрации НОАК; Синий: использование возможно

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2017;57(S1)

АТТЕНТО

Амлодипин+Олмесартан

НОВАЯ

фиксированная комбинация:

- Эффективное снижение АД[1,2]
- Кардио- и ангиопротективный эффект[3]

1. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.
2. Chrysant SG et al.Clin Ther.2008 Apr;30 (4):587-604
3. De la Sierra A, Volpe M. J.Hypertens.2013 Mar;31 Suppl 1:S13-7

Инструкция по применению лекарственого препарата для медицинского применения Аттенто® Регистрационный номер: ЛП-003818 от 01.09.2016. **Торговое патентованное наименование: Аттенто®. Международное непатентованное наименование:** амлодипин + олмесартана медоксомил. Таблетки 5 мг + 20 мг, 5 мг + 40 мг, 10 мг + 40 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии олмесартана медоксомилом или амлодипином). Противопоказания: повышенная чувствительность к олмесартана медоксомилу, амлодипину и другим производным дигидропиридина или к другим компонентам препарата; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); обструкция желчевыводящих путей и холестаз; тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); шок (включая кардиогенный); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин, опыт клинического применения отсутствует); состояние после трансплантации почки (опыт клинического применения отсутствует); состояния, сопровождающиеся выраженным нарушением оттока крови из левого желудочка (например, стеноз устья аорты тяжелой степени); беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела). **С осторожностью:** стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; одновременное применение с препаратами лития; гиперкалиемия, гипонатриемия; гиповолемия (в том числе вследствие диареи, рвоты или одновременного применения диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением потребления поваренной соли; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (КК 20-60 мл/мин); первичный альдостеронизм; вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); прочие состояния, сопровождающиеся активацией ренин-ангинотензин-альдостероновой системы; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); хронические формы ишемической болезни сердца; острые формы ишемической болезни сердца (острый инфаркт миокарда, в т.ч. в течение одного месяца после него; нестабильная стенокардия); синдром слабости синусового узла; артериальная гипотензия; цереброваскулярные заболевания; печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); возраст старше 65 лет; применение у пациентов негроидной расы. **Способ применения и дозы:** ежедневно по 1 таблетке препарата Аттенто®, при отсутствии адекватного снижения АД на фоне монотерапии олмесартана медоксомилом или амлодипином. **Побочное действие:** ниже приведены наиболее часто встречающиеся побочные эффекты. Комбинация амлодипина и олмесартана медоксомила. **Со стороны нервной системы:** головокружение, головная боль; **Общие нарушения:** повышенная утомляемость, периферические отеки, отек мягких тканей. Олмесартана медоксомил (монотерапия). **Со стороны обмена веществ и питания:** повышение концентрации триглицеридов в плазме крови, повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови; **Со стороны нервной системы:** головокружение, головная боль; Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: фарингит, ринит, бронхит, кашель; Со стороны органов пищеварения: диарея, диспепсия, гастроэнтерит, боль в животе, тошнота; **Со стороны печени и желчевыводящих путей:** повышение активности «печеночных» ферментов; **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** боль в спине, боль в костях, артрит; **Со стороны почек и мочевыводящих путей:** гематурия, инфекции мочевых путей; **Общие нарушения:** боль в грудной клетке, периферические отеки, гриппоподобные симптомы, повышенная утомляемость, боль неуточненной локализации; Со стороны лабораторных показателей: повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение активности креатинфосфокиназы. Амлодипин (монотерапия) **Со стороны нервной системы:** головокружение, головная боль, сонливость; **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** «приливы» крови к лицу, ощущение сердцебиения; **Со стороны органов пищеварения:** боль в животе, тошнота; **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** отек в области лодыжек; Общие нарушения: повышенная утомляемость, отеки. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата для медицинского применения Аттенто® ЛП-003818 от 01.09.2016

Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123112, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок Б Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
http://www.berlin-chemie.ru

* АД - артериальное давление

RU_Attento_2_2017 Одобрено в печать июнь 2017.

