

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «НОВОСИБИРСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Дик Ирина Сергеевна

**ВЛИЯНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ  
ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ  
ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ  
ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Потеряева Елена Леонидовна

Новосибирск – 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОЦЕНКА АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 Диастолическая функция левого желудочка при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.....	14
1.2 Антиаритмическая терапия пароксизмальной формы фибрилляции предсердий при артериальной гипертензии.....	19
ГЛАВА 2 ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ.....	36
2.1 Дизайн исследования.....	36
2.2 Методы исследования.....	41
2.2.1 Определение диастолической функции миокарда левого желудочка.....	42
2.2.2 Определение качества жизни.....	44
2.2.3 Статистический анализ.....	48
ГЛАВА 3 ВЛИЯНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ДИАСТАЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ...	50
3.1 Количественная характеристика пациентов.....	50
3.2 Соотношение подгрупп с сохраненной и измененной диастолической функцией по возрасту в группе пропafenона.....	53
3.3 Влияние пропafenона на диастолическую функцию левого желудочка с исходными сохраненными показателям.....	56

3.4	Влияние пропafenона на диастолическую функцию левого желудочка с исходно измененными показателями . . . . .	57
3.5	Параметры размеров полостей сердца, степени гипертрофии миокарда и сократительной способности левого желудочка на фоне терапии пропafenоном . . . . .	59
3.6	Соотношение подгрупп с сохраненной и измененной диастолической функцией у пациентов группы амиодарона по возрасту . . . . .	61
3.7	Влияние амиодарона на диастолическую функцию левого желудочка с исходно сохраненными показателями . . . . .	63
3.8	Влияние амиодарона на диастолическую функцию левого желудочка с исходно измененными показателями . . . . .	64
3.9	Параметры размеров полостей сердца, степени гипертрофии миокарда и сократительной способности левого желудочка на фоне терапии амиодароном . . . . .	65
3.10	Сравнительная характеристика параметров диастолической функции на фоне терапии пропafenоном и амиодароном у пациентов 41–60 лет с исходно нормальными показателями . . . . .	67
3.11	Сравнительная характеристика параметров нарушения диастолической функции по I типу на фоне терапии пропafenоном и амиодароном у пациентов 41–60 лет . . . . .	71
3.12	Сравнительная характеристика параметров нарушения диастолической функции по I типу на фоне терапии пропafenоном и амиодароном у пациентов старше 60 лет . . . . .	75
3.13	Сравнительная оценка пропafenона и амиодарона в предупреждении пароксизмов фибрилляции предсердий и качество жизни . . . . .	79
3.14	Изменение показателей диастолической функции левого желудочка при отсутствии пароксизмов фибрилляции предсердий в течение 12 месяцев у пациентов, принимающих пропafenон . . . . .	82
3.15	Изменение показателей диастолической функции левого желудочка . . . . .	

при отсутствии пароксизмов фибрилляции предсердий в течение 12 месяцев у пациентов, принимающих амиодарон . . . . .	86
3.16 Качество жизни пациентов с гипертонической болезнью, осложненной пароксизмальной фибрилляцией предсердий на фоне терапии пропafenоном и амиодароном . . . . .	90
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ . . . . .	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ . . . . .	104
ВЫВОДЫ . . . . .	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ . . . . .	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ . . . . .	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ . . . . .	113
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА . . . . .	126

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность избранной темы**

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение сердечного ритма с гетерогенными клиническими проявлениями, которое часто встречается в клинической практике и составляет треть госпитализаций пациентов кардиологического профиля [46].

Возникновение пароксизмальной формы ФП преимущественно ассоциировано с таким заболеванием, как артериальная гипертензия. В настоящее время установлено, что и сама ФП на фоне артериальной гипертензии играет существенную роль в процессе ремоделирования миокарда [2; 52]. Структурные изменения в левых и правых отделах сердца, которые возникают при артериальной гипертензии (АГ), могут приводить к повышенному риску фибрилляции предсердий [48]. Учитывая, что АГ является в настоящее время наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием среди населения в целом, он представляет собой основной фактор риска развития фибрилляции предсердий [57]. Анатомическое ремоделирование, как известно, создает субстрат для возникновения ФП, т. е. «ФП порождает ФП». Развитие тахиаритмии вызывает заметные изменения в электрофизиологии миокарда и в дальнейшем усугубляет процессы структурного ремоделирования [59; 114]. Ремоделирование левого желудочка проявляется нарушением его диастолической функции. Повышенный интерес к изучению механизмов развития диастолической дисфункции (ДД) миокарда обусловлен тем, что в литературе все чаще имеются данные о её значительной роли в возникновении, клиническом течении и прогнозе при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3; 96]. Однако диастолическая дисфункция является и функциональным предиктором формирования тромбоза ушка левого предсердия при фибрилляции [14].

В последние годы отмечены существенные достижения в лечении ФП, целью которого для большинства пациентов является восстановление и

поддержание синусового ритма. Согласно современным рекомендациям ACC/AHA/ESC по диагностике и лечению ФП, опубликованным в 2016 г., пропafenон отнесен к препаратам 1-го ряда для проведения фармакологической кардиоверсии при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий. Пропафенон безопасен у пациентов с ФП при отсутствии постинфарктного кардиосклероза и систолической сердечной недостаточности и не уступает амиодарону в профилактике, рецидивирующей ФП. Применение амиодарона показано для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) и восстановления синусового ритма в ситуации у больных с ФП и сердечной недостаточностью или артериальной гипотензией (уровень доказательности IIb) [24; 39]. Однако не изучен вопрос влияния пропafenона и амиодарона на диастолическую функцию сердца при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий, развившейся на фоне гипертонической болезни, что и послужило предметом настоящего исследования

### **Степень разработанности темы диссертации**

Одной из лидирующих причин развития фибрилляции предсердий, описанных в современной литературе, является артериальная гипертензия. Первым этапом ремоделирования миокарда, способствующим развитию нарушения сердечного ритма, становится диастолическая дисфункция левого желудочка и далее дилатация левого предсердия, что в результате электрического и механического ремоделирования последнего приводит к формированию триггерных и поддерживающих механизмов фибрилляции предсердий. Как следствие, основным фактором сдерживания этой аритмии у пациента с артериальной гипертензией является предотвращение или максимальное устранение диастолической дисфункции левого желудочка. Использование антиаритмической терапии с целью максимального поддержания синусового ритма – одно из ключевых направлений в терапии нарушений сердечного ритма. Наиболее часто применяемыми для этой цели являются препараты IC и III классов, представители которых изучены в нашем

исследовании: пропafenон и амиодарон. Существуют данные о влиянии этих препаратов на систолическую функцию левого желудочка, полученные в крупных исследованиях. Однако работы о влиянии пропafenона и амиодарона на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией с пароксизмальной фибрилляцией предсердий в современной научной литературе представлены ограниченным количеством исследований, включивших в себя небольшое число пациентов.

### **Цель исследования**

Оценить эффективность влияния антиаритмической терапии на показатели диастолической функции левого желудочка при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (на примере пропafenона и амиодарона).

### **Задачи исследования**

1. Изучить действие пропafenона и амиодарона на показатели диастолической и систолической функции левого желудочка при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

2. Сравнить эффективность влияния пропafenона и амиодарона на диастолическую функцию левого желудочка при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

3. Оценить эффективность пропafenона и амиодарона в предупреждении пароксизмов фибрилляции предсердий и влияние на качество жизни пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при артериальной гипертензии.

### **Научная новизна**

Впервые в открытом, параллельном, 12-месячном, контролируемом исследовании доказано эффективное влияние препарата IC класса

(пропафенон) и III класса (амиодарон) на показатели диастолической функции левого желудочка при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной фибрилляцией предсердий, в динамике антиаритмической терапии. Показано, что препарат IC класса пропафенон улучшает показатели диастолической функции левого желудочка: E/A, Em/Am. Установлено достоверное уменьшение исходно увеличенной полости левого предсердия при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Впервые получены результаты проспективного (в течение года) наблюдения за показателями диастолической функции левого желудочка на фоне терапии пропафеноном: соотношений E/A, Em/Am, PV S/D и показателей IVRT, DT у пациентов с сохраненным синусовым ритмом при артериальной гипертензии в сочетании с фибрилляцией предсердий, которые свидетельствуют, что применение пропафенона улучшает параметры диастолической функции: E/A, Em/Am, PV S/D и показатель DT. Оценка качества жизни по показателям физического и психического здоровья у пациентов на фоне приема антиаритмических препаратов при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной фибрилляцией предсердий выявила достоверное их улучшение под действием пропафенона.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты исследования показали, что пропафенон более эффективно влияет на E/A, Em/Am, DT показатели при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной фибрилляцией предсердий в сравнении с амиодароном и может быть рекомендован в качестве препарата выбора в лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий на фоне артериальной гипертензии как в условиях стационара, так и в амбулаторной практике для предупреждения прогрессирования диастолической дисфункции. Обосновано применение пропафенона в предупреждении развития нарушений диастолической функции левого желудочка. Пропафенон способствует улучшению показателей диастолической функции левого желудочка: E/A,

Em/Am, PV S/D и показателя DT, при отсутствии пароксизмов фибрилляции в течение 12 месяцев. Пропафенон улучшает показатели физического здоровья на 26 % и психического здоровья на 32,6 % более эффективно, чем амиодарон, у больных артериальной гипертензией в сочетании с пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов, являлось открытым параллельным 12-месячным контролируемым. Все пациенты, которые по данным анамнеза соответствовали критериям включения, после подписания Информированного согласия были включены в исследование. Выбирали антиаритмический препарат для восстановления синусового ритма и профилактики пароксизмов ФП.

На первом этапе, у больных артериальной гипертензией с пароксизмальной фибрилляцией предсердий, проводили сбор анамнеза, исследование лабораторных показателей, запись ЭКГ, ХМ ЭКГ, ЭХО КГ, выдавали дневник самоконтроля и обучали правилам его заполнения. Всего в исследование включили 180 пациентов. Распределение пациентов на группы лечения осуществили методом конвертов.

Через месяц с момента назначения исследуемых лекарственных препаратов проводили выявление возможных пароксизмов фибрилляции предсердий, нежелательных явлений и коррекцию доз применяемых препаратов.

Через 6 месяцев с момента применения исследуемых препаратов выявляли их возможные побочные эффекты. Проводили физикальный осмотр пациента, измерение АД, ЧСС и запись ЭКГ. Проверяли и оценивали дневники пациента.

На заключительном этапе, через 12 месяцев после применения препаратов, проводили общеклиническое обследование больных, запись ЭКГ, исследование лабораторных показателей, Холтеровское мониторирование

ЭКГ, ЭхоКГ. Оценивали опросники КЖ пациента. Проверяли данные дневников пациента. Проведенный на заключительном этапе статистический анализ данных исследования позволил получить достоверные данные и сформулировать обоснованные выводы.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Пропафенон превосходит амиодарон по положительному действию на параметры IVRT, DT, показатели диастолической функции левого желудочка E/A, Em/Am, PV S/D при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной фибрилляцией предсердий, а при отсутствии пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года перечисленные показатели диастолической функции левого желудочка улучшаются.

2. Пропафенон более эффективен, чем амиодарон, в предупреждении пароксизмов фибрилляции предсердий при артериальной гипертензии.

3. Пропафенон по сравнению с амиодароном более эффективно улучшает показатели качества жизни при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

### **Степень достоверности**

Объем выборки был рассчитан при помощи онлайн-калькулятора с использованием формулы:

$$SS = (Z^2 \times p) \times (1 - p) / C^2$$

Согласно современным нормативам статистического анализа, объем выборки был достаточным для выполнения задач исследования и определялся с учетом требований с помощью расчета доверительного интервала, который принимался равным 90 %. Степень достоверности полученных результатов проведенного исследования определяется соотношением дизайна исследования критериями доказательной медицины, репрезентативным

объемом клинических наблюдений, количеством выполненных клинико-функциональных, инструментальных исследований. Статистические методы адекватны поставленным задачам, для статистической обработки фактического материала использован пакет статистических программ Statistica 6.0 2000. При нормальном (гауссовском) распределении данных применялись параметрические методы исследования: определяли среднюю параметрическую (M), её ошибку (m), критерий Стьюдента (t) при различных уровнях значимости (p). За статистическую достоверность различий принимали  $p < 0,05$ . При отклонении от нормального распределения использовались непараметрические методы: применяли T-критерий Манна – Уитни – Вилкоксона. Множественную линейную регрессию использовали для оценки связи между двумя категориальными переменными и одной зависимой переменной отклика.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на 7-м Международном форуме кардиологов и терапевтов. (Москва, 2018), на 4-м Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2013), на Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017), на Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии» (Томск, 2013), на 7-м съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Будущее за пациент-ориентированной кардиологией» (Омск, 2017).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2018).

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Клинико-морфологические и

молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в работу Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 2, в учебный процесс на кафедре неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 5 статей в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Полученные результаты проиллюстрированы 24 таблицами и 30 рисунками. Список литературы включает 117 источников (52 в отечественных и 65 в зарубежных изданиях).

### **Личный вклад автора**

Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован лично автором.

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедре неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ (зав. кафедрой д-р мед. наук, проф. Е. Л. Потеряева).

# ГЛАВА 1 ОЦЕНКА АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Диастолическая функция левого желудочка при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная аритмия с гетерогенными клиническими проявлениями, которая достаточно часто встречается в клинической практике и является причиной трети госпитализаций по поводу всех нарушений ритма сердца [6]. Согласно ACC/ANA/ESC рекомендациям (2016), за последние 20 лет частота госпитализаций по поводу ФП увеличилась на 66 % [12]. К 2050 году, как ожидается, частота ФП составит более 2 % от общей численности населения США [114]. В ряде работ показано, что распространенность заболевания увеличивается с возрастом, составляя 2,3 % у пациентов 40 лет и старше и 5,9 % у больных старшей возрастной группы ( $\geq 65$  лет) [6; 112]. Распространенность также зависит от наличия сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), пороки сердца и/или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [81; 91].

Анализ данных наблюдательного клинического исследования, включающего 4618 пациентов и проведенного в 1980–2000 гг. в Олмстед Каунти, штат Миннесота показал, что частота впервые возникшей ФП, учитывая поправку на возраст, увеличилась на 12,6 % ( $p = 0,014$ ). Сделан вывод, что если эта тенденция сохранится, то уже в 2050 году 15,9 млн американцев будут иметь данное нарушение сердечного ритма [64]. Большой

интерес представляет собой Фраменгемское исследование (2010), которое выявило, что заболеваемость ФП, также с поправкой на возраст, за 30-летний период наблюдения значительно увеличилась. В частности, у мужчин с признаками застойной сердечной недостаточности (СН) в начале исследования или при отсутствии таковых, в последующем развилась ФП у 20,6 % и у 3,2 % соответственно. Аналогичные показатели были отмечены и у женщин, что составило 20,0 % развития ФП у пациенток с СН и 2,9 % развития ФП в 30-летний период у пациенток без СН [24; 71]

В другом Британском исследовании также отмечено, что с возрастом встречаемость данного нарушения ритма увеличивалась с 1 на 1 000 обследованных в возрасте 35 лет до 100 на 1 000 – у пациентов 85 лет и старше, причем распространенность ФП у мужчин составила 12,1, у женщин – 12,7 на 1 000 человек [42]. Ряд Европейских исследователей подчеркивают, что ФП является наиболее часто развивающейся аритмией и важным источником заболеваемости и смертности на популяционном уровне и возникает в 1–2 % от общей численности населения Европы. Поскольку более 6 миллионов людей в Европе страдают от данной патологии, и это, как ожидается, удвоится в течение следующих 30–50 лет [115] По оценкам авторов, риск развития ФП увеличивается с возрастом и достигает 1 : 4 для пациентов, достигших возраста 55,4 года [71]. Все эти данные перекликаются с результатами расчетов, проведенных в Российской Федерации группой исследователей из Санкт-Петербурга, с использованием данных Федеральной службы государственной статистики, а также ЦНИИ организации и информации здравоохранения Минздрава социального развития Российской Федерации. Распространенность ФП в российской популяции у мужчин составляет 2,8 на 1 000, а у женщин – 3,6 на 1 000. Средний возраст пациентов с ФП – около 75 лет. Число пациентов с впервые возникшей ФП удвоилось в каждой последующей возрастной группе до 60–69 лет. Максимальная распространенность нарушения данного сердечного ритма выявлялась в возрастной группе 70–79 лет, а затем снижалась. Так, частота ФП составляла

2,1 на 1 000 в возрастной группе 40–49 лет, увеличилась до 19,7 на 1 000 в группе 70–79 лет и снизилась до 10,1 на 1 000 у пациентов в возрасте старше 80 лет [42].

Как известно, ФП не является «доброкачественным» нарушением сердечного ритма. С её появлением риск внезапной смерти увеличивается в два раза, а риск инсульта – в пять раз. Повышаются риск развития сердечной недостаточности, частота госпитализаций, снижается сократительная способность миокарда левого желудочка и ухудшается качество жизни пациентов [75; 87].

Причины, лежащие в основе ФП, являются многофакторными: возраст, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, патология клапанного аппарата сердца, ишемия миокарда, диабет [6]. Кроме того, к факторам риска развития ФП можно отнести занятия спортом, синдром ночного апноэ, хронические обструктивные болезни легких [117]. Хронические заболевания в совокупности с измененным метаболизмом, вегетативными нарушениями, генетическими и экологическими факторами приводят к значительным сдвигам в молекулярной структуре миокарда, что называется структурным ремоделированием. Индуцированные молекулярные и структурные изменения в миокарде вызываются перегрузкой миоцитов кальцием, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, процессами воспаления, окислительным стрессом, фиброзом, апоптозом, миолизом и амилоидозом в миокарде [15; 91]. Структурная реконструкция: диастолическая дисфункция, увеличение левого предсердия, гипертрофия левого желудочка – в конечном счете, создает субстрат для ФП вследствие электрической диссоциации между мышечными пучками и нарушением процессов проводимости [92; 95; 109].

Патофизиологических механизмов, лежащих в основе ФП, несколько. Одним из них является фокусная электрическая активность, т. е. формирование импульса, вызванного разрядами от электрических «кардиостимуляторов», находящихся вне синусового узла [107; 111].

Механизм ФП определяется конкретными электрическими и

структурными условиями для пациента. Были выявлены источники эктопической активности, находящиеся на стыке между легочными венами и левым предсердием, иницирующие и закрепляющие ФП [46; 86].

Число цепей re-entry может зависеть от размера левого предсердия и длины волны возбуждения, а также от рефрактерного периода. Малый диаметр предсердий и предсердная рефрактерность длительно ограничивают количество функционирующих цепей и предотвращают постоянную ФП [73; 102].

Сердце – это один из органов-мишеней артериальной гипертонии [31]. Так ряд исследований показывает, что контроль артериального давления при АГ связан с более низким развитием впервые возникшей ФП [53; 55]. При развитии АГ в сердечной мышце протекают структурные изменения, заключающиеся в нарушении физиологических и биохимических процессов, что приводит к формированию «гипертонического сердца» [100; 106]. В первую очередь, наблюдается увеличение ригидности стенки левого желудочка (ЛЖ), что приводит к повышению жесткости и снижению эластичности миокарда [85; 103]. Увеличивается время изоволюмического расслабления, а также снижается соотношение скорости раннего и позднего наполнения ЛЖ (E/A), т. е. формируется диастолическая дисфункция [2; 6; 21]. Нарушение процессов диастолического наполнения ЛЖ приводит к дилатации левого предсердия, вторичному снижению насосной функции сердца и, таким образом, служит самостоятельным фактором риска развития сердечной недостаточности [30; 51; 78]. Нарушение диастолической функции ЛЖ вносит значительный вклад в электрическое ремоделирование ЛП у пожилых людей [88; 113]. Структурная реконструкция, в конечном счете, создает субстрат для ФП из-за электрической диссоциации между мышечными пучками и нарушением процессов проводимости, что способствует возникновению и сохранению нарушения сердечного ритма. Развитие ФП само по себе вызывает заметные изменения в предсердной электрофизиологии и в дальнейшем усугубляет процессы структурного

ремоделирования [80; 92].

В настоящее время известно, что кардиальный фиброз (формирование рубцовой ткани в ответ на повреждение) является важным элементом в развитии субстрата для возникновения ФП [60; 66]. Фиброз ткани – это следствие накопления фрагментов фибриллярного коллагена, которое происходит чаще всего в результате процесса репаративного замещения дегенеративной миокардиальной паренхимы с сопутствующим реактивным фиброзом, который способствует интерстициальному растяжению [55; 74; 110]. Триггеры для предсердного фиброза включают в себя активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и трансформирующего ростового фактора (TGF- $\beta$ ), воспаление и окислительный стресс [4; 29; 67]. Ингибиторы АПФ и БРА подавляют аритмогенное действие ангиотензина II, который стимулирует развития фиброза и гипертрофии предсердий из-за нарушения утилизации кальция, изменения функции ионных каналов, активации медиаторов окислительного стресса и усиления воспаления. В экспериментальных условиях убедительно доказаны антиаритмические и противофиброзные свойства ингибиторов АПФ и БРА при ФП [101; 108].

Возникновение нарушения ритма сердца обычно происходит после нескольких лет ремоделирования предсердий [108]. Можно говорить о том, что ремоделирование предсердий у пациентов с фибрилляцией обусловлено как сопутствующими заболеваниями, так и самой аритмией, т. е. «ФП порождает ФП». В конечном счете, из-за продолжающегося ремоделирования ФП переходит в постоянную форму [77; 88]. Установлено, что появление диастолической дисфункции играет центральную роль в патогенезе ФП, а кардиоверсия является эффективным инструментом, используемым для восстановления синусового ритма, но не оказывает влияния на ремоделирование миокарда и не изменяет характер диастолической функции сердца, что приводит к частым рецидивам нарушения ритма в первый год после купирования аритмии [105]. В связи с полученными результатами, исследователи пришли к выводу, что медикаментозная терапия, назначаемая

после кардиоверсии, должна быть направлена на снижение скорости электрического и структурного ремоделирования миокарда [106].

## **1.2 Антиаритмическая терапия пароксизмальной формы фибрилляции предсердий при артериальной гипертензии**

Согласно Рекомендациям Российского кардиологического общества от 2012 года, выбор антиаритмической терапии (ААТ) основан на учете основного заболевания. При отсутствии выраженных структурных поражений сердца или при наличии незначительного структурного заболевания миокарда [24]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ФП от 2016 г. предлагается применять только пять антиаритмических препаратов для лечения пароксизмальной и персистирующей формы ФП: пропafenон, флекаинид, амиодарон, дронедазон и соталол [39]. Выбор препарата для удержания синусового ритма зависит от ряда факторов, среди которых можно выделить эффективность антиаритмического препарата, риск развития кардиальных и некардиальных побочных реакций при его применении, наличие или отсутствие сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих заболеваний [36]. Тактика и стратегия в лечении пациентов с ФП может быть различной: 1) электрическое и/или фармакологическое восстановление синусового ритма и в дальнейшем его поддержание с помощью антиаритмического препарата (ААП); 2) «контроль частоты» сердечных сокращений, в диапазоне, не влияющем на качество жизни пациентов, если восстановление и поддержание синусового ритма невозможно; 3) стратификация риска тромбоэмболических осложнений и их предотвращение при помощи антикоагулянтов; 4) выявление пациентов, подлежащих нефармакологическому лечению, в частности, операции РЧА [15].

Рассматривая вопрос восстановления ритма при помощи медикаментозной терапии более подробно, следует отметить, что

фармакологическая кардиоверсия наиболее эффективна при её начале в течение 7 дней после развития приступа ФП [24]. По данным Европейского общества кардиологов, эффективность всех современных ААП, используемых для сохранения синусового ритма, умеренная. Более того, подчеркивается, что все имеющиеся в настоящий момент на фармацевтическом рынке препараты способны, скорее, уменьшать частоту рецидивов ФП, чем предупреждать её возникновение. Акцентируется внимание на том, что ААП способны вызывать проаритмические и внесердечные побочные эффекты. Поэтому при выборе антиаритмической терапии, направленной на сохранение синусового ритма, следует, в первую очередь, руководствоваться её безопасностью, а не эффективностью [39].

Но стоит ли активно восстанавливать синусовый ритм пациенту? А может быть, стратегия «контроля частоты» сердечных сокращений при ФП наиболее оптимальна? По данным исследования Laurence Guédon-Moreau с соавторами, проведенного в 2010 году, установлено, что пациенты с персистирующей ФП уступали по качеству жизни пациентам с восстановленным синусовым ритмом при пароксизмальной ФП. На фоне терапии флекаинидом их качество жизни улучшилось до уровня, сопоставимого с контрольной группой пациентов [79]. С одной стороны – восстановление синусового ритма способствует предотвращению прогрессирования сердечной недостаточности и уменьшению неблагоприятных последствий, которые вносят вклад в общее бремя заболевания. С другой стороны – недостатки ААП – это недоказанное улучшение клинического прогноза при восстановлении синусового ритма против стратегии «контроля частоты» сердечных сокращений, имеющаяся токсичность, а также степень их эффективности. Последние исследования показывают, что безопасность фармакологической или нефармакологической ААТ потенциально может улучшить клинический прогноз и, таким образом, обеспечит стимул продолжать изучать преимущества агрессивной стратегии «контроль ритма» [63].

Препараты классов IA, IC и III, а также класса II (бета-блокаторы) умеренно эффективны для поддержания синусового ритма после преобразования фибрилляции предсердий. Тем не менее, они могут вызывать побочные эффекты, в том числе проаритмический, а некоторые из них (дизопирамид, хинидин и соталол) могут увеличить смертность, особенно у пациентов со структурным поражением сердца [62; 93]. Действие ААП, контролирующих ритм сердца, направлено на подавление дополнительной фокусной активности в миокарде. Тем не менее, количество ААС, действие которых направлено на контроль ритма, ограничено. Препараты, подавляющие ток ионов натрия через мембрану кардиомиоцитов (класс IC), снижают возбудимость и дестабилизируют процессы реполяризации, в то время как препараты, влияющие на блокаду калиевых каналов (класс III), подавляют re-entry механизмы, увеличивая продолжительности потенциала действия и реполяризации [26; 53].

Что же касается больных с артериальной гипертензией, то из их числа, в свою очередь, выделяют пациентов с выраженной и невыраженной гипертрофией левого желудочка. Если гипертрофия невелика (в Российских рекомендациях по лечению ФП от 2012 г. – толщина стенки левого желудочка менее 14 мм), препарат выбора – пропafenон, а при его неэффективности – амиодарон или соталол. Наконец, при выраженной гипертрофии левого желудочка, как и при хронической сердечной недостаточности – только амиодарон [24].

Рассмотрим препараты IC класса. Они являются высокоэффективными для лечения как суправентрикулярных, так и желудочковых нарушений сердечного ритма [33; 83]. Касаясь электрофизиологических механизмов, характерных для препаратов IC класса, можно отметить, что они оказывают выраженное влияние на быстрые натриевые каналы и существенно замедляют скорость проведения даже при нормальной ЧСС, а также незначительно влияют на процессы реполяризации. Согласно современным данным, антиаритмические средства этой группы оказывают сходное влияние как на

предсердный, так и на желудочковый миокард [95; 98]. Установлено, что пропafenон является весьма эффективным в предотвращении пароксизмальной атриовентрикулярной тахикардий. Препарат не оказывает негативного влияния на функциональное состояние сердца [5]. Пропafenон метаболизируется в печени системой цитохрома P-450 CYP2D6 фермента. Алкоголь подавляет цитохром P-450, тем самым уменьшая метаболизм некоторых лекарственных препаратов, в том числе пропafenона [65; 100]. Rodney A. с соавторами описали клиническую ситуацию, в которой пациент, принимающий пропafenон с целью профилактики пароксизмов ФП, поступил в госпиталь с синкопальным состоянием. За день до поступления в стационар наблюдаемый пациент употребил значительное количество алкоголя, которое могло бы вызвать временное повышение уровня пропafenона за счет снижения метаболизма пропafenона ввиду ингибирования системы цитохрома P-450 [78]. Кроме того, примерно от 1 % до 10 % населения имеют недостаток фермента CYP2D6, который необходим для соответствующего метаболизма пропafenона [47].

В 2005 году И. Г. Фомина с соавторами изучили эффективность и безопасность перорального приема пропafenона в суточной дозе 450 мг для поддержания синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. В исследование было включено 200 пациентов. В течение 9 месяцев для профилактики пароксизмов ФП все пациенты получали пропafenон в дозе 450 мг\сут., разделенной на 3 приема. По результатам исследования синусовый ритм через 1 месяц лечения сохранился у 74 % пациентов, через 3 месяца у 61 % пациентов, через 9 месяцев у 45 % пациентов. При длительном приеме у 4 % пациентов возникли диспепсические явления, которые прошли самостоятельно и не потребовали отмены препарата. Аритмогенное действие препарата отсутствовало. У 3,5 % больных наблюдалось удлинение интервала QT на фоне терапии пропafenоном, а также удлинение интервала PQ на 18 % от исходного, не превышая нормальных значений [37].

В 2006 году Н. Н. Исакова с соавторами обследовали 204 пациента с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, в качестве ААТ пациентам назначали пропafenон или амиодарон. Пациенты были разделены на 2 группы. Больные первой группы: 72 пациента с СН 0-I ФК получали пропafenон в нагрузочной дозе 600 мг при диагностике пароксизма фибрилляции предсердий и в дальнейшем при сохраняющейся аритмии через 12 часов повторный прием 300 мг пропafenона. Вторая группа: 132 пациента с СН II-III ФК получали амиодарон в дозе 1200 мг внутрь и 450 мг внутривенно. Исследователями было установлено, что пропafenон купировал пароксизм в 83,3 % случаев, амиодарон в 78,6 % случаев [52].

Параллельно с предыдущим исследованием В. В. Скибицкий с соавторами показали эффективность пропafenона в качестве антиаритмического средства у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий после восстановления синусового ритма и в качестве противорецидивной терапии. В исследовании наблюдалось 30 пациентов. Нарушение ритма сердца у пациентов исследуемой группы было связано с наличием гипертонической болезни или стабильной ИБС. Для купирования ФП использовался пропafenон в нагрузочной дозе 600 мг, в дальнейшем пропafenон назначался в качестве поддерживающей терапии в дозе 450 мг/сут. в течение 12 месяцев. На фоне ААТ пропafenоном 450 мг\сут. у 63,3 % больных фибрилляция предсердий не рецидивировала, у 23,3 % больных приступы аритмии стали редкими [36].

В 2008 г. К. М. Кошумбаева с соавторами провели исследование, целью которого являлось изучение эффективности и переносимости пропafenона при длительном лечении пациентов с атриовентрикулярными тахикардиями. Под наблюдением находились 55 пациентов в возрасте от 15 до 67 лет. Для изучения электрофизиологических свойств миокарда провоцирования и диагностики форм тахикардии, а также оценки атриовентрикулярного эффекта препарата использовали ЧПЭС. Первичное обследование выполняли в контрольном периоде, предварительно отменив все кардиотропные средства.

После индуцирования устойчивого пароксизма регистрировали ЭКГ, чрезпищеводную электрокардиограмму и на основе известных диагностических критериев определяли форму атриовентрикулярной тахикардии. Короткие курсовые лечения пропafenоном проводили в течение 7-10 дней. Суточная доза препарата варьировала от 450 до 900 мг. В последний день короткого курсового лечения вновь выполняли ЧПЭС. Критериями эффективности профилактической терапии считали прекращение спонтанных приступов и невозможность провоцировать устойчивого пароксизма при повторной ЧПЭС. Пациентов, у которых был достигнут антиаритмический эффект пропafenона при коротком курсовом лечении, включали в группу длительного амбулаторного наблюдения (3 месяца и более). По результатам исследования было выявлено, что антиаритмический эффект пропafenона, достигнутый при коротком курсовом лечении, полностью сохранился у 79,9 %. У остальных пациентов стабильного устранения пароксизмов не произошло, хотя их частота уменьшилась на 50 % и более от исходного. Существенных изменений средних значений электрофизиологических показателей и показателей функционального состояния левого желудочка по сравнению с данными, полученными перед короткой курсовой терапией, не отмечалось [38].

