

Дик Ирина Сергеевна

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

14.01.05 – кардиология

Автореферат на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Потеряева Елена Леонидовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Туров Алексей Николаевич

(Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина, ведущий научный сотрудник Центра интервенционной кардиологии, г. Новосибирск)

доктор медицинских наук

Мамчур Сергей Евгеньевич

(Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, заведующий отделом диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии»

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.02 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, тел. (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, <http://www.ngmu.ru/dissertation/436>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2018 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

В. П. Дробышева

ОЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 [Татарский Б. А., 2013].

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 [Кобалава Ж. Д., 2017]. Развитие тахикардии вызывает заметные изменения в электрофизиологии миокарда и в дальнейшем усугубляет процессы структурного ремоделирования [Иванова, К. Н., 2015]. 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) [Дедов Д. В., 2017].

В последние годы отмечены существенные достижения в лечении ФП, целью которого для большинства пациентов является восстановление и поддержание синусового ритма. Согласно современным рекомендациям АСС/АНА/ESC по диагностике и лечению ФП, опубликованным в 2016 г., пропафенон 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 [АСС/АНА/ESC, 2016 г.]. Однако не изучен вопрос влияния пропафенона 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. Первым этапом ремоделирования миокарда, способствующим развитию нарушения сердечного ритма, становится диастолическая дисфункция левого желудочка и далее дилатация левого предсердия. Как следствие, основным фактором сдерживания этой аритмии у пациента с артериальной гипертензией является предотвращение или максимальное устранение диастолической дисфункции левого желудочка.

Существуют данные о влиянии антиаритмических 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 (пропafenон) 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 пропafenон 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 пропafenоном: 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 пропafenона 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 пропafenона.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты исследования показали, что пропafenон 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 пропafenона в предупреждении развития нарушений диастолической функции левого желудочка. Пропafenон 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. Пропafenон 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.

На этапах исследования 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.

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. Пропafenон 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. Достоверность результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, достаточным количеством пациентов, использованием апробированных лабораторных и инструментальных методов, применением современных методов статистической обработки полученных данных

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» Новосибирского государственного медицинского университета (Новосибирск, 2018).

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы Новосибирского государственного медицинского университета «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 Новосибирского государственного медицинского университета.

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).

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 60 от 20 декабря 2013 г.). Все пациенты дали согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (Женева 1993), соответствовали этическим нормам Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (2004 г.). Всего обследовано 180 человек в условиях кардиологического отделения Новосибирской области городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 2 в период с 2013 по 2015 гг. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

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 ($ФВ > 40 \%$); 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 пропафенона и/или амиодарона для соответствующих групп.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Наблюдали 180 пациентов, имеющих в анамнезе артериальную гипертензию и нарушение ритма по типу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Пациенты были разделены на две группы методом конвертов. В первой группе больные получали пропafenон, во второй – амиодарон. В первую группу вошли 84 пациента. Во вторую группу – 96 пациентов: Средняя продолжительность в анамнезе фибрилляции предсердий в первой группе составила $(4,5 \pm 3,8)$ лет, во второй группе $(4,3 \pm 3,9)$ лет. Пациенты первой и второй групп были сопоставимы по получаемой медикаментозной терапии, все пациенты, включенные в исследование, имели АД не выше 140/90 мм рт. ст. Восстановление синусового ритма проводилась в первые сутки наблюдения пациентов: в группе пропafenона – пероральным приемом антиаритмического препарата (ААП) в дозе до 600 мг, в группе амиодарона внутривенным введением ААП в дозе 600 мг. После восстановления синусового ритма пациентам проводилась ЭХО КГ с оценкой показателей диастолической функции левого желудочка. Для оценки диастолической функции левого желудочка определяли следующие параметры: E/A, IVRT, DT, PVS\D, Em\Am. В дальнейшем, в течение года, для профилактики нарушений сердечного ритма пациенты 1-й группы продолжали прием пропafenона перорально в дозе 450 мг/сут. Для профилактики нарушений сердечного ритма в течение года пациенты 2-й группы продолжали прием амиодарона *per os* в дозе 200-600 мг/сут. Мониторинг ФП осуществлялся по данным дневников пациентов, а также записи ЭКГ через 1, 6, 12 мес. наблюдения. После восстановления ритма при включении пациента в исследование и через 12 мес. наблюдения регистрировалось ХМ ЭКГ.