БЕРЛИН-ХЕМИ

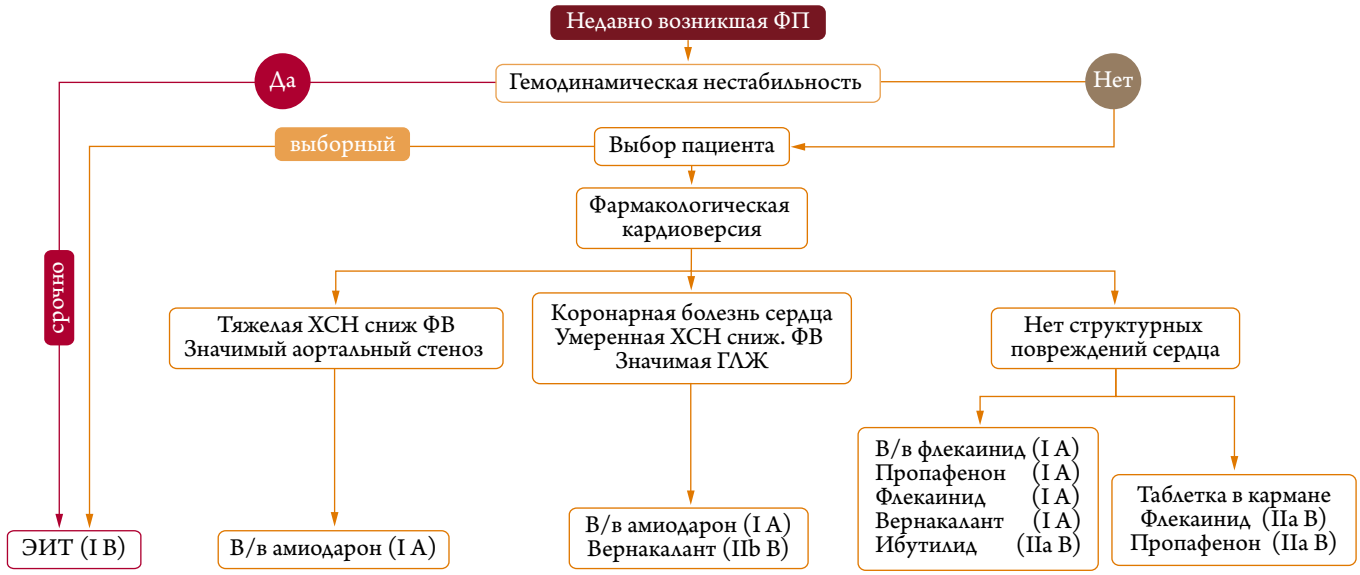

Рис. 8. Восстановление синусового ритма

Для контроля ЧСС у пациентов с постоянной формой ФП выбор препаратов зависит от ФВ ЛЖ, для пациентов с ФВ <40% рекомендуются β-АБ и/или дигоксин, для пациентов с ФВ ≥40% возможно также использовать верапамил или дилтиазем. Положительное влияние β-АБ на прогноз пациентов с ХСН и постоянной формой ФП недавно было подвергнуто сомнению [18]. Однако данные других авторов указывают на улучшение выживания пациентов с ХСН и ФП, получавших β-АБ [25]. Высказано предположение, что ФП может скрывать нарушение атриовентрикулярной проводимости, которое может быть усилено β-АБ, что способствует появлению пауз, влияющих на прогноз негативно. Возможно, целесообразно при постоянной форме ФП использовать меньшие дозы β-АБ, чтобы избежать снижения ЧСС <75 уд./мин [26]. Это мнение подтверждается данными о том, что пациенты с ФП и ЧСС <73 уд./мин, как правило, имеют худшую выживаемость [27, 28]. Когда ЧСС рассматривалась в качестве непрерывной переменной (с шагом 10 уд./мин), более низкий риск смерти был у пациентов с более высокой ЧСС на фоне ХСН со сниженной ФВ [29]. По мнению авторов данного мета-анализа, ЧСС не имеет одинакового прогностического значения у пациентов с ФП и с синусовым ритмом. Есть целый ряд возможных объяснений результатов, описанных выше. Увеличение ЧСС может быть компенсаторной реакцией на потери внутрисердечной гемодинамики при ФП, в то время как повышение ЧСС у пациентов с ХСН при синусовом ритме отражает рост нейрогормональной активности и симпатического тонуса, но при ФП ЧСС определяется проводимостью атриовентрикулярного соединения. Таким образом, менее выраженная корреляция между симпатическим тонусом и ЧСС при ФП, по сравнению с синусовым ритмом, может объяснить менее четкую корреляцию между ЧСС и прогнозом у пациентов с ХСН и ФП [29]. Эксперты Европейского общества кардиологов считают оптимальной ЧСС в покое <110 уд./мин при постоянной форме ФП и ХСН со сниженной ФВ. Минимальная ЧСС не должна быть <70 уд./мин [19].