В 2011 году в своем исследовании Р. Д. Курбанов с соавторами определяли эффективность и оптимальные сроки приема пропafenона для купирования персистирующей фибрилляции предсердий. В исследование были включены 24 пациента с фибрилляцией предсердий продолжительностью более 7 суток. Для оценки эффективности препарата всем больным записывали ЭКГ до начала медикаментозной терапии и через 2, 4, 8, 12 и 24 часа. В первые сутки пациентам препарат назначали дробно до достижения суточной дозы 900–1200 мг. Данная дозировка поддерживалась в течение 5 суток. При восстановлении синусового ритма переходили на поддерживающую дозу 450–600 мг/сут. По полученным результатам ритм был восстановлен у 41,6 % пациентов, а время восстановления синусового ритма

составило  $(53,1 \pm 28,9)$  часов от начала терапии. Максимальная частота восстановления синусового ритма наблюдалась в течение первых 2-3 суток приема пропafenона, составив 60 % от всех случаев эффективного приема пропafenона. В группе больных с невосстановленным синусовым ритмом, по сравнению с группой эффективного лечения больных, отмечали большую продолжительность персистирующей фибрилляции предсердий [26].

В 2012 году А. И. Тарзиманова с соавторами провели исследование с целью изучения влияния антиаритмической терапии пропafenоном у 32 больных с гипертонической болезнью и персистирующей фибрилляцией предсердий на инотропную функцию миокарда. Первичную равновесную радионуклеидную вентрикулографию выполняли в первые трое суток после восстановления синусового ритма всем больным, повторную через 12 месяцев только пациентам, сохранившим синусовый ритм. По результатам наблюдения были сделаны выводы о том, что пропafenон не ухудшает показатели инотропной функции миокарда ЛЖ и ПЖ. Сохранение синусового ритма в течение 12 месяцев у больных с артериальной гипертензией и персистирующей формой ФП способствовало восстановлению сократительной способности предсердий, улучшению показателей диастолической функции миокарда обоих желудочков [12].

В 2013 году В. И. Подзолков с соавторами изучили изменение сократительной функции миокарда у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) при лечении амиодароном в дозе 200 мг/сут. в сравнении с терапией бисопрололом в дозе 5 мг/сут. В исследовании участвовало 47 пациентов ИБС с персистирующей формой ФП. Всем больным синусовый ритм был восстановлен в течение первых суток от момента госпитализации. После восстановления ритма пациенты были разделены на 2 группы: пациенты 1-й группы для сохранения синусового ритма в течение последующих 6 месяцев принимали амиодарон в дозе 200 мг/сут., больным 2-й группы для контроля частоты желудочковых сокращений был назначен бисопролол в дозе 5 мг/сут. Для оценки инотропной

функции миокарда всем больным проводилась равновесная радионуклидная вентрикулография (РРВГ) и эхокардиография в первые сутки после восстановления синусового ритма и через 6 месяцев лечения. Сохранение синусового ритма в течение 6 месяцев на фоне терапии амиодароном у больных ИБС с персистирующей формой ФП способствовало уменьшению размера ЛП, восстановлению его сократимости и улучшению показателей диастолической функции миокарда ЛЖ. Достижение целевых значений ЧЖС на протяжении 6 месяцев лечения бисопрололом способствовало улучшению показателей диастолической функции миокарда ЛЖ, но не влияло на размер и сократительную функцию ЛП [11].

В 2015 году К. Г. Адомян с соавторами изучили эффективность комбинации амиодарона с ивабрадином и комбинации амиодарона с бисопрололом в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка после восстановления синусового ритма. В исследовании участвовало 65 пациентов в возрасте  $53 \pm 8$  лет с персистирующей ФП и диастолической дисфункцией левого желудочка (ДДЛЖ), рандомизированные в три группы, для получения ивабрадина и амиодарона (22 пациента), бисопролола и амиодарона (22 пациента) и только амиодарона (21 пациент). После периода титрации, а также через 3 и 6 месяцев вычисляли индексы объемов левого предсердия, скорость продольной деформации ЛП в систолу, индекс массы ЛЖ, и проводилось ЭКГ мониторингирование с определением средней ЧСС, вариабельности сердечного ритма за 24 час, а также регистрации эпизодов ФП за 96 час. Были получены результаты, позволившие сделать вывод, что комбинация ивабрадина с амиодароном обеспечивает лучшую профилактику ФП у больных с ДДЛЖ и персистирующей ФП после восстановления синусового ритма с меньшими побочными эффектами по сравнению с комбинацией бисопролола с амиодароном, а также обеспечивает снижение максимального, проточного и ударного объемов ЛП, с повышением скорости продольной деформации ЛП [1].

Препараты IC могут привести к появлению ускоренного атриовентрикулярного (AB) проведения 1 : 1 с частыми желудочковыми ответами, что можно исключить совместным применением препаратов, блокирующих АВ-проводение (верапамил, бета-адреноблокаторы или дилтиазем) [8]. Ещё одним часто встречающимся кардиальным побочным эффектом является обратимое расширение комплекса QRS и реже декомпенсация недостаточности ЛЖ, что связано с наличием у препаратов отрицательного инотропного эффекта [89]. Обычная доза пропafenона составляет 150, 225 или 300 мг 2 или 3 раза в день. Возможен также прием 2 раза в день пропafenона с замедленным высвобождением вещества в дозировке 225, 325 или 425 мг [97]. Появление таблетки пропafenон с замедленным высвобождением вещества позволило снизить диапазон колебаний концентрации препарата в плазме крови, наблюдающееся при приеме обычного пропafenона, а также улучшило соблюдение режима дозирования с 3 до 2 кратного приема суточной дозы [9]. Так, например, клиническая значимость пропafenона, замедленно высвобождающейся формы, была изучена в двойном слепом плацебо контролируемом многоцентровом исследовании RAFT, включившим в себя 553 больных с симптомной ФП. Эффективность его, при назначении дважды в день 225, 325 и 425 мг, была статистически значимо выше на 40, 56 и 68 %, чем у плацебо ( $p = 0,002$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ) [61; 71]. По данным плацебо контролируемых исследований Ю. А. Бунина с соавторами в 2007, 2010 гг., у больных с частыми пароксизмами ФП (не менее 2-3 раз в сутки) за 3 месяца наблюдения эффективность пропafenона составила от 57,1 % до 66,7 % и была выше, чем в группе плацебо на 50 % ( $p = 0,006$ ) [10; 43].

Пропafenон эффективен для лечения пароксизмов ФП в качестве как экстренной помощи (стратегия таблетка в кармане), так и для поддержания синусового ритма [99]. В исследовании, проведенном в 2012 году, A. Sestito продемонстрировал эффективность пропafenона в дозе 300 и 450 мг/сут. Риск возникновения регулярной суправентрикулярной аритмии или

пароксизмальной наджелудочковой тахикардии был отмечен в обеих группах лечения, в том числе и в группе плацебо: суправентрикулярные аритмии возникали с той же частотой, что и в основной группе [108].

В 2008 году В. И. Подзолков с соавторами в своей научной статье опубликовали обзор исследований, проводимых в течение нескольких лет, начиная с 1999 по 2007 год группами ученых из различных научных центров. В данный обзор были включены работы G. Boriari (1999), мета-анализы I. A. Khan (2001), V. H. Deneer (2004), исследование D. Antonelli (1999), а также многоцентровое исследование SATE (2004) и российского исследования ПРОМЕТЕЙ (2007). Все вышеперечисленные наблюдения показывали эффективность пропafenона в качестве препарата для проведения фармакологической кардиоверсии при персистирующей форме ФП (класс I, уровень доказательности A). Данная стратегия озаглавлена стратегией «таблетка в кармане». Наилучшие результаты во всех исследованиях показывала доза однократного приема в 600 мг. При пероральном приеме нагрузочной дозы, по данным исследования ПРОМЕТЕЙ (2007), синусовый ритм был восстановлен у 389 (80,2 %) пациентов. Время восстановления составило в среднем 210 мин ± 50 мин. Высокая эффективность применения препарата в первые часы соответствовала его фармакокинетике при приеме внутрь. Тяжелых побочных эффектов при приеме нагрузочной дозы 600 мг не было, у 4,9 % пациентов наблюдалась артериальная гипотония до 100/70 мм рт. ст., у 1,2 % больных отмечено появление атриовентрикулярной блокады I степени. Полученные данные во многом были аналогичны результатам предшествующих исследований по антиаритмической активности пропafenона при длительном профилактическом приеме [34]. Так V. H. Deneer с соавт. (2004) сообщили об эффективности длительного профилактического лечения пропafenоном у 61 % пациентов в течение 15 месяцев наблюдения по сравнению с 45 % в группе плацебо (2004). Эффект противорецидивной антиаритмической терапии в первые 3 месяца лечения пропafenоном был оценен как хороший (сохранение синусового ритма у 83 %

больных), через 12 месяцев лечения пропafenоном синусовый ритм регистрировали у 55 % пациентов [70].

Кроме того, И. Г. Фомина в исследовании ПРОМЕТЕЙ показала, что через 3 месяца сохранения синусового ритма на фоне лечения пропafenоном в суточной дозе 450 мг у больных с рецидивирующей формой ФП отмечено достоверное увеличение показателей наполнения на треть диастолы и максимальной скорости наполнения по данным равновесной радиовентрикулографии. Наблюдалось достоверное увеличение вклада предсердий в диастолу левого и правого желудочков, что свидетельствует о повышении сократительной способности предсердий [40].

Авторы ПРОМЕТЕЙ подчеркнули, что пропafenон, как и другие антиаритмические препараты IC класса, оказывает прямое отрицательное инотропное действие, однако гемодинамически значимым оно является только у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (менее 40 %). Таким образом, результаты исследования ПРОМЕТЕЙ показали, что терапия пропafenоном в суточной дозе 450 мг не ухудшает показатели инотропной функции миокарда. При этом сохранение синусового ритма у пациентов с рецидивирующей формой ФП позволяет предотвратить становление и прогрессирование ХСН [31].

Пропafenон является препаратом для восстановления ритма по принципу «таблетка в кармане». Преобразование ФП при помощи пропafenона менее эффективно, чем при помощи флекаинида (данный препарат не зарегистрирован в Российской Федерации), а внутренняя  $\beta$ -блокирующая активность пропafenона предотвращает парадоксальное увеличение желудочковых сокращений, которое возможно при применении других препаратов класса I [99].

В 2014 г. А. А. Галанихина провела сравнение антиаритмической активности амиодарона и пропafenона, используемых для предотвращения фибрилляции предсердий (ФП) после аортокоронарного шунтирования (АКШ). В исследование были включены 100 пациентов, перенесших

реваскуляризацию миокарда. Пациенты были разделены на 2 группы, которые существенно не отличались по своим базовым данным, типу хирургического вмешательства и частоте послеоперационных осложнений. Антиаритмическая терапия была назначена в течение первых 24 часов после операции. В одной из групп ( $n = 50$ ) применялся внутривенный амиодарон в дозе 6 мг/кг/сут. и ФП рецидивировала у 13 (26 %) пациентов. Пациенты 2 группы ( $n = 50$ ) получали пероральный пропafenон в дозе 6,6 мг/кг/сут. и ФП была отмечена у 5 (10 %) пациентов ( $p = 0,047$ ). Превентивное применение пропafenона восстанавливало синусовый ритм быстрее ( $460 \pm 71$ ) мин, чем амиодарона ( $760 \pm 82$ ) мин ( $p = 0,049$ ). Авторы сделали вывод, что пропafenон более эффективный препарат, используемый для предотвращения ФП после АКШ, что связано с различными фармакодинамическими свойствами препаратов [15].

Ещё одно проспективное, рандомизированное исследование было проведено с целью оценки эффективности и переносимости пероральной формы пропafenона и хинидина для преобразования пароксизмальной фибрилляции предсердий в 2009 году. В данное наблюдение был включен 81 пациент (женщины/мужчины 46/35, средний возраст  $64,0 \pm 11,6$  года), из числа госпитализированных с ФП продолжительностью не более 48 часов. Пациентов рандомизировали в зависимости от выбранной тактики купирующей терапии. В первой группе использовали пропafenон 43 пациента в дозе 600 мг перорально в виде нагрузочной дозы. Если через 8 часов ритм не был восстановлен дополнительно назначали еще 300 мг препарата. Во второй группе (38 пациентов) применили 1 мг дигоксина с последующим пероральным назначением хинидина (400 мг в нагрузочной дозе, затем 200 мг каждые два часа). По полученным результатам коэффициент конверсии оценивался через 24 часа и был одинаков в обеих группах (90,7 % против 91,4 %), с тем же количеством слабых побочных эффектов (37,2 % против 45,7 %, соответственно). Угрожающих жизни побочных эффектов отмечено не было. В группе пациентов, принимающих пропafenон, достигнута более

высокая эффективность курса в течение первых восьми часов (83,3 % против 54,3 % в группе хинидина,  $p = 0,01$ ). Среднее время купирования аритмии в группе пропafenона составило 165 мин (доверительный интервал  $120 \pm 278$ ) против 360 мин (доверительный интервал  $298 \pm 650$ ,  $p < 0,05$ ). Был сделан вывод о большей эффективности пропafenона, чем хинидина в качестве терапии, направленной на восстановление синусового ритма у пациентов без структурных поражений сердца с ФП длительностью менее 12 часов и фракцией выброса  $> 55\%$ . Хотя оба препарата показали одну и ту же эффективность, восстановление синусового ритма в группе больных, получавших пропafenон, наблюдалось за более короткий срок, несмотря на одинаковую длительность эпизодов пароксизмальной ФП [84].

Т. А. Истомина с соавторами описывает исследование, проведенное в период с 2003 по 2006 гг., целью которого было оценить эффективность и безопасность проведения кардиоверсии амиодароном или пропafenоном. В исследовании наблюдали 199 больных с рецидивирующей ФП, получавших терапию в амбулаторных условиях. Полученные результаты показали, что эффективность амбулаторной кардиоверсии амиодароном составила 96,1 %, пропafenоном – 98,4 %. Серьезных побочных эффектов ААТ не регистрировали. Помимо вышеизложенных результатов, в процессе исследования было выявлено, что проведение кардиоверсии амиодароном или пропafenоном в амбулаторных условиях не только эффективно и безопасно, но и экономически целесообразно [50].

Достаточно большой интерес в выборе антиаритмической стратегии, представляет собой исследование С. Г. Конорского с соавторами, начавшееся с 90-х годов прошлого столетия, включившее в себя 306 пациентов, страдающих артериальной гипертензией (60,8 %) и ИБС (23,9 %). При гиперadrenergической форме ФП предсердий первоначально назначали соталол в дозе 80–160 мг/сут или амиодрон в дозе 1000–1400 мг/сут (период насыщения). При вагусной форме фибрилляции предсердий назначали аллапинин 25–150 мг/сут или этацизин 50–150 мг/сут. При смешанной форме

ФП – амиодарон или соталол в сочетании с аллапинином или этацизином. Исследования показателей ЭхоКГ, проведенные через 7 и 15 лет наблюдения, демонстрировали стабильность основных параметров. Переход персистирующей формы фибрилляции предсердий в постоянную наблюдался у 2 % пациентов в год. По результатам наблюдения установлено, что комбинация, содержащая в своем составе амиодарон, превосходит комбинацию с соталолом. Наиболее часто применяли комбинацию амиодарона с аллапинином, отличающейся лучшей эффективностью и переносимостью [23].

В 2016 году были опубликованы результаты исследования, включавшего пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, которым назначали комбинированную терапию этацизином с другими антиаритмическими препаратами. Критериями исключения являлись тяжелые формы ишемической болезни сердца: стенокардия напряжения III-IVФК, острый или перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, гемодинамически значимые пороки сердца, АВ блокада II–III ст. Пациенты были разделены на 2 группы. В первой группе назначали монотерапию бета-блокаторами, соталолом или амиодароном, во второй эти же препараты в сочетании с этацизином. По результатам исследования была доказана наибольшая эффективность комбинированной терапии в сравнении с монотерапией, а также безопасность сочетания вышеуказанных препаратов и этацизина [41].

Тем не менее, применение аллапинина и этацизина остается малоизученным, а показания к их назначению ограничены. Эти препараты наиболее эффективны при вагус-зависимых аритмиях, в частности, в тех случаях, когда превалирует влияние парасимпатической нервной системы. С одной стороны, наиболее эффективным препаратом для восстановления и поддержания синусового ритма остается все же амиодарон; с другой – применение амиодарона (препарата III класса) таит в себе обширный спектр побочных эффектов. Кроме того, амиодарон снижает частоту сердечных сокращений и одновременно может быть использован для стратегии

«контроля частоты», особенно, если классические средства, такие как бета-блокаторы или верапамил не эффективны или противопоказаны. Применение амиодарона ограничено значительным количеством неблагоприятных эффектов, включающих снижение артериального давления, легочную токсичность, фотодерматоз, токсичное влияние на щитовидную железу, невропатии зрительного нерва и синусовую брадикардию. В результате, значительное число пациентов не могут или отказываются принимать препарат [45].

Но всё же, при лечении ФП амиодарон является ААП номер один в тех случаях, когда пациент имеет выраженные проявления ХСН, сниженную ФВ, постинфарктный кардиосклероз. В 2010 г. новый препарат дронедазон, был возведен в статус препарата первой линии для лечения ФП [34]. Но по данным исследования PALLAS, у пациентов с постоянной формой ФП применение дронедазона ассоциировалось с повышением смертности в 2,11 раза, увеличением риска инсульта в 2,32 раза и учащением госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в 1,81 раза [18].

В 2016 году были опубликованы результаты исследования С. В. Бузюк с соавторами. Целью работы было идентифицировать предикторы рецидива ФП у лиц с персистирующей ФП и артериальной гипертензией после проведенной электрокардиоверсии, используя данные о динамике структурно-функциональных изменений сердца во время длительной профилактической антиаритмической терапии. В исследовании приняло участие 127 пациентов с АГ и неклапанной формой персистирующей ФП, у которых проведение ЭКВ привело к восстановлению синусового ритма. Всем пациентам была проведена ЭхоКГ с определением комплекса общепринятых морфофункциональных параметров. Все больные были разделены на группы для получения определенного антиаритмического препарата: пропafenон – 32 пациента, соталол – 32 пациента, амиодарон – 62 пациента. По полученным результатам были определены следующие выводы: длительность сохранения синусового ритма после ЭКВ на фоне ААТ имеет наиболее тесную отрицательную связь с величиной

переднезаднего размера левого предсердия, отнесенного к площади поверхности тела. Поддержание синусового ритма на фоне приема ААП в течение 1 года после ЭКВ не сопровождалось изменением основных структурных показателей левых отделов сердца. Амиодарон является более эффективным ААП для профилактики рецидивов ФП после ЭКВ, чем соталол и пропафенон; его действие сопровождается уменьшением времени изоволюмического расслабления левого желудочка и времени замедления трансмитрального кровотока [43].

Кроме того, в настоящее время появляется все больше данных о влиянии генов на эффективный выбор антиаритмических препаратов. Так Babar Parvez, с соавторами показали, что полиморфизм Arg389Gly гена предсказывает благоприятный ответ на терапию, основанную на управлении скоростью у больных ФП. Если данный ген имеет вариант «потери функции», то в этом случае снижается проводимость и увеличивается рефрактерность в AV узле. Последнее приведет к тому, что в терапии будут более эффективны блокаторы калиевых каналов. Эти результаты представляют собой шаг вперед в развитии долгосрочной стратегии выбора вариантов лечения ФП на основе генотипа. Одним из важных новых направлений в лечении нарушений сердечного ритма будет определение конкретных генов, которые кодируют ионные каналы в сердце человека. Существует немало свидетельств, что некоторые сердечные аритмии имеют генетическую основу, которая может быть связана с разнообразными вариантами ионных каналов с различной активностью [71]. Характеристика этих генетических вариаций ионных каналов даст возможность обнаружить более специфичные препараты, приспособленные для лечения определенных аритмий [49].

*Резюме.* Таким образом, согласно приведенному обзору литературы, фибрилляция предсердий является широко распространенным во всем мире заболеванием и характеризуется высокой инвалидизацией и смертностью пациентов. Кроме того, наблюдается тенденция к росту заболеваемости данной патологией, что обуславливает необходимость своевременного лечения данного нарушения сердечного ритма. Вместе с тем, существующие

на сегодняшний день ААП, назначаемые при ФП, являются недостаточно эффективными, обладают множеством побочных эффектов, что делает актуальной проблему поиска новых методов лечения.

В основе патогенеза фибрилляции предсердий лежат изменения на уровне электрической активности кардиомиоцитов, структурного ремоделирования миокарда. Сама по себе гипертоническая болезнь приводит к нарушению диастолической функции сердца с последующим ремоделированием левого предсердия и развитием нарушений сердечного ритма, таких как ФП. При сочетании гипертонической болезни с ФП скорость развития диастолической дисфункции увеличивается, что в дальнейшем приводит к возникновению ХСН. В настоящее время имеется лишь небольшое количество работ, направленных на изучение влияния антиаритмической терапии на диастолическую функцию сердца. Большинство научных исследований проводилось в группах пациентов с ИБС или после проведения кардиоверсии. Влияние же антиаритмической терапии у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни на диастолическую функцию миокарда практически не изучено.

Наиболее частым препаратом, применяемым в Российской Федерации, является амиодарон. К сожалению, данный препарат обладает достаточно большим количеством побочных эффектов. Имеются лишь единичные исследования применения пропafenона, в основном направленные на оценку эффективности препарата в качестве фармакологической кардиоверсии. Целесообразность длительного приема пропafenона с целью профилактики рецидивов фибрилляции предсердий у больных с гипертонической болезнью и диастолической дисфункцией сердца требует подтверждения. Изучение этих вопросов явилось целью настоящего исследования.

## ГЛАВА 2 ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

### 2.1 Дизайн исследования

Исследование одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 60 от 20 декабря 2013 года). Все пациенты дали согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (Женева, 1993), соответствовали этическим нормам Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (2004). Всего обследовано 175 человек в условиях кардиологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 2 (ГБУЗ НСО ГКБСМП № 2) в период с 2013 по 2015 гг. Для участия в исследовании пациенты должны были соответствовать всем перечисленным ниже критериям включения, не иметь критериев исключения.

*Критерии включения:* мужчины и женщины с артериальной гипертензией (в том числе и вторичного генеза) в возрасте от 30 лет и старше в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, подтвержденной ЭКГ; сохраненная систолическая функция левого желудочка (ФВ >40 %) [1]; постоянный прием лекарственных препаратов, применяемых при лечении артериальной гипертензии (ингибиторы АПФ, сартаны, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы); полученная форма информированного согласия.

Пациентов не включали либо досрочно исключали из исследования при наличии или возникновении любого из перечисленных критериев исключения.

*Критерии исключения:* ишемическая болезнь сердца (ИБС) в анамнезе (отсутствие типичной клиники, отрицательный результат по ХМ ЭКГ – исключалась ишемическая депрессия ST (формула  $1 \times 1 \times 1$ ) по критериям

отсутствия у пациентов следующих изменений: 1. горизонтальная или косонисходящая депрессии сегмента ST не менее 0,1 мВ в точке, отстоящей на 80 мс от точки J.; 2. продолжительность эпизода депрессии сегмента ST не менее 1 мин; 3. временной интервал между двумя подобными эпизодами не менее 1 мин); синусовая брадикардия менее 45 в 1 минуту; синдром слабости синусового узла (СССУ); нарушение атриовентрикулярной (АВ) проводимости любой степени; блокада ножек пучка Гиса; пороки сердца и протезирование клапанов; алкоголизм; наркомания; беременность; сахарный диабет 2 типа; любая патология щитовидной железы с нарушением функции щитовидной железы; заболевания почек (ХБП 3 ст. и выше); кардиомиопатии; ожирение II ст. и выше; непереносимость пропafenона и/или амиодарона для соответствующих групп.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Проведенное исследование является открытым параллельным 12-месячным контролируемым. Все пациенты, которые по данным анамнеза соответствовали критериям включения, получали для ознакомления форму Добровольного информированного согласия пациента. После подписания Информированного согласия, при достижении целевых значений АД (САД/ДАД <140/90 мм рт. ст) пациенты были включены в исследование. Выбран антиаритмический препарат для восстановления синусового ритма и профилактики пароксизмов ФП.

*Первый этап исследования – отбор.*

На этапе отбора больных артериальной гипертензией с пароксизмальной фибрилляцией предсердий проводили беседу о предстоящем исследовании с последующим подписанием Информированного согласия пациента на участие в исследовании. Проводили сбор демографических данных. Сбор анамнеза включал длительность артериальной гипертензии, максимальные цифры регистрируемого АД, принимаемые антигипертензивные препараты, давность возникновения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, частоту пароксизмов фибрилляции предсердий за последний год, измерение АД.

Проводился сбор данных по сопутствующей патологии. Исследовали уровень СКФ (по формуле СКРD-ED), уровень ТТГ, гликемия натощак и после приема пищи в плазме крови. При цифрах АД более 140\80 мм рт. ст, проводилась коррекция антигипертензивной терапии до достижения целевых цифр АД. Проводилась запись ЭКГ по стандартной методике с подсчетом ЧСС. Пациентам выдавали дневник самоконтроля и обучали правилам его заполнения.

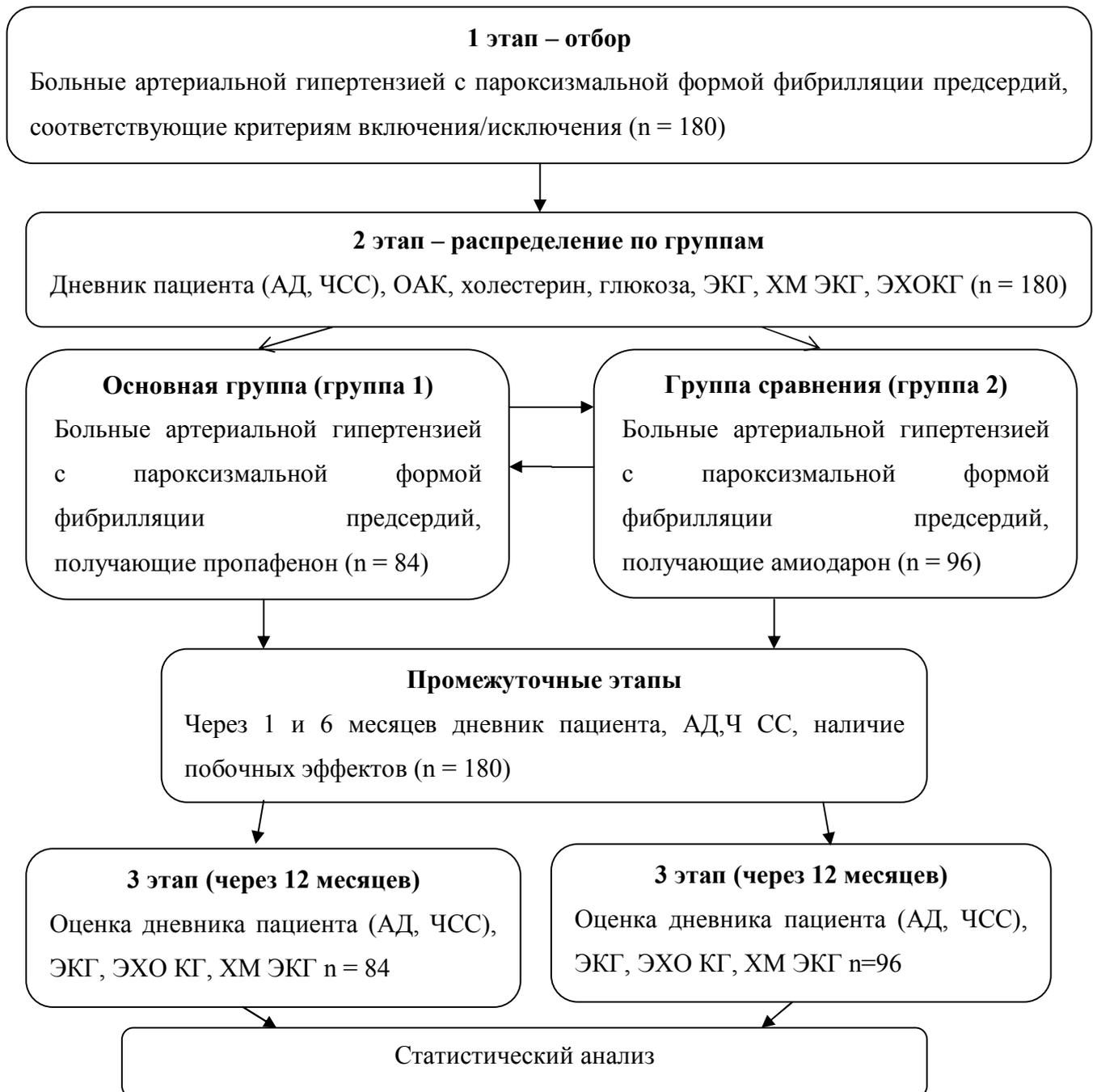


Рисунок 1 – Дизайн исследования

*Второй этап – распределение по группам.*

Распределение пациентов на группы лечения проводилось методом конвертов.

Пациентам, которые соответствовали критериям включения, в тот же день, но не позднее 2 суток от начала пароксизма фибрилляции предсердий, проводили следующие мероприятия. Измеряли АД (должные значения не более 140\90 мм рт. ст.) и ЧСС ежедневно. В течение всего года наблюдения пациенты принимали антигипертензивную терапию с целью поддержания АД на целевых значениях: 140\90 мм рт. ст. При недостаточном снижении АД проводилась коррекция доз антигипертензивных препаратов. Исследовали лабораторные показатели: общий анализ крови, мочи, биохимические показатели крови: креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, глюкоза плазмы крови, СКФ (по формуле СКPD-ED), ТТГ. Распределяли пациентов на две исследуемые группы с применением антиаритмической терапии (ААТ) для купирования пароксизма фибрилляции предсердий: пропafenон 600 мг в сутки перорально и амиодарон до 600 мг в сутки в\в капельно. На фоне ААП (пропafenоном или амиодароном) пациентов восстанавливался синусовый ритм до двух суток от начала пароксизма фибрилляции предсердий. Для профилактики пароксизмов фибрилляции предсердий назначали пропafenон (450 мг\сут.) или амиодарон (200–600 мг/сут.) в течение всего периода наблюдения (12 мес.).

Непосредственно после восстановления синусового ритма и по истечению 12 месяцев антиаритмической терапии оценивали показатели электрокардиограммы (ЧСС в минуту интервалы PQ сек, QRS сек, QT сек, QTc сек, признаки гипертрофии левого желудочка, количество суправентрикулярных, желудочковых экстрасистол), показатели двухмерной ЭхоКГ по Simpson: поперечный диаметр левого предсердия (ЛП) в мм, конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) в мм, конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) в мм, фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в %, толщину межжелудочковой

перегородки (МЖП) в мм, толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в мм, степень митральной регургитации, аортальной регургитации, степень регургитации на трикуспидальном клапане, степень регургитации на клапане легочной артерии, давление на легочной артерии в мм рт. ст., соотношение (Е/А), время изоволюметрического расслабления (IVRT) в мс, время снижения скорости раннего диастолического наполнения желудочков (DT) в мс, отношение систолического антеградного потока к диастолическому в легочных венах (PV S/D), соотношение минимальной скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца к скорости позднего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана (Em/Am).

В динамике (на старте и через год наблюдения) оценивали показатели холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ): ЧСС среднюю – уд/мин; ЧСС минимальную – уд/мин; ЧСС максимальную – уд/мин; сино-атриальные паузы (САП) – количество за сутки; Мах длительность САП мсек; сино-атриальные блокады (САБ) II степени II типа – количество за сутки; суправентрикулярные экстрасистолы (СЭ) – количество за сутки; парные СЭ – количество за сутки; групповые СЭ – количество за сутки; желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) – общее количество за сутки; парные ЖЭ – количество за сутки; неустойчивую желудочковую тахикардию (ЖТ) (от 3 комплексов до 30 сек) – количество за сутки; устойчивую ЖТ (длительностью более 30 сек) – количество за сутки; Мах длительность ЖТ; общее количество эпизодов ФП за сутки; длительность эпизода ФП (максимальная); ЧЖС во время эпизодов ФП (средняя); бессимптомные эпизоды ФП – количество за сутки; Мах длительность бессимптомных эпизодов ФП; Min длительность бессимптомных эпизодов ФП, ЧЖС при бессимптомных эпизодах ФП (средняя); изменения сегмента ST в течение суток.

Исследовали качество жизни пациентов по шкалам опросника SF-36 в динамике антиаритмической терапии на старте и через 12 месяцев наблюдения.

Обучали пациентов самостоятельному измерению АД и ЧСС. Проводили

разъяснение симптомов, сопровождающих пароксизм ФП.

Через месяц ( $\pm 5$  дней) с момента назначения исследуемых лекарственных препаратов проводили выявление возможных пароксизмов фибрилляции предсердий, нежелательных явлений и коррекцию доз применяемых препаратов. Кроме этого, во время визита проводили физикальный осмотр пациента, измерение АД, ЧСС и запись ЭКГ. Проверяли данные дневников пациента. Оценивали приверженность и эффективность проводимой терапии.

Через 6 месяцев ( $\pm 5$  дней) с момента применения исследуемых препаратов выявляли их возможные побочные эффекты. Проводили физикальный осмотр пациента, измерение АД, ЧСС и запись ЭКГ. Проверяли и оценивали дневники пациента.

На заключительном этапе, через 12 месяцев после применения препаратов, проводили общеклиническое обследование больных (анамнез, осмотр, пальпация, аускультация, измерение АД, ЧСС), запись ЭКГ в 12 отведениях, исследование лабораторных показателей: общего анализа крови, мочи, биохимических показателей крови: креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, глюкоза плазмы крови. Проводили холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ. Оценивали диастолическую функцию левого желудочка, размеры полостей сердца, измеряли сократительную способность миокарда левого желудочка, определяли степень гипертрофии миокарда левого желудочка. Оценивали опросники КЖ пациента. Проверяли данные дневников пациента. Оценивали приверженность к лечению и эффективность проводимой терапии. Выявляли возможные побочные явления изучаемых препаратов. Корректировали последующую медикаментозную терапию.

## **2.2 Методы исследования**

Общеклиническое обследование больных включало физикальные методы (сбор анамнеза, осмотр, пальпацию и аускультацию, измерение роста

и массы тела), клинические и биохимические исследования согласно Российским национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению больных с фибрилляцией предсердий (2012).

Запись ЭКГ по стандартной методике на 3-канальном электрокардиографе MAC 500 (General Electric Healthcare) проводили всем пациентам с оценкой показателей: ЧСС в мин; интервалы: PQ сек, QRS сек, QT сек, QTc сек; признаки гипертрофии левого желудочка: индекс Соколова, количество суправентрикулярных, желудочковых экстрасистол. QT измерялся вручную во II стандартном отведении. Вычисляли значения скорректированного QT (QTc) по формуле:  $QTc = QT/\sqrt{RR}$ . В формуле QTc использовали средний для участка записи интервал RR и следующий за ним интервал QT.

Всем пациентам проводили ХМ ЭКГ с помощью системы ДК-01 («СЭМ», Россия). С помощью этой процедуры выявляли асимптомные пароксизмы ФП, сопутствующие НРС, и скрытую коронарную недостаточность. Повторное суточное мониторирование ЭКГ позволяло оценить влияние исследуемых препаратов на пароксизмы фибрилляции предсердий и сопутствующие НРС (предсердная и желудочковая экстрасистолия, пароксизмы предсердной тахикардии).

Эхокардиографию на аппарате MyLab 40 («Esaote», Голландия) в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах проводили при распределении пациентов на группы и на заключительном визите. Эхокардиографическое исследование сердца проводили для оценки диастолической функции миокарда левого желудочка.

### **2.2.1 Определение диастолической функции миокарда левого желудочка**

Известно, что оценка диастолической функции миокарда левого желудочка проводится при Эхо КГ с учетом нормальных показателей (таблица 1). Это исследование было обязательным для изучения

функционального состояния сердца, так как почти у 50 % больных с сердечной недостаточностью сохранена ФВ ЛЖ.

Таблица 1 – Нормы ЭХО КГ для определения диастолической функции (ASE/EACVI Guidelines and Standard, 2015)

Показатель	Возраст			
	16–20 лет	21–40 лет	41–60 лет	Больше 60 лет
IVRT мс	50 ± 9 (32 – 68)	67 ± 8 (51 – 83)	74 ± 7 (60 – 88)	87 ± 7 (73 – 101)
E\A	1,88 ± 0,45 (0,98 – 2,78)	1,53 ± 0,40 (0,73 – 2,33)	1,28 ± 0,25 (0,78 – 1,78)	0,96 ± 0,18 (0,6 – 1,32)
DT мс	142 ± 19 (104 – 180)	166 ± 14 (138 – 194)	181 ± 19 (143 – 219)	200 ± 29 (142 – 258)
PV S\D ratio	0,82 ± 0,18 (0,46 – 1,18)	0,98 ± 0,32 (0,34 – 1,62)	1,21 ± 0,2 (0,81 – 1,61)	1,39 ± 0,47 (0,45 – 2,33)
Em\Am	2,4	1,6 ± 0,5 (0,6 – 2,6)	1,1 ± 0,3 (0,5 – 1,7)	0,85 ± 0,2 (0,45 – 1,25)

Определение диастолической функции и диагностика сердечной недостаточности, как следствия диастолической дисфункции ЛЖ, достигали при использовании следующего алгоритма.

1. Поиск доказательств диастолической дисфункции при М-модальной и двухмерной Эхо КГ. Нарушение расслабления миокарда, составной части диастолической дисфункции, сопровождается снижением наклона (в М-режиме) и скорости движения митрального кольца в фазу раннего диастолического наполнения и увеличением размера ЛП. Толщина стенки ЛЖ увеличивается, но не обязательно.

2. Скорость потока через МК отражает трансмитральный градиент давления, который позволял определить различные степени диастолической дисфункции. Оценка податливости ЛЖ возможна по конфигурации (скорости и длительности) трансмитрального потока (ТМП). Важную информацию дает скорость кровотока в легочных венах.

3. Скорость движения митрального кольца в раннюю диастолу (E) коррелирует со способностью миокарда к расслаблению.

4. Скорости составляющих трансмитрального потока, E, их распространение и комбинация этих показателей позволяли оценить давление наполнения ЛЖ во время диастолы в покое и при физической нагрузке.

С учетом цели исследования была проведена оценка показателей, представленных в таблице 1: соотношение скорости трансмитрального кровотока при раннем расслаблении миокарда левого желудочка к скорости трансмитрального кровотока при предсердном сокращении (E/A), время изоволюметрического расслабления (IVRT) в мс, время снижения скорости раннего диастолического наполнения желудочков (DT) в мс, отношение систолического антеградного потока к диастолическому в легочных венах (PV S/D), соотношение минимальной скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца к скорости позднего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана (Em/Am).

### **2.2.2 Определение качества жизни**

Всем пациентам проводили определение качества жизни (КЖ) при включении и завершении исследования. Для оценки КЖ каждого больного использовали неспецифический опросник MOS «Health Status Survey SF-36» (таблицы 2 и 3) [98]. Перевод на русский язык опросника SF-36 был выполнен «Институтом клинико-фармакологических исследований» (Санкт-Петербург, 2002). Используемая форма опросника SF-36 включает 11 вопросов, результаты представлены в виде оценок в баллах по 8 шкалам, которые сгруппированы в два показателя: «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья» Расчеты показателей проводили с использованием программы MS Excel 2007.

Таблица 2 – Определения шкал опросника качества жизни SF-36

Шкала	Определение	Общий показатель
Физическое функционирование (Physical Functioning – PF)	Отражает степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.	Физический компонент здоровья
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP)	Влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.	Физический компонент здоровья
Интенсивность боли (Bodily pain – BP)	Влияние интенсивности боли на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента	Физический компонент здоровья
Общее состояние здоровья (General Health – GH)	Оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже балы по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.	Физический компонент здоровья

Шкала	Определение	Общий показатель
Жизненная активность (Vitality – VT)	Подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.	Психологический компонент здоровья
Социальное функционирование (Social Functioning – SF)	Определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.	Психологический компонент здоровья
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE)	Определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.	Психологический компонент здоровья
Психическое здоровье (Mental Health – MH)	Характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.	Психологический компонент здоровья

Таблица 3 – Методика вычисления основных показателей по опроснику SF-36

Показатели	Вопросы	Минимальное и максимальное значения	Возможный диапазон значений
Физическое функционирование (PF).	3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3и, 3к	10–30	20
Ролевое (физическое) функционирование (RP).	4а, 4б, 4в, 4г.	4–8	4
Боль (P)	7, 8.	2–12	10
Общее здоровье (GH)	1, 11а, 11б, 11в, 11г.	5–25	20
Жизнеспособность (VT)	9а, 9д, 9ж, 9и.	4–24	20
Социальное функционирование (SF)	6, 10.	2–10	8
Эмоциональное функционирование (RE)	5а, 5б, 5в.	3–6	3
Психологическое здоровье (MH)	9б, 9в, 9г, 9е, 9з.	5–30	25

В пунктах 6, 9а, 9д, 9г, 9з, 10, 11 – производится обратный счет значений.

Формула вычисления значений:

$$[(\text{реальное значение показателя}) - (\text{минимально возможное значение показателя})] : (\text{возможный диапазон значений})$$

Пациентам выдавали дневник самоконтроля, который необходимо было вести ежедневно во время исследования. В дневник необходимо было вносить показатели АД, ЧСС и регистрировать возникновение симптомов, сопровождающих пароксизмы ФП, включая подсчет ЧЖС во время ФП. Для

последующей оценки приверженности пациентов к терапии просили ежедневно отмечать прием препарата. На каждом визите дневник пациента проверяли и на основании полученных данных проводили титрацию доз ААП и сопутствующей терапии.

### 2.2.3 Статистический анализ

Статистический анализ результатов исследования осуществляли на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 2000.

Мощность выборки рассчитывалась при помощи онлайн калькулятора (<http://socioline.ru/rv.php> доступ от 07.2018г) с использованием формулы:

$$SS = (Z^2 \times (p) \times (1 - p) / C^2,$$

где  $Z$  = фактор, процент интересующих ответов, (для 90 % доверительного интервала);

$p$  = процент интересующих респондентов, в десятичной форме (0,5 по умолчанию);

$c$  = доверительный интервал, в десятичной форме.

При применении онлайн-калькулятора объем выборки составил 70 человек.

С помощью методов параметрической и непараметрической статистики. При нормальном (гауссовском) распределении данных применялись параметрические методы исследования: определяли среднюю параметрическую ( $M$ ), её ошибку ( $m$ ), критерий Стьюдента ( $t$ ) при различных уровнях значимости ( $p$ ). За статистическую достоверность различий принимали  $p < 0,05$ .

Среднее арифметическое группы ( $M$ ) – обычная описательная

статистическая величина, лучше всего используется для обобщения центральной тенденции приблизительно нормального распределения данных. При таком использовании обычно сопровождается средним отклонением (CO), которое указывает рассеяние или изменчивость данных

Общее название для класса методов статистической проверки гипотез (статистических критериев), основанных на распределении Стьюдента – t-критерий Стьюдента. Наиболее частые случаи применения t-критерия связаны с проверкой равенства средних значений в двух выборках. t-статистика строится по следующему общему принципу: в числителе случайная величина с нулевым математическим ожиданием (при выполнении нулевой гипотезы), а в знаменателе – выборочное стандартное отклонение этой случайной величины, получаемое как квадратный корень из несмешанной оценки дисперсии.

При отклонении от нормального распределения использовались непараметрические методы: применяли T-критерий Манна – Уитни – Вилкоксона.

Множественную линейную регрессию использовали для оценки связи между двумя категориальными переменными и одной зависимой переменной отклика.

Построено уравнение регрессии:

$$Y = a + b_1X_1 + \dots + b_nX_n,$$

где  $X_1, X_n$  – прогностические признаки;

$Y$  – объясняемый признак;

$a$  – константа;

$b$  (beta) – коэффициенты регрессии, показывающие насколько сильно среднее значение зависимого признака варьирует с каждой единицей измерения независимого признака.

### ГЛАВА 3 ВЛИЯНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

#### 3.1 Клиническая характеристика пациентов

Наблюдали 180 пациентов, имеющих в анамнезе артериальную гипертензию и нарушение ритма по типу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Пациенты были разделены на две группы. В первой группе больные получали пропafenон, во второй – амиодарон.

В первую группу вошли 84 пациента, средний возраст составил ( $58,7 \pm 9,2$ ) лет. Во второй группе было 96 пациентов, средний возраст которых составил ( $60,2 \pm 6,2$ ) лет. Средняя продолжительность анамнеза фибрилляции предсердий в первой группе составила ( $4,5 \pm 3,8$ ) лет, во второй группе ( $4,3 \pm 3,9$ ) лет. Средняя длительность анамнеза АГ в первой группе составила ( $10,2 \pm 3,5$ ) года, во второй ( $9,8 \pm 3,7$ ) лет (таблица 4)

Таблица 4 – Клиническая характеристика пациентов

Показатель	1 группа (n = 86)	2 группа (n = 99)	p
Возраст, лет	$58,7 \pm 9,2$	$60,2 \pm 6,2$	$p > 0,05$
Мужчины	56,7 % (n = 49)	77,2 % (n = 76)	$p < 0,05$
Женщины	43,3 % (n = 37)	22,8 % (n = 23)	$p < 0,05$
Средняя длительность анамнеза ФП	$4,5 \pm 3,8$	$4,3 \pm 3,9$	$p > 0,05$
Средняя длительность анамнеза АГ	$10,2 \pm 3,5$	$9,8 \pm 3,7$	$p > 0,05$

Как видно из таблицы 4, пациенты первой и второй групп были сопоставимы по возрасту и продолжительности анамнеза фибрилляции предсердий. При оценке диастолической функции миокарда левого желудочка

половой признак не учитывался.

В каждой исследуемой группе пациенты были распределены по возрасту в зависимости от показателей ДФ ЛЖ (таблица 5).

Таблица 5 – Возрастная характеристика пациентов

Возраст, лет	Группа 1 (n = 84)	Группа 2 (n = 96)	p
41–60	52,3 (n = 45)	65,7 (n = 65)	p > 0,05
61 и старше	45,3 (n = 39)	34,3 (n = 34)	p > 0,05

Как видно из таблицы 5, возрастные подгруппы были сопоставимы между собой.

Множественная линейная регрессия использовалась для оценки связи между двумя категориальными переменными (гендерная принадлежность, применение ААП) и одной зависимой переменной отклика (показатель диастолической функции ЛЖ). Как видно из таблицы 6, динамика показателей диастолической функции левого желудочка не зависела от гендерной принадлежности и выбора ААТ.

Таблица 6 – Оценка связи между полом, ААП и показателями диастолической функции левого желудочка при помощи множественной линейной регрессии

Пол/ААП	r <sup>2</sup> *	p
E/A	0,22	p < 0,05
IVRT	0,07	p < 0,05
DT	0,19	p < 0,05
PV S/D	0,51	p < 0,05
Em/Am	0,24	p < 0,05
Примечание. * — коэффициент детерминации.		

Множественная линейная регрессия использовалась для оценки связи между двумя категориальными переменными (гендерная принадлежность,

применение ААП) и одной зависимой переменной отклика (показатель диастолической функции ЛЖ).

Рассмотрим характеристику групп по сопутствующей патологии (таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика пациентов по сопутствующей патологии

Нозология	Группа пропafenона n (%)	Группа амиодарона n (%)	p
ОНМК в анамнезе	6 (7 %)	5 (5,1 %)	p > 0,05
ТИА в анамнезе	2 (2,3 %)	3 (3 %)	p > 0,05
ХИГМ	1 (1,2 %)	2 (2,1 %)	p > 0,05
Дислипидемия	3 (3,5 %)	5 (5,1 %)	p > 0,05
ДУЗ. Эутиреоз.	6 (7 %)	0	p < 0,05
Хронический холецистит	3 (3,5 %)	4 (4 %)	p > 0,05
Кисты почек	1 (1,2 %)	2 (2 %)	p > 0,05
Ожирение I ст.	9 (10,5 %)	11 (11,1 %)	p > 0,05
ХВН	1 (1,2 %)	1 (1 %)	p > 0,05
Язвенная болезнь в анамнезе	2 (2,3 %)	3 (3 %)	p > 0,05

Как видно из таблицы 7, группы пропafenона и амиодарона были сопоставимы по сопутствующей патологии. В группе амиодарона отсутствовали пациенты с патологией щитовидной железы, так как это являлось критерием исключения для данной группы.

Характеристика антигипертензивной терапии пациентов первой группы, представленная в таблице 8, свидетельствует о том, что 24 (27,6 %) пациента получали тиазидные диуретики, 42 пациента (48,8 %) принимали ИАПФ, 44 (51,2 %) – БРА, 17 (20,1 %) – блокаторы кальциевых каналов (недигидроперидиновые), 6 (6,9 %) – дегидроперидиновые блокаторы кальциевых каналов и 60 (69,8 %) бета-адреноблокаторы.

Характеристика антигипертензивной терапии пациентов второй группы, представленная в таблице 6, показывает, что 25 (25,3 %) пациентов получали

тиазидные диуретики, 47 (47,5 %) – ИАПФ, 52 (52,5 %) – БРА, 22 (22,2 %) – недигидроперидиновые блокаторы кальциевых, 5 (5,1) – дегидроперидиновые блокаторы кальциевых каналов и 68 (68,7,5 %) – бета-адреноблокаторы.

Как видно из таблиц 4, 5, 6, 7 и 8, пациенты первой и второй групп были сопоставимы по данным анамнеза: средней продолжительности артериальной гипертензии, пароксизмальной формы фибрилляции предсердий; возрасту, сопутствующей патологии получаемой медикаментозной терапии.

Таблица 8 – Сравнительная характеристика гипотензивной терапии у пациентов 1 и 2 групп

Группа препаратов	Количество пациентов в 1 группе, %	Количество пациентов во 2 группе, %	p
Тиазидные диуретики	27,6	25,3	p > 0,05
Ингибитры АПФ	48,8	47,5	p > 0,05
Блокаторы рецепторов ангиотензина	51,2	52,5	p > 0,05
Блокаторы кальциевых каналов недигидроперидиновые	20,1	22,2	p > 0,05
Блокаторы кальциевых каналов (дигидроперидиновые)	6,9	5,1	p > 0,05
Бета-адреноблокаторы	69,8	68,7	p > 0,05

### 3.2 Соотношение подгрупп с сохраненной и измененной диастолической функцией по возрасту в группе пропафенона

В основную группу (n = 86) вошли пациенты, получающие в качестве базисной антиаритмической терапии пропафенон. Данная группа была разделена на две подгруппы: в первую (n = 44) вошли больные с неизменной диастолической функцией левого желудочка, во вторую подгруппу (n = 42) – с изменённой диастолической функцией ЛЖ по данным ЭХО КС, проведенной на этапе отбора (таблица 9).

Таблица 9 – Количественная характеристика подгрупп пациентов, получающих пропафенон

Подгруппа	Количество больных, n (%)	Всего, n (%)
Пациенты с неизменной диастолической функцией	42 (50,0)*	84 (100)
Пациенты с измененной диастолической функцией	42 (50,0)*	
Примечание: * – $p > 0,05$		

Из таблицы 9 видно, что в группе пропафенона количество пациентов с неизменной и с измененной диастолической функцией левого желудочка было сопоставимо ( $p > 0,05$ ).

Учитывая, что определение диастолической функции левого желудочка зависит от возраста пациента, были определены возрастные подгруппы. В таблице 10 и на рисунке 2 показано распределение пациентов, получавших пропафенон по возрасту и диастолической функции миокарда левого желудочка, из которой видно, что в данной группе преобладали пациенты в возрасте 41–60 лет ( $n = 52$ ; 60,5 %). У большинства пациентов в возрасте 41–60 лет регистрировалась неизменная диастолическая функция (35–40,8 %). У пациентов старше 60 лет чаще выявляли изменение диастолической функции левого желудочка (25–29,1 %).

Таблица 10 – Распределение пациентов, получавших пропafenон, по возрасту и диастолической функции

Возраст, лет:	Диастолическая функция левого желудочка		
	неизменённая, n (%)	изменённая, n (%)	всего, n (%)
41–60	35 (41,6)	17 (20,2)	52 (61,9)
Старше 60	7 (8,3)	25 (29,8)	32 (38,1)

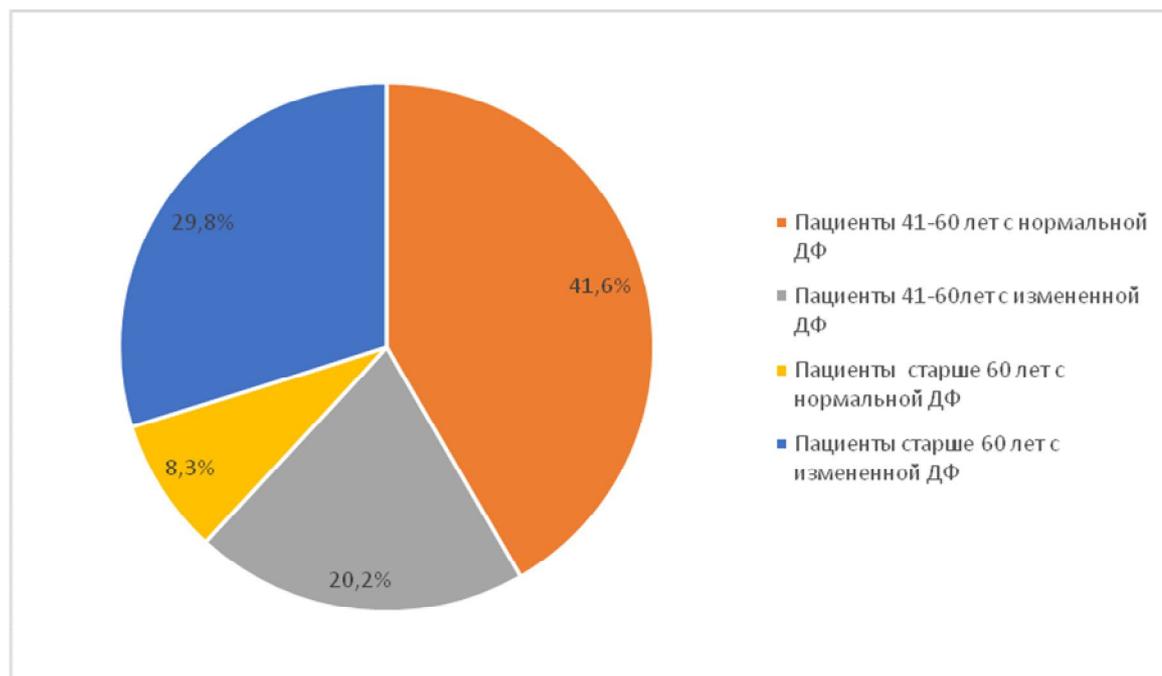


Рисунок 2 – Распределение пациентов группы пропafenона по возрасту и диастолической функции левого желудочка

Таким образом, при стартовом исследовании в группе больных гипертонической болезнью, осложненной пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, получавших пропafenон, преобладал зрелый возраст с сохраненной диастолической функцией левого желудочка. В группе больных старше 60 лет чаще регистрировалась изменённая диастолическая функция левого желудочка.

### 3.3 Влияние пропafenона на диастолическую функцию левого желудочка с исходно сохраненными показателями

Рассмотрим, как изменились параметры, отражающие диастолическую функцию левого желудочка на фоне терапии пропafenоном у пациентов в возрасте 41–60 лет с исходно неизменной диастолической функцией. (таблица 11). Как следует из таблицы 11, у пациентов в возрасте 41–60 лет с гипертонической болезнью, осложненной пароксизмальной формой фибрилляции предсердий с исходно сохраненной диастолической функцией левого желудочка на фоне терапии пропafenоном в течение 12 месяцев, показатели, её характеризующие, остались в пределах исходных значений. Достоверное изменение выявлено для IVRT ( $p > 0,05$ ), а улучшение для показателя времени замедленного раннего диастолического наполнения (DT) ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о тенденции к улучшению DT.

Таблица 11 – Показатели диастолической функции у пациентов 41–60 лет с исходно сохраненной диастолической функцией левого желудочка

Показатель	E/A	IVRT, мс	DT, мс	PV S/D	Em/Am
Стартовая ЭХО КС	1,2 ± 0,14	78,4 ± 5,2	172,5 ± 24,3	1,4 ± 0,24	1,4 ± 0,1
ЭХО КС через 12 мес.	1,2 ± 0,11	80,1 ± 4,4	160,1 ± 19,0	1,5 ± 0,3	1,3 ± 0,1
p	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Рассмотрим, как изменились показатели диастолической функции левого желудочка у пациентов с исходно сохраненной диастолической функцией в возрасте старше 60 лет. Из таблицы 12 видно, что показатели диастолической функции у пациентов старше 60 лет с гипертонической болезнью, осложненной пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, с исходно сохраненной диастолической функцией левого желудочка на фоне терапии пропafenоном в течение года, остались в пределах исходных значений. Достоверное изменение этих показателей выявлено только для параметров DT

и Pvs/Pvd ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о тенденции к улучшению времени снижения скорости раннего диастолического наполнения и достоверном изменении соотношения скоростей систолического антеградного потока к диастолическому в легочных венах

Таблица 12 – Показатели диастолической функции у пациентов старше 60 лет с исходно сохраненной диастолической функцией левого желудочка

Показатель	E/A	IVRT, мс	DT, мс	PV S/D	Em/Am
Стартовая ЭХО КС	1,2 ± 0,31	88,0 ± 12,2	191,1 ± 12,6	1,3 ± 0,06	1,4 ± 0,3
ЭХО КС через 12 мес.	1,3 ± 0,27	87,9 ± 12,6	171,4 ± 12,6	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,2
p	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p > 0,05

Таким образом, в течение года наблюдения пропafenон не влиял на показатели диастолической функции левого желудочка при исходно сохраненных их значениях у больных с артериальной гипертензией в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий как у бального среднего возраста – 41–60 лет, так и старше 60 лет. Достоверное улучшение параметров DT в пределах нормальных значений зарегистрировано как в возрасте 41–60 лет, так и в возрасте старше 60 лет. Пропафенон сохраняет диастолическую функцию левого желудочка при исходных неизмененных показателях у больных с гипертонической болезнью, осложнённой пароксизмальной формой фибрилляции предсердий как у больных 41–60 лет, так и старше 60 лет.

### **3.4 Влияние пропafenона на диастолическую функцию левого желудочка с исходно измененными показателями**

Представленные в таблице 13 данные свидетельствуют, что в подгруппе пациентов 41–60 лет с исходным нарушением диастолической функции по I типу на фоне терапии пропafenоном достоверно изменились и улучшились

показатели: E/A и Em/Am, которые не вышли за пределы значений, характерных для нарушения диастолической функции по первому типу.

Таблица 13 – Показатели диастолической функции у пациентов 41–60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка

Показатель	E/A	IVRT, мс	DT, мс	PV S/D	Em/Am
Первичная ЭХО КС	$0,7 \pm 0,05$	$122,9 \pm 24,4$	$232,9 \pm 13,9$	$1,4 \pm 0,08$	$0,6 \pm 0,14$
ЭХО КС через 12мес.	$0,7 \pm 0,04$	$113,4 \pm 21,8$	$229,6 \pm 13,9$	$1,4 \pm 0,09$	$0,8 \pm 0,10$
p	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$

Анализ данных таблицы 14 показал, что в подгруппе пациентов старше 60 лет с исходным нарушением диастолической функции по I типу на фоне терапии пропранололом представленные показатели достоверно не изменились и не вышли за пределы значений, характерных для нарушения диастолической функции по первому типу.

Таблица 14 – Показатели диастолической функции у пациентов старше 60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка

Показатель	E/A	IVRT, мс	DT, мс	PV S/D	Em/Am
Первичная ЭХО КС	$0,5 \pm 0,06$	$137,5 \pm 16,6$	$266,5 \pm 5,7$	$1,3 \pm 0,13$	$0,7 \pm 0,18$
ЭХО КС через 12мес	$0,6 \pm 0,05$	$133,0 \pm 18,6$	$264,1 \pm 5,3$	$1,4 \pm 0,13$	$0,8 \pm 0,15$
p	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Таким образом, в течение года наблюдений пропранолол не влиял на показатели диастолической функции левого желудочка при исходном нарушении диастолической функции по первому типу у больных с артериальной гипертензией в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий как у пациентов среднего возраста – 41–60 лет, так и старше 60 лет. Достоверное улучшение параметров E/A, Em/Am в пределах значений, характеризующих нарушение диастолической функции по I типу,

выявлено в возрастной категории 41–60 лет. Пропафенон не вызывает прогрессирования диастолической дисфункцию левого желудочка при исходных измененных показателях у больных с артериальной гипертензией в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий как в возрасте 41–60, так и старше 60 лет.

### **3.5 Параметры размеров полостей сердца, степени гипертрофии миокарда и сократительной способности левого желудочка на фоне терапии пропафеноном**

В таблице 15 представлены стартовые показатели ЭХО КГ исследования и через год на фоне приема пропафенона.

Таблица 15 – Размеры полостей сердца, степень гипертрофии миокарда и сократительная способность левого желудочка на фоне терапии пропафеноном

Показатель	ЛП (п), мм	ЛП (дл.), мм	КДР ЛЖ, мм	КСР ЛЖ, мм	ФВ %	МЖП, мм	ЗСЛЖ, мм
Стартовая ЭХО КС	40,9 ± 4,5	42,8 ± 3,8	54,9 ± 9,0	36,6 ± 7,4	56,7 ± 7,6	12.1 ± 1.3	11,2 ± 1,1
ЭХО КС через 12 мес.	39,0 ± 5,2	41,5 ± 4,2	54,5 ± 9,2	36,7 ± 8.3	58,9 ± 7.5	11.5 ± 1,3	11.3 ± 0,5
p	p < 0,05	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Результаты исследования, представленные в таблице 15, свидетельствуют о положительном эффекте пропафенона на размеры левого предсердий (p < 0,05). Так через год применения пропафенона увеличенные размеры левого предсердия возвращались к нормальным показателям, что возможно объяснить снижением числа пароксизмов на фоне терапии пропафеноном. Другие параметры функционального состояния миокарда левого желудочка (степень гипертрофии, сократительная способность,

размеры левого желудочка) не изменились

Таким образом, показатели диастолической функции левого желудочка и их динамика не зависели от гендерной принадлежности и выбора ААТ.

В течение года наблюдений пропafenон не влиял на показатели диастолической функции левого желудочка при исходно сохраненных их значениях при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, как у больного среднего возраста – 41–60 лет, так и старше 60 лет. Достоверное улучшение параметра DT в пределах неизменных значений зарегистрировано в возрасте 41–60 лет и старше 60 лет. Результаты исследования показали, что пропafenон сохраняет диастолическую функцию левого желудочка при исходных сохраненных показателях при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий как у больных 41–60 лет, так и старше 60 лет.

В течение года наблюдений пропafenон не оказывал отрицательного влияния на показатели диастолической функции левого желудочка при исходном её нарушении по первому типу при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий как в среднем возрасте – 41–60 лет, так и старше 60 лет. Достоверное улучшение параметров E/A, Em/Am в пределах значений, характеризующих нарушение диастолической функции по I типу, наблюдалось в возрастной категории 41–60 лет. Пропafenон не вызывает прогрессирования диастолической дисфункции левого желудочка при исходных измененных её показателях при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий как в возрасте 41–60, так и старше 60 лет.

Через год применения пропafenона при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий увеличенные размеры левого предсердия возвращаются к неизменным показателям, что объясняется снижением числа пароксизмов фибрилляции предсердий на фоне терапии пропafenоном. Другие параметры функционального состояния

миокарда левого желудочка (степень гипертрофии, сократительная способность, размеры левого желудочка) не меняются.

### 3.6 Соотношение подгрупп с сохраненной и измененной диастолической функцией у пациентов группы амиодарона по возрасту

В группу сравнения ( $n = 96$ ) вошли пациенты, получающие в качестве базисной антиаритмической терапии амиодарон. Данная группа пациентов была разделена на две подгруппы: в первую — вошли больные с сохраненной диастолической функцией ЛЖ ( $n = 34$ ), во вторую подгруппу ( $n = 62$ ) — с изменённой диастолической функцией ЛЖ по данным ЭХО КС, проведенной на этапе отбора.

Из таблицы 16 видно, что в группе амиодарона количество пациентов с сохраненной и с измененной диастолической функцией левого желудочка было различным ( $p < 0,05$ ).

Таблица 16 – Количественная характеристика подгрупп пациентов, получавших амиодарон

Подгруппа	Количество больных n (%)	Всего, n (%)
Пациенты с сохраненной диастолической функцией.	34 (35,4)*	96 (100)
Пациенты с измененной диастолической функцией.	62 (64,6)*	
Примечание: * – $p < 0,05$		

Были определены возрастные подгруппы. Так в группе амиодарона возраст пациентов составил: 41–60 лет и старше 60 лет.

В таблице 17 и на рисунке 3 показано распределение пациентов, получавших амиодарон по возрасту и диастолической функции миокарда левого желудочка. Из которых видно, что пациентов в возрасте 41–60 лет было 59 (61,4 %). В возрасте 41–60 лет число пациентов с сохраненной и измененной диастолической функцией было сопоставимо, а у пациентов

старше 60 лет чаще выявлялась измененная диастолическая функция левого желудочка.

Таблица 17 – Распределение пациентов, получавших амиодарон по возрасту и диастолической функции левого желудочка

Возраст, лет	Диастолическая функция левого желудочка			всего n (%)
	сохранённая n (%)	измененная по 1 типу, n (%)	измененная по 2 типу, n (%)	
41–60	29 (30,2)	29 (30,2)	1 (1,0)	59 (61,4)
Старше 60	5 (5,2)	28 (29,1)	4 (4,2)	37 (38,5)

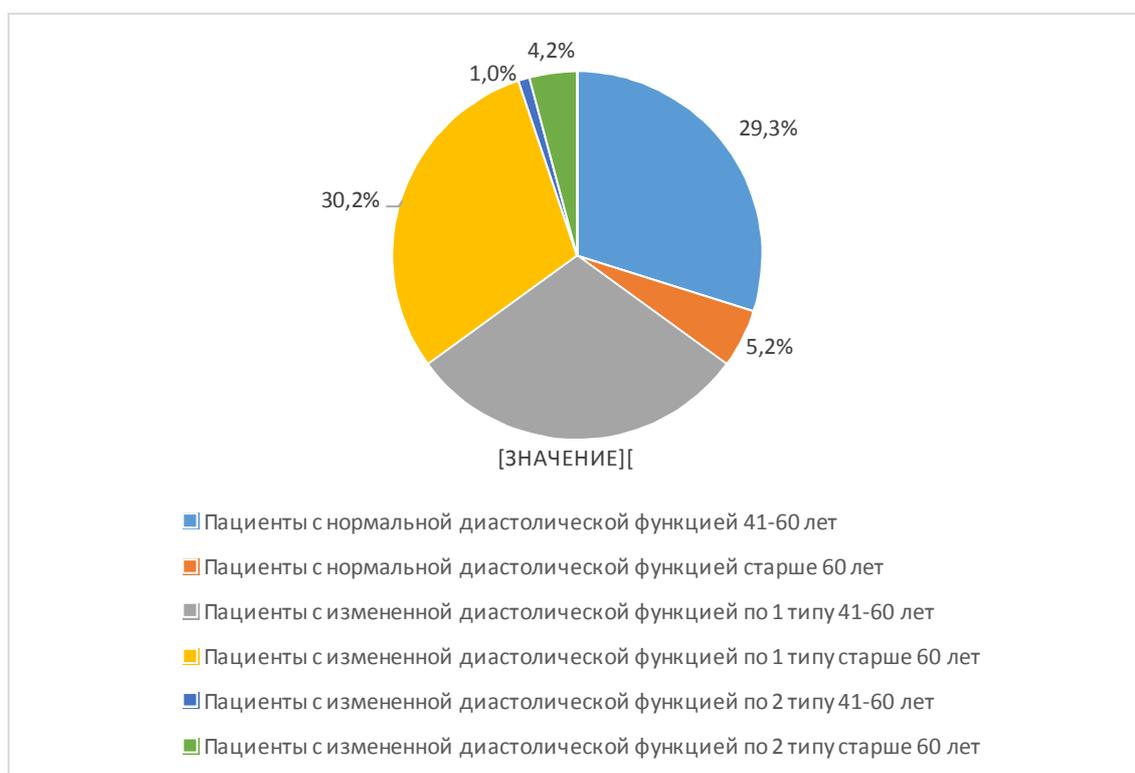


Рисунок 3 – Распределение пациентов группы амиодарона по возрасту и диастолической функции ЛЖ

Таким образом, при стартовом исследовании в группе больных артериальной гипертензией в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, получавших амиодарон, преобладали пациенты зрелого возраста (41–60 лет) без нарушения диастолической функции, так же

как и имеющие нарушение диастолической функции по I типу, и пациенты старше 60 лет, имеющие нарушение диастолической функции левого желудочка по I типу.

### **3.7 Влияние амиодарона на диастолическую функцию левого желудочка у больных с исходно сохраненными показателями**

Рассмотрим, как изменились параметры, отражающие диастолическую функцию левого желудочка на фоне терапии амиодароном у пациентов в возрасте 41–60 лет с исходно неизменной диастолической функцией левого желудочка. Как следует из таблицы 18, у пациентов в возрасте 41–60 лет с артериальной гипертензией в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий с исходно сохраненной диастолической функцией левого желудочка на фоне терапии амиодароном в течение 12 месяцев её показатели достоверно не изменились и остались в пределах нормальных значений ( $p > 0,05$ ).

Таблица 18 – Показатели диастолической функции у пациентов 41–60 лет с исходно нормальной диастолической функцией ЛЖ

Показатель	E/A	IVRT мс	DT мс	PV S/D	Em/Am
Стартовая ЭХО КС	0,9 ± 0,30	77,0 ± 7,4	198,2 ± 19,1	0,8 ± 0,18	1,2 ± 0,12
ЭХО КС через 12 мес.	0,9 ± 0,29	74,9 ± 6,0	198,1 ± 19,0	0,7 ± 0,14	1,1 ± 0,1
p	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Количество пациентов с сохраненной диастолической функцией старше 60 лет было минимальным – 5 человека (5,1 %) и в статистическую обработку не были включены.

Таким образом, в течение года наблюдения амиодарон не влиял на показатели диастолической функции левого желудочка при исходно неизменных их значениях и не вызывал появление диастолической

дисфункции миокарда левого желудочка.

### **3.8 Влияние амиодарона на диастолическую функцию левого желудочка с исходно измененными показателями**

Как видно из таблицы 19, в подгруппе пациентов 41–60 лет с исходным нарушением диастолической функции по I типу на фоне терапии амиодароном её характеризующие показатели достоверно не изменились и не вышли за пределы значений, характерных для нарушения диастолической функции по первому типу.

В подгруппе пациентов 41–60 лет зарегистрировали 1 пациента с нарушением диастолической функции по псевдонормальному (2) типу, анализ данной подгруппы не проводился из-за малого числа наблюдаемых.

Таблица 19 – Показатели диастолической функции у пациентов 41–60 лет с исходным нарушением диастолической функции ЛЖ по I типу

Показатель	E/A	IVRT мс	DT мс	PV S/D	Em/Am
Стартовая ЭХО КС	0,7 ± 0,05	133,6 ± 28,3	237,9 ± 17,5	1,2 ± 0,1	0,7 ± 0,06
ЭХО КС через 12 мес.	0,7 ± 0,05	133,4 ± 28,0	236,5 ± 16,1	1,2 ± 0,06	0,7 ± 0,08
p	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Анализ данных таблицы 20 показал, что в подгруппе пациентов старше 60 лет с исходным нарушением диастолической функции по I типу на фоне терапии амиодароном достоверно изменилось только соотношение Em/Am, но его параметры не вышли за пределы, характерные для нарушения диастолической дисфункции по I типу. Другие показатели, указывающие на наличие диастолической дисфункции левого желудочка по первому типу, достоверно не изменились,

У 4 пациентов старше 60 лет было выявлено нарушение диастолической функции по псевдонормальному типу, анализ данной подгруппы не

проводился из-за малого числа наблюдений.

Таблица 20 – Показатели диастолической функции у пациентов старше 60 лет с исходным нарушением диастолической функции по I типу

Показатель	E/A	IVRT мс	DT мс	PV S/D	Em/Am
Стартовая ЭХО КС	0,6 ± 0,02	161,3 ± 24,9	267,4 ± 8,7	1,2 ± 0,09	0,7 ± 0,04
ЭХО КС через 12 мес.	0,6 ± 0,02	160,9 ± 25,3	267,4 ± 8,7	1,1 ± 0,06	0,8 ± 0,02
p	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05

### 3.9 Параметры размеров полостей сердца, степени гипертрофии миокарда и сократительной способности левого желудочка на фоне терапии амиодароном

В таблице 21 представлены стартовые показатели ЭХО КГ и через год на фоне приема амиодарона.

Таблица 21 – Размеры полостей сердца, степень гипертрофии миокарда и сократительная способность левого желудочка на фоне терапии амиодароном

Показатель	ЛП (п)	ЛП (д)	КДР	КСР	ФВ	МЖП	ЗСЛЖ
	мм	мм	ЛЖ мм	ЛЖ мм	%	мм	мм
Первичная ЭХО КС	42,5 ± 2,9	44,6 ± 2,9	51,5 ± 6,3	33,5 ± 7,9	53,0 ± 7,9	13,5 ± 0,5	12,7 ± 0,3
ЭХО КС через 12 мес.	41,9 ± 3,1	43,8 ± 2,9	51,2 ± 6,3	33,1 ± 8,5	54,2 ± 8,5	13,1 ± 0,4	12,7 ± 0,5
p	p > 0,05						

Из таблицы 21 видно, что на фоне терапии амиодароном размеры полостей сердца не изменились. Степень гипертрофии и сократительная способность миокарда левого желудочка так же достоверно не изменились.

Таким образом, при стартовом исследовании в группе больных артериальной гипертензией в сочетании с пароксизмальной формой

фибрилляции предсердий, получавших амиодарон, преобладали пациенты зрелого возраста (41–60 лет) без нарушения диастолической функции, так же как и пациенты, имеющие нарушение диастолической функции по I типу, и пациенты старше 60 лет, имеющие нарушение диастолической функции левого желудочка по I типу.

В течение года наблюдений амиодарон не влиял на показатели диастолической функции левого желудочка при исходно сохраненных их значениях при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции у пациентов среднего возраста (41–60 лет).

В течение года наблюдений амиодарон отрицательно не влиял на показатели диастолической функции левого желудочка при исходном её нарушении по первому типу при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий как у пациентов среднего возраста – 41–60 лет, так и старше 60 лет. Достоверное улучшение параметра  $E_m/A_m$  в пределах значений, характеризующих нарушение диастолической функции по I типу, наблюдалось в группе старше 60 лет. Амиодарон не вызывает прогрессирования диастолической дисфункции левого желудочка при исходных измененных её показателях при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий как в возрасте 41–60, так и старше 60 лет.

Через год применения амиодарона при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий размеры левого предсердия, степень гипертрофии и сократительная способность левого желудочка не изменились. Амиодарон не оказывает отрицательного влияния на показатели систолической функции миокарда левого желудочка.

### 3.10 Сравнительная характеристика параметров диастолической функции на фоне терапии пропafenоном и амиодароном у пациентов 41–60 лет с исходно сохраненными показателями

Рассмотрим параметры диастолической функции левого желудочка в группах пациентов, принимающих пропafenон (группа Р, n = 35) и амиодарон (группа А, n = 28).

В группе Р Е/А на старте составило  $1,2 \pm 0,14$ , через 12 мес. –  $1,2 \pm 0,11$ ; в группе А Е/А на старте –  $0,95 \pm 0,30$ , через 12 мес. –  $0,94 \pm 0,29$  (рисунок 4).

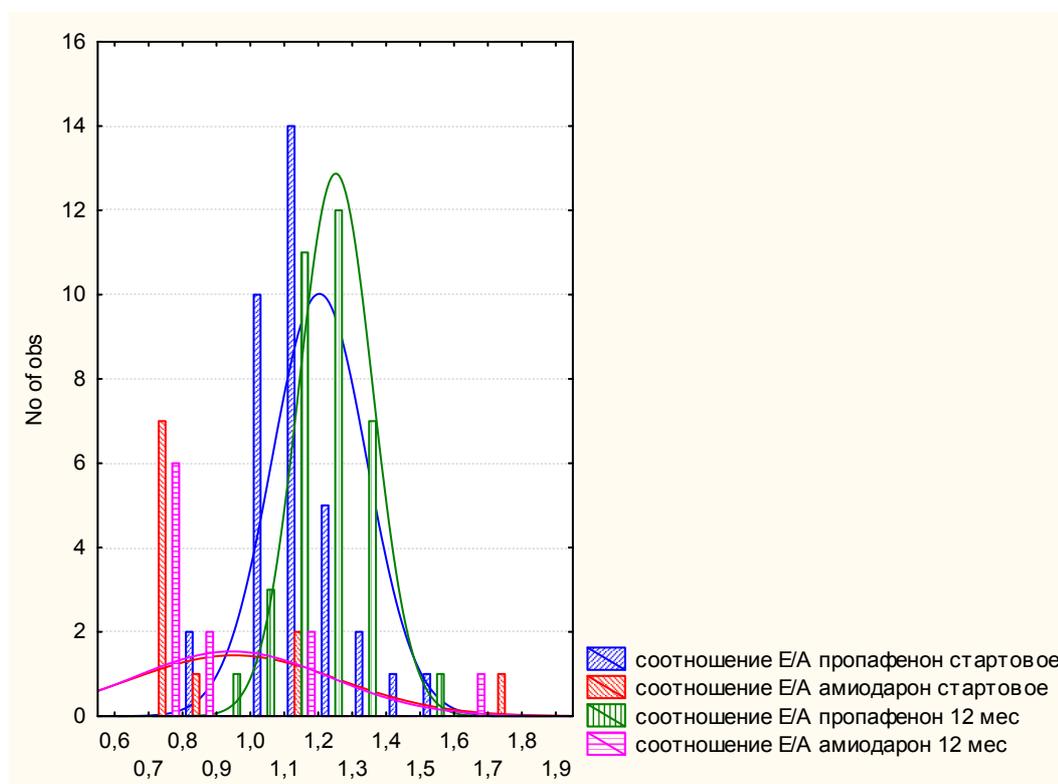


Рисунок 4 – Параметр Е/А у больных 41–60 лет с исходно нормальной диастолической функцией левого желудочка

Как видно из рисунка 5, время изоволюметрического расслабления (IVRT) в группе Р на старте было  $78,4 \text{ мс} \pm 5,2 \text{ мс}$ , через 12 мес. –  $80,1 \text{ мс} \pm 4,4 \text{ мс}$ ; в группе А IVRT на старте –  $77,0 \text{ мс} \pm 7,4 \text{ мс}$ , через 12 мес. –  $74,9 \text{ мс} \pm 6,0 \text{ мс}$ .

В группе Р время снижения скорости раннего диастолического наполнения (DT) на старте составило  $172,5 \text{ мс} \pm 24,3 \text{ мс}$ , через 12 мес. –  $160,1 \text{ мс} \pm 19,0 \text{ мс}$ ; в группе А DT на старте –  $198,2 \text{ мс} \pm 19,1 \text{ мс}$ , через 12 мес. –  $198,1 \text{ мс} \pm 19,0 \text{ мс}$  (рисунок 6).

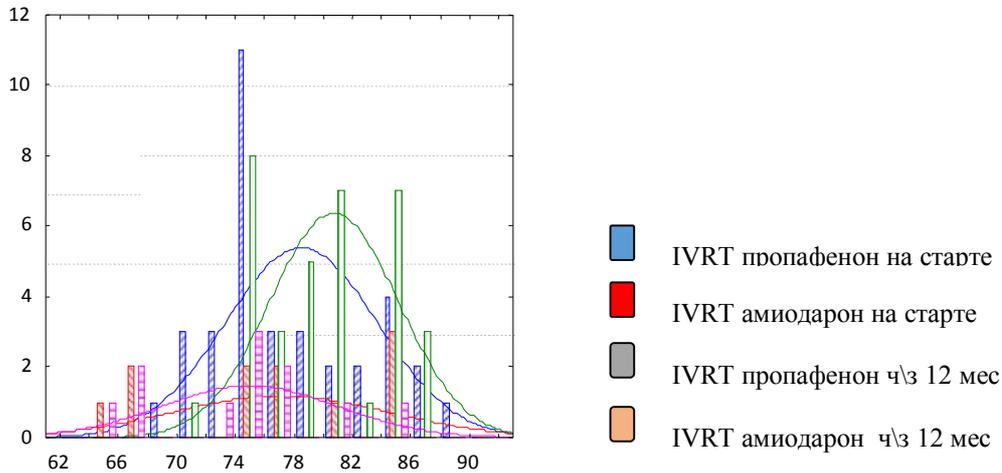


Рисунок 5 – Показатель IVRT у больных 41–60 лет с исходно нормальной диастолической функцией левого желудочка

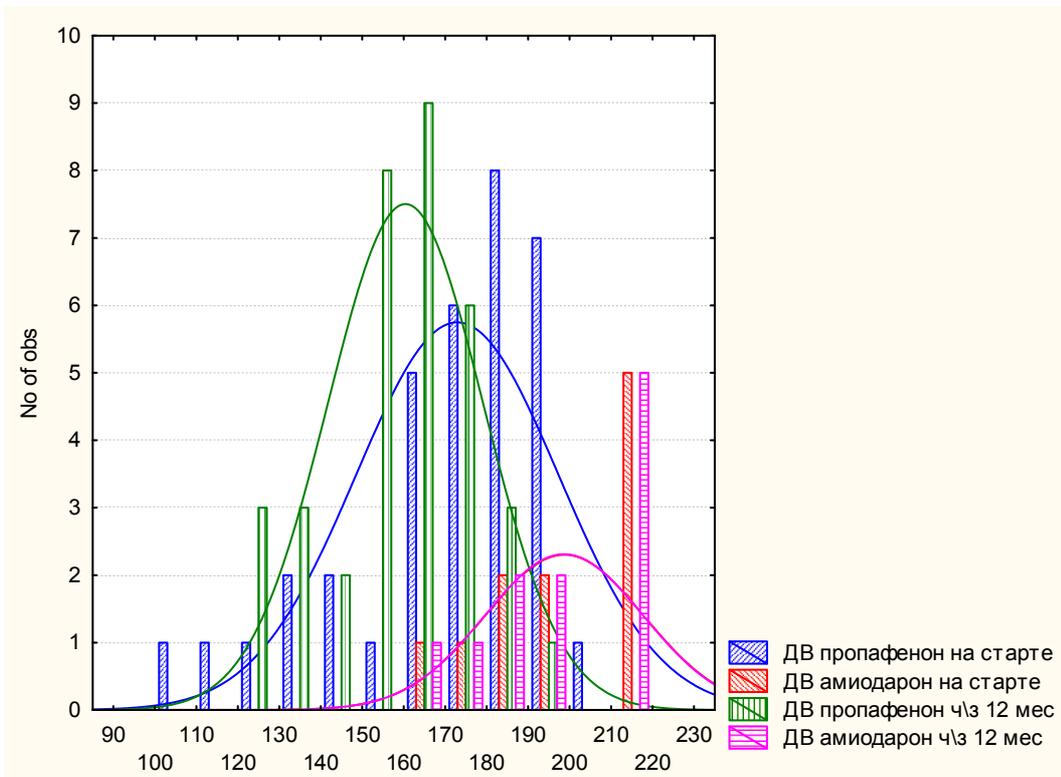


Рисунок 6 – Показатель ДВ (DT) у больных 41–60 лет с исходно нормальной диастолической функцией левого желудочка

На рисунке 7 представлено отношение систолического антеградного потока к диастолическому в легочных венах, которое свидетельствует, что в группе P PV S/D на старте было  $1,41 \pm 0,24$ , через 12 мес. –  $1,46 \pm 0,3$ ; в группе A PV S/D на старте было  $0,75 \pm 0,18$ , через 12 мес. –  $0,73 \pm 0,14$ .

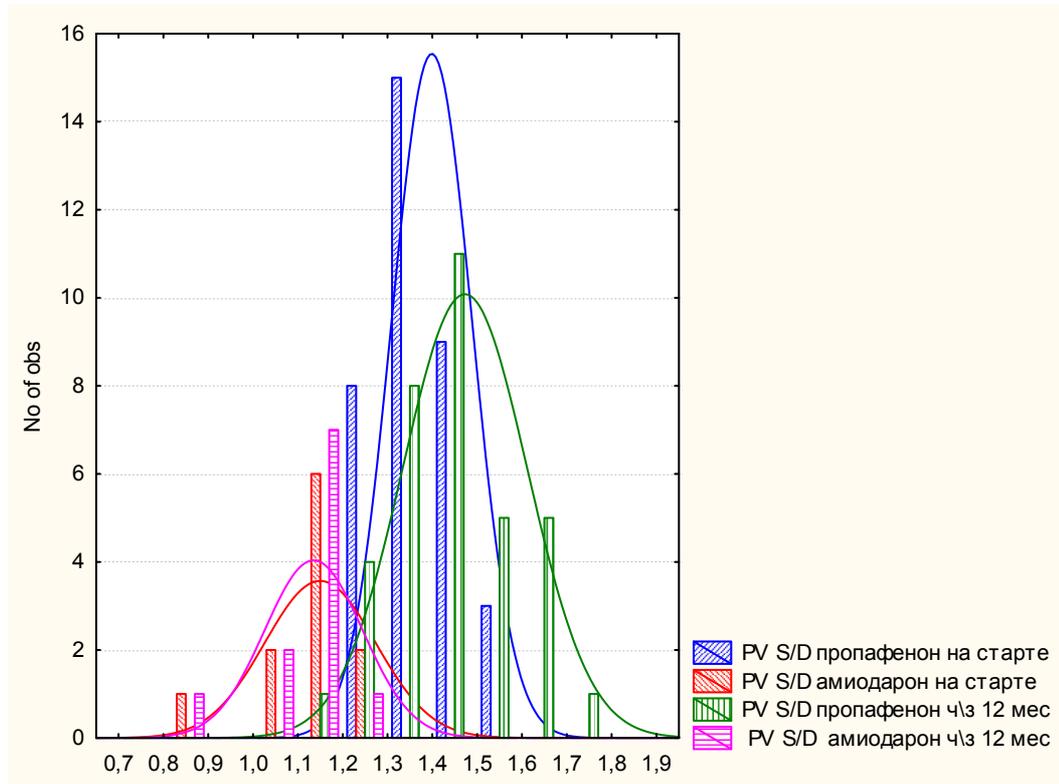


Рисунок 7 – Параметр PV S/D у больных 41–60 лет с исходно нормальной диастолической функцией левого желудочка

Соотношение максимальной скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца к скорости позднего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана ( $E_m/A_m$ ) в группе P на старте составило  $1,4 \pm 0,1$ , через 12 мес. –  $1,3 \pm 0,1$ ; в группе A на старте –  $1,15 \pm 0,12$ , через 12 мес. –  $1,13 \pm 0,1$  (рисунок 8).

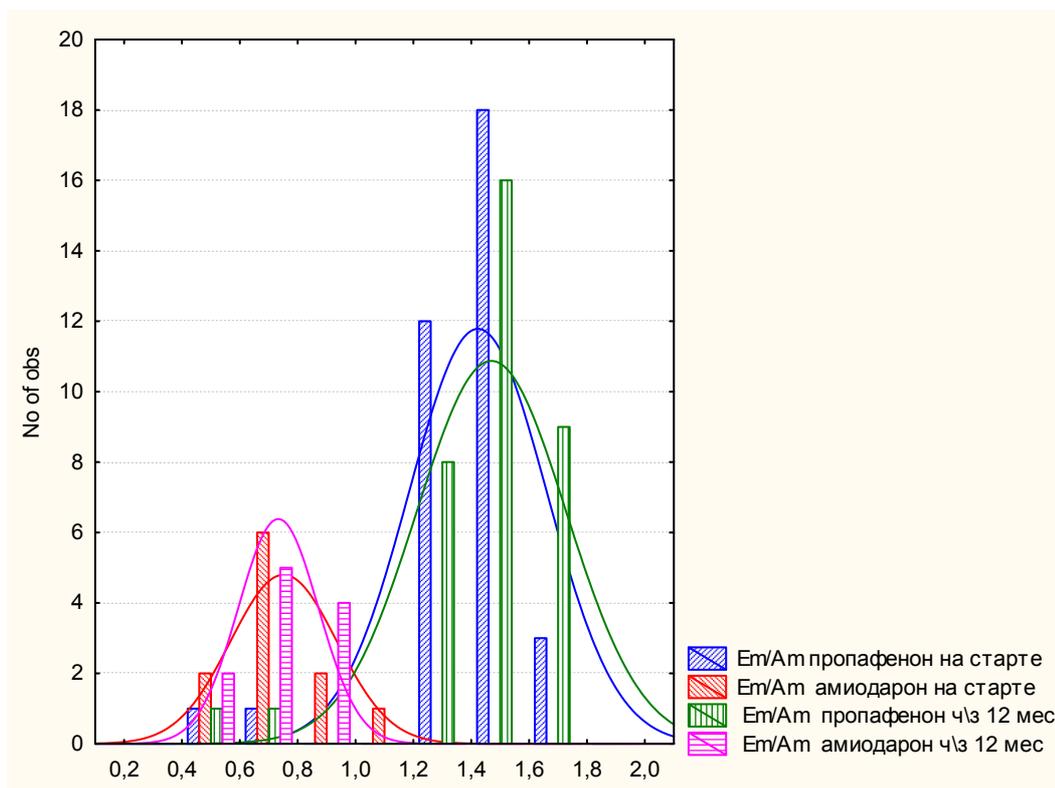


Рисунок 8 – Параметр  $E_m/A_m$  у больных 41–60 лет с исходно нормальной диастолической функцией левого желудочка

Графические данные, представленные на рисунках 4, 5, 6, 7 и 8, свидетельствуют, что в группах пропafenона и амиодарона с исходно сохраненными показателями диастолической функции миокарда соотношение  $E/A$  достоверно осталось прежним. Показатель  $IVRT$  в группе пропafenона достоверно повысился на 2,25 %, в группе амиодарона не изменился. Параметр  $DT$  в группе пропafenона достоверно снизился на 7,3 %, то есть улучшился, в группе амиодарона – не изменился. Показатели соотношений  $E_m/A_m$  и  $PV S/D$  в обеих группах остались идентичными.

Таким образом, антиаритмическая терапия пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, развившейся при артериальной гипертензии, пропafenоном и амиодароном сохраняет неизменные показатели диастолической функции миокарда левого желудочка.

### 3.11 Сравнительная характеристика параметров нарушения диастолической функции по I типу на фоне терапии пропafenоном и амиодароном у пациентов 41–60 лет

Рассмотрим соотношение показателей, определяющих диастолическую функцию левого желудочка в подгруппах пропafenона (группа P, n = 17) и амиодарона (группа A, n = 29) у пациентов 41–60 лет и диастолической дисфункцией по I типу.

В группе P E/A на старте составило  $0,66 \pm 0,05$ , через 12 мес. –  $0,71 \pm 0,04$ ; в группе A E/A на старте –  $0,70 \pm 0,05$ , через 12 мес. –  $0,7 \pm 0,04$  (рисунок 9).

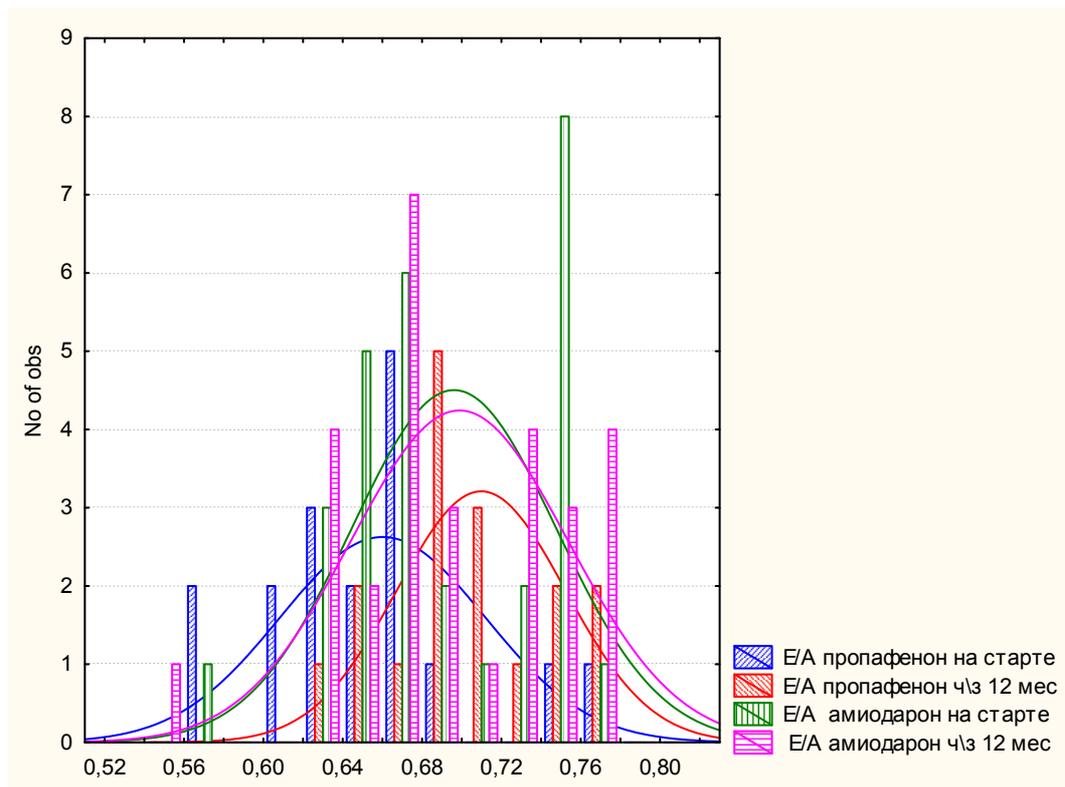


Рисунок 9 – Параметр E/A у больных 41–60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка по I типу

Как видно из рисунка 10, время изоволюметрического расслабления (IVRT) в группе P на старте было  $122,9 \text{ мс} \pm 24,4 \text{ мс}$ , через 12 мес. –

113,4 мс ± 21,8 мс; в группе А IVRT на старте – 133,6 мс ± 28,3 мс, через 12 мес. – 133,4 мс ± 28,0 мс.

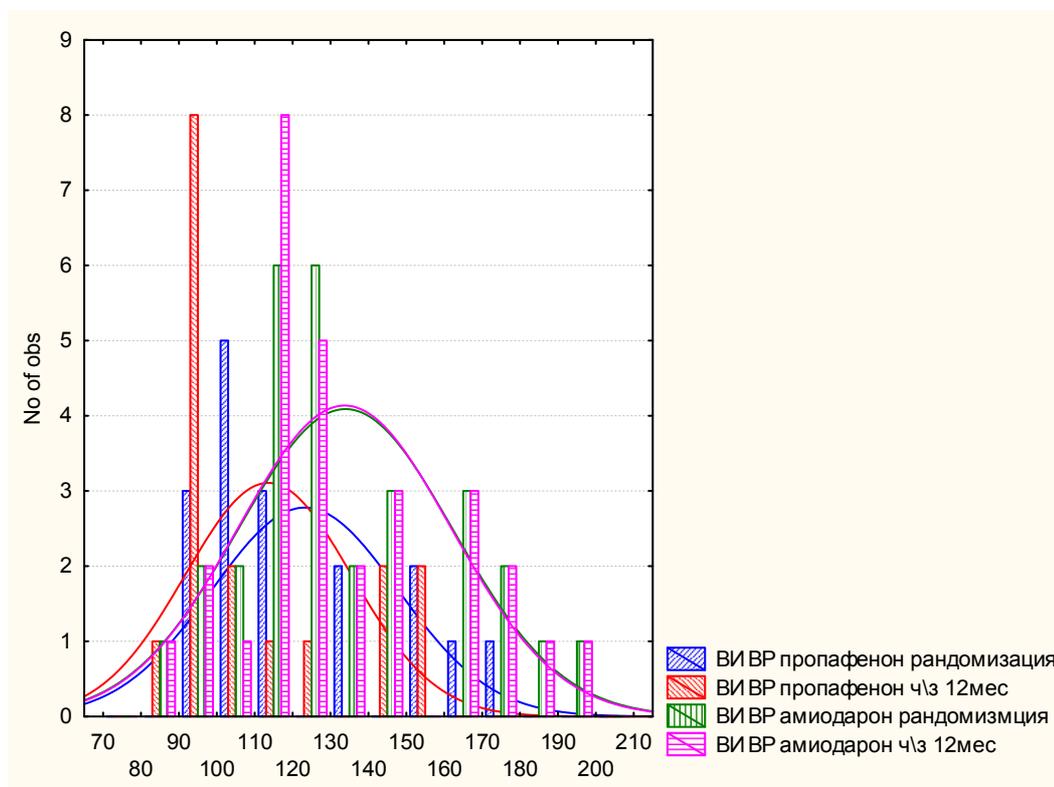


Рисунок 10 – Параметр IVRT у больных 41–60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка по I типу

В группе Р время снижения скорости раннего диастолического наполнения (DT) на старте составило 232,9 мс ± 13,9 мс, через 12 мес. – 229,6 мс ± 13,9 мс; в группе А DT на старте – 237,9 мс ± 17,5 мс, через 12 мес. – 236,5 мс ± 16,1 мс (рисунок 11).

Соотношение максимальной скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца к скорости позднего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана ( $E_m/A_m$ ) в группе Р на старте составило  $0,64 \pm 0,14$ , через 12 мес. –  $0,80 \pm 0,10$ ; в группе А на старте –  $0,71 \pm 0,06$ , через 12 мес. –  $0,74 \pm 0,08$  (рисунок 12).

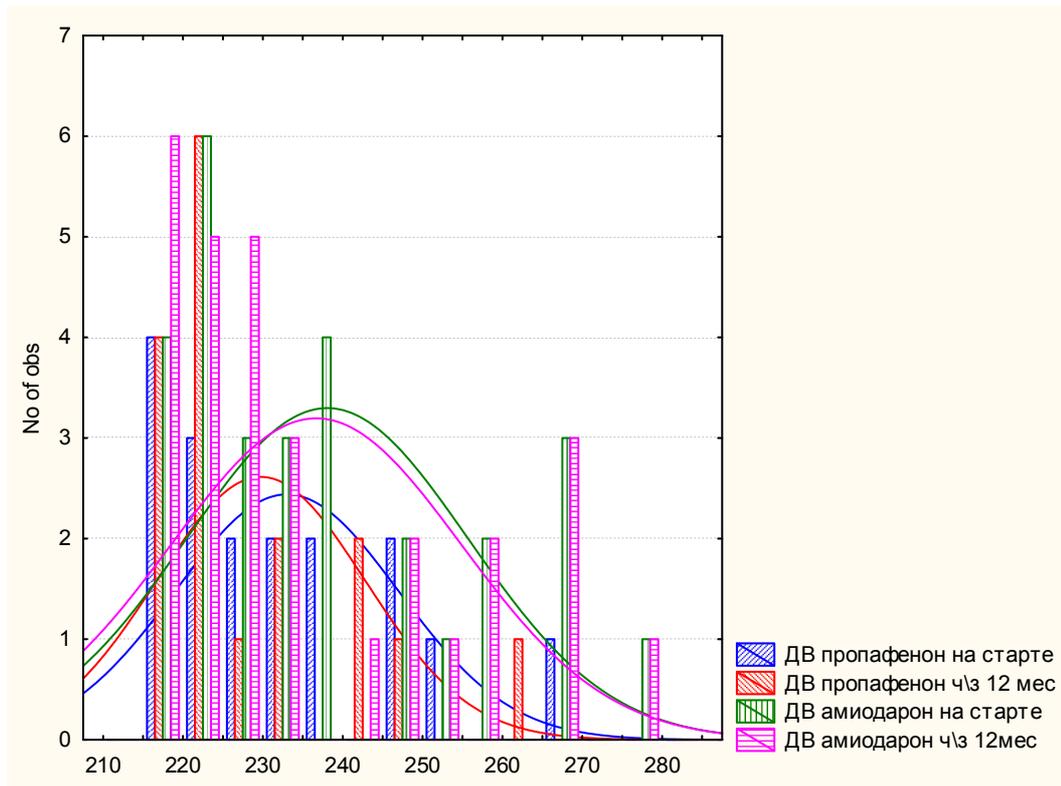


Рисунок 11 – Параметр DT у больных 41–60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка по I типу

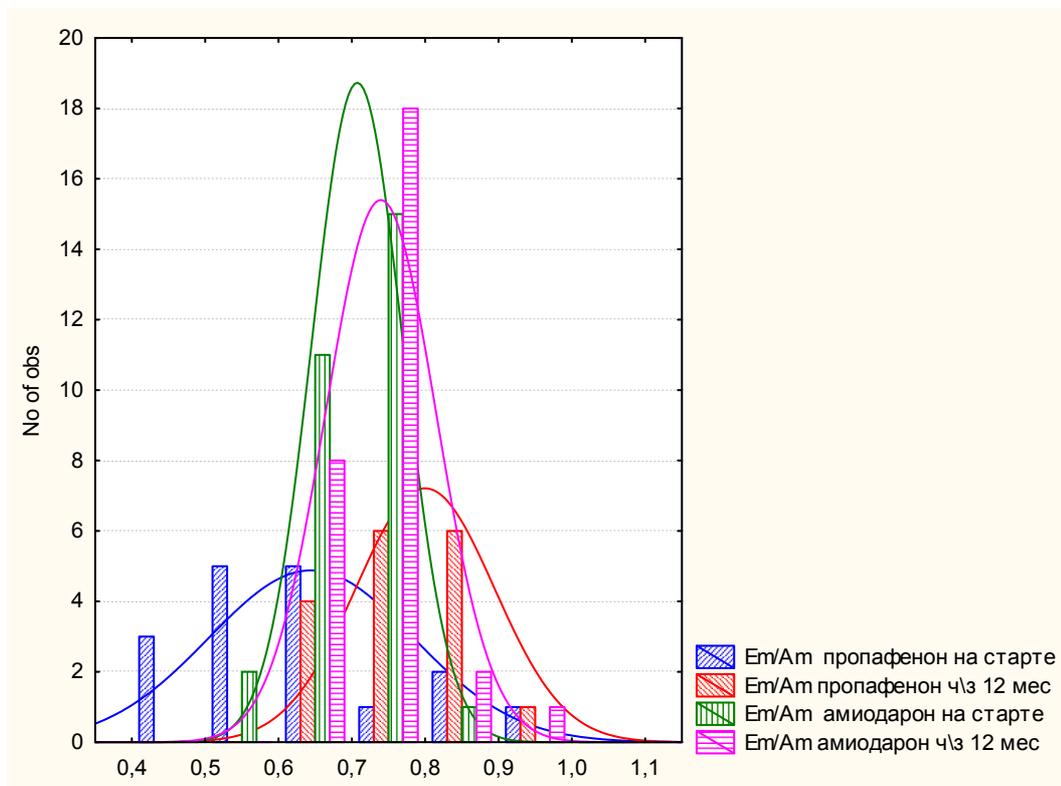


Рисунок 12 – Параметр Em/Am у больных 41–60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка по I типу

На рисунке 13 представлено отношение систолического антеградного потока к диастолическому в легочных венах, которое свидетельствует, что в группе P PV S/D на старте было  $1,36 \pm 0,08$ , через 12 мес. –  $1,36 \pm 0,09$ ; в группе A PV S/D на старте было  $1,16 \pm 0,1$ , через 12 мес. –  $1,15 \pm 0,06$ .

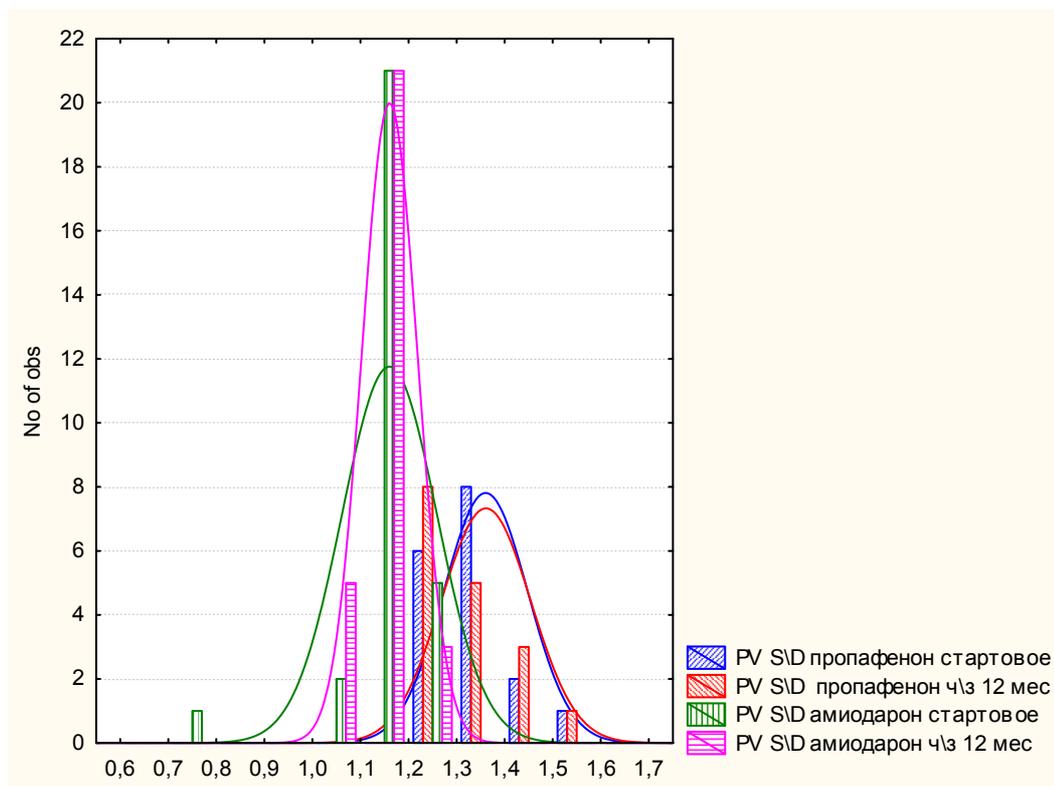


Рисунок 13 – Параметр PV S/D у больных 41-60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка по I типу

Показатель соотношения E/A у пациентов, принимающих в течение 12 месяцев пропafenон с целью профилактики пароксизмов фибрилляции предсердий, достоверно повысился на 9,2 %, а у пациентов, принимающих амиодарон, параметры данного соотношения не изменились. Показатель IVRT в группе пропafenона и в группе амиодарона достоверно остался прежним. Время замедленного раннего диастолического наполнения (DT) и соотношение PV S/D на фоне терапии как пропafenоном, так и амиодароном достоверно были сопоставимы. Показатель соотношения Em/Am на фоне терапии пропafenоном повысился на 2,3 %, на фоне терапии амиодароном

достоверно не изменился. Известно, что при нарушении диастолической функции соотношения  $E/A$  и  $E_m/A_m$  снижаются.

Таким образом, применение пропafenона при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий в сочетании с артериальной гипертензией способствует повышению соотношения  $E/A$ ,  $E_m/A_m$ , что свидетельствует о тенденции к улучшению диастолической функции миокарда левого желудочка. Полученные результаты сравнительного исследования применения амиодарона показали, что параметры, свидетельствующие о нарушении диастолической функции миокарда левого желудочка по I типу, остаются прежними.

### **3.12 Сравнительная характеристика параметров нарушения диастолической функции по I типу на фоне терапии пропafenоном и амиодароном у пациентов старше 60 лет**

Показатели ДФ на фоне терапии пропafenоном (группа P, n = 25) и амиодароном (группа A, n = 28) у пациентов старше 60 лет с диастолической дисфункцией по I типу представлены на рисунках 14, 15, 16, 17 и 18.

В группе P  $E/A$  на старте составило  $0,52 \pm 0,06$ , через 12 мес. –  $0,55 \pm 0,05$ ; в группе A  $E/A$  на старте –  $0,56 \pm 0,02$ , через 12 мес. –  $0,56 \pm 0,02$  (рисунок 14).

Как видно из рисунка 15, время изоволюметрического расслабления (IVRT) в группе P на старте было  $137,5 \text{ мс} \pm 16,6 \text{ мс}$ , через 12 мес. –  $133,0 \text{ мс} \pm 18,6 \text{ мс}$ ; в группе A IVRT на старте –  $161,3 \text{ мс} \pm 24,9 \text{ мс}$ , через 12 мес. –  $160,9 \text{ мс} \pm 25,3 \text{ мс}$ .

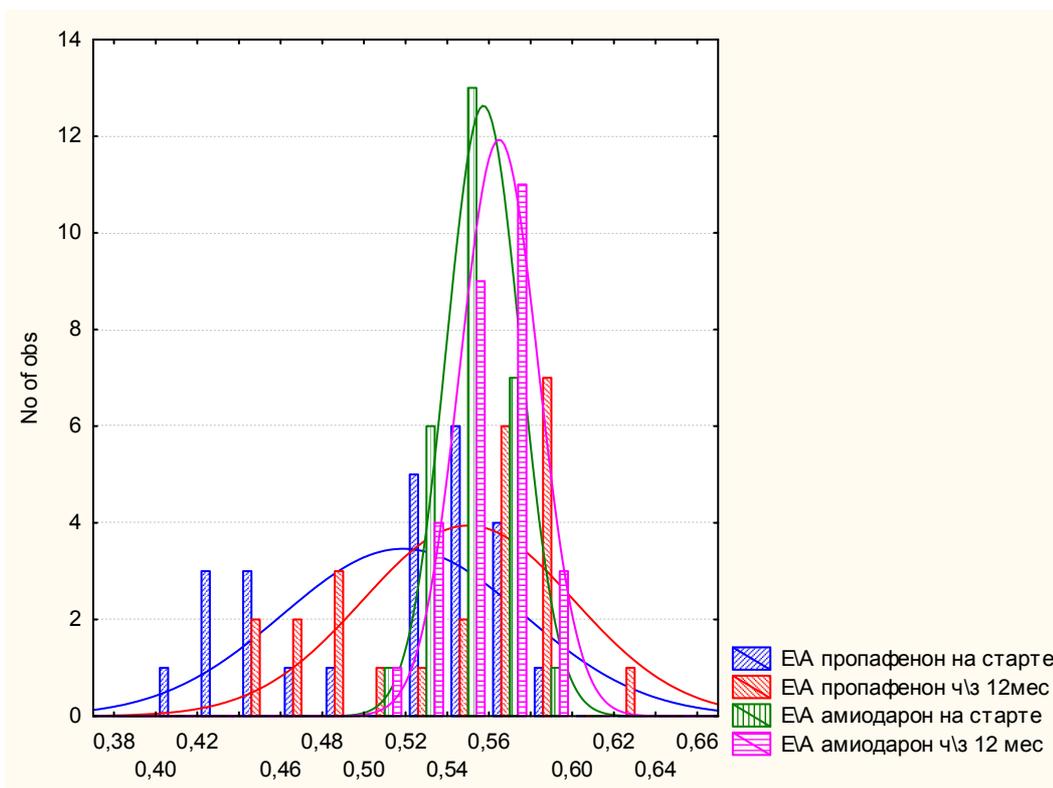


Рисунок 14 – Параметр E/A у больных старше 60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка по I типу.

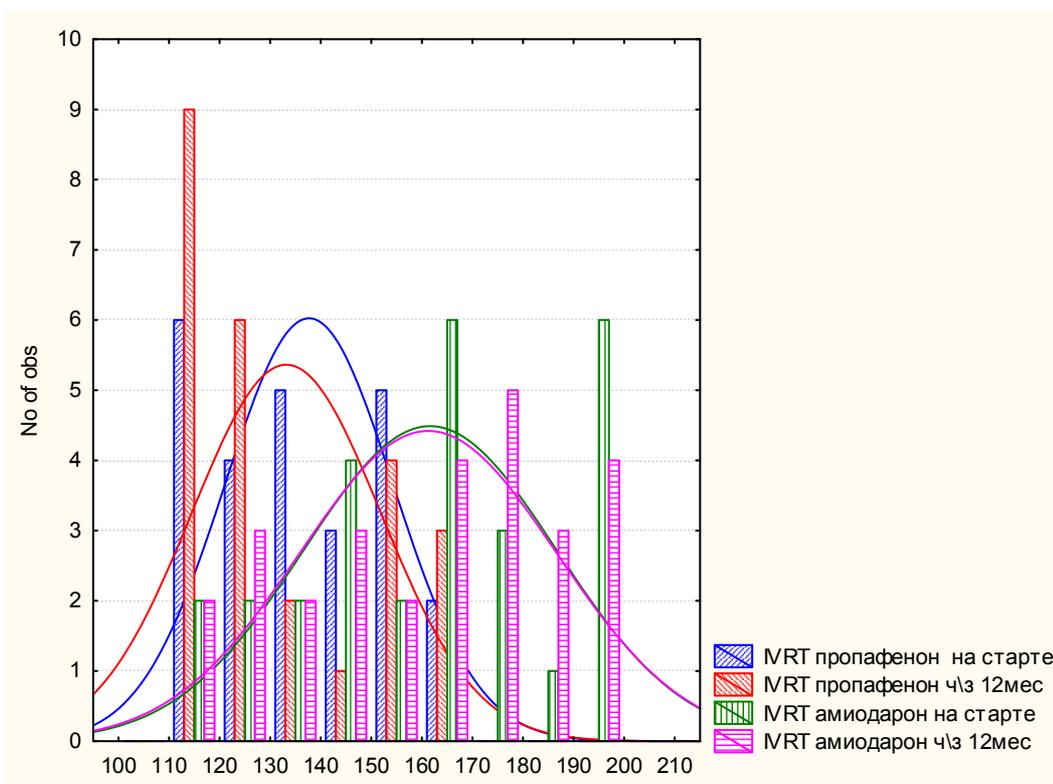


Рисунок 15 – Параметр IVRT у больных старше 60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка по I типу

В группе Р время снижения скорости раннего диастолического наполнения (DT) на старте составило  $266,5 \text{ мс} \pm 5,7 \text{ мс}$ , через 12 мес. –  $264,1 \text{ мс} \pm 5,3 \text{ мс}$ ; в группе А DT на старте –  $267,4 \text{ мс} \pm 8,7 \text{ мс}$ , через 12 мес. –  $267,4 \text{ мс} \pm 8,7 \text{ мс}$  (рисунок 16).

Соотношение максимальной скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца к скорости позднего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана ( $E_m/A_m$ ) в группе Р на старте составило  $0,74 \pm 0,18$ , через 12 мес. –  $0,85 \pm 0,15$ ; в группе А на старте –  $0,74 \pm 0,18$ , через 12 мес. –  $0,77 \pm 0,02$  (рисунок 17).

На рисунке 18 представлено отношение систолического антеградного потока к диастолическому в легочных венах, которое свидетельствует, что в группе Р PV S/D на старте было  $1,30 \pm 0,13$ , через 12 мес. –  $1,35 \pm 0,13$ ; в группе А PV S/D на старте было  $1,16 \pm 0,09$ , через 12 мес. –  $1,14 \pm 0,06$ .

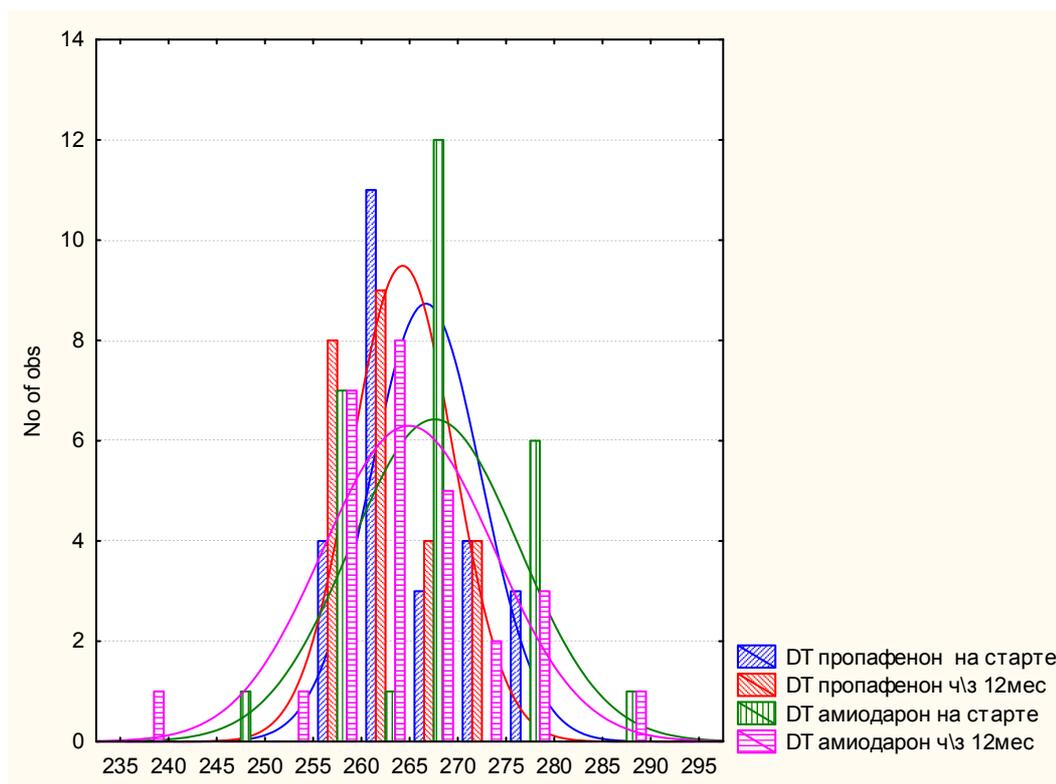


Рисунок 16 – Параметр DT у больных старше 60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка по I типу

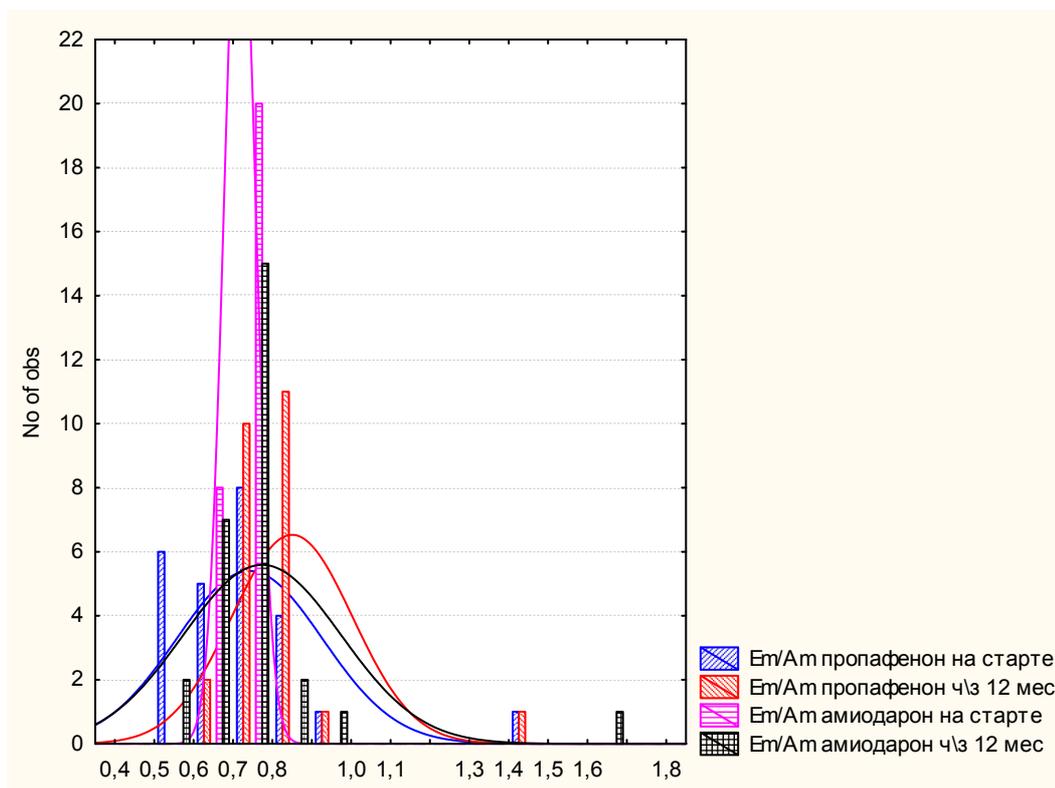


Рисунок 17 – Параметр  $E7/A7$  у больных старше 60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка по I типу

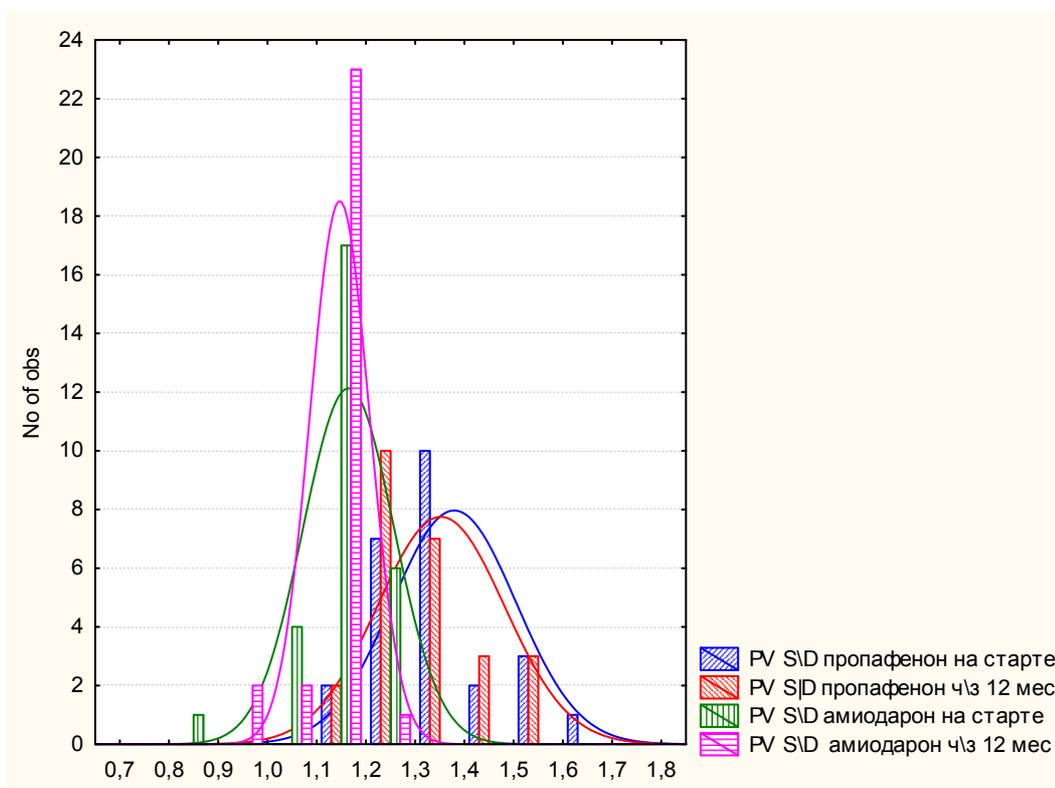


Рисунок 18 – Параметр  $PV S/D$  у больных старше 60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка по I типу

В обеих группах у пациентов старше 60 лет соотношение  $E/A$ , показатели времени изоволюметрического расслабления, времени снижения скорости раннего диастолического наполнения и соотношения  $PV S/D$  были идентичными.  $Em/Am$  повысилось на 6,4 % в группе амиодарона.

Таким образом, результаты сравнительной характеристики параметров нарушения диастолической функции по I типу у пациентов старше 60 лет показали, что соотношение  $Em/Am$  улучшилось при приеме амиодарона. Однако изменение лишь одного параметра не может свидетельствовать о наличии какой-либо динамики в диастолической дисфункции миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Итак, антиаритмическая терапия пропafenоном и амиодароном пароксизмальной формы фибрилляции предсердий при АГ сохраняет неизмененные показатели диастолической функции миокарда левого желудочка.

В группе пациентов 41–60 лет с исходно изменённой диастолической функцией левого желудочка по первому типу применение пропafenона повышает соотношения  $E/A$ ,  $Em/Am$ , что свидетельствует о тенденции к нормализации диастолической функции миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Антиаритмическая терапия пропafenоном и амиодароном пароксизмальной формы фибрилляции предсердий в группах пациентов старше 60 лет с изменением диастолической функции левого желудочка по первому типу не меняет её параметры.

### **3.13 Сравнительная оценка пропafenона и амиодарона в предупреждении пароксизмов фибрилляции предсердий и качество жизни**

Эффективность антиаритмической терапии пропafenоном и

амиодароном оценивали по количеству пароксизмов в течение года до включения в исследование и в течение 12 месяцев антиаритмической терапии (таблица 22, рисунок 19).

Результаты исследования показали, что количество пароксизмов в группах пропафенона и амиодарона до включения в исследование было сопоставимо ( $p > 0,05$ ). Количество пароксизмов достоверно снизилось на фоне терапии амиодароном – на 72 %, на фоне терапии пропафеноном – на 77 % ( $p < 0,05$ ). На фоне терапии пропафеноном количество пароксизмов достоверно снизилось ( $p < 0,05$ ) значительно, чем на фоне терапии амиодароном.

Таблица 22 – Количество пароксизмов фибрилляции предсердий за год до начала антиаритмической терапии и в течение 12 месяцев антиаритмической терапии

Показатель	Количество пароксизмов фибрилляции предсердий (n)		p
	за год до начала терапии	в течение года антиаритмической терапии	
Пропафенон	7,7 ± 1,7	1,8 ± 0,5	p < 0,05
Амиодарон	7,5 ± 1,6	2,1 ± 0,6	p < 0,05
p	p > 0,05	p < 0,05	—

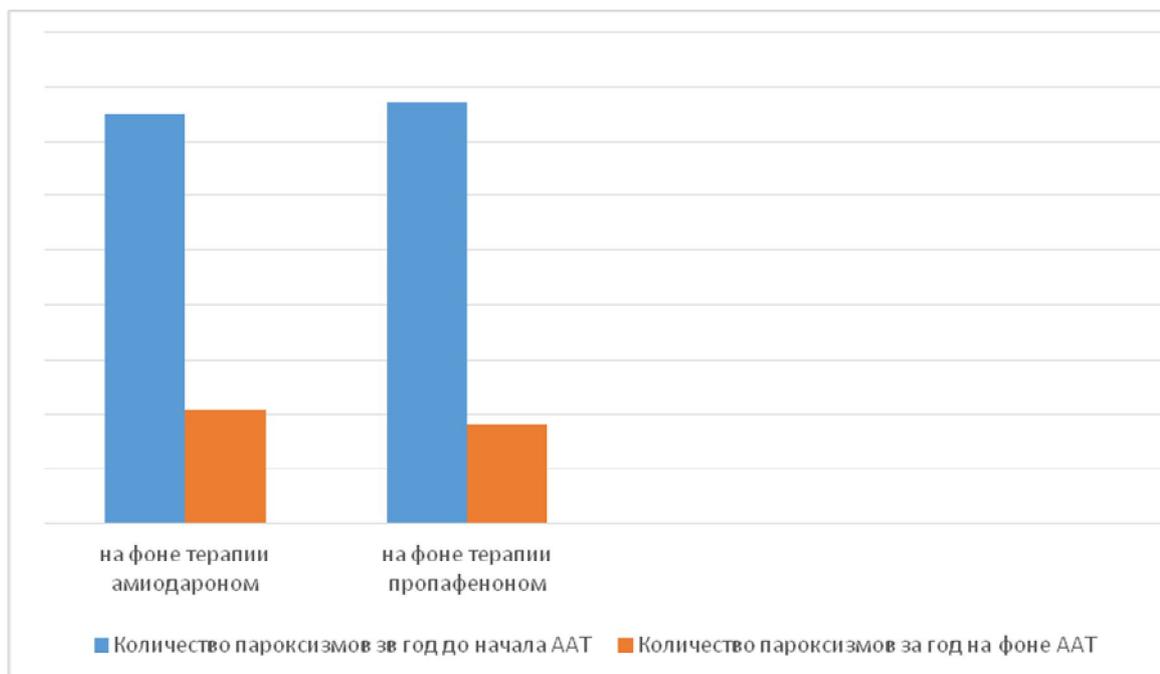


Рисунок 19 – Количество пароксизмов фибрилляции предсердий за год до начала антиаритмической терапии и в течение 12 месяцев антиаритмической терапии

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что терапия пропafenоном эффективнее при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в качестве профилактики этих нарушений сердечного ритма.

Таблица 23 – Изменение ЧСС по данным регистрируемой ЭКГ на фоне терапии пропafenоном или амиодароном в течение 12 месяцев

ААП	ЧСС в мин на старте	ЧСС в мин ч <sup>1</sup> /з 12 мес.	p
Пропafenон	73,2 ± 13,8	68,1 ± 5,2	p < 0,05
Амиодарон	71,2 ± 7,4	63,5 ± 4,3	p < 0,05
p	p > 0,05	p < 0,05	

По данным таблицы 23, частота сердечных сокращений при регистрации ЭКГ у пациентов группы пропafenона и группы амиодарона было сопоставимо

( $p > 0,05$ ), на фоне ААТ ЧСС достоверно снизилось в обеих группах, но в группе амиодарона частота сердечных сокращений снизилась достоверно эффективнее, чем в группе пропafenона ( $p < 0.05$ ).

### **3.14 Изменение показателей диастолической функции левого желудочка при отсутствии пароксизмов фибрилляции предсердий в течение 12 месяцев у пациентов, принимающих пропafenон**

У 20 (23,3 %) из 86 пациентов, принимающих пропafenон в течение года, полностью отсутствовали пароксизмы фибрилляции предсердий. Из них 17 пациентов были из возрастной группы от 41 до 60 лет; 3 – из группы старше 60 лет. У всех 20 пациентов при стартовом исследовании не выявлено нарушения диастолической функции левого желудочка.

Рассмотрим, как изменились показатели диастолической функции левого желудочка у 17 пациентов от 41 до 60 лет без фибрилляции предсердий в течение 12 месяцев на фоне терапии пропafenоном.

Показатель E/A на старте составил  $1,22 \pm 0,13$ , через 12 мес. –  $1,27 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ) (рисунок 20). Показатель IVRT на старте был  $81,8 \text{ мс} \pm 5,8 \text{ мс}$ , через 12 мес. –  $80,5 \text{ мс} \pm 5,2 \text{ мс}$  ( $p > 0,05$ ) (рисунок 21). Показатель DT, определенный на старте –  $168,2 \text{ мс} \pm 28,1 \text{ мс}$ , через 12 мес. –  $158,1 \text{ мс} \pm 19,4 \text{ мс}$  ( $p < 0,05$ ) (рисунок 22). Показатель PV S/D на старте составил  $1,43 \pm 0,1$ , через 12 мес. –  $1,46 \pm 0,18$  ( $p < 0,05$ ) (рисунок 23). Показатель Em/Am, измеренный на старте –  $1,51 \pm 0,1$ , через 12 мес. –  $1,56 \pm 0,14$  ( $p < 0,05$ ) (рисунок 24).

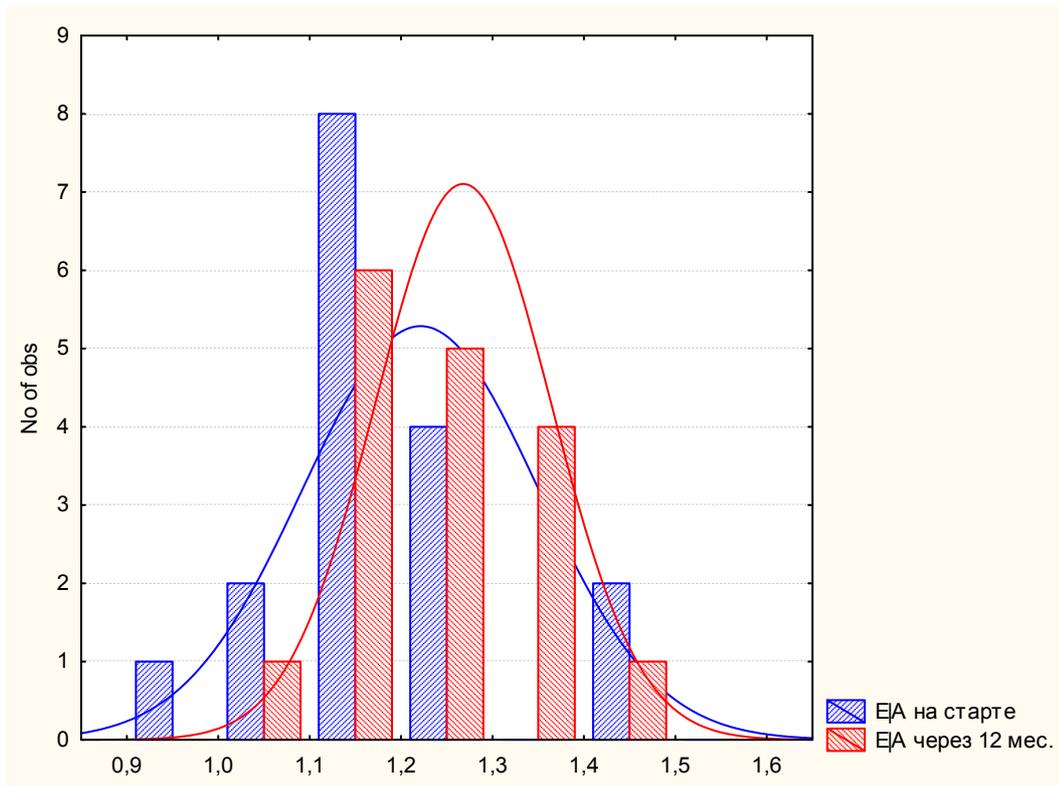


Рисунок 20 – Соотношение Е/А у пациентов 41–60 лет при отсутствии пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года на фоне терапии пропafenоном

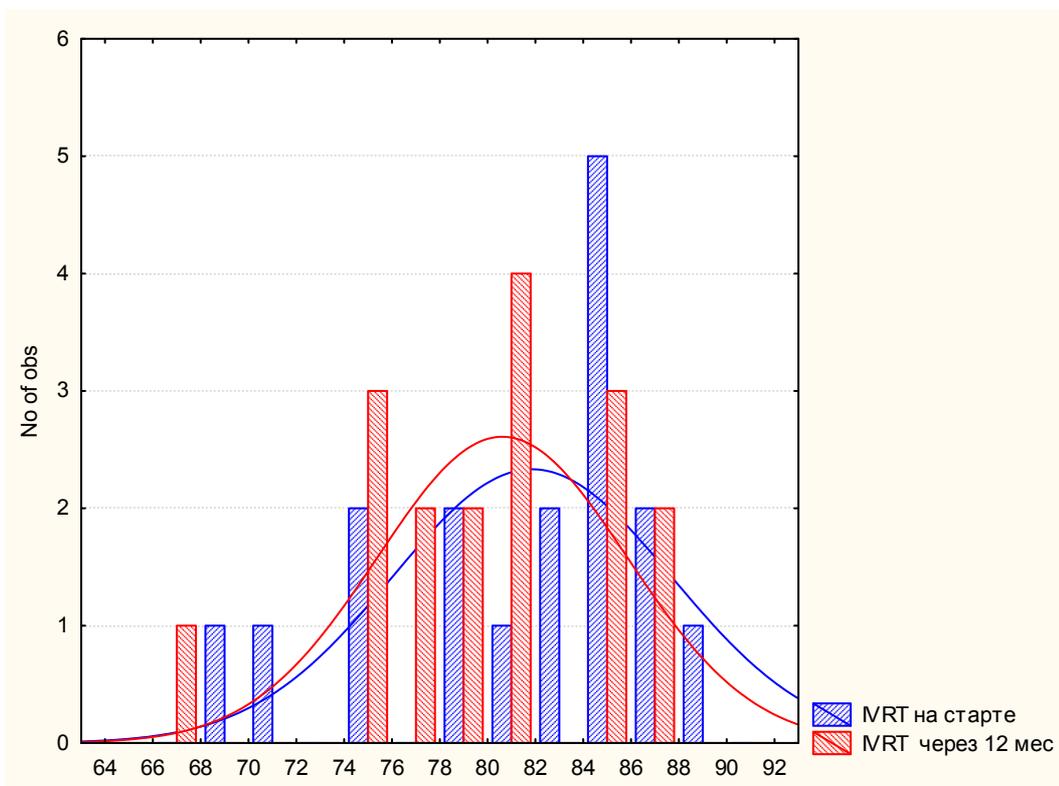


Рисунок 21 – Показатель IVRT у пациентов 41–60 лет при отсутствии пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года на фоне терапии пропafenоном

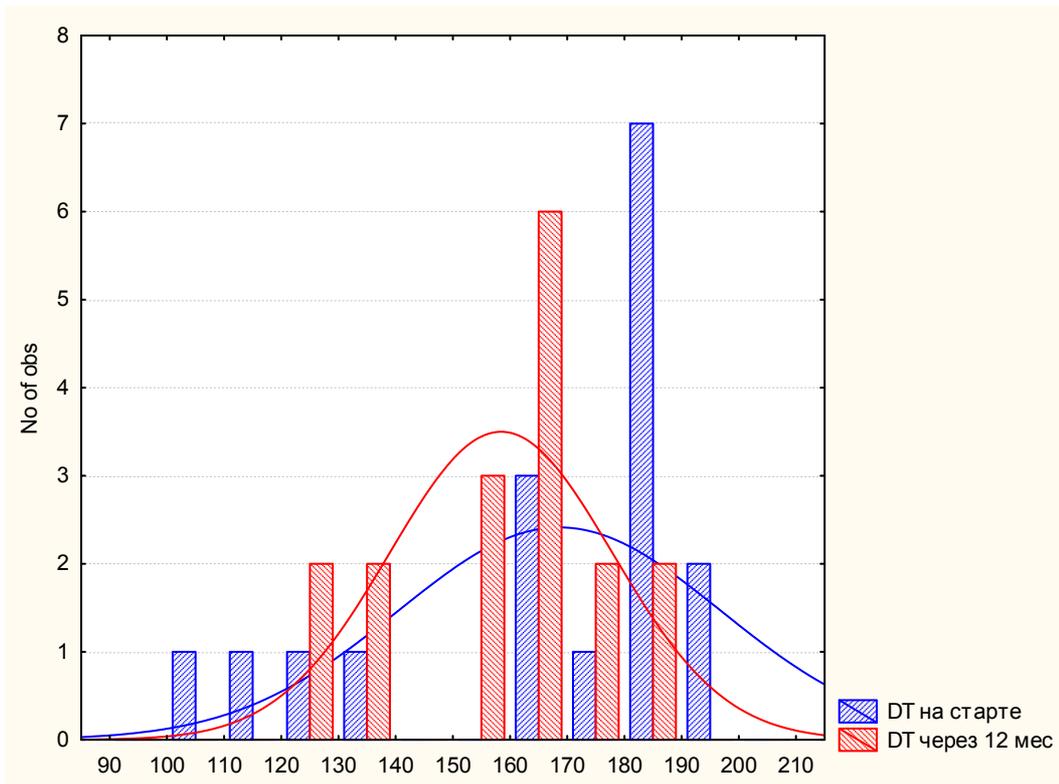


Рисунок 22 – Показатель DT у пациентов 41–60 лет при отсутствии пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года на фоне терапии пропafenоном

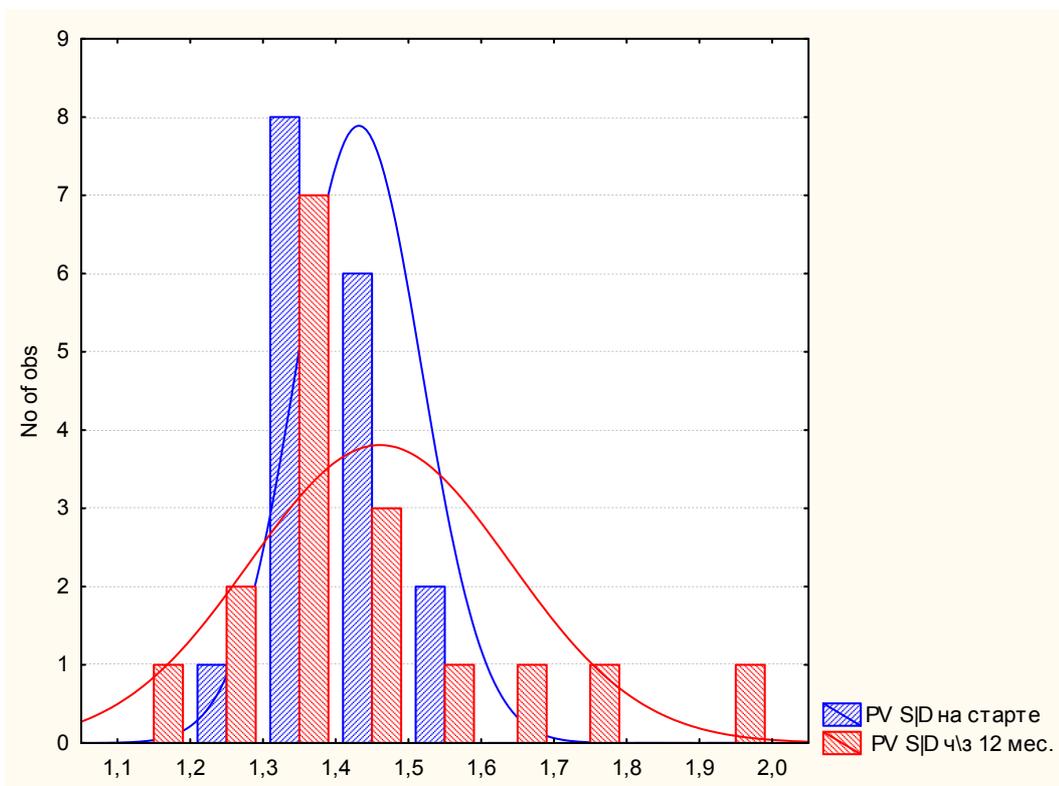


Рисунок 23 – Соотношение PV S/D у пациентов 41–60 лет при отсутствии пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года на фоне терапии пропafenоном

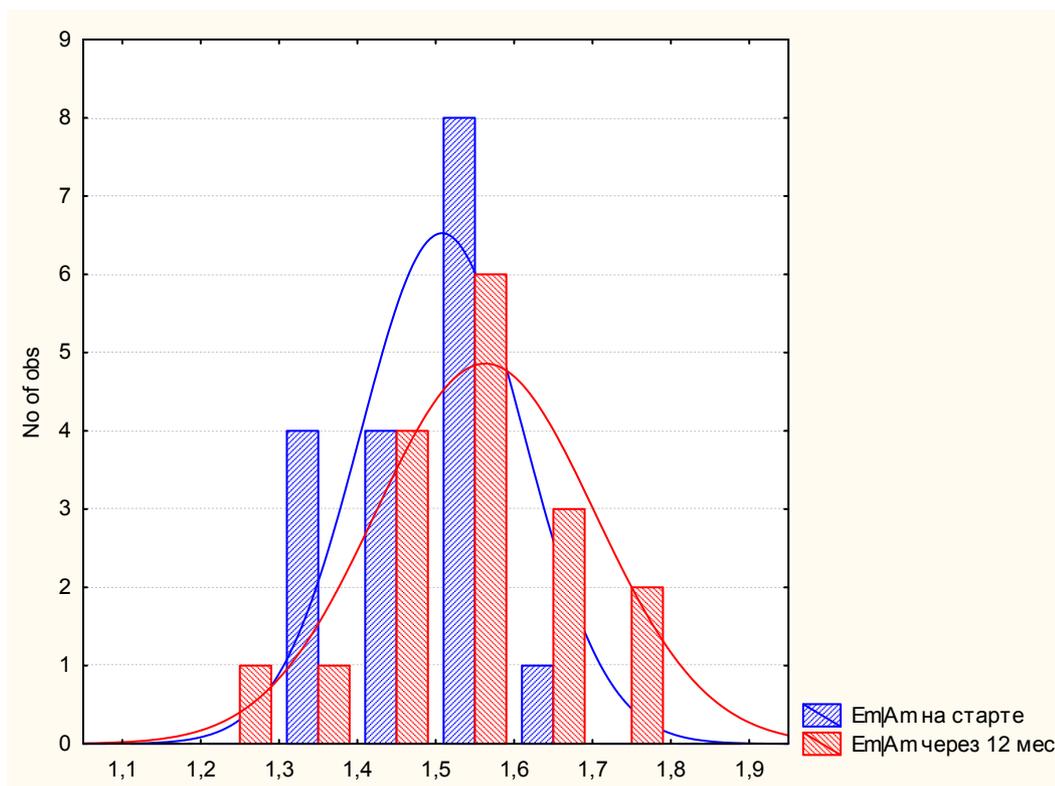


Рисунок 24 – Соотношение Em/Am у пациентов 41–60 лет с отсутствием пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года на фоне терапии пропafenоном

Результаты исследования, представленные на рисунках 20, 21, 22, 23 и 24, свидетельствуют, что на фоне терапии пропafenоном у пациентов без фибрилляции предсердий в течение 12 месяцев показатель соотношения E/A достоверно повысился ( $p < 0,05$ ) на 4,1 %, показатель IVRT достоверно не изменился ( $p > 0,05$ ), показатель ДВ достоверно ( $p < 0,05$ ) снизился на 4,8 %, показатель PV S/D достоверно ( $p < 0,05$ ) повысился на 1,2 %, показатель Em/Am достоверно ( $p < 0,05$ ) повысился на 4 %.

Таким образом, применение пропafenона при артериальной гипертензии в сочетании с фибрилляцией предсердий с сохраняющимся синусовым ритмом в течение года достоверно улучшает показатели диастолической функции левого желудочка в пределах нормальных значений, то есть препятствует развитию диастолической дисфункции.

### **3.15 Изменение показателей диастолической функции при отсутствии пароксизмов фибрилляции предсердий в течение 12 месяцев у пациентов, принимающих амиодарон**

У 9 (11,1 %) пациентов из 99, принимающих амиодарон в течение 12 месяцев, полностью отсутствовали пароксизмы фибрилляции предсердий. Все пациенты по результатам ЭХО КГ на старте не имели нарушений диастолической функции левого желудочка и вошли в возрастную группу от 41 до 60 лет.

На рисунках 25, 26, 27, 28 и 229 показано изменение параметров, определяющих диастолическую функцию левого желудочка у пациентов, не имеющих нарушений сердечного ритма в течение года на фоне терапии амиодароном.

Показатель E/A на старте составил  $0,95 \pm 0,36$ , через 12 мес. –  $0,93 \pm 0,35$  ( $p > 0,05$ ) (рисунок 25). Показатель IVRT на старте был  $75,7 \text{ мс} \pm 5,8 \text{ мс}$ , через 12 мес. –  $74,5 \text{ мс} \pm 7,9 \text{ мс}$  ( $p > 0,05$ ) (рисунок 26). Показатель DT, определенный на старте –  $200,7 \text{ мс} \pm 16,1 \text{ мс}$ , через 12 мес. –  $200,9 \text{ мс} \pm 15,5 \text{ мс}$  ( $p > 0,05$ ) (рисунок 27). Показатель PV S/D, измеренный на старте –  $1,14 \pm 0,4$ , через 12 мес. –  $1,13 \pm 0,12$  ( $p > 0,05$ ) (рисунок 28). Показатель Em/Am на старте составил  $0,75 \pm 0,12$ , через 12 мес. –  $0,73 \pm 0,14$  ( $p > 0,05$ ) (рисунок 29).

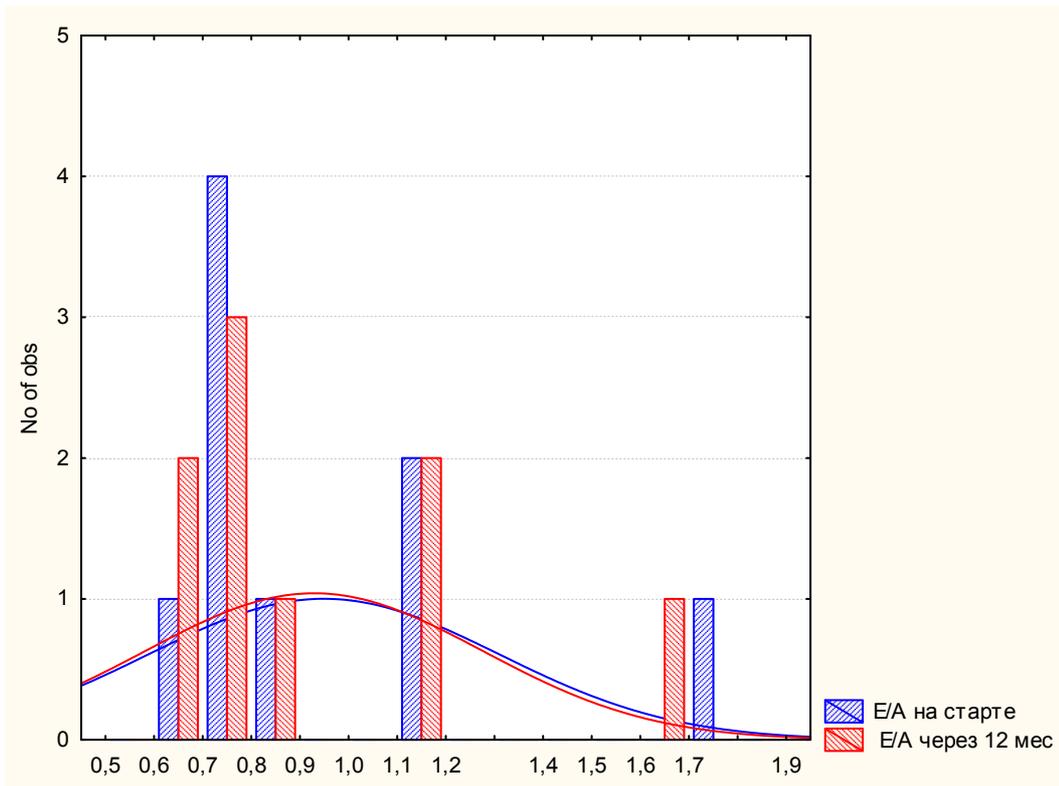


Рисунок 25 – Соотношение Е/А у пациентов 41–60 лет с отсутствием пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года на фоне терапии амиодароном

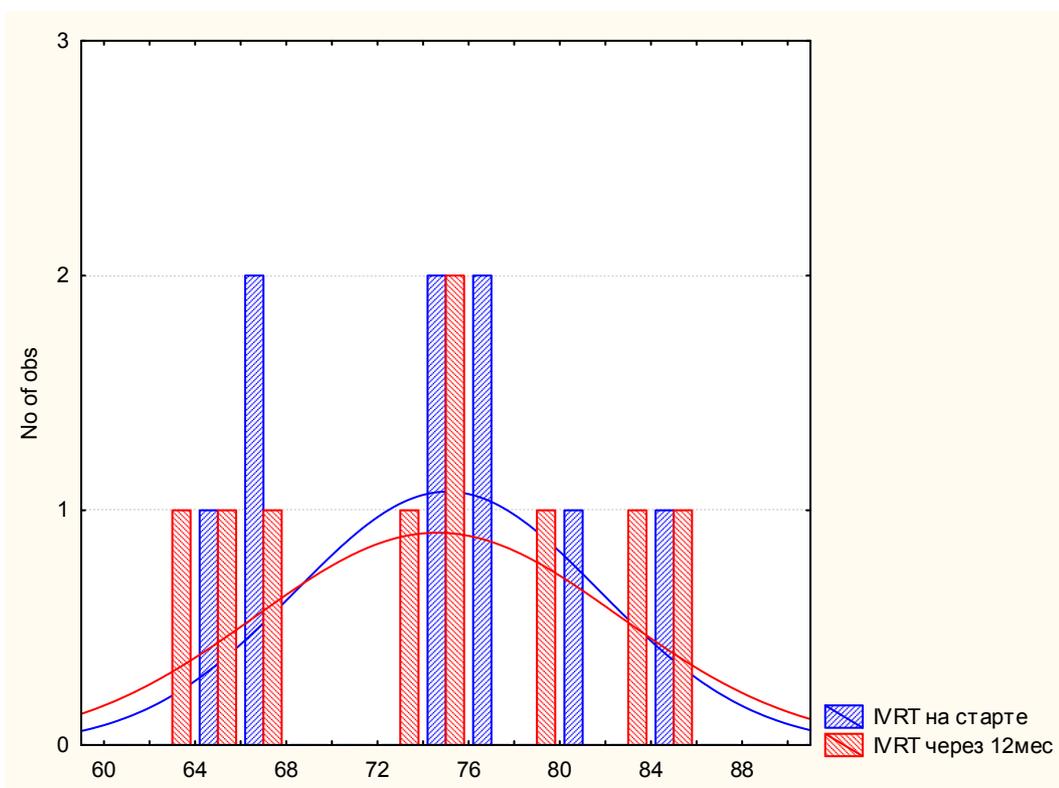


Рисунок 26 – Показатель IVRT у пациентов 41–60 лет с отсутствием пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года на фоне терапии амиодароном

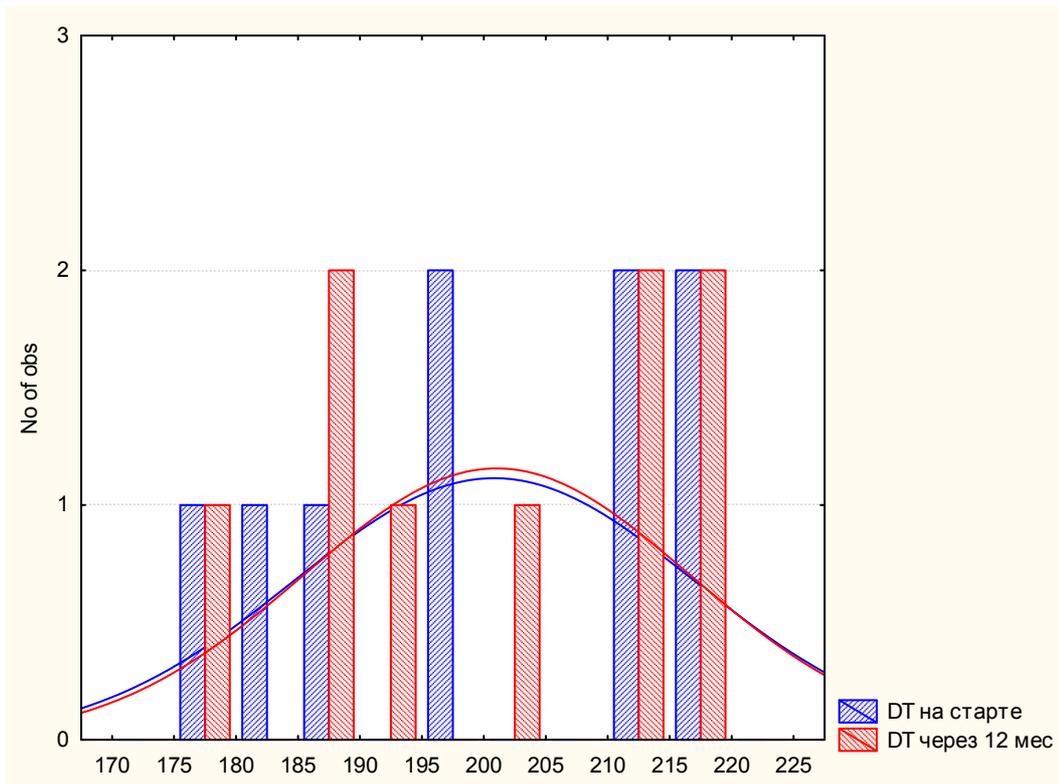


Рисунок 27 – Показатель DT у пациентов 41–60 лет с отсутствием пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года на фоне терапии амиодароном

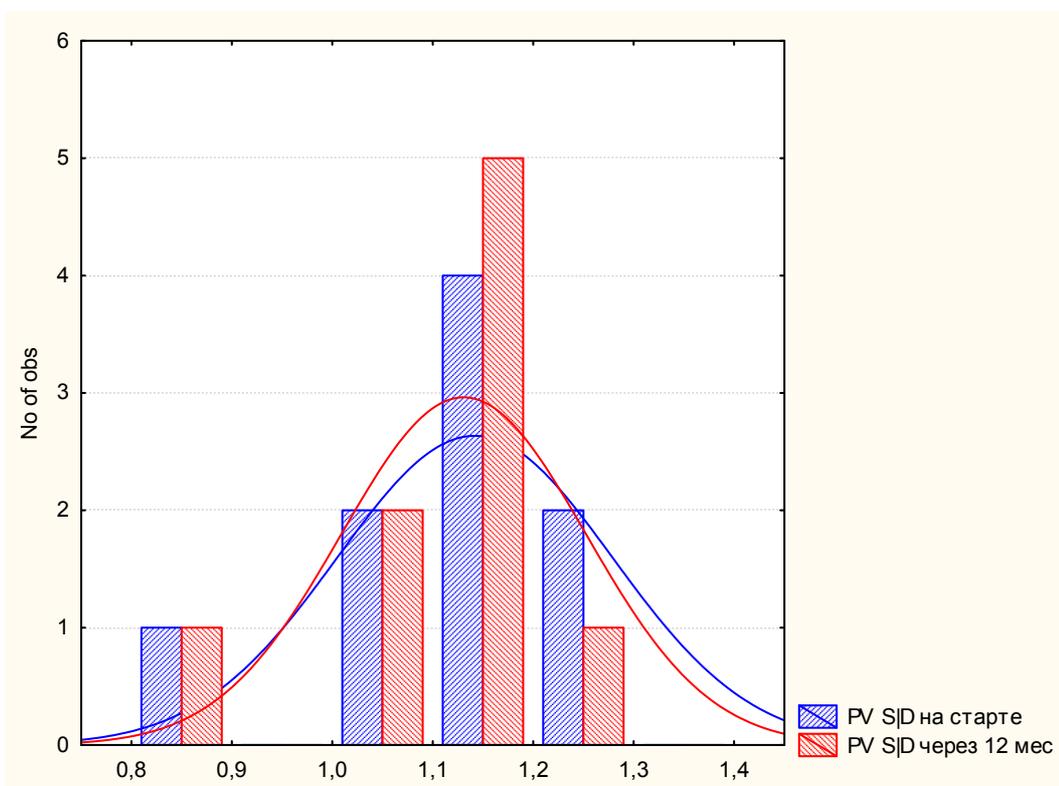


Рисунок 28 – Соотношение PV S/D у пациентов 41–60 лет с отсутствием пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года на фоне терапии амиодароном

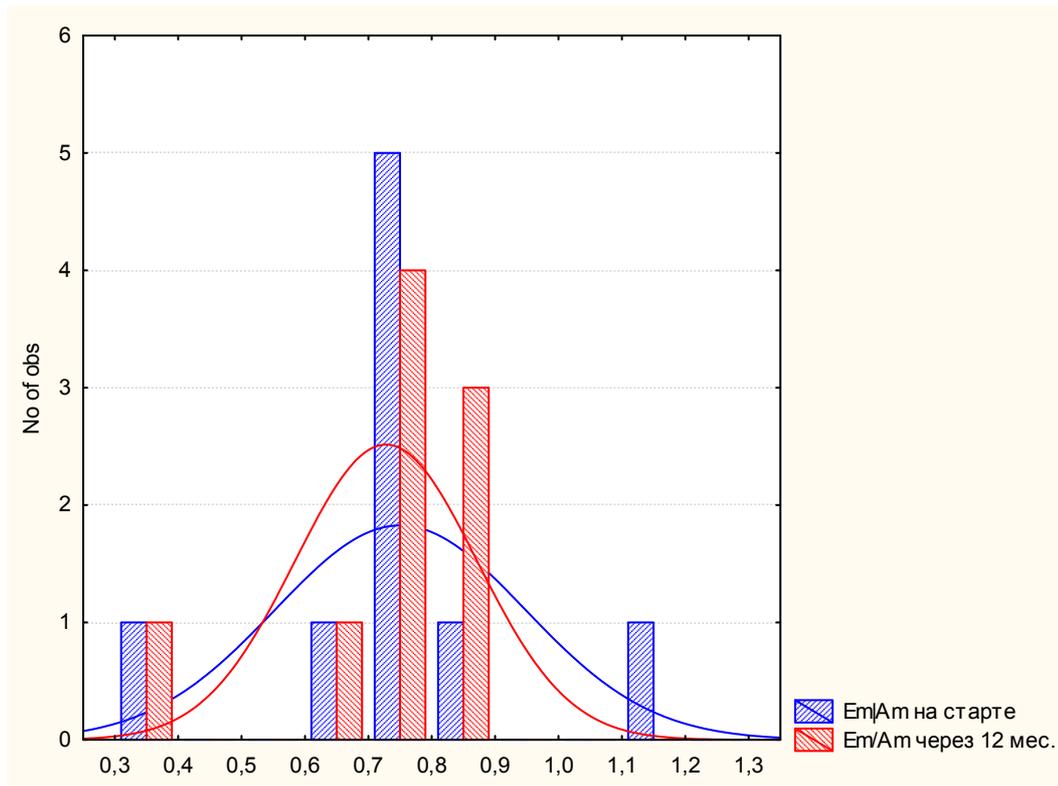


Рисунок 29 – Соотношение Em/Am у пациентов 41–60 лет с отсутствием пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года на фоне терапии амиодароном

У пациентов без фибрилляции предсердий в течение года на фоне терапии амиодароном соотношения E/A, PV S/D, Em/Am достоверно не изменились ( $p > 0,05$ ), так же как достоверно не изменились ( $p > 0,05$ ) показатели IVRT и DT.

Таким образом, применение амиодарона при артериальной гипертензии в сочетании с фибрилляцией предсердий с сохранившимся синусовым ритмом в течение 12 месяцев сохраняет показатели диастолической функции левого желудочка в пределах нормальных значений и не влияет на развитие диастолической дисфункции.

### 3.16 Качество жизни пациентов с гипертонической болезнью, осложненной фибрилляцией предсердий на фоне терапии пропafenоном или амиодароном

Для оценки качества жизни использовался опросник SF-36.

Динамика показателей психического и физического здоровья представлена в таблице 24 и на рисунке 20.

Таблица 24 – Показатели психического и физического здоровья на фоне терапии антиаритмическими препаратами

Показатель	Физический компонент здоровья		p	Психологический компонент здоровья		p
	до начала терапии	через 12 мес. терапии		до начала терапии	через 12 мес. терапии	
Пропафенон	40,4 ± 12,8	76,4 ± 5,7	p < 0,05	40,1 ± 8,8	73,1±7,8	p < 0,05
Амиодарон	41,9 ± 5,6	68,3 ± 6,5	p < 0,05	41,5 ± 6,9	66,3±4,8	p < 0,05
p	p > 0,05	p < 0,05		p > 0,05	p < 0,05	

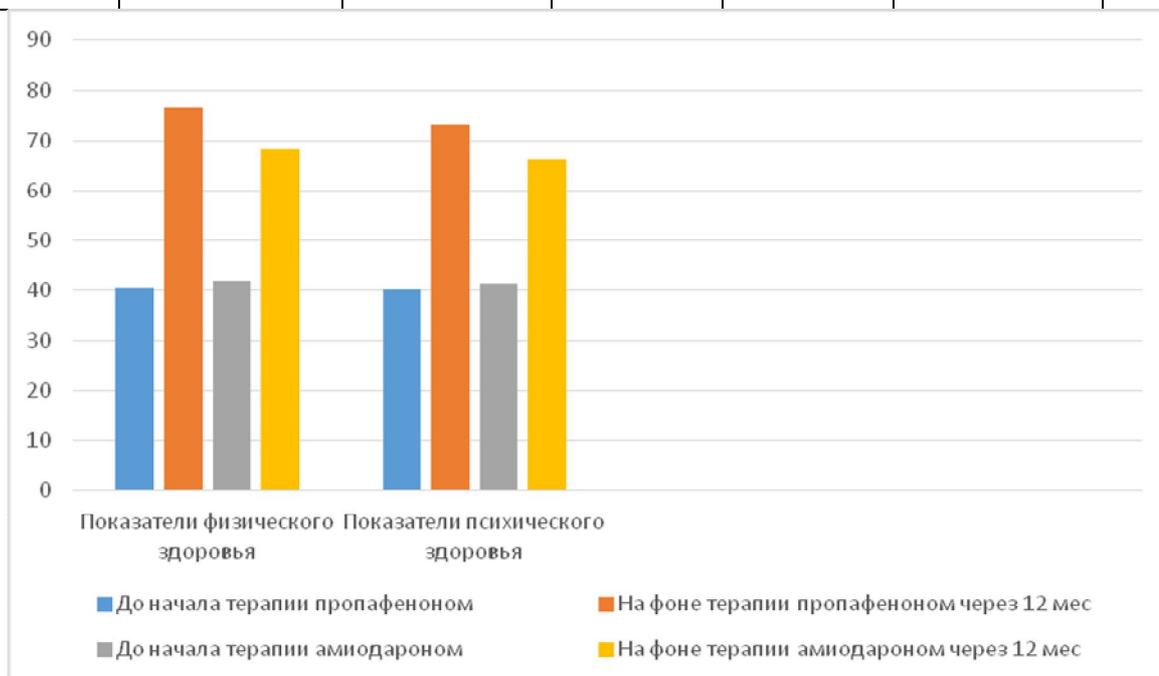


Рисунок 30 – Показатели психического и физического здоровья на фоне терапии антиаритмическими препаратами

Результаты исследования показали, что до включения в исследование показатели физического и психологического компонентов здоровья были сопоставимы ( $p > 0,05$ ). На фоне терапии пропafenоном за 12 месяцев показатели физического здоровья пациентов достоверно повысились на 89 % ( $p < 0,05$ ), показатели психического здоровья в группе пропafenона достоверно повысились на 92,3 % ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов, принимающих в течение 12 месяцев амиодарон, показатели физического здоровья достоверно повысились на 63,0 % ( $p < 0,05$ ), показатели психического здоровья достоверно повысились на 59,7 % ( $p < 0,05$ ). Через 12 месяцев терапии пропafenоном показатели физического и психологического компонентов здоровья достоверно повысились в большей степени, чем эти же показатели на фоне терапии амиодароном ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты можно объяснить лучшей переносимостью пропafenона в сравнении с амиодароном, снижением числа пароксизмов, а в некоторых случаях их полное отсутствие в течение 12 месяцев.

Таким образом, прием пропafenоном или амиодароном достоверно улучшает показатели физического и психологического компонентов здоровья при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Однако терапия пропafenоном повышает показатели качества жизни достоверно эффективнее, чем терапия амиодароном.

Итак, применение пропafenона или амиодарона снижает количество пароксизмов фибрилляции предсердий в сочетании с АГ. Процент пациентов без пароксизмов фибрилляции предсердий в течение 12 месяцев лечения выше в группе пропafenона, чем в группе амиодарона ( $p < 0,05$ ).

При стартовых нормальных показателях диастолической функции левого желудочка применение пропafenона и амиодарона в течение 12 месяцев сохраняет синусовый ритм.

Применение пропafenона при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной фибрилляцией предсердий с сохраняющимся синусовым ритмом в течение года достоверно улучшает показатели диастолической

функции левого желудочка в пределах нормальных значений, то есть препятствует развитию диастолической дисфункции.

Применение амиодарона при артериальной гипертензии в сочетании с фибрилляцией предсердий с сохранившимся синусовым ритмом в течение 12 месяцев сохраняет показатели диастолической функции левого желудочка в пределах нормальных значений и не влияет на развитие диастолической дисфункции.

Прием пропafenона или амиодароном достоверно улучшает показатели физического и психологического компонентов здоровья при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Однако терапия пропafenоном повышает показатели качества жизни достоверно эффективнее, чем терапия амиодароном.

## ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одной из причин возникновения фибрилляции предсердий является АГ [6]. Хронические заболевания, к которым относится и данная патология, ведут к структурной реконструкции миокарда и, в конечном счете, создают субстрат для фибрилляции предсердий вследствие электрической диссоциации между мышечными пучками и нарушением процессов проводимости [89]. При артериальной гипертензии структурные изменения в сердечной мышце ведут к нарушению физиологических и биохимических процессов, что приводит к формированию «гипертонического сердца» [48; 56]. Первым этапом формирования «гипертонического сердца» является появление нарушения диастолической функции миокарда левого желудочка. Повышенный интерес к изучению механизмов развития диастолической дисфункции (ДД) миокарда обусловлен тем, что в литературе все чаще имеются данные о её значительной роли в возникновении, клиническом течении и прогнозе при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [89; 66]. Анатомическое ремоделирование, как известно, создает субстрат для возникновения ФП, Развитие тахикардии вызывает заметные изменения в электрофизиологии миокарда и в дальнейшем усугубляет процессы структурного ремоделирования [37; 104]. В Рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению фибрилляции предсердий предложено применять только пять антиаритмических препаратов для лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, включая пропafenон и амиодарон [35].

Таким образом, изучение влияния антиаритмической терапии на развитие диастолической дисфункции миокарда левого желудочка остается актуальным, что и послужило целью настоящего исследования.

Проведено наблюдение 180 пациентов, получавших в качестве антиаритмической терапии пропafenон или амиодарон. В группе пропafenона наблюдали 84 пациента, в группе амиодарона 96 пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с пароксизмальной формой

фибрилляции предсердий. Для купирования пароксизма фибрилляции предсердий назначали пропafenон 600 мг в сутки перорально или амиодарон до 600 мг в сутки в\в капельно. На фоне ААП (пропafenоном или амиодароном) пациентам восстанавливался синусовый ритм в течение двух и менее суток от начала пароксизма фибрилляции предсердий. Для профилактики пароксизмов фибрилляции предсердий назначали пропafenон (450 мг\сут.) или амиодарон (200–600 мг\сут.) в течение всего периода наблюдения(12 мес.).

По результатам диссертационного исследования, основанных на изучении показателей ЭХО КГ на старте и через 12 месяцев наблюдения, сделали выводы о том, что пропafenон сохраняет диастолическую функцию левого желудочка при исходных неизменных показателях при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий как у больных 41–60 лет, так и старше 60 лет. Достоверное улучшение параметра DT в пределах неизменных значений зарегистрировано в возрасте 41–60 и старше 60 лет. В течение года наблюдений пропafenон не оказывал отрицательного влияния на показатели диастолической функции левого желудочка при исходном её нарушении по первому типу при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в среднем возрасте – 41–60 и старше 60 лет. Достоверное улучшение параметров E/A, Em/Am в пределах значений, характеризующих нарушение диастолической функции по I типу, наблюдалось в возрастной категории 41–60 лет. Пропafenон не вызывал прогрессирования диастолической дисфункции левого желудочка при исходно неизменных её показателях при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в возрасте 41–60 и старше 60 лет. Через год применения пропafenона при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий увеличенные размеры левого предсердия возвращались к нормальным показателям, что объясняется снижением числа пароксизмов фибрилляции предсердий на фоне

терапии пропafenом. Другие параметры функционального состояния миокарда левого желудочка (степень гипертрофии, сократительная способность, размеры левого желудочка) не менялись. Применение пропafenона при артериальной гипертензии в сочетании с фибрилляцией предсердий с сохраняющимся синусовым ритмом в течение года достоверно улучшает показатели диастолической функции левого желудочка, а именно показатель соотношения E/A достоверно повысился ( $p < 0,05$ ) на 4,1 %, показатель DT достоверно ( $p < 0,05$ ) снизился на 4,8 %, показатель PV S/D достоверно ( $p < 0,05$ ) повысился на 1,2 %, показатель Em/Am достоверно ( $p < 0,05$ ) повысился на 4 %, в пределах неизменных значений, то есть препятствует развитию диастолической дисфункции.

Полученные данные сопоставимы с результатами исследования А. И. Тарзимановой 2012 года, которое свидетельствует о том, что пропafenон не ухудшает показатели инотропной функции миокарда ЛЖ и ПЖ. Сохранение синусового ритма в течение 12 месяцев у больных с артериальной гипертензией и персистирующей формой ФП способствовало восстановлению сократительной способности предсердий, улучшению показателей диастолической функции миокарда обоих желудочков [44]. Что также подтверждается и исследованием ПРОМЕТЕЙ, проведенным И. Г. Фоминой и показавшей, что через 3 месяца сохранения синусового ритма на фоне лечения пропafenом в суточной дозе 450 мг у больных с рецидивирующей формой ФП отмечено достоверное увеличение показателей наполнения на треть диастолы и максимальной скорости наполнения по данным равновесной радиовентрикулографии. Наблюдалось достоверное увеличение вклада предсердий в диастолу левого и правого желудочков, что свидетельствует о повышении сократительной способности предсердий [12].

В нашем исследовании в группе амиодарона наблюдали 96 пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. В течение года наблюдения амиодарон сохранял показатели диастолической функции левого желудочка при исходно

неизмененных их значениях. Результаты годового наблюдения показали, что амиодарон не вызывает прогрессирования диастолической дисфункции левого желудочка при исходных измененных её показателях при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий как в возрасте 41–60, так и старше 60 лет. Достоверное улучшение параметра Em/Am в пределах значений, характеризующих нарушение диастолической функции по I типу, наблюдалось в группе старше 60 лет. Через год применения амиодарона при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий размеры левого предсердия, степень гипертрофии и сократительная способность левого желудочка не изменились. Применение амиодарона при артериальной гипертензии в сочетании с фибрилляцией предсердий с сохранившимся синусовым ритмом в течение 12 месяцев оставляет показатели диастолической функции левого желудочка в пределах неизмененных значений и не вызывает развитие диастолической дисфункции.

Вышеизложенные результаты соответствуют данным, полученным в 2016 году в исследования С. В. Бузюк, согласно которым обосновал следующий вывод: поддержание синусового ритма на фоне приема ААП в течение 1 года после ЭКВ не сопровождается изменением основных структурных показателей левых отделов сердца. Действие амиодарона сопровождается уменьшением времени изоволюмического расслабления левого желудочка и времени замедления трансмитрального кровотока [43]. По данным исследования Е. В. Кохана от 2017 г., у мужчин трехмесячная терапия ААП III класса при сопоставимом антиаритмическом эффекте ассоциируется с более выраженными положительными изменениями большинства структурно-функциональных параметров ЛП и ЛЖ. У женщин в отличие от мужчин имеется связь между антиаритмической эффективностью и показателями, отражающими диастолическую функцию ЛЖ [25].

В отсутствие аритмических осложнений качество жизни в большей степени зависит от течения основной сердечно-сосудистой патологии. Во многом это

определяется комплексом лечебных и профилактических мероприятий [28]. Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная аритмия в клинической практике, ухудшающая качество жизни пациентов [2].

По данным нашего диссертационного исследования, применение пропafenона или амиодарона снижает количество пароксизмов фибрилляции предсердий при артериальной гипертензии. Процент пациентов без пароксизмов фибрилляции предсердий в течение 12 месяцев лечения выше в группе пропafenона, чем в группе амиодарона ( $p < 0,05$ ). Пропafenон и амиодарон достоверно улучшают показатели физического и психологического компонентов здоровья при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Однако пропafenон повышает показатели качества жизни достоверно эффективнее на 26 % и 32,6 % ( $p < 0,05$ ), чем амиодарон. Что соответствует данным литературы о том, что сохранение синусового ритма приводит к улучшению качества жизни больных [51], повышению толерантности к физической нагрузке [20]. У всех пациентов без рецидивов ФП отмечается улучшение КЖ и уменьшение клинической симптоматики [29]. Амиодарон, без сомнения, остается самым эффективным из антиаритмических препаратов для сохранения синусового ритма. Показания к его назначению жестко регламентированы в Руководстве в соответствии с наличием или отсутствием структурных изменений сердца, а также характером этих изменений. Так при отсутствии структурных изменений или при минимальных структурных изменениях сердца амиодарон назначается в случае неэффективности пропafenона и соталола. Нет, пожалуй, другого противоаритмического препарата, эффективность и безопасность которого при всех возможных аритмиях подвергалась бы столь же тщательному исследованию в многоцентровых, плацебоконтролируемых или параллельных исследованиях, полностью или отчасти посвященных изучению амиодарона. Всего же таких исследований более тридцати, в них участвовали более 25 тыс. пациентов [47]. Риск проаритмогенного эффекта у амиодарона значительно ниже по сравнению с

другими изолированными блокаторами калиевых каналов; возможно, это связано с блокадой других ионных каналов [46].

Но нельзя забывать и о побочных эффектах амиодарона. Препарат может вызывать как гипотиреоз (более распространен в районах с высоким уровнем потребления йода с пищей), так и гипертиреоз (преобладает в районах с дефицитом йода) с клинически значимой дисфункцией щитовидной железы у одной четверти пациентов, получающих этот ААП [41]. Рецидив ФП на фоне приема амиодарона может указывать на развитие гипертиреоза, даже если нет никаких других клинических признаков нарушения функции щитовидной железы. Тяжелое поражение печени у получающих амиодарон встречается почти в 3 %, а легочный фиброз – в 2 % случаев. При лечении амиодароном оценка функции щитовидной железы и печени должны проводиться каждые 6 мес., а рентгенография органов грудной клетки – ежегодно. Очень часто амиодарон вызывает фотосенсибилизацию кожи, реже – нейропатию, тремор и когнитивные нарушения, практически у всех пациентов наблюдаются отложения липофусцина в роговице, как правило, не сопровождающиеся ухудшением зрения [19]. Практически все эти побочные эффекты обратимы и исчезают после отмены или при уменьшении дозы амиодарона [30].

Что же касается пропafenона, то, по данным литературы, применение этого препарата у больных ГБ с пароксизмальной формой ФП позволяет уменьшить прогрессирование ФП в более устойчивые формы [16]. Качество жизни при наджелудочковых аритмиях снижается и зависит от выраженности аритмии и субъективных ощущений. Терапия пропafenоном в виде коротких курсов улучшает качество жизни пациентов. Было показано, что пропafenон эффективен и обычно хорошо переносится при различных сердечных аритмиях. По результатам исследования В. П. Дощицина, на фоне ААТ у больных было отмечено улучшение показателей качества жизни, а также улучшение показателей тревожности и депрессии. Эти изменения были более выражены и статистически значимы при лечении пропafenоном и амиодароном, нежели метопрололом. Изменения качества жизни коррелировали с уменьшением числа экстрасистол.

Применение пропafenона, амиодарона и, в меньшей степени, метопролола позволяет улучшить качество жизни больных с экстрасистолией, у которых аритмия сопровождается субъективными симптомами. Степень улучшения качества жизни зависит от антиаритмической эффективности препаратов. Длительное применение ААП, в частности пропafenона и амиодарона, безопасно, в том числе у больных с хроническими формами ИБС [13]. S. Sullivan и соавторы оценивали эффективность и безопасность длительной противорецидивной ААТ. Анализ 113 публикаций подтвердил эффективность средств IC (флекаинид, пропafenон) и III (амиодарон, дофетилид, дронедазон, соталол) классов ААП (по классификации E. M. Vaughan-Williams) в предотвращении рецидивов ФП с сопутствующим повышением риска побочного действия, в то же время влияние ААТ на прогноз и качество жизни не доказано [21]. Метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 1 174 пациентов, показал, что в сравнении с плацебо внутривенное введение амиодарона восстанавливало сердечный ритм у 44 % больных с ФП, что по эффективности приближает его к препаратам IC класса. Однако эффект амиодарона отсрочен на 24 ч, тогда как при приеме флекаинида или пропafenона возможность восстановления сердечного ритма уже через 8 ч составляет 65 % [91].

По данным литературы, при приеме пропafenона ФП способна трансформироваться в трепетание предсердий с проведением импульсов через атриовентрикулярный узел 1 : 1 и высокой ЧЖС. Для предотвращения этого осложнения целесообразен предварительный прием бета-адреноблокатора, верапамила или дилтиазема. Дополнительный риск лечения пропafenоном заключается в широкой вариабельности скорости метаболизма этого ААП цитохромом P450 печени, обусловленной генетически и ответственной за различия в эффективности терапии и выраженности системных побочных реакций [21].

Способность амиодарона поддерживать синусовый ритм у пациентов с ФП, особенно при наличии структурного заболевания сердца, многократно доказана в

проспективных, рандомизируемых, плацебо-контролируемых исследованиях. Так, в исследовании СТАФ применение амиодарона в сравнении с соталолом и пропafenоном приводило к снижению количества рецидивов ФП на 57 % [13]. Данные исследования CHF-STAT показали, что пациенты, получавшие амиодарон, имели в два раза меньше рецидивов ФП в сравнении с плацебо [4]. Установлено также, что амиодарон не влияет на смертность пациентов с застойной СН, гипертрофической кардиомиопатией и гипертензией с наличием гипертрофии ЛЖ, что позволяет считать его препаратом выбора для лечения ФП при этих клинических состояниях [5]. Кроме своего основного антиритмического эффекта амиодарон обладает способностью контролировать быстрый желудочковый ритм, который может возникнуть при рецидиве ФП и быть особенно опасным у пациентов с тяжелыми органическими заболеваниями сердца. Однако применение амиодарона как препарата, контролирующего частоту сердечных сокращений, не рекомендуется из-за его мультиорганной токсичности при длительном использовании [35].

Полученные в нашем исследовании данные, свидетельствующие о более эффективном повышении показателей психического и физического компонентов здоровья, возможно объяснить достаточной осведомленностью пациентов о наличии большого количества побочных эффектов амиодарона, несмотря на меньшую кратность приема данного препарата в течение суток.

Полученные в нашем исследовании результаты позволяют предположить, что положительное влияние пропafenона на диастолическую функцию миокарда левого желудочка связано с механизмом действия данного ААП.

Ремоделирование миокарда включает изменения сердечной структуры, миокардиального состава и деформации миоцитов и множественные биохимические и молекулярные изменения, которые влияют на функцию сердца и его резервную способность. Понимание особенностей ремоделирования миокарда является главной целью для ограничения или отмены его прогрессирования, последнее из которых известно, как обратное ремоделирование. Исследование этого процесса является более широким и обеспечивает эффективные

терапевтические стратегии, которые применялись в течение нескольких десятилетий. Однако процесс обратного ремоделирования менее выражен частично из-за отсутствия информации о патофизиологии прямого ремоделирования. Тем не менее, новые белки, белково-белковые взаимодействия и сигнальные пути изучаются в качестве потенциальных новых целей для ремоделирования. Так M. U. Yalcin показал увеличение уровня beta-trace protein (BTP) у пациентов с контролируемой АГ и ФП [75; 85]. В нашем исследовании у пациентов без фибрилляции предсердий амиодарон не оказал влияния на показатели диастолической функции левого желудочка, несмотря на достоверно более эффективное снижение ЧСС у пациентов группы амиодарона. Исследование S. Sankava 2014 г. показало, что длительные предсердные электромеханические интервалы были связаны с повышением АД у пациентов с артериальной гипертензией. Длительные электромеханические интервалы могут быть ранним признаком субклинической дисфункции предсердий и аритмий у пациентов с артериальной гипертензией [105].

В работе, основанной на исследовании RACE, авторы предположили, что ремоделирование сердца возникает до появления ФП, из-за чего даже агрессивное лечение оказывается слишком поздним, чтобы повлиять на размеры сердца. Еще два десятилетия назад мы наблюдали существенное уменьшение дилатации левого предсердия у больных с пароксизмальной ФП при сочетании эффективной антигипертензивной (антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) и антиаритмической терапии (аллапинин, этацизин, пропafenон, амиодарон и их комбинации). Можно думать, что обратное развитие ремоделирования левого предсердия у пациентов с ФП возможно при условии применения антиаритмических средств, способных обеспечивать сохранение синусового ритма [14].

По механизму действия пропafenон является антиаритмическим средством с локально-анестетическим и прямым мембраностабилизирующим воздействием на клетки миокарда [32]. Основной механизм действия пропafenона включает в себя ингибирование быстрого внутреннего тока натрия

во время фазы потенциала действия, способствуя уменьшению концентрации внутриклеточного кальция и снижая оксидативный стресс [21; 60]. В то время как при формировании «гипертонического сердца», в первую очередь, наблюдается увеличение ригидности стенки левого желудочка (ЛЖ), что приводит к повышению жесткости и снижению эластичности миокарда в результате накопления внутриклеточного кальция. Механизм действия направлен на уменьшение максимальной скорости деполяризации фазы 0 потенциала действия и его амплитуды в сократительных волокнах желудочков и волокнах Пуркинье, замедляя проведение по волокнам Пуркинье. Угнетает автоматизм, удлиняет время проведения по синоатриальному узлу и предсердиям. На фоне программируемой электрической стимуляции практически не оказывает влияния на увеличение скорректированного времени восстановления функции синусового узла. Увеличивает эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного узла, угнетает проведение по дополнительным путям в двух направлениях (ретроградное и антеградное), способствует увеличению порога стимуляции желудочков [46].

В свою очередь амиодарон как противоаритмическое средство III класса увеличивает продолжительность потенциала действия (III фазу) и эффективный рефрактерный период. Уменьшает автоматизм синусового узла, снижает ЧСС, замедляет AV-проводимость, снижает возбудимость миокарда. Механизм действия амиодарона связан с блокадой ионных каналов клеточных мембран кардиомиоцитов (главным образом калиевых, в незначительной степени – кальциевых и натриевых), а также с неконкурентной блокадой  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов [1].

Полученные в нашем исследовании результаты, свидетельствующие о большей эффективности пропafenона в предупреждении развития и прогрессирования диастолической дисфункции, возможно объяснить тем, что в нашем исследовании включались больные без структурных изменений миокарда с контролируемой артериальной гипертензией и отсутствием тяжелой сопутствующей патологией, способной повлиять на геометрию сердца. А

способность пропафенона уменьшать концентрацию внутриклеточного кальция, возможно, приводит к уменьшению жесткости миокарда и, в дальнейшем, к эффективной релаксации мышечных волокон. Что, в свою очередь, препятствует развитию диастолической дисфункции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При стартовом исследовании в группе больных артериальной гипертензией в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, получавших пропafenон, преобладал зрелый возраст с сохраненной диастолической функцией левого желудочка. В группе больных старше 60 лет чаще регистрировалась измененная диастолическая функция левого желудочка.

Пропafenон сохраняет диастолическую функцию левого желудочка при исходных неизменных показателях при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий как у больных 41–60 лет, так и старше 60 лет.

Достоверное улучшение параметра DT в пределах неизменных значений зарегистрировано в возрасте 41–60 и старше 60 лет.

В течение года наблюдений пропafenон не оказывал отрицательного влияния на показатели диастолической функции левого желудочка при исходном её нарушении по первому типу при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в среднем возрасте – 41–60 и старше 60 лет. Достоверное улучшение параметров E/A, Em/Am в пределах значений, характеризующих нарушение диастолической функции по I типу, наблюдалось в возрастной категории 41–60 лет. Пропafenон не вызывает прогрессирования диастолической дисфункции левого желудочка при исходно измененных её показателях при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в возрасте 41–60 и старше 60 лет.

Через год применения пропafenона при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий увеличенные размеры левого предсердия возвращаются к нормальным показателям, что объясняется снижением числа пароксизмов фибрилляции предсердий на фоне терапии пропafenоном. Другие параметры функционального состояния

миокарда левого желудочка (степень гипертрофии, сократительная способность, размеры левого желудочка) не меняются.

При стартовом исследовании в группе больных артериальной гипертензией в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, получавших амиодарон, преобладали пациенты зрелого возраста (41–60 лет) без нарушения диастолической функции, имеющие нарушение диастолической функции по I типу, и пациенты старше 60 лет, имеющие нарушение диастолической функции левого желудочка по I типу.

В течение года наблюдения амиодарон сохранял показатели диастолической функции левого желудочка при исходно неизмененных их значениях.

Результаты годового наблюдения показали, что амиодарон не вызывает прогрессирования диастолической дисфункции левого желудочка при исходных измененных её показателях при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий как в возрасте 41–60, так и старше 60 лет. Достоверное улучшение параметра  $E_m/A_m$  в пределах значений, характеризующих нарушение диастолической функции по I типу, наблюдалось в группе старше 60 лет.

Через год применения амиодарона при гипертонической болезни, осложненной пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, размеры левого предсердия, степень гипертрофии и сократительная способность левого желудочка не изменились.

Антиаритмическая терапия пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, развившейся при АГ, пропafenоном и амиодароном сохраняет нормальные показатели диастолической функции миокарда левого желудочка.

Применение пропafenона при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий при АГ способствует повышению соотношения  $E/A$ ,  $E_m/A_m$ , что свидетельствует о тенденции к улучшению диастолической функции миокарда левого желудочка. Результаты сравнительного исследования применения амиодарона показали, что параметры нарушения диастолической функции

миокарда левого желудочка по I типу остаются прежними.

Результаты сравнительной характеристики параметров нарушения диастолической функции по I типу у пациентов старше 60 лет показали, что соотношение  $E_m/A_m$  улучшилось при приеме амиодарона, однако изменение лишь одного параметра не может свидетельствовать о наличии какой-либо динамики в диастолической дисфункции миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Антиаритмическая терапия пропafenоном и амиодароном пароксизмальной формы фибрилляции предсердий в сочетании АГ сохраняет неизмененные показатели диастолической функции миокарда левого желудочка.

В группе пациентов 41–60 лет с исходно изменённой диастолической функцией левого желудочка по первому типу лечение пропafenоном повышает соотношения  $E/A$ ,  $E_m/A_m$ , что свидетельствует о тенденции к улучшению диастолической функции миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Антиаритмическая терапия пропafenоном и амиодароном пароксизмальной формы фибрилляции предсердий в группах пациентов старше 60 лет с изменением диастолической функции левого желудочка по первому типу не меняет её параметры.

Применение пропafenона или амиодарона снижает количество пароксизмов фибрилляции предсердий при артериальной гипертензии. Процент пациентов без пароксизмов фибрилляции предсердий в течение 12 месяцев лечения выше в группе пропafenона, чем в группе амиодарона ( $p < 0,05$ ).

При стартовых сохраненных показателях диастолической функции левого желудочка применение пропafenона и амиодарона в течение 12 месяцев способствует поддержанию синусовый ритм.

Применение пропafenона при артериальной гипертензии в сочетании с фибрилляцией предсердий с сохраняющимся синусовым ритмом в течение года достоверно улучшает показатели диастолической функции левого желудочка в пределах исходных значений, то есть препятствует развитию диастолической дисфункции.

Применение амиодарона при артериальной гипертензии в сочетании с фибрилляцией предсердий с сохранившимся синусовым ритмом в течение 12 месяцев оставляет показатели диастолической функции левого желудочка в пределах неизменных значений и не вызывает развитие диастолической дисфункции.

Пропafenон и амиодарон достоверно улучшают показатели физического и психологического компонентов здоровья при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Однако пропafenон повышает показатели качества жизни достоверно эффективнее на 26 % и 32,6 % ( $p < 0,05$ ), чем амиодарон.

## ВЫВОДЫ

1. При артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий прием пропafenона в течение 12 месяцев сохраняет диастолическую функцию левого желудочка при её исходных неизмененных показателях и не вызывает прогрессирования изменения диастолической функции по первому типу, препятствует развитию диастолической дисфункции, улучшая показатели E/A, IVRT, DT, PV S/D, Em/Am.

2. При артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий прием амиодарона в течение года сохраняет показатели диастолической функции левого желудочка на исходных их значениях, предотвращает появление диастолической дисфункции миокарда левого желудочка, препятствует прогрессированию диастолической дисфункции левого желудочка по первому типу.

3. Прием пропafenона в течение года при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий сопровождается уменьшением до нормальных исходно увеличенных размеров левого предсердия, не влияя на другие параметры функционального состояния миокарда левого желудочка, а амиодарона – не влияет на размеры левого предсердия, степень гипертрофии и сократительную способность левого желудочка.

4. Пропафенон снижает количество пароксизмов в течение года при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной фибрилляцией предсердий более эффективно, чем амиодарон. При приеме пропafenона в течение 12 месяцев количество пароксизмов ФП снижается на 77 %, тогда как при приеме амиодарона – на 72 % ( $p < 0,05$ ).

5. Пропафенон более эффективно повышает показатели физического и психического компонентов здоровья, чем амиодарон, при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. При

применении в течение 12 месяцев пропafenона показатели физического (на 89 %) и психологического (на 92,3 %) компонентов здоровья повышаются достоверно эффективнее ( $p < 0,05$ ), чем при приеме амиодарона.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая, что пропafenон показал свою наибольшую эффективность по сравнению с амиодароном в предупреждении развития диастолической дисфункции, рекомендовано применять пропafenон при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без нарушения диастолической функции миокарда левого желудочка, для предупреждения её развития.

2. Учитывая, что на фоне приема пропafenон у пациентов 41–60 лет с диастолической дисфункцией по I типу, повысились показатели E/A и Em/Am, рекомендовано применять пропafenон при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при диастолической дисфункции миокарда левого желудочка по I типу, для предупреждения её прогрессирования, а у лиц 41–60 лет с целью улучшения параметров, определяющих диастолическую дисфункцию.

3. Учитывая то, что на фоне применения пропafenона уменьшились размеры левого предсердия, рекомендовано применять пропafenон при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий для уменьшения размеров левого предсердия.

4. Принимая во внимание повышение показателей физического и психического здоровья на фоне приема пропafenона, рекомендовано применять пропafenон при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий для улучшения качества жизни пациентов.