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 г.). 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 для определения исходного типа ФП проводили Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) с помощью системы ДК-01 («СЭМ», Россия). С помощью этой процедуры выявляли асимптомные пароксизмы ФП, сопутствующие нарушения ритма сердца (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.

Всем пациентам проводили определение качества жизни (КЖ) в начале и при завершении исследования. Для оценки КЖ каждого больного использовали неспецифический опросник MOS «Health Status Survey SF-36» [John E. Brazier., 2002]. Расчеты показателей проводили с использованием программы MS Excel 2007.

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

Мощность выборки рассчитывалась при помощи он-лайн 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 (М) – обычная описательная статистическая величина, лучше всего используется для обобщения центральной тенденции приблизительно нормального распределения данных. При таком использовании обычно сопровождается средним отклонением (СО), которое указывает рассеяние или вариабельность 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. Т-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 отличии от нормального распределения использовались непараметрические методы: применяли Т-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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние пропафенона на диастолическую функцию левого желудочка с исходно сохраненными показателями. В группе пропафенона изменились параметры, отражающие диастолическую функцию левого желудочка, на фоне терапии пропафеноном у пациентов в возрасте 41–60 лет с исходно неизменной диастолической функцией (таблица 1). Как следует из таблицы 1, 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 пропафеноном 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 1 – 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	$1,2 \pm 0,14$	$78,4 \pm 5,2$	$172,5 \pm 24,3$	$1,4 \pm 0,24$	$1,4 \pm 0,1$
ЭХО КС через 12 мес.	$1,2 \pm 0,11$	$80,1 \pm 4,4$	$160,1 \pm 19,0$	$1,5 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,1$
p	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Показатели диастолической функции у пациентов старше 60 лет с артериальной гипертензией в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, с исходно сохраненной диастолической функцией левого желудочка на фоне терапии пропafenоном в течение года остались в пределах исходных значений (таблица 2). Достоверное изменение этих показателей выявлено только для параметров DT и Pvs/Pvd ($p < 0,05$). Это свидетельствует о тенденции к уменьшению времени снижения скорости раннего диастолического наполнения и достоверном изменении соотношения скоростей систолического антеградного потока к диастолическому в легочных венах (таблица 2).

Таблица 2 – 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	$1,2 \pm 0,31$	$88,0 \pm 12,2$	$191,1 \pm 12,6$	$1,3 \pm 0,06$	$1,4 \pm 0,3$
ЭХО КС через 12 мес.	$1,3 \pm 0,27$	$87,9 \pm 12,6$	$171,4 \pm 12,6$	$1,5 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,2$
p	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$

Таким образом, в течение года наблюдения пропafenон достоверно не влиял на показатели диастолической функции левого желудочка при исходно сохраненных их значениях у больных артериальной гипертензией, в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий как у больных 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. Пропafenон 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.

Влияние пропafenона на диастолическую функцию левого желудочка с исходно измененными показателями. В подгруппе пациентов 41–60 лет с исходным нарушением диастолической функции по I типу на фоне терапии

пропафеноном достоверно изменились и улучшились показатели: E/A и Em/Am, которые, однако, не выходили за пределы значений, характерных для нарушения диастолической функции по первому типу (таблица 3).

Таблица 3 – 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	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$

В подгруппе пациентов старше 60 лет с исходным нарушением диастолической функции по I типу на фоне терапии пропафеноном изучаемые показатели: E/A, IVRT, DT, PV S/D, Em/Am достоверно не изменились и не вышли за пределы значений, характерных для нарушения диастолической функции по первому типу (таблица 4).