Использование дигоксина в качестве препарата для контроля ЧСС у пациентов с постоянной формой ФП и ХСН со сниженной ФВ в настоящее время также вызывает большие сомнения. Последовательно в 2013, 2014, 2015, 2016 гг. были опубликованы данные обсервационных исследований и мета-анализы, показывающие, что прием дигоксина ассоциируется с повышением смертности пациентов с хронической ФП и ХСН со сниженной ФВ, в большей степени при сохранной ФВ [30–35]. Авторы последнего мета-анализа, включавшего 586 594 пациентов из 22 исследований, показали, что увеличение риска общей смертности пациентов с ФП, связанного с терапией дигоксином, составляет 29%, риск сердечно-сосудистой смерти повышается на 32%, риск смерти от фатальных аритмий – на 38% и смерти от инсульта – на 20% [35]. Потенциально вредное влияние дигоксина, особенно при ФП, включает дигоксин-опосредованное увеличение тонуса блуждающего нерва, снижение проводимости атриовентрикулярного узла и укорочение предсердных рефрактерных периодов; все эти эффекты могут сделать предсердия более восприимчивыми к ФП. Было установлено, что дигоксин связан с удвоением рецидивов ФП после кардиоверсии [33]. Дигоксин может спровоцировать пароксизмальную предсердную тахикардию, желудочковую тахиаритмию, включая двунаправленную ЖТ или ЖТ «пируэт», а также серьезные брадиаритмии, включая атриовентрикулярную блокаду высокой степени, особенно на фоне электролитных расстройств [36].

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2017;57(S1)

Проаритмические эффекты гликозидов могут быть вызваны или усилены за счет лекарственных взаимодействий, например, с такими ААП, как амиодарон или хинидин [37]. Примером может служить недавнее рандомизированное исследование дронедарона у пациентов с ФП [38]. Это испытание было остановлено преждевременно из-за избыточной смертности в группе дронедарона по сравнению с контрольной группой. В ретроспективном анализе было показано, что 11 из 13 «аритмических» смертей в группе дронедарона произошли у пациентов, которые одновременно принимали дигоксин. Наиболее вероятным объяснением этого является лекарственное взаимодействие между дронедароном и дигоксином на уровне Р-гликопротеина, что привело к значительному повышению уровня дигоксина в сыворотке крови у пациентов, которые умерли.

По мнению экспертов, в свете этих фактов, а также наличия других препаратов для контроля ритма у пациентов с ФП, таких как β-АБ и АСа$^{2+}$, лечение дигоксином не может использоваться даже с осторожностью у пациентов с ФП до тех пор, пока адекватные рандомизированные исследования не завершатся [35].

Таким образом, можно назвать следующие основные принципы антиаритмической терапии [10]:

1. Избегать назначения ААП всегда, когда это возможно. Однако использование ААП совершенно оправдано:
   - при потенциально опасной для жизни аритмии;
   - при проявлении выраженной симптоматики;
2. Устанавливать агрессивность терапии в строгом соответствии с целью лечения:
   - если аритмия грозит летальным исходом, нужно сосредоточиться на эффективности ААП, допуская определенный риск, связанный с его токсичностью;
   - практически не так много ситуаций, когда при лечении аритмий, угрожающих жизни больного, врач может положиться преимущественно на ААП.

