

Фибрилляция предсердий: инновационные изменения в подходах к лечению

По итогам научно-практической конференции «Лечение фибрилляции предсердий на основе инновационных фармакотерапевтических технологий», 10 июня, г. Киев

Ежегодно в мире от сердечно-сосудистых заболеваний умирает больше людей, чем от ВИЧ/СПИДа, туберкулеза, малярии, онкологической и респираторной патологии в целом. В последние годы во всем мире врачи отмечают значительное увеличение распространенности нарушений сердечного ритма, в частности фибрилляции предсердий (ФП), и если раньше это нарушение рассматривали как относительно благоприятную патологию, сегодня достоверно известно, что ФП крайне опасна из-за высокого риска развития осложнений, наиболее тяжелыми из которых являются инсульт, тромбоз и внезапная смерть. Независимо от других факторов наличие ФП связано с повышением риска смерти в 2 раза, развития СН в 3,4 раза, инсульта в 5 раз. Существовавшие ранее средства, к сожалению, не могли решить основную задачу лечения ФП, поскольку ни один антиаритмический препарат не доказал способность улучшать конечный прогноз заболевания. За последние 15 лет в мире не было зарегистрировано ни одного инновационного антиаритмического препарата (ААП), и только в прошлом году были получены данные, способные совершить переворот в подходах к лечению миллионов пациентов с ФП.



10 июня в г. Киеве под эгидой Ассоциации кардиологов Украины прошла научно-практическая конференция «Лечение фибрилляции предсердий на основе инновационных фармакотерапевтических технологий», целью которой было оценить новые возможности лечения пациентов с ФП а также снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у этой категории больных. Открыл работу научного форума президент Ассоциации кардиологов Украины, главный терапевт, кардиолог и ревматолог МЗ Украины, директор Национального научного центра (ННЦ) «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Коваленко.

— Около 60% случаев внезапной сердечно-сосудистой смерти связаны с нарушением ритма сердечной деятельности, что доказано популяционными исследованиями в странах Западной Европы и США. Сегодня в Украине более 500 тыс. больных погибают от сердечно-сосудистых заболеваний. В общей структуре смертности этот показатель составляет 64%. Таким образом, существует острая необходимость в улучшении качества медицинской помощи пациентам, страдающим сердечно-сосудистыми заболеваниями. Одним из важнейших направлений является улучшение диагностики сердечно-сосудистых заболеваний на всех этапах: начиная от первичного звена медицинской помощи, в котором и сосредоточены основные резервы в предупреждении сердечно-сосудистой смертности, и заканчивая высокоспециализированной медицинской помощью. Второе направление — это адекватное, высокоэффективное лечение заболеваний, связанных с нарушением сердечного ритма.

До сих пор существует проблема низкой выявляемости аритмий, в результате чего пациенты на протяжении многих лет не знают о наличии у них патологии сердечного ритма, в частности ФП. Проведение подобных мероприятий в рамках Ассоциации кардиологов Украины и Национального конгресса кардиологов поможет обратить внимание специалистов не только на проблему аритмий, но и на инновационные технологии борьбы с этой патологией, которые недавно появились в Украине. Важное место занимает медикаментозная терапия, которую можно применять широко масштабно. Надеюсь, что научно-практическая конференция «Лечение фибрилляции предсердий на основе инновационных фармакотерапевтических технологий», в работе которой приняли участие ведущие украинские специалисты, будет способствовать решению этой серьезной кардиологической проблемы.



Генеральный директор «Санofi-Авентис Украина» Жан-Поль Шoyer рассказал о деятельности компании в Украине, приоритетными направлениями которой являются содействие развитию национальной системы здравоохранения, сотрудничество с государственными учреждениями, помощь местным благотворительным и некоммерческим организациям, а главное — забота о пациенте.

Он подчеркнул, что проблема возможности влияния на исход заболевания у пациентов с фибрилляцией предсердий оставалась нерешенной в течение последних десятилетий. Компания санofi-авентис как ответственный участник системы здравоохранения во всем мире не могла оставаться в стороне от решения данной проблемы. 2009 год дал миллионам пациентов во всем мире надежду в виде препарата дронедазон*

(Мультак®) — результата многолетней разработки санofi-авентис. Клинические исследования показали, что по сравнению с плацебо дронедазон уменьшает риск сердечно-сосудистой госпитализации и смертности от всех причин на 24%, риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 29%, смерти от аритмий на 45%. Регистрация препарата Мультак® в Украине открывает для сотен тысяч украинцев доступ к наиболее прогрессивному способу лечения ФП среди всех существующих в данный момент.



Ректор Днепропетровской государственной медицинской академии, академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Георгий Викторович Дзяк поделился современным пониманием проблемы ФП, а также представил новые возможности в лечении этой патологии.