Таблица 4 – 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, по истечению года наблюдений пропафенон 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 вызывал прогрессирования диастолической дисфункции левого желудочка при исходных измененных показателях у больных с гипертонической болезнью, осложнённой пароксизмальной формой

фибрилляции предсердий как в возрасте 41–60, так и старше 60 лет.

Параметры размеров полостей сердца, степени гипертрофии миокарда и сократительной способности левого желудочка на фоне терапии пропafenоном. В таблице 5 представлены стартовые показатели ЭХО КГ исследования и через год на фоне приема пропafenона.

Таблица 5 – Размеры полостей сердца, степень гипертрофии миокарда и сократительная способность левого желудочка на фоне терапии пропafenоном

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 свидетельствуют о положительном влиянии пропafenона на размеры левого предсердия ($p < 0,05$). Так, через год применения пропafenона увеличенные размеры левого предсердия возвращались к нормальным показателям, что возможно объяснить снижением числа пароксизмов на фоне терапии пропafenоном. Другие параметры функционального состояния миокарда левого желудочка (степень гипертрофии, сократительная способность, размеры левого желудочка) не изменились.

Влияние амиодарона на диастолическую функцию левого желудочка у больных с исходно сохраненными показателями. У пациентов в возрасте 41–60 лет 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 6).

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 у пациентов 41–60 лет с гипертонической болезнью, осложненной пароксизмальной ФП.

Таблица 6 – 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	$0,9 \pm 0,30$	$77,0 \pm 7,4$	$198,2 \pm 19,1$	$0,8 \pm 0,18$	$1,2 \pm 0,12$
ЭХО КС через 12 мес.	$0,9 \pm 0,29$	$74,9 \pm 6,0$	$198,1 \pm 19,0$	$0,7 \pm 0,14$	$1,1 \pm 0,1$
p	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Влияние амиодарона на диастолическую функцию левого желудочка с исходно измененными показателями. В подгруппе пациентов 41–60 лет с исходным нарушением диастолической функции по I типу на фоне терапии амиодароном показатели, её характеризующие, достоверно не изменились и не вышли за пределы значений, характерных для нарушения диастолической функции по первому типу (таблица 7).

Таблица 7 – 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	$0,7 \pm 0,05$	$133,6 \pm 28,3$	$237,9 \pm 17,5$	$1,2 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,06$
ЭХО КС через 12 мес.	$0,7 \pm 0,05$	$133,4 \pm 28,0$	$236,5 \pm 16,1$	$1,2 \pm 0,06$	$0,7 \pm 0,08$
p	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

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 функции по I типу. Другие показатели, указывающие на наличие диастолической дисфункции левого желудочка по первому типу, достоверно не изменились (таблица 8).

Таблица 8 – 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	$0,6 \pm 0,02$	$161,3 \pm 24,9$	$267,4 \pm 8,7$	$1,2 \pm 0,09$	$0,7 \pm 0,04$
ЭХО КС через 12 мес.	$0,6 \pm 0,02$	$160,9 \pm 25,3$	$267,4 \pm 8,7$	$1,1 \pm 0,06$	$0,8 \pm 0,02$
p	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$

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

Изучены стартовые показатели ЭХО КГ и через год на фоне приема амиодарона в группе пациентов артериальной гипертензией в сочетании с пароксизмальной ФП (n = 96) (таблица 9).

Таблица 9 – Размеры полостей сердца, степень гипертрофии миокарда и сократительная способность левого желудочка на фоне терапии амиодароном

Показатель	ЛП (п) мм	ЛП (д) мм	КДР ЛЖ мм	КСР ЛЖ мм	ФВ %	МЖП мм	ЗСЛЖ 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	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

На фоне терапии амиодароном в течение 12 месяцев размеры полостей сердца не изменились. Степень гипертрофии и сократительная способность миокарда левого желудочка по показателям: МЖП, ЗСЛЖ, ФВ также достоверно не изменились (таблица 9).

Сравнительная оценка эффективности пропafenона и амиодарона в предупреждении пароксизмов фибрилляции предсердий. Эффективность антиаритмической терапии пропafenоном и амиодароном оценивали по количеству пароксизмов в течение года до включения в исследование и в течение 12 месяцев антиаритмической терапии. Результаты исследования показали, что количество пароксизмов в группах пропafenона и амиодарона до включения в исследование было сопоставимо (p > 0,05). Количество пароксизмов достоверно снизилось на фоне терапии амиодароном – на 72 %, на фоне терапии пропafenоном – на 77 % (p < 0,05) (таблица 10).

Таблица 10 – 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	
Пропafenон	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	—

Оценка полученных результатов свидетельствует о том, что при артериальной гипертензией в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, терапия пропafenоном в течение 12 месяцев в среднем приводит к достоверно более редкому количеству пароксизмов ФП, чем терапия амиодароном в течение года.

Изменение показателей диастолической функции левого желудочка при отсутствии пароксизмов фибрилляции предсердий в течение 12 месяцев у пациентов, принимающих пропafenон. У 20 (23,3 %) из 84 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 нарушений диастолической функции левого желудочка (таблица 11).

Таблица 11 – Динамика показателей диастолической функции ЛЖ при отсутствии пароксизмов фибрилляции предсердий в течение 12 месяцев у пациентов с ГБ на фоне приема пропafenона.

Показатель	Е/А	IVRT мс	DT мс	PVS/D	Em/Am
Показатели на старте терапии	$1,2 \pm 0,1$	$81,8 \pm 5,8$	$168,2 \pm 28,1$	$1,4 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$
Показатель через 12 месяцев терапии	$1,3 \pm 0,1$	$80,5 \pm 5,2$	$158,1 \pm 19,4$	$1,5 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,1$
p	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Изменение показателей диастолической функции при отсутствии пароксизмов фибрилляции предсердий в течение 12 месяцев у пациентов, принимающих амиодарон. У 19 (11,1 %) пациентов из 96, 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 (таблица 12).

Таблица 12 –Динамика показателей диастолической функции левого желудочка у пациентов с ГБ на фоне приема амиодарона.

Показатель	E/A	IVRT	DT	PVS/D	Em/Am
Показатель на старте терапии	$1,0 \pm 0,4$	$75,7 \pm 7,9$	$200,7 \pm 16,1$	$1,1 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,1$
Показатель через 12 месяцев терапии	$0,9 \pm 0,4$	$74,5 \pm 7,9$	$200,9 \pm 16,0$	$1,1 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$
p	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

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 13.

Таблица 13 – 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	
Пропafenон	$40,4 \pm 12,8$	$76,4 \pm 5,7$	$p < 0,05$	$40,1 \pm 8,8$	$73,1 \pm 7,8$	$p < 0,05$
Амиодарон	$41,9 \pm 5,6$	$68,3 \pm 6,5$	$p < 0,05$	$41,5 \pm 6,9$	$66,3 \pm 4,8$	$p < 0,05$
p	$p > 0,05$	$p < 0,05$		$p > 0,05$	$p < 0,05$	-

Результаты исследования показали, что до включения в исследование показатели физического и психологического компонентов здоровья были сопоставимы ($p > 0,05$) в группах пациентов, получавших пропafenон или амиодарон. На фоне терапии пропafenоном к концу года 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, принимавших 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 полным отсутствием в течение 12 месяцев.

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 неизменных 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. Пропafenон 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. Пропafenон 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние антиаритмической терапии на течение хронической сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий / О. Н. Миллер [и др.; в том числе **И. С. Дик**] // **Consilium Medicom. Кардиология.** – 2013. – № 10 (15). – С. 1–16.

2. Экстрасистолия у лиц молодого возраста. Лечить или не лечить? / О. Н. Миллер [и др.; в том числе **И. С. Дик**] // **Кардиология и ревматология.** – 2014. – № 1–2 (7). – С. 3–13.

3. Купирование фибрилляции предсердий на догоспитальном и стационарных этапах с позиции доказательной медицины / О. Н. Миллер [и др.; в том числе **И. С. Дик**] // **Consilium Medicom. Кардиология.** – 2016. – № 10 (18). – С. 8–18.

4. Влияние пропafenона на диастолическую функцию миокарда левого желудочка при гипертонической болезни, осложненной пароксизмальной формой

фибрилляции предсердий / **И. С. Дик** [и др.] // **Сибирский медицинский журнал (г. Томск)**. – 2018. – Том 33, № 1. – С. 40–45.

5. Влияние антиаритмической терапии на диастолическую функцию миокарда левого желудочка и качество жизни пациентов при гипертонической болезни, осложненной пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / **И. С. Дик** [и др.] // **Сибирский научный медицинский журнал**. – 2018. – Том 38, № 2. – С. 46–51.

6. Влияние амиодарона на диастолическую функцию миокарда левого желудочка при гипертонической болезни, осложненной пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / **И. С. Дик** [и др.] // **Сибирский медицинский журнал**. – 2017. – № 4. – С. 17–21.

7. **Дик, И. С.** Эффективность и безопасность применения пропафенона при фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертонией, ИБС и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка» / **И. С. Дик**, О. Н. Миллер // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии: тезисы Всероссийской конференции молодых ученых. – Томск, 2013. – С. 50.

8. **Дик, И. С.** Влияние пропафенона на клиническое течение фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / **И. С. Дик**, О. Н. Миллер, А. С. Чувашов // Кардиология на перекрестке наук : тезисы 4-го Международного конгресса. – Тюмень, 2013. – С. 104.

9. Влияние пропафенона при гипертонической болезни осложненной пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на диастолическую функция левого желудочка/ **И. С. Дик** [и др.] // Будущее за пациент-ориентированной кардиологией : материалы 7-го съезда кардиологов Сибирского федерального округа. – Омск, 2017. – С. 45–47.

10. **Дик, И. С.** Влияние пропафенона на диастолическую функцию левого желудочка при гипертонической болезни, осложненной пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / **И. С. Дик**, О. Н. Миллер, Л. А. Парникова // Кардиология 2017: Профессиональное образование, наука и инновации : материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 590.

11. Влияние пропафенона на размеры полостей сердца, степень гипертрофии и сократительную способность миокарда у пациентов с гипертонической болезнью, осложненной пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / **И. С. Дик** [и др.] // 7-й Международный форум кардиологов и терапевтов. – Москва, 2018. – С. 99–100.

12. **Дик, И. С.** Влияние амиодарона на геометрию левых отделов сердца, сократительную способность миокарда левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью, осложненной пароксизмальной фибрилляцией

предсердий / **И.С. Дик**, Е. Л. Потеряева, В. П. Дробышева // Кардиология 21 века: альянсы и потенциал : материалы Всероссийского научного образовательного форума с международным участием. – Томск, 2018. – С. 226–229.

13. **Дик, И. С.** Дифференцированный подход к антиаритмической терапии у пациентов с гипертонической болезнью, осложненной пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / **И. С. Дик** // Кардиология на перекрестке наук : 9-й Международный конгресс. – Тюмень, 2018. – С. 78–79.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ААП	– антиаритмические препараты
АВ	– атриовентрикулярный
АД	– артериальное давление
ДД	– диастолическая дисфункция
ЗСЛЖ	– задняя стенка левого желудочка
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
КДР	– конечный диастолический размер
КЖ	– качество жизни
КСР	– конечный систолический размер
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
МЖП	– межжелудочковая перегородка
СССУ	– синдром слабости синусового узла
ФВ	– фракция выброса
ФП	– фибрилляция предсердий
ХМ ЭКГ	– холтеровское мониторирование электрокардиограммы
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
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