При лечении пациентов с ХСН и НРС прежде всего имеют значение: оптимальное лечение основного заболевания; максимальная коррекция сердечной функции, т. к. ухудшение гемодинамики способно усугубить аритмию; интенсивное лечение ишемии миокарда, поскольку она не только сама по себе вызывает аритмии, но и увеличивает вероятность их индуцирования ААП; своевременное направление пациентов на инвазивное лечение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кэмм А. Дж., Люшер Т. Ф., Серриус П. В., под ред. Шляхто Е. В. Руководство Европейского общества кардиологов. Болезни сердца и сосудов. Желудочковая тахикардия и внезапная сердечная смерть. Гл. 30. Перевод с англ. -М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 1480 с [Ke`mm A. Dzh., Lyusher T. F., Serrius P. V., pod red. Shlyaxto E. V. Rukovodstvo Evropejskogo obshhestva kardiologov. Bolezni serdcza i sosudov. Zheludochkovaya taxikardiya i vnezapnaya serdechnaya smert`. Gl. 30. Perevod s angl. -M.: GE`OTAR-Media; 2011. 1480 s].
2. Estrada JC, Darbar D. Clinical use of and future perspectives on antiarrhythmic drugs. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64 (12):1139–46. DOI:10.1007/s00228-008-0555-x.
3. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, Linker DT, Sullivan MD, Cleland JGF et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. Circulation. 2007;116 (4):392–8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.687103.
4. Jhund PS, Fu M, Bayram E, Chen C-H, Negrusz-Kawecka M, Rosenthal A et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. European Heart Journal. 2015;36 (38):2576–84. DOI:10.1093/eurheartj/ehv330.
5. Рекомендации ESC по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти 2015. Российский Кардиологический Журнал. 2016; (7 (135)): 5–86 [Rekomendaczii ESC po lecheniyu paczientov s zheludochkovy`mi narusheniyami ritma i profilaktike vnezapnoj serdechnoj smerti 2015. Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal. 2016; (7 (135)): 5–86].
6. Francia P, Palano F, Tocci G, Adduci C, Ricotta A, Semprini L et al. Angiotensin receptor antagonists to prevent sudden death in heart failure: does the dose matter? ISRN Cardiol. 2014;2014:652421. DOI:10.1155/2014/652421.
7. Frommeyer G, Eckardt L. Drug-induced proarrhythmia: risk factors and electrophysiological mechanisms. Nat Rev Cardiol. 2016;13 (1):36–47. DOI:10.1038/nrcardio.2015.110.
8. Коваленко В. Н., редактор. Руководство по кардиологии. Часть 1. -Киев: МОРИОН; 2008. 1424 с [Kovalenko V. N., redaktor. Rukovodstvo po kardiologii. Chast` 1. -Kiev: MORION; 2008. 1424 s].
9. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. Europace. 2011;13 (3):329–45. DOI:10.1093/europace/euq450.
10. Фогорос Р. Н. Антиаритмические средства. Изд. 2-е. Пер. с англ, под ред. проф. Ю. М. Позднякова, А. В. Тарасова. –М.: Издательство БИНОМ; 2009. 200 с [Fogoros R. N. Antiaritmicheskie sredstva. Izd. 2-e. Per. s angl, pod red. prof. Yu. M. Pozdnyakova, A. V. Tarasova. -M.: Izdatel`stvo BINOM; 2009. 200 s].
11. Cubeddu LX. Drug-induced Inhibition and Trafficking Disruption of ion Channels: Pathogenesis of QT Abnormalities and Drug-induced Fatal Arrhythmias. Curr Cardiol Rev. 2016;12 (2):141–54.
12. Al-Gobari M, El Khatib C, Pillon F, Gueyffier F. β-Blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Cardiovasc Disord. 2013;13:52. DOI:10.1186/1471-2261-13-52.
13. Le H-H, El-Khatib C, Mombled M, Guitarian F, Al-Gobari M, Fall M et al. Impact of Aldosterone Antagonists on Sudden Cardiac Death Prevention in Heart Failure and Post-Myocardial Infarction Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS ONE. 2016;11 (2):e0145958. DOI:10.1371/journal.pone.0145958.
14. Torp-Pedersen C, Metra M, Spark P, Lukas MA, Moullet C, Scherhag A et al. The safety of amiodarone in patients with heart failure. J Card Fail. 2007;13 (5):340–5. DOI:10.1016/j.cardfail.2007.02.009.
15. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005;352 (3):225–37. DOI:10.1056/NEJMoa043399.
16. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;354: i4482.

17. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? Eur Heart J. 2015;36 (46):3250–7. DOI:10.1093/eurheartj/ehv513.
18. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. 2016;37 (38):2893–962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
19. Steinberg BA, Broderick SH, Lopes RD, Shaw LK, Thomas KL, DeWald TA et al. Use of antiarrhythmic drug therapy and clinical outcomes in older patients with concomitant atrial fibrillation and coronary artery disease. Europace. 2014;16 (9):1284–90. DOI:10.1093/europace/euu077.
20. Flaker G, Lopes RD, Hylek E, Wojdyla DM, Thomas L, Al-Khatib SM et al. Amiodarone, anticoagulation, and clinical events in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. J Am Coll Cardiol. 2014;64 (15):1541–50. DOI:10.1016/j.jacc.2014.07.967.
21. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. Eur Heart J. 2016; DOI:10.1093/eurheartj/ehw058.
22. Allen LaPointe NM, Lokhnygina Y, Sanders GD, Peterson ED, Al-Khatib SM. Adherence to guideline recommendations for antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation. Am Heart J. 2013;166 (5):871–8. DOI:10.1016/j.ahj.2013.08.010.
23. Qin D, Leef G, Alam MB, Rattan R, Munir MB, Patel D et al. Mortality risk of long-term amiodarone therapy for atrial fibrillation patients without structural heart disease. Cardiol J. 2015;22 (6):622–9. DOI:10.5603/CJ.a2015.0055.
24. Qin D, Leef G, Alam MB, Rattan R, Munir MB, Patel D et al. Patient outcomes according to adherence to treatment guidelines for rhythm control of atrial fibrillation. J Am Heart Assoc. 2015;4 (4). DOI:10.1161/JAHA.115.001793.
25. Nielsen PB, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Lip GYH. β-Blockers in Atrial Fibrillation Patients With or Without Heart Failure: Association With Mortality in a Nationwide Cohort Study. Circ Heart Fail. 2016;9 (2):e002597. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002597.
26. Mareev Y, Cleland JGF. Should β-blockers be used in patients with heart failure and atrial fibrillation? Clin Ther. 2015;37 (10):2215–24. DOI:10.1016/j.clinthera.2015.08.017.
27. Cullington D, Goode KM, Zhang J, Cleland JGF, Clark AL. Is Heart Rate Important for Patients With Heart Failure in Atrial Fibrillation? JACC: Heart Failure. 2014;2 (3):213–20. DOI:10.1016/j.jchf.2014.01.005.
28. Lu HT, Kam J, Nordin RB, Khelae SK, Wang JM, Choy CN et al. Beta-blocker use and risk of symptomatic bradyarrhythmias: a hospital-based case-control study. J Geriatr Cardiol. 2016;13 (9):749–59. DOI:10.11909/j.issn.1671–5411.2016.09.009.
29. Simpson J, Castagno D, Doughty RN, Poppe KK, Earle N, Squire I et al. Is heart rate a risk marker in patients with chronic heart failure and concomitant atrial fibrillation? Results from the MAGGIC meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2015;17 (11):1182–91. DOI:10.1002/ejhf.346.
30. Freeman JV, Yang J, Sung SH, Hlatky MA, Go AS. Effectiveness and safety of digoxin among contemporary adults with incident systolic heart failure. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013;6 (5):525–33. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000079.
31. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, Xu X, Ullal AJ, Than CT et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. J Am Coll Cardiol. 2014;64 (7):660–8. DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.060.
32. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. Eur Heart J. 2015;36 (28):1831–8. DOI:10.1093/eurheartj/ehv143.
33. Holmqvist F, Stridh M, Waktare JEP, Sörnmo L, Olsson SB, Meurling CJ. Atrial fibrillatory rate and sinus rhythm maintenance in patients undergoing cardioversion of persistent atrial fibrillation. Eur Heart J. 2006;27 (18):2201–7. DOI:10.1093/eurheartj/ehl098.
34. Chen Y, Cai X, Huang W, Wu Y, Huang Y, Hu Y. Increased All-Cause Mortality Associated With Digoxin Therapy in Patients With Atrial Fibrillation: An Updated Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 2015;94 (52):e2409. DOI:10.1097/MD.0000000000002409.
35. Zeng W-T, Liu Z-H, Li Z-Y, Zhang M, Cheng Y-J. Digoxin Use and Adverse Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. Medicine (Baltimore). 2016;95 (12):e2949. DOI:10.1097/MD.0000000000002949.
36. Zipes DP, Jalife J, editors. Cardiac electrophysiology: from cell to bedside. Sixth edition. -Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014. 1365 p.
37. Fromm MF, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR, Roden DM. Inhibition of P-glycoprotein-mediated drug transport: A unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine [seecomments]. Circulation. 1999;99 (4):552–7.
38. Hohnloser SH, Halperin JL, Camm AJ, Gao P, Radzik D, Connolly SJ et al. Interaction between digoxin and dronedarone in the PALLAS trial. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014;7 (6):1019–25. DOI:10.1161/CIRCEP.114.002046.

Поступила 11.07.17 (Received 11.07.17)