5. Учитывая, что амиодарон не влияет на показатели диастолической функции левого желудочка у пациентов 41–60 и старше 60 лет при артериальной гипертензии в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, рекомендовано применять данный антиаритмический препарат с целью сохранения параметров диастолической функции левого желудочка.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ААП	– антиаритмические препараты
ААТ	– антиаритмическая терапия
АВ	– атриовентрикулярный
АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АПФ	– ангиотензин превращающий фермент
БРА	– блокаторы рецепторов ангиотензина
ВИВР	– время изоволемиического расслабления
ГБ	– гипертоническая болезнь
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДД	– диастолическая дисфункция
ДУЗ	– диффузный узловой зоб
ЖТ	– желудочковая экстрасистолия
ЖТ	– желудочковая тахикардия
ЗСЛЖ	– задняя стенка левого желудочка
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
Инг АПФ	– ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
КДР	– конечный диастолический размер
КЖ	– качество жизни
КСР	– конечный систолический размер
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
МЖП	– межжелудочковая перегородка
МР	– митральная регургитации
НЯ	– нежелательные явления
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
РААС	– ренин ангиотензин альдостероновая система
САД	– систолическое артериальное давление
САП	– сино-атриальная пауза

ССЗ	– сердечно-сосудистое заболевание
СССУ	– синдром слабости синусового узла
СЭ	– суправентрикулярная экстрасистолия
ТИА	– транзиторная ишемическая атака
ТМП	– трансмитральный поток
ФВ	– фракция выброса
ФП	– фибрилляция предсердий
ХВН	– хроническая венозная недостаточность
ХИГМ	– хроническая ишемия головного мозга
ХМ ЭКГ	– холтеровское мониторирование электрокардиограммы
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧПЭС	– чрезпищеводная электростимуляция
ЧЖС	– частота желудочковых сокращений
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭХО КГ	– эхокардиография
Е/А	– соотношение скорости трансмитрального кровотока при раннем расслаблении миокарда левого желудочка к скорости трансмитрального кровотока при предсердном сокращении
IVRT	– время изоволюметрического расслабления
DT	– время снижения скорости раннего диастолического наполнения желудочков
PV S\D	– отношение систолического антеградного потока к диастолическому в легочных венах
Em\Am	– отношение митральной скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца к скорости позднего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Адамян, К. Г. Сравнительная эффективность ивабрадина амиодарона с бисопрололом в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка / К. Г. Адамян, Л. Г. Тунян, А. А. Чилинг // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 5 (11). – С. 483–488.
2. Аракелян, М. С. Корректируемые и некорректируемые факторы риска в прогнозировании рецидивирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией / М. С. Аракелян, Н. Г. Потешкина, П. А. Могутова // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 6. – С. 34–38.
3. Баталов, Р. Е. Лечение фибрилляции предсердий / Р. Е. Баталов, С. В. Попов, Ю. В. Егай // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 26 (4). – С. 8–14.
4. Бова, А. А. Фибрилляция предсердий в практике терапевта / А. А. Бова // Военная медицина. – 2018. – № 1. – С. 6–10.
5. Бокерия, Л. А. Лечение фибрилляции предсердий. Часть I. Долгий путь к золотому стандарту / Л. А. Бокерия, Л. Д. Шенгелия // Анналы аритмологии. – 2014. – № 2 (11). – С. 64–75.
6. Бокерия, Л. А. Механизмы фибрилляции предсердий: от идей и гипотез к эффективному пониманию проблемы / Л. А. Бокерия, Л. Д. Шенгелия // Анналы вритмологии. – 2015. – № 1 (11). – С. 4–9.
7. Буланова, Н. А. Эпидемиологические аспекты фибрилляции предсердий / Н. А. Буланова, Б. А. Сидоренко, В. В. Бояринцев // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2013. – № 2. – С. 202–205.
8. Бунин Ю.А. Некоторые клинические аспекты и дискуссионные вопросы антиаритмической фармакотерапии фибрилляции / Ю. А. Бунин // Клиническая геронтология. – 2015. – № 1 (2). – С. 41–47.
9. Бунин, Ю. А. Профилактическая антиаритмическая фармакотерапия частых пароксизмов фибрилляции предсердий и некоторых видов

наджелудочковых тахикардий пропафеноном в сравнении с плацебо / Ю. А. Бунин, О. Н. Денисов, Л. Ф. Федякина // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 5. – С. 77–82.

10. Бунин, Ю. А. Эффективность моно- и комбинированной антиаритмической фармакотерапии пропафеноном в профилактике частых рецидивов пароксизмальной фибрилляции предсердий / Ю. А. Бунин, Л. Ф. Федякина // Российский кардиологический журнал. – 2007. – № 3. – С. 62–65.

11. Влияет ли выбор стратегии лечение фибрилляции предсердий на состояние сократительной функции миокарда / В. И. Подзолков [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 6 (9). – С. 619–626.

12. Влияние пропафенона на инотропную функцию у пациентов с гипертензией а фибрилляцией предсердий / А. И. Тарзиманова [и др.] // Журнал Доктор.ру. – 2012. – № 6 (74). – С. 24–28.

13. Влияние терапии антиаритмическими препаратами на качество жизни больных с экстрасистолией / В. Л. Дощицин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 5. – С. 46–52.

14. Габиева, Н. Н. Морфофункциональное состояние сердца и особенности патогенеза развития артериальной гипертензии у женщин в период постменопаузы / Н. Н. Габиева, А. Б. Бахшалиев // Украинский медицинский журнал. – 2010. – № 4 (78). – С. 7–8.

15. Галанихина, Е. А. Сравнение эффективности Амиодарона и Пропафенона для профилактики и купирования пароксизмов фибрилляции предсердий после операций аортокоронарного шунтирования : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / Галанихина Екатерина Александровна. – Москва, 2014. – 24 с.

16. Гендерные особенности интервенционного лечения фибрилляции предсердий: проспективное исследование эффективности, безопасности вмешательства и качества жизни пациентов / А. В. Пацюк [и др.] // Трансляционная медицина. – 2016. – № 3 (3). – С. 34–41.

17. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Выпуск 2. – Москва, 2012 – 108 с.
18. Дронедарон у больных с фибрилляцией предсердий после исследования PALLAS / А. Э. Багрий [и др. // Украинский кардиологический журнал. – 2012. – № 4. – С. 41–46.
19. Задионченко, В. С. Методы контроля частоты сердечных сокращений у больных мерцательной аритмией: современное состояние проблемы / В. С. Задионченко, Г. Г. Шехян, А. А. Снетко // Справочник поликлинического врача. – 2012. – № 4. – С. 38–46.
20. Зинченко, Ю. В. Профилактическая антиаритмическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий / Ю. В. Зинченко, А. И. Фролов // Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 4. – С. 110–122.
21. Канорский, С. Г. Возможности повышения эффективности лечения фибрилляции предсердий (по результатам исследований, представленных на конгрессе Европейского общества кардиологов 2017 года) / С. Г. Канорский // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2017. – № 16. – С. 16–21.
22. Канорский, С. Г. Лечение больных фибрилляцией предсердий поиск оптимальных решений / С. Г. Канорский // Кардиология. – 2016. – № 56 (8). – С. 46–53.
23. Канорский, С. Г. Современная фармакотерапия фибрилляции предсердий / С. Г. Канорский, Ю. С. Коваленко // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 7 (147). – С. 171–177.
24. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий /Л. А. Бокерия [и др.] // Вестник аритмологии. – 2010. – № 59. С. 53–77.
25. Кохан, Е. В. Влияние амиодарона и сатолола на желудочково предсердное ремоделирование в зависимости от пола больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий / Е. В. Кохан, Г. К. Киякаев, А. А. Шаваров // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – № 26 (3). – С. 43–48.

26. Курбанов, Р. Д. Клиническая эффективность пропafenона у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий / Р. Д. Курбанов, Д. У. Закиров, Ш. К. Азизов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 1 (7). – С. 31–36.
27. Кучеренко, О. Д. Клинические аспекты применения антиаритмических препаратов IC класса / О. Д. Кучеренко, В. В. Брек // Кровообіг та гемостаз. – 2010. – № 3 – С. 5–9.
28. Масюков, С. А. Значение характеристик качества жизни в комплексной оценке результатов лечения фибрилляции предсердий у больных ИБС и артериальной гипертензией / С. А. Масюков, Д. В. Дедов, М. Р. Азизов // Евразийский союз ученых. – 2015. – № 8-2 (17). – С. 15–17.
29. Особенности изменений гистамин-серотониновой системы у больных острым инфарктом миокарда в зависимости от тяжести течения заболевания / А. А. Николаева [и др.] // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 1. – С. 41–44.
30. Особенности нейроэндокринных нарушений регуляции при остром инфаркте миокарда в зависимости от тяжести течения заболевания / А. А. Николаева [и др.] // Кардиология. – 1993. – Т. 33, № 11. – С. 60–63.
31. Особенности реакции прессорных и депрессорных регуляторных систем на повышенный прием поваренной соли при пограничной артериальной гипертензии / И. Ш. Штеренталь [и др.] // Кардиология. – 1991. – Т. 31, № 10. – С. 47–50.
32. Оценка влияния лекарственных препаратов на турбулентность сердечного ритма / Д. Ф. Гареева [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – № 9 (4). – С. 21–26.
33. Павлова Т. В. Амиодарона и дисфункция щитовидной железы / Т. В. Павлова, Е. Ю. Буланова, Д. В. Дупляков // Фарматека. – 2013. – № 5. – С. 92–26
34. Подзолков, В. И. Пропаfenон в лечении персистирующей формы фибрилляции предсердий стратегия «таблетка в кармане» / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 11. –

С. 20–23.

35. Подзолков, В. И. Пропафенон в лечении нарушений ритма сердца / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова // Кардиология. – 2012. – № 5. – С. 70–73.

36. Пропафенон в комплексной противорецидивной терапии персистирующей фибрилляции предсердий / В. В. Скибицкий [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2007. – № 4. – С. 44–47.

37. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «Прометей» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации (часть II) / И. Г. Фомина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 5 (4). – С. 62–65.

38. Профилактическая эффективность пропафенона, его влияние на сердце при длительном лечении больных с пароксизмальными атриовентрикулярными тахикардиями / К. М. Кошусбаева [и др.] // Кардиология. – 2006. – № 11. – С. 63–65.

39. Рекомендации Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (второе издание). – 2016.

40. Сердечная, Е. В. Особенности распространенности и течения фибрилляции предсердий на северо-западе Российской Федерации / Е. В. Сердечная, Б. А. Татарский, Е. В. Казакевич // Клиническая медицина. – 2009. – № 1. – С. 17–20.

41. Соколов, С. Ф. Сравнительная эффективность и безопасность аллапинина, этацизина и амиодарона и выбор оптимальной антиаритмической терапии по контролю ритма при пароксизмальной мерцательной аритмии / С. Ф. Соколов, Е. В. Бомонина // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 3. – С. 65–75.

42. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации / А. С. Колбин [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – № 19 (4). – С. 17–22.

43. Структурно-функциональное состояние миокарда и предикторы

рецидивов фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией после электрической кардиоверсии / С. В. Бузук [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 222 (2). – С. 192–203.

44. Сулимов, В. А. Перспективы лечения пациентов с фибрилляцией предсердий / В. А. Сулимов, А. С. Лишута // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 3 (7). – С. 323–333.

45. Сыров, А. В. Практические аспекты купирования пароксизмов фибрилляции предсердий в амбулаторных и домашних условиях / А. В. Сыров // Медицинский консилиум. – 2015. – № 5 (17). – С. 34–37.

46. Татарский, Б. А. Фибрилляция предсердий: патофизиологические подходы к выбору антиаритмической терапии / Б. А. Татарский, Р. Е. Баталов, С. В. Попов. – Томск : STT, 2013 – 227 с.

47. Ушкалова, Е. А. Применение антиаритмических средств у пожилых пациентов препараты I и II класса по классификации Вогана-Вильямса / Е. А. Ушкалова, С. К. Зырянов, К. Э. Затолочина // Актуальные вопросы клинической фармакологии. – 2016. – № 12 (4). – С. 471–478.

48. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: гендерные особенности желудочково-предсердного ремоделирования при сохраненной фракции выброса левого желудочка / Ж. Д. Кобалава [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – № 13 (4). – С. 541–549.

49. Шубик Ю.В. Амiodарон в международных рекомендациях по лечению аритмий / Ю. В. Шубик // Российский медицинский журнал. – 2008. – № 21. – С. 1385.

50. Эффективность и безопасность восстановления синусового ритма амиодароном и пропafenоном в амбулаторных условиях, экономические аспекты (по данным Северного медицинского клинического центра им. Н. А. Семашко) / Т. А. Истомина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – № 6 (6). – С. 779–788.

51. Эффективность и влияние антиаритмической терапии на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с фибрилляцией

предсердий / О. Н. Миллер [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 4 (90). – С. 56–67.

52. Эффективность лечения пароксизмальной фибрилляции предсердий препаратами пропafenона и амиодарона / Н. Н. Исакова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 3. – С. 58–62.

53. A common SCN5A variant alters the responsiveness of human sodium channels to class I antiarrhythmic agents [published erratum appears / M. Shuraih [et al.] // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2007. – № 18 (6). – P. 434–440.

54. AHA/ACC/HRS Guideline 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 Heart Rhythm Society. – 2014.

55. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation / C. Lafuente-Lafuente [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2015. – № 28 (3).

56. Antihypertensive control and new-onset atrial fibrillation: Results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD) / G. Mourtzinis [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2017. – № 24 (11). – P. 1206–1211.

57. Arterial hypertension and atrial fibrillation: standard and advanced echocardiography from diagnosis to prognostication / M. Cameli [et al.] // J Cardiovasc Med (Hagerstown). – 2018. – № 19 (2). – P. 51–61.

58. Association of left atrial enlargement with ventricular remodeling in hypertensive Chinese elderly / J. Peng [et al.] // Echocardiography. – 2017. – № 34 (4). – P. 491–495.

59. Bajpai, A. Treatment of atrial fibrillation / A. Bajpai, I. Savelieva, J. Camm // Br.Med. Bull. – 2008. – № 88. – P. 75–94.

60. Barekatin, A. Antiarrhythmic Therapy in Atrial Fibrillation / A. Barekatin, M. Razavi, A. Massumi // Indications, Guidelines and Safety Section Editor // Tex Heart Inst. – 2012. – № 39 (4). – P. 532–534.

61. Benjamin, E. J. Variants in ZFH3 are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry / E. J. Benjamin, K. M. Rice, D. E. Arking // Nat

Genet. – 2009. – № 41 (8). – P. 879–881.

62. Brunton L. L. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. / L. L. Brunton, B. Chabner, B. Knollmann. – New York : McGraw-Hill, 2011.

63. Bunch, T. J. Rhythm Control Strategies and the Role of Antiarrhythmic Drugs in the Management of Atrial Fibrillation: Focus on Clinical Outcomes / T. J. Bunch, B. J. Gersh // *Gen Intern Med.* – 2011. – № 26 (5). – P. 531–537.

64. Burashnikov, A. Atrial-Selective Sodium Channel Block Strategy to Suppress Atrial Fibrillation: Ranolazine versus Propafenone / A. Burashnikov, L. Belardinelli, C. Antzelevitch // *Pharmacol Exp Ther.* – 2012. – № 340 (1). – P. 161–168.

65. Capucci, A. Safety of oral propafenone in the conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo - controlled multicentred study / A. Capucci, G. Villiani, D. Aschieri // *Cardiol.* – 1999. – № 68. – P. 187–196.

66. Circulation Research. The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation relationships among clinical features / J. Andrade [et al.] // *Epidemiology and Mechanisms.* – 2014. – № 114. – P. 1453–1468.

67. Couto, N. Neutropenia and cutaneous lesions secondary to propafenone / N. Couto, M. Ferreira, E. Reis // *Eur J Dermatol.* – 2009. – № 19 (4). – P. 365–367.

68. Detection of atrial electrical and mechanical dysfunction in non-dipper prehypertensive subjects / S. Sarikaya [et al.] // *Clin Exp Hypertens.* – 2014. – № 36 (7). – P. 465–70.

69. Diastolic function and new-onset atrial fibrillation following cardiac surgery / D. W. Barbara [et al.] // *Ann Card Anaesth.* – 2015. – № 18 (1). – P. 8–14.

70. Dukes, I. D. The multiple modes of action of propafenone / I. D. Dukes, E. M. Vaughan Williams // *Eur Heart J.* – 1984. – № 5 (2). – P. 115–125.

71. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications / S. Nattel [et al.] // *Eur Heart J.* – 2014. – № 35 (22). – P. 1448–1456.

72. Effect of CYP2D6\*10 genotype on propafenone pharmacodynamics in

Chinese patients with ventricular arrhythmia / W. M. Cai [et al.] // *Acta Pharmacol Sin.* – 2002. – № 23 (11). – P. 1040–1044.

73. Efficacy and safety of sustained-release propafenone for patients with atrial fibrillation / E. L. Prichett [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2003. – № 92. – P. 941–946.

74. Electrophysiological changes in heart failure and their implications for arrhythmogenesis *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) / R. Coronel [et al.]. – Molecular Basis of Disease.* – 2013. – № 12. – P. 2432–2441.

75. Electrophysiological predictors of propafenone efficacy in prevention of atrioventricular nodal re-entrant and atrioventricular re-entrant tachycardia / H. Pintarić [et al.] // *Croat Med J.* – 2012. – № 53 (6). – P. 605–611.

76. Elevated Serum Beta-Trace Protein Levels are Associated With the Presence of Atrial Fibrillation in Hypertension Patients / M. U. Yalcin [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2016. – № 18 (5). – P. 439–43.

77. Epidemiological profile of atrial fibrillation: A contemporary perspective / T. M. Tsang [et al.] // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2005. – № 48. – P. 1–8.

78. Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation: data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study / M. Rienstra [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2005. – № 46. – P. 1298–1306.

79. Hedley, P. The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update / P. Hedley, P. Jorgensen, S. Schlamowitz // *Hum Mutation.* – 2009. – № 30 (11). – P. 1486–1511.

80. Horn, M. A. Aging and the cardiac collagen matrix: novel mediators of fibrotic remodelling / M. A. Horn, A. W. Trafford // *Journal of molecular and cellular cardiology.* – 2016. – № 4. – P. 175–185.

81. Impact of the control of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation on health-related quality of life / L. Guédon-Moreau [et al.] // *Europace.* – 2010. – № 12 (5). – P. 634–642.

82. Influence of propafenone on the anticonvulsant activity of various novel antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock model / K. K. Borowicz-Reutt [et al.] // *Pharmacol Rep.* – 2017. – № 70 (3). – P. 481–487.

83. Intravenous administration of flecainide or propafenone in patients with recent-onset atrial fibrillation does not predict adverse effects during 'pill-in-the-pocket' treatment / P. Alboni [et al.] // *Heart*. – 2010. – № 96 (7). – P. 546–549.
84. Krogh-Madsen, T. Effects of Electrical and Structural Remodeling on Atrial Fibrillation Maintenance: A Simulation Study / T. Krogh-Madsen, J. W. Abbott, D. J. Christini // *PLOS Computational Biology*. – 2012. – № 8 (2). – P. 1–10.
85. Left ventricular stiffness estimated by diastolic wall strain is associated with paroxysmal atrial fibrillation in structurally normal hearts / S. Uetake [et al.] // *Clin Cardiol*. – 2016. – № 39 (12). – P. 728–732.
86. Left atrial appendage function in prediction of paroxysmal atrial fibrillation in patients with untreated hypertension / E. Tenekecioglu [et al.] // *Clin Exp Hypertens*. – 2014. – № 36 (5). – P. 348–53.
87. Lifetime risk for development of atrial fibrillation:the Framingham Heart Study / D. M. Lloyd-Jones [et al.] // *Circulation*. – 2004. – № 110. – P. 1042–1046.
88. Lone Atrial Fibrillation Does it Exist? / G. Wyse [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – № 63 (17). – P. 1715–1723.
89. Management of patients with acute atrial fibrillation in the ED / A. Conti [et al.] // *Emerg Med*. – 2010. – № 28. – P. 903–910.
90. Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation / A. M. De Jong [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2011. – № 89. – P. 754–765.
91. Oral antiarrhythmic drugs in converting recent onset atrial fibrillation / V. H. Deneer [et al.] // *Pharm World Sci*. – 2004. – № 26. – P. 66–78.
92. Parvez, B. Lone AF – etiologic factors and genetic insights into pathophysiology. Published in final edited form / B. Parvez, D. Darbar // *Atr Fibrillation*. – 2010. – № 1 (12). – P. 675–684.
93. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal / U. Schotten [et al.] // *Physiol Rev*. – 2011. – № 91. – P.265–325.
94. Pharmacological Management of Atrial Fibrillation: One, None One Hundred Thousand *Cardiol Res Pract* / F. Lucà [et al.] // *Journal Article*. – 2011. – № 4.

– 10 p.

95. Preoperative Echocardiographic Parameters of Diastolic Dysfunction Did Not Provide a Predictive Value for Postoperative Atrial Fibrillation in Lung and Esophageal Cancer Surgery / D. Ai [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2015. – № 29 (5). – P. 1127–30. doi: 10.1053/j.jvca.2015.01.012. Epub 2015 Jan 8.

96. Prevalence and correlates of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in elderly community residents / X. Cui [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2017. – № 15 (227). – P. 820–825. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.041. Epub 2016 Oct 17.

97. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study / A. S. Go [et al.] // *J Am Med Assoc.* – 2001. – № 285. – P. 2370–2375.

98. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition a meta-analysis / M. P. Schneider [et al.] // *JACC.* – 2010. – № 55. – P. 2299–2307.

99. Prevention of atrial fibrillation: report from a national heart, lung, and blood institute workshop / E. J. Benjamin [et al.] // *Circulation.* – 2009. – № 119. – P. 606–618.

100. Propafenone dose for emergency room conversion of paroxysmal atrial fibrillation / D. Antonelli [et al.] // *Harefuah.* – 1999. – № 1 (136). – P. 857–915.

101. Racial differences in incident atrial fibrillation among hypertensive patients during antihypertensive therapy / P. M. Okin [et al.] // *American Journal of Hypertension.* – 2014. – № 27 (7). – P. 966–972.

102. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation / I. C. Van Gelder [et al.] // *Europace.* – 2011. – № 13 (11). – P. 1517–1525.

103. Relationship between tissue Doppler measurements of left ventricular diastolic function and silent brain infarction in patients with non-valvular atrial fibrillation / S. Ishikawa [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2017. – № 18 (11). – P. 1245–1252.

104. Rodrigues, P. G. Myocardial reverse remodeling: how far can we rewind? /

P. G. Rodrigues, A. F. Leite-Moreira, I. Falcão-Pires // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2016. – № 1, 310 (11). – P.1402–22.

105. Rowlens M. Melduni, M.D. Role of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Predicting Atrial Fibrillation Recurrence after Successful Electrical Cardioversion / Rowlens M. Melduni, M.D., M.P.H and Michael W. Cullen, M.D. // *Atr Fibrillation.* – 2012. – № 5 (4). – P. 87–94.

106. Ruan, Y. Sodium channel mutations and arrhythmias / Y. Ruan, N. Liu, G. Priori // *Nat Rev Cardiol.* – 2009. – № 6 (5). – P. 337–348.

107. Section Editor Pharmacologic Management of Arrhythmias / L. Ganjehei, [et al.] // *Tex Heart Inst J.* – 2011. – № 38 (4). – P. 344–349.

108. Sestito, A. Atrial fibrillation and the pharmacological treatment: the role of propafenone / A. Sestito, E. Molina // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2012. – № 16 (2). – P. 242–53.

109. Shenasa, M. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death / M. Shenasa, H. Shenasa // *Int J Cardiol.* – 2017. – № 15 (237). – P. 60–63.

110. Source Efficacy and tolerability of oral propafenone versus quinidine in the treatment of recent onset atrial fibrillation: A randomized, prospective study / D. A. Kosior [et al.] // *Cardiol J.* – 2009. – № 16 (6). – P. 521–527.

111. Source Propafenone Blocks Human Cardiac Kir2.x Channels by Decreasing the Negative Electrostatic Charge in the Cytoplasmic Pore / I. Amorós [et al.] // Department of Pharmacology. School of Medicine. Universidad Complutense. – Madrid, Spain, 2008.

112. Syncope, Widened QRS Interval, and Left Ventricular Systolic Depression Coincident with Propafenone Therapy for Atrial Fibrillation / R. A. Samaan [et al.] // *Tex Heart Inst J.* – 2010. – № 37 (4). – P. 476–479.

113. The ratio of early mitral inflow velocity to global diastolic strain rate as a useful predictor of cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation / P. C. Hsu [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2014. – № 27 (7). – P. 717–725.

114. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the management of atrial fibrillation // *Eur*

Heart J. – 2010. – P. 2369–2429.

115. The value of basic research insights into atrial fibrillation mechanisms as a guide to therapeutic innovation: a critical analysis / J.Heijman [et al.] // Cardiovasc Res. – 2016. – № 109 (4). – P. 467–479. Tse, G. Mechanisms of cardiac arrhythmias / G. Tse // Journal of arihyhymia. – 2016. – № 32 (2). – P. 75–81.

117. Zdanowicz, M. M. Teaching the Pharmacology of Antiarrhythmic Drugs / M. M. Zdanowicz, M. H. Lynch // Am J Pharm Educ. – 2011. – № 75 (7). – P. 139.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования . . . . . С. 38
2. Рисунок 2 – Распределение пациентов группы пропafenона по возрасту и диастолической функции левого желудочка . . . . . С. 55
3. Рисунок 3 – Распределение пациентов группы амиодарона по возрасту и диастолической функции ЛЖ . . . . . С. 62
4. Рисунок 4 – Параметр E/A у больных 41–60 лет с исходно нормальной диастолической функцией левого желудочка . . . . . С. 67
5. Рисунок 5 – Показатель IVRT у больных 41–60 лет с исходно нормальной диастолической функцией левого желудочка . . . . . С. 68
6. Рисунок 6 – Показатель ДВ (DT) у больных 41–60 лет с исходно нормальной диастолической функцией левого желудочка . . . . . С. 68
7. Рисунок 7 – Параметр PV S/D у больных 41–60 лет с исходно нормальной диастолической функцией левого желудочка . . . . . С. 69
8. Рисунок 8 – Параметр Em/Am у больных 41–60 лет с исходно нормальной диастолической функцией левого желудочка . . . . . С. 70
9. Рисунок 9 – Параметр E/A у больных 41–60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка по I типу . . . . . С. 71
10. Рисунок 10 – Параметр IVRT у больных 41–60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка по I типу . . . . . С. 72
11. Рисунок 11 – Параметр DT у больных 41–60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка по I типу . . . . . С. 73
12. Рисунок 12 – Параметр Em/Am у больных 41–60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка по I типу . . . . . С. 73
13. Рисунок 13 – Параметр PV S/D у больных 41–60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка по I типу . . . . . С. 74
14. Рисунок 14 – Параметр E/A у больных старше 60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка по I типу. . . . . С. 76
15. Рисунок 15 – Параметр IVRT у больных старше 60 лет с исходно

- измененной диастолической функцией левого желудочка по I типу . С. 76
16. Рисунок 16 – Параметр DT у больных старше 60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка по I типу . С. 77
17. Рисунок 17 – Параметр Em/Am у больных старше 60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка по I типу . С. 78
18. Рисунок 18 – Параметр PV S/D у больных старше 60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка по I типу . С. 78
19. Рисунок 19 – Количество пароксизмов фибрилляции предсердий за год до начала антиаритмической терапии и в течение 12 месяцев антиаритмической терапии . . . . . С. 81
20. Рисунок 20 – Соотношение E/A у пациентов 41–60 лет при отсутствии пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года на фоне терапии пропafenоном . . . . . С. 83
21. Рисунок 21 – Показатель IVRT у пациентов 41–60 лет при отсутствии пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года на фоне терапии пропafenоном . . . . . С. 83
22. Рисунок 22 – Показатель DT у пациентов 41-60 лет при отсутствии пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года на фоне терапии пропafenоном . . . . . С. 84
23. Рисунок 23 – Соотношение PV S/D у пациентов 41-60 лет при отсутствии пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года на фоне терапии пропafenоном . . . . . С. 84
24. Рисунок 24 – Соотношение Em/Am у пациентов 41–60 лет с отсутствием пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года на фоне терапии пропafenоном . . . . . С. 85
25. Рисунок 25 – Соотношение E/A у пациентов 41-60 лет с отсутствием пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года на фоне терапии амиодароном . . . . . С. 87
26. Рисунок 26 – Показатель IVRT у пациентов 41-60 лет с отсутствием пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года

	на фоне терапии амиодароном . . . . .	C. 87
27.	Рисунок 27 – Показатель DT у пациентов 41-60 лет с отсутствием пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года на фоне терапии амиодароном . . . . .	C. 88
28.	Рисунок 28 – Соотношение PV S/D у пациентов 41–60 лет с отсутствием пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года на фоне терапии амиодароном . . . . .	C. 88
29.	Рисунок 29 – Соотношение Em/Am у пациентов 41-60 лет с отсутствием пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года на фоне терапии амиодароном . . . . .	C. 89
30.	Рисунок 30 – Показатели психического и физического здоровья на фоне терапии антиаритмическими препаратами . . . . .	C. 90
31.	Таблица 1 – Нормы ЭХО КГ для определения диастолической функции (ASE/EACVI Guidelines and Standard, 2015г) . . . . .	C. 43
32.	Таблица 2 – Определения шкал опросника качества жизни SF-36 . . . . .	C. 45
33.	Таблица 3 – Методика вычисления основных показателей по опроснику SF-36 . . . . .	C. 47
34.	Таблица 4 – Клиническая характеристика пациентов . . . . .	C. 50
35.	Таблица 5 – Возрастная характеристика пациентов . . . . .	C. 51
36.	Таблица 6 – Оценка связи между полом, ААП и показателями диастолической функции левого желудочка при помощи множественной линейной регрессии . . . . .	C. 51
37.	Таблица 7 – Характеристика пациентов по сопутствующей патологии . . . . .	C. 52
38.	Таблица 8 – Сравнительная характеристика гипотензивной терапии у пациентов 1 и 2 групп . . . . .	C. 53
39.	Таблица 9 – Количественная характеристика подгрупп пациентов, получающих пропafenон . . . . .	C. 54
40.	Таблица 10 – Распределение пациентов, получавших пропafenон, по возрасту и диастолической функции . . . . .	C. 55

41. Таблица 11 – Показатели диастолической функции у пациентов 41–60 лет с исходно сохраненной диастолической функцией левого желудочка . . . . . С. 56
42. Таблица 12 – Показатели диастолической функции у пациентов старше 60 лет с исходно сохраненной диастолической функцией левого желудочка . . . . . С. 57
43. Таблица 13 – Показатели диастолической функции у пациентов 41–60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка . . . . . С. 58
44. Таблица 14 – Показатели диастолической функции у пациентов старше 60 лет с исходно измененной диастолической функцией левого желудочка . . . . . С. 58
45. Таблица 15 – Размеры полостей сердца, степень гипертрофии миокарда и сократительная способность левого желудочка на фоне терапии пропafenоном. . . . . С. 59
46. Таблица 16 – Количественная характеристика подгрупп пациентов, получавших амиодарон . . . . . С. 61
47. Таблица 17 – Распределение пациентов, получавших амиодарон пациентов по возрасту и диастолической функции левого желудочка . . . . . С.62
48. Таблица 18 – Показатели диастолической функции у пациентов 41–60 лет с исходно нормальной диастолической функцией ЛЖ . . . . . С. 63
49. Таблица 19 – Показатели диастолической функции у пациентов 41–60 лет с исходным нарушением диастолической функции ЛЖ по I типу . . . . . С. 64
50. Таблица 20 – Показатели диастолической функции у пациентов старше 60 лет с исходным нарушением диастолической функции по I типу. . . . . С. 65
51. Таблица 21 – Размеры полостей сердца, степень гипертрофии миокарда и сократительная способность левого желудочка на фоне

терапии амиодароном . . . . .	С. 65
52. Таблица 22 – Количество пароксизмов фибрилляции предсердий за год до начала антиаритмической терапии и в течение 12 месяцев антиаритмической терапии . . . . .	С. 80
53. Таблица 23 – Изменение ЧСС по данным регистрируемой ЭКГ на фоне терапии пропafenоном или амиодароном в течение 12 месяцев .	С. 81
54. Таблица 24 – Показатели психического и физического здоровья на фоне терапии антиаритмическими препаратами . . . . .	С. 90