— ФП является наиболее распространенным нарушением сердечного ритма в мире. В США этой патологией страдают 2,3-5,1 млн человек, а в странах Европы — 4,5-6 млн.

Распространенность ФП увеличивается с 4% у лиц в возрасте ≥60 лет до 9% в возрастной категории ≥80 лет; согласно последним данным, этот показатель может составлять 15%. При этом количество пациентов с декомпенсированными формами аритмии продолжает увеличиваться, особенно за счет распространения хронической сердечной недостаточности (ХСН), при которой частота развития ФП в течение трех лет достигает 10% (A.J. Camm, 2003).



Симптомы ФП не являются патогномичными и включают слабость, головокружение, одышку, боль в груди, ощущение перебоев в работе сердца, в зависимости от ритма сердца — развитие синкопе; в некоторых случаях ФП может протекать бессимптомно, в связи с чем существует проблема поздней выявляемости этой патологии.

Многомерный анализ распространенности различных факторов риска при ФП (мужской пол, пожилой возраст, регургитация на клапане аорты, ХСН, гипертрофия левого предсердия) (Furberg et al., 1994) продемонстрировал ведущую роль артериальной гипертензии (АГ), что свидетельствует о необходимости адекватного контроля артериального давления (АД) у пациентов группы высокого риска.

Устранение или минимизация факторов риска является необходимым условием улучшения заболеваемости и прогноза лиц с сердечно-сосудистой патологией.

В течение последних лет в исследованиях выявлены интересные факты, объясняющие, почему «ФП порождает ФП». Во-первых, при возникновении ФП изменяются электрические свойства предсердий, а именно: сокращается эффективный рефрактерный период предсердий и происходит потеря адаптации его величины к ЧСС (электрическое



ремоделирование). Во-вторых, ФП ассоциируется с изменениями в тканях и клеточной архитектуре (структурное ремоделирование) (Haissague, 2002).

Ремоделирование предсердий включает три главных компонента: электрический (укорочение рефрактерного периода предсердий), сократительный (уменьшение сократительной функции и возникновение условий для формирования тромбов) и структурный (увеличение в размере ЛП и ушка ЛП, уменьшение сердечного выброса) (G.D. Veenhuyzen et al., 2004);).

Первичная профилактика и раннее эффективное лечение могут замедлить или остановить процесс ремоделирования предсердий. Первичная профилактика предусматривает устранение факторов риска, вторичная — соответствующее ведение пациентов с ФП (F.G. Cosio et al., 2008). Основные цели ведения таких пациентов заключаются в контроле ритма и ЧСС, а также в профилактике тромбоэмболических осложнений, однако главной задачей является предупреждение кардиоваскулярной смерти. С целью профилактики тромбоэмболии пациентам с ФП необходимо длительное использование антикоагулянтных и антитромбоцитарных препаратов. Адекватный контроль ритма сердечных сокращений может быть достигнут при использовании ААП, однако следует помнить, что их прием сопряжен с риском возникновения значительных побочных эффектов (V. Fuster et al., 2006). Таким образом, возникает необходимость в высокоэффективном ААП, который бы влиял на заболеваемость и смертность у пациентов с ФП, а также обладал хорошим профилем безопасности.

18 марта 2009 г. Комитет по изучению кардиологических препаратов FDA разрешил использование дронедазона (Мультак®) для лечения пациентов с ФП с целью уменьшения риска смерти и госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых осложнений. В отличие от других ААП Мультак (дронедазон) безопасен в отношении риска развития проаритмий и экстракардиальных побочных эффектов.

В крупнейшем клиническом исследовании ATHENA с участием 4628 больных (средний возраст 72±9 лет) с пароксизмальной или персистирующей формой ФП оценивали эффективность дронедазона по сравнению с плацебо в достижении первичной конечной точки (госпитализация по сердечно-сосудистой причине или смерть). В исследование включались преимущественно тяжелые пациенты в возрасте >75 лет или <75 лет при наличии АГ, сахарного диабета, предшествующего инсульта или транзиторной ишемической атаки, толщины левого предсердия >50 мм или фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <40%. Из исследования исключали больных с постоянной формой ФП; застойной сердечной недостаточностью (СН) IV функционального класса по NYHA, острым инфарктом миокарда, выраженной брадикардией (ЧСС <50 уд/мин). Исследование было прекращено досрочно после периода наблюдения длительностью в среднем 21±5 мес ввиду явного преимущества дронедазона. Было выявлено, что прием препарата ассоциировался с достоверным снижением смертности или госпитализации от сердечно-сосудистых причин на 24% (p<0,001).

Другое исследование — ANDROMEDA, — в которое были включены больные с застойной и декомпенсированной СН, приведшей к госпитализации показало, что дронедазон не должен использоваться для ведения гемодинамически нестабильных пациентов с ФП и больных с тяжелой застойной СН.

Важно помнить, что ФП осложняет течение многих заболеваний, при этом пациенты с ФП очень гетерогенны; у них может отмечаться разнообразная неспецифическая симптоматика, также встречаются случаи бессимптомного течения ФП. Около 40-50% пациентов с ФП, госпитализированных в стационар, страдают ХСН, при этом наличие ФП повышает риск развития смерти от сердечно-сосудистых осложнений в 1,5-2 раза, а 15-20% всех ишемических инсультов также связаны с ФП. ФП нарушает качество жизни больных, а в течение 5 лет после установления диагноза приводит к развитию деменции у 11% пациентов (A. Mamas et al., 2009). С учетом этого эффективный контроль аритмических поражений сердца, в частности ФП, является важной задачей кардиологов, однако осторожность относительно этой патологии должна присутствовать и у врачей широкого профиля.

Продолжение на стр. 16.

*В Украине дронедазон зарегистрирован под торговым названием Мультак® (санofi-авентис, Франция). P.C. №UA/10412/01/01 от 15.02.2010. Мультак® показан для применения взрослым пациентам в клинически стабильном состоянии, которые ранее перенесли или на данный момент имеют непостоянную форму ФП, с целью предупреждения рецидива ФП или уменьшения частоты желудочкового ритма. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Мультак®.

Фибрилляция предсердий: инновационные изменения в подходах к лечению

По итогам научно-практической конференции, 10 июня, г. Киев

Продолжение. Начало на стр. 15.



Профессор кафедры функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Олег Иосифович Жаринов представил вниманию присутствующих доклад, посвященный современным стандартам лечения ФП.

— ФП после возникновения первого эпизода может протекать в пароксизмальной либо персистирующей форме, которые могут сменять друг друга и ухудшаться до постоянной формы ФП. Однако в ряде случаев постоянная форма может развиваться уже после первого эпизода ФП.

Острая СН является одной из наиболее распространенных причин развития первого эпизода ФП, наличие же ХСН увеличивает риск возникновения тяжелой, постоянной формы ФП. Для подтверждения диагноза ФП, а также для своевременного выявления осложнений у пациентов необходим тщательный сбор аритмологического анамнеза, проведение таких методов исследования, как ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование, исследование функции печени и щитовидной железы (V. Fuster et al., 2006). ФП — патология, сопряженная с высоким уровнем инвалидизации и смертности, при этом больные чаще всего умирают от ишемической болезни сердца (52%), инсульта (17%), СН (7%), тромбоэмболий (6%) (AHA Statistical Yearbook, 2008).

Лечение ФП должно быть направлено в первую очередь на устранение основных факторов риска и триггеров заболевания, профилактику тромбоэмболических осложнений, нормализацию ЧСС, а также на восстановление и поддержание синусового ритма. Назначение длительной антиаритмической терапии после первого эпизода ФП, когда еще неизвестна форма заболевания, является нецелесообразным. Пациенты с пароксизмальной формой заболевания могут обходиться без поддерживающего лечения в периоды отсутствия симптомов и при необходимости принимать только антикоагулянтную терапию. При симптоматическом течении пароксизмальной ФП, помимо антикоагулянтов и антигипертензивных препаратов, необходимо дополнительное назначение антиаритмических средств, которые предупреждают возникновение пароксизмов.

Наибольшую проблему представляет лечение пациентов с персистирующей формой ФП. Следует ли стремиться к достижению у такого пациента нормализации ритма? Необходимо подчеркнуть, что решение должно приниматься индивидуально в каждом конкретном случае, однако важно помнить, что при лечении больных с ФП основным является улучшение прогноза.

В ретроспективном анализе крупного исследования AFFIRM (2002) было показано, что длительное сохранение синусового ритма сопровождалось улучшением выживаемости на 46% по сравнению с пациентами, у которых этот ритм не сохранился ($p=0,001$). Вторым фактором, способствовавшим улучшению выживаемости, был прием антикоагулянтов, что позволяло уменьшить риск смерти на 53% ($p=0,001$). Однако прием антиаритмических препаратов ассоциировался с некоторым увеличением риска смерти. Из этого можно сделать вывод, что сохранение синусового ритма крайне желательно для прогноза пациентов. Назначение ААП должно быть обоснованным с учетом показаний и противопоказаний, при этом следует отдавать предпочтение средствам, продемонстрировавшим хороший профиль безопасности.



Новые направления и перспективы в лечении аритмий озвучил заведующий отделом аритмий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев.

— ФП — состояние, сопряженное с высоким риском смерти у пациентов, поэтому усилия врачей должны быть направлены на нормализацию ритма, а также на предупреждение осложнений этой патологии. По данным популяционного исследования, проведенного сотрудниками ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины в 2004–2006 гг. (И.П. Смирнова, И.М. Горбась, О.В. Срибная, 2006), в которое включали пациентов в возрасте от 20 до 64 лет, проживающих в г. Киеве, а также в трех районах Полтавской, Ивано-Франковской и Черкасской областей, реальная распространенность фибрилляции предсердий в Украине составляла 2,4%, что значительно больше, чем отражено в данных официальной статистики (0,12%) и Фрамингемского исследования (0,4%). Различия с данными статистики МЗ Украины обусловлены тем, что в статистических талонах регистрируются только случаи идиопатической

аритмии, не сопряженные с кардиальной патологией.

Результаты исследования, проведенного по данным REACH-регистра ($n=63\ 129$), свидетельствуют об острой необходимости лечения нарушений сердечного ритма, поскольку у пациентов с наличием ФП в случае неадекватного контроля ритма и состояний свертывающей системы значительно увеличивается риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в первую очередь тромбоэмболии и тахикардиомиопатии, что ведет к увеличению риска сердечно-сосудистой смерти, инсульта, госпитализаций по поводу прогрессирования СН (S. Goto et al., 2006).

Фибрилляция и трепетание предсердий стали первой сердечно-сосудистой патологией, в лечении которой был достигнут консенсус Американского кардиологического общества, Американской ассоциации сердца и Европейского кардиологического сообщества (2001). Последняя редакция этих согласованных рекомендаций (2006) была утверждена VIII Национальным конгрессом кардиологов Украины 21 сентября 2007 г. (г. Киев).

Антитромботическая терапия является важнейшим компонентом в ведении пациентов с ФП, учитывая данные Фрамингемского исследования, свидетельствующие о достоверном увеличении риска развития инсульта у больных пожилого возраста с нарушениями сердечного ритма. При этом результаты нашего популяционного исследования показали, что анти-тромботическую терапию (варфарин или гепарины) при вос-



становлении ритма получали только 25% пациентов, и всего 4% больных с постоянной формой ФП, что обуславливает необходимость иметь дополнительные возможности влияния на исход у лиц с нарушениями сердечного ритма.

Одним из основных открытых вопросов во всех клинических рекомендациях является целесообразность восстановления синусового ритма. Среди преимуществ антиаритмической терапии можно выделить снижение риска развития инсульта и ишемии миокарда, нормализацию или устранение негативных симптомов заболевания. Однако прием большинства антиаритмических средств сопряжен с высоким риском возникновения серьезных побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (развитие желудочковой тахикардии, в т. ч. «пируэт-тахикардии», увеличение частоты проведения импульса к желудочкам; АВ-блокада, брадикардия, асистолия, гипотензия, снижение сократительной функции миокарда), вызывающих закономерное опасение кардиологов.

Результаты исследования AFFIRM, в котором для контроля ритма у пациентов использовались амиодарон, соталол и пропафенон, не подтвердили преимуществ этих ААП в уменьшении смертности от ФП и инсульта (D. Sherman et al., 2005). Поэтому крайне важным является появление нового ААП дронедарона (Мультак®, санофи-авентис, Франция), имеющего важные отличия в структуре молекулы, которые обеспечивают его эффективность и лучшую безопасность.

Дронедарон обладает электрофизиологическими характеристиками всех четырех классов антиаритмических препаратов (по классификации Vaughan-Williams, 1971):

- влияет на потоки ионов из клетки:
 - I_{Kr}: быстро активируемый ток калия (желудочки);
 - I_{Ks}: медленно активируемый ток калия (желудочки);
 - I_{to}: транзитный ток ионов из клетки;
 - I_K (A_{Ch}): ток ионов K⁺, регулируемый мускариновыми рецепторами предсердия;
- влияет на потоки ионов внутрь клетки:
 - быстрый ток натрия;
 - обладает антагонизмом по отношению к кальциевым каналам (P. Gautier et al., 2003; S.A. Doggrell, J.C. Hancock, 2004).

Данные, полученные в исследовании ERATO, показали, что дронедарон способствовал уменьшению частоты сокращений желудочков на 11,7 уд/мин по сравнению с исходным уровнем, то есть оказывал выраженный отрицательный хронотропный эффект, а также достоверно снижал ЧСС при максимальной физической нагрузке на 24,5 уд/мин ($p<0,0001$) (Davy et al., 2008).

Дронедарон обладает широким спектром действия: выраженным антиаритмическим эффектом на уровне предсердий и желудочков, антиадренергическим и сосудодилатирующим

эффектами, а также обеспечивает контроль ЧСС (P. Gautier et al., 2003; D. Hodeige et al., 1995) и оказывает антигипертензивное действие (ATHENA). Известно, что препараты III класса могут удлинять постдеполяризационный период, то есть увеличивать интервал QT; дронедарон же свойствен очень малый проаