

Нарушения ритма у коморбидных пациентов. Эффективность и безопасность антиаритмической терапии

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова

Rhythm disorders in comorbid patients. Efficiency and safety of antiarrhythmic therapy

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.Yu. Turna, E.A. Kostyukova

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: коморбидная патология, фибрилляция предсердий, лечение

Резюме

Нарушения ритма у коморбидных пациентов. Эффективность и безопасность антиаритмической терапии.

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова

Актуальность проблемы лечения сердечно-сосудистых заболеваний ишемического генеза и предупреждения развития фатальных осложнений на сегодняшний день является одним из самых важных направлений современной медицины. Так, последние несколько десятилетий кардиоваскулярная патология прочно занимает первое место в структуре смертности от всех причин.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией в клинической практике, составляя примерно треть госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. Распространенность фибрилляции предсердий в общей популяции увеличивается с возрастом и при сочетании ассоциированных с ней клинических состояний таких, как ИБС, артериальная гипертензия, СН, ожирение, сахарный диабет, тиреотоксикоз.

Наиболее сложным является прогнозирование влияния и выбор медикаментозной терапии в зависимости от наличия и сочетания двух и более патологических состояний. В 2017 году предложены российские рекомендации «Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения», в котором рассмотрены современные подходы к выбору антиаритмической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от сопутствующей патологии.

Ключевые слова: коморбидная патология, фибрилляция предсердий, лечение

Крючкова Ольга Николаевна, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: kryuchkova62@yandex.ru, Corpulmo@yandex.ru

Ицкова Елена Анатольевна, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

Турна Эльвира Юсуфовна, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ДПО) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского turna-e@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Костюкова Елена Андреевна, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

Abstract

Rhythm disorders in comorbid patients. Efficiency and safety of antiarrhythmic therapy

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.Yu. Turna, E.A. Kostyukova

The urgency of the problem of treating cardiovascular diseases of ischemic origin and preventing the development of fatal complications is today one of the most important areas of modern medicine. So, over the past few decades, cardiovascular pathology has firmly occupied the first place in the structure of mortality from all causes.

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice, accounting for approximately a third of hospitalizations for cardiac arrhythmias. The prevalence of atrial fibrillation in the general population increases with age and with a combination of its associated clinical conditions such as coronary heart disease, hypertension, heart failure, obesity, diabetes mellitus, thyrotoxicosis.

The most difficult is to predict the effect and choice of drug therapy, depending on the presence and combination of two or more pathological conditions. In 2017, the Russian recommendations "Comorbid pathology in clinical practice. Diagnostic and treatment algorithms", which discusses modern approaches to the choice of antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation, depending on the associated pathology.

Key words: comorbid pathology, atrial fibrillation, treatment

Практикующий врач сталкивается с ситуациями, когда заболевание у пациента развивается в условиях комплекса индивидуальных особенностей, сочетания факторов риска и сопутствующих заболеваний, что вызывает необходимость совмещения популяционного подхода в лечении с концепцией индивидуального подхода. В современных рекомендациях большое внимание уделяется разработке стандартов ведения больных с сочетанием двух и более заболеваний и факторов риска. Понятие «коморбидности» впервые предложено в 1970 году A.R. Feinstein., представляет собой сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих во времени, вне зависимости от активности каждого из них [3, 9]. Причинами коморбидности являются: старение население, повышение эффективности мер по первичной и вторичной профилактике, лечение острых и хронических заболеваний, что ведет к накоплению больных с коморбидной патологией. Количество сочетанной патологии растет, прежде всего, с возрастом. Так, если в возрасте 50-59 лет 36% пациентов имеют два-три заболевания, то в возрасте 60-69 лет уже у 40,2% пациентов обнаруживаются до четырех-пяти заболеваний; в возрасте 75 лет и старше – 65,9% имеют более пяти заболеваний [2]. Однако в настоящее время недостаточно данных о взаимосвязи сочетанной патологии, их совместном влиянии на прогноз пациента. Наиболее сложным является также прогнозирование влияния и выбор медикаментозной терапии в зависимости от наличия и сочетания двух и более патологических состояний. В 2017 году предложены российские рекомендации «Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения», что явилось следствием общеевропейской тенденции к

разработке подходов к диагностике и лечению сочетанных патологий в различных гендерных и возрастных группах.

Сердечно-сосудистые заболевания – наиболее частая причина смертности в мире. По мнению экспертов, число больных с артериальной гипертензией к 2025 году составит 1,6 млрд в мире [12].

Кардиальная, церебральная сосудистая патология у пациентов, а также поражение периферических сосудов развиваются параллельно, по единым патофизиологическим законам, составляя сосудистую коморбидность. Высокая внутрисистемная коморбидность обусловлена общностью патофизиологических механизмов поражения сосудов при двух наиболее частых заболеваниях – артериальной гипертензии (АГ) и атеросклерозе. Являясь системными заболеваниями, атеросклероз и АГ увеличивают риск развития поражения сосудов других локализаций. Так, по данным регистра Reach, у 1/3 пациентов с клинически выраженными сердечно-сосудистыми заболеваниями выявляется атеросклеротическое поражение более 3х сосудистых бассейнов (мультифокальный атеросклероз). Это сопряжено с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, увеличением риска инсульта и инфаркта более, чем в 3 раза, увеличением в 2 раза риска общей летальности от сердечно-сосудистых причин. В исследовании Nikolsky E. et al. суммарная смертность пациентов с ИБС после ангиопластики увеличивается при сочетанном поражении коронарных сосудов с цереброваскулярными заболеваниями и болезнью периферических артерий и составляет 17% против 5% у пациентов с изолированной ИБС [14]. По результатам обследования 529 больных ишемическим инсультом, у 90,8% из них были выявлены различные сердечно-сосудистые осложнения кроме АГ, которой страдали все боль-

ные. У 74% больных имелась стенокардия, у 34,5% — стенокардия и фибрилляция предсердий (ФП), у 23% — перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), у 9% — стенокардия, фибрилляция предсердий (ФП) и сахарный диабет (СД), у 3,4% — стенокардия, перенесенный ИМ, ФП и СД. При проведении дуплексного сканирования сонных артерий у 194 пациентов с ранее выполненной коронароангиографией в 75% случаев были выявлены сочетанные поражения. В международном исследовании эффективности гиполипидемической терапии DYSIS II среди больных стабильной ИБС 90% страдали АГ, 21,3% — заболеваниями периферических артерий, 17,5% — СД, 9,8% — хронической болезнью почек (ХБП), 37,9% — ожирением, 9,3% перенесли мозговой инсульт. Среди пациентов с перемежающейся хромотой 40-60% одновременно страдали ИБС и 25-50% — цереброваскулярными заболеваниями [5].

Распространенность нарушений ритма сердца, особенно потенциально злокачественных и злокачественных, тесно связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями, их сочетание ухудшает прогноз пациентов, требует учета в выборе антиаритмической терапии.

Фибрилляция предсердий – потенциально злокачественное нарушение ритма сердца, влияющее на внутрисердечную гемодинамику, повышающее риск сердечно-сосудистых осложнений. Распространенность фибрилляции предсердий в общей популяции составляет более 3% у лиц старше 20 лет, увеличивается с возрастом и при сочетании ассоциированных с ней клинических состояний таких, как ИБС, АГ, СН, ожирение, сахарный диабет, тиреотоксикоз. Распространенность ИБС у пациентов с ФП составляет от 17 до 46,5% [13].

По данным японского исследования, в которое вошли 90629 пациентов в возрасте от 40 до 79 лет, фибрилляция предсердий является независимым фактором риска сердечно-сосудистой и общей смертности вне зависимости от возраста и гендерных особенностей.

Фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность часто сочетаются у пациентов и усугубляют течение друг друга [16]. Наличие фибрилляции предсердий увеличивает вероятность развития сердечной недостаточности в 3-4 раза. Патологическими механизмами для развития недостаточности кровообращения являются: уменьшение ударного объема сердца в среднем на 20%, снижение сердечного выброса на 0,8-1,0 л/мин, возрастание давления заклинивания в легочной артерии на 3-4 мм рт. ст. В недавней публикации, основанной на результатах проведенных регистров, показано, что примерно у 40% пациентов, госпитализированных по поводу СН, отмечалась в анамнезе ФП; до 50% пациентов имели исходную ФП, а примерно у 20% пациентов во время госпитализаций отмечалась впервые выявленная ФП [4]. Органическим субстратом, обуславливающим тесную взаимосвязь ФП и СН, является объем левого предсердия.

Независимо от возраста, фракции выброса и массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), объем левого предсердия (ЛП), по данным авторов Taniguchi N., Miyasaka Y. Et al., – значимый предиктор развития СН и маркер будущих сердечно-сосудистых событий [18]. У пациентов с сердечной недостаточностью индексированный объем ЛП был выше, чем у пациентов без сердечной недостаточности (69 ± 46 против 50 ± 23 мл / м², $p < 0,0001$). Это говорит о том, что механизмы развития и прогрессирования фибрилляции предсердий тесно взаимосвязаны с внутрисердечной гемодинамикой. По данным метаанализа, включившего 587867 участников, выявлено достоверное сочетание фибрилляции предсердий с инсультом, ХБП, атеросклеротическим поражением периферических артерий, что определяет ее как маркер присутствия общих фоновых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [15].

Фибрилляция предсердий характеризуется длительным развитием с прогрессированием от пароксизмальной до персистирующей и постоянной форм. Пароксизмальная ФП сохраняется в течение нескольких десятилетий только у небольшой части пациентов. По оценкам ряда исследований частота перехода из персистирующей в постоянную форму ФП составляет от 20 до 30% в течение 1-3 лет наблюдений [17]. Ранняя диагностика факторов прогрессирования фибрилляции предсердий и выбор правильной стратегии ее лечения может замедлить прогрессию аритмии. По мере прогрессирования ФП распространенность сопутствующих заболеваний увеличивается. Так, ИБС у пациентов с пароксизмальной формой выявляется у 30%, персистирующая – у 32,9%, постоянная форма – у 34%, цереброваскулярная патология, соответственно, у 11,7%, 10,8% и 17,6% [7]. Для оценки вероятности прогрессирования предложена шкала НАТСН, предикторы (артериальная гипертензия, возраст старше 75 лет, инсульт или предшествующие тромбэмболические осложнения, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ХСН) в которой оцениваются баллами. Сумма баллов более 6 определяет высокую вероятность развития постоянной ФП в течение года. Кроме того, фактором риска прогрессирования фибрилляции предсердия является тактика контроля частоты желудочковых сокращений [8].

Принципы медикаментозной терапии различных форм фибрилляции предсердий, регламентированные в рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ФП 2010 г., остаются актуальными и в настоящее время: лечение нацелено на снижение ФП-ассоциированной симптоматики; эффективность антиаритмических препаратов для поддержания синусового ритма невысокая; антиаритмические препараты с хорошей клинической эффективностью могут снизить частоту пароксизмов ФП, но, как правило, не приводят к полному их прекращению; если применение какого-либо из антиаритмиков оказывается неэффективным, положительный клинический ответ может быть достиг-

нут при помощи другого препарата; часто встречаются проаритмогенные или экстракардиальные побочные эффекты, связанные с препаратами; выбор антиаритмического препарата должен, прежде всего, определяться его безопасностью, а не эффективностью. Назначение антиаритмической терапии у коморбидных пациентов имеет целью улучшение прогноза и профилактику осложнений и зависит от выраженности клинической симптоматики и характера гемодинамических нарушений. Комплексное лечение пациентов с фибрилляцией предсердий включает антикоагулянтную терапию, ритм-контроль и/или контроль частоты желудочковых сокращений. Антикоагулянтная терапия – основной метод предотвращения эмболических событий и смертности от всех причин у пациентов с фибрилляцией предсердий. Терапия оральными антикоагулянтами снижает риск инсульта более, чем в 3 раза по сравнению с плацебо [19]. Тактика контроля частоты желудочковых сокращений применяется при наличии противопоказаний для восстановления синусового ритма. Однако нет убедительных рекомендаций относительно целевого уровня частоты желудочковых сокращений для поддержания оптимального уровня внутрисердечной гемодинамики. Относительный риск смерти в долгосрочной перспективе лечения пациентов с ФП (26 130 больных ФП, наблюдение более 8 лет) меньше при стратегии контроля синусового ритма [11]. Поиск эффективных антиаритмических препаратов, повышение диагностики пароксизмальных форм фибрилляции предсердия, инициация медикаментозной терапии в наиболее ранних стадиях при отсутствии выраженной органической патологии сердца позволит дополнительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ФП. Согласно рекомендациям ЕОК 2017 г, стратегия контроля ритма показана пациентам с ФП, у которых на фоне адекватной терапии контроля ЧСС сохраняются клинические симптомы. Ритм-контроль может быть достигнут путем фармакологической или электрической кардиоверсии. При этом, сравнение обоих методов восстановления синусового ритма при стабильной гемодинамике не выявило различий в частоте первичной комбинированной конечной точке смерти, риске инсульта и остановки сердца [6]. При выборе между электрической и фармакологической кардиоверсией следует руководствоваться предпочтениями пациента и врача [1].

Выбор антиаритмического препарата для фармакологической кардиоверсии зависит от наличия и выраженности органической патологии сердца. Кроме того, большое значение имеет соотношение эффективности и безопасности препаратов для поддержания синусового ритма [10]. Наиболее эффективным антиаритмическим препаратом является амиодарон, однако длительный период полувыведения, нежелательные дозо- и время-зависимые эффекты на другие органы и системы (щитовидная железа, кожа, легкие), а также проаритмогенный

эффект, связанный с удлинением интервала QT и развитием наиболее опасной для жизни аритмией – пируэтной тахикардии, ограничивают применение амиодарона в качестве препарата 1й линии антиаритмической терапии для стратегии ритм-контроль. Применение его в клинической практике ограничивается только ситуациями с тяжелой органической патологией сердца, СН с низкой фракцией выброса (ФВ), острыми формами ИБС. Другим препаратом 3 класса с бета-адреноблолирующими свойствами, рекомендованным для фармакологической кардиоверсии является соталол, антиаритмический эффект которого развивается при использовании высоких доз (240-320 мг в сутки), которые в свою очередь повышают риск удлинения QT и развитие желудочковой тахикардии. Соталол рекомендуется у пациентов без выраженной органической патологии сердца и при хронических формах ИБС без СН. Согласно клиническим рекомендациям «Коморбидная патология в клинической практике» 2017 г. при ФП у больных с хроническими формами ИБС и ХСН следует рассмотреть возможность применения ААП IC класса, прежде всего, пропафенона. Этот препарат может быть использован у больных с ИБС без ИМ в анамнезе с сохраненной систолической функцией ЛЖ, гипертрофией левого желудочка до 14 мм. Агенты класса IC являются наиболее мощными блокаторами натриевых каналов, но не влияют на калиевые каналы, поэтому эти агенты вызывают расширение QRS без пролонгации QT. Кроме того, пропафенон обладает бета-адреноблолирующими свойствами, повышающим эффективность этого препарата при лечении суправентрикулярных нарушений ритма сердца. Проаритмогенный эффект этой группы препаратов, в частности пропафенона, связан с увеличением продолжительности QRS и развитием мономорфной желудочковой тахикардии. Средняя продолжительность действия, отсутствие кумулятивного эффекта и доказанных нежелательных влияний на органы и системы позволяют расширить применение этого препарата у пациентов с пароксизмальными и персистирующими формами фибрилляции предсердий.

Литература

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации Российского кардиологического общества (РКО), Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА), Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов (АССХ) Москва, 2017 г.
2. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Дроздов В.Н., Ефремов А.И. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы // *Consilium medicum*. 2007. № 12. С.29-34.
3. Оганов Р. Г., Денисов И. Н., Симаненков В. П. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоаскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):5-56. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
4. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. // *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1123-33
5. Anselm K, Gitta, b, Dominik Lautscha, Baishali Ambegaonkara, Martin Horacka, Philippe Brudia and Jean Ferrières. Still high prevalence of persistent lipid abnormalities among coronary patients despite chronic statin therapy in 2014: results of DYSIS II ACS and CHD // *Journal of the American College of Cardiology Volume 67, Issue 13 Supplement, April*

2016 DOI: 10.1016/S0735-1097(16)32041-1

6. Blomström-Lundqvist C, Gíszuráson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kenneböck G, Rubulis A, Malmberg H, Raatikainen P, Lönnerholm S, Höglund N, Mörtzell D. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial. // *JAMA*. 2019 Mar 19;321(11):1059-1068. doi: 10.1001/jama.2019.0335.
7. Chiang CE, Naditch-Brülé L, Murin J, Goethals M, Inoue H, O'Neill J, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Gamra H, Alam S, Ponikowski P, Levalter T, Rosenqvist M, Steg PG. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Aug 1;5(4):632-9. doi: 10.1161/CIRCEP.112.970749. Epub 2012 Jul 11.
8. De Vos C.B., Pisters R, Nieuwlaet R et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation // *Journal of the American College of Cardiology*, JACC Vol. 55, No. 8, 2010, February
9. Feinstein AR. Pretherapeutic classification of comorbidity in chronic diseases. *Journal Chronic Diseases*. 1970; 23(7): 455-68.
10. Humphries KH, Kerr CR, Steinbuch M, Dorian P; Canadian Registry of Atrial Fibrillation investigators. Limitations to antiarrhythmic drug use in patients with atrial fibrillation. // *CMAJ*. 2004 Sep 28;171(7):741-5
11. Ionescu-Itu R., Abrahamowicz M., Jackevicius C. A. et al. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation // *Arch Intern Med*. 2012; 172: 997-1004.
12. Kearney PM, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. // *Lancet*. 2005;365:217-223. doi: 10.1016/S0140-6736(05)70151-3.
13. Michniewicz E1, Młodawska E1, Lopatowska P1, Tomaszuk-Kazberuk A1, Malyszko J2 Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease – Double trouble. // *Med Sci*. 2018 Mar;63(1):30-35. doi: 10.1016/j.advm.2017.06.005. Epub 2017 Aug 14.
14. Nikolsky E, Mebran R, Dangas G.D, Lasic Z, Mintz G.S, Negoita M, Lansky A.J, Stone G.W, Moussa I, Iyer S, Na Y, Moses J.W, Leon M.B. Prognostic significance of cerebrovascular and peripheral arterial disease in patients having percutaneous coronary interventions. // *Am J Cardiol*. 2004; 93: 1536-1539
15. Ouditayo A, Wong CX, Hsaio AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. // *BMJ* 2016; DOI:10.1136/bmj.i4482.
16. Sairenchi T, Yamagishi K, Iso H, Irie F, Koba A, Umesawa M, Haruyama Y, Watanabe H, Kobashi G, Ota H. Age-Specific Impact of Atrial Fibrillation on Cardiovascular Mortality Among Japanese Men and Women (The Ibaraki Prefectural Health Study [IPHS]). // *Am J Cardiol*. 2019 Nov 1;124(9):1413-1419. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.07.047. Epub 2019 Aug 8.
17. Stefan Agewall, John Camm New ESC/EACTS Guidelines for the management of atrial fibrillation // *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*, Volume 3, Issue 2, April 2017, Pages 71-72
18. Taniguchi N, Miyasaka Y, Suwa Y, Harada S, Nakai E, Kawazoe K, Shiojima I. Usefulness of Left Atrial Volume as an Independent Predictor of Development of Heart Failure in Patients With Atrial Fibrillation. // *Am J Cardiol*. 2019 Nov 1;124(9):1430-1435. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.07.049. Epub 2019 Aug 7
19. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. // *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):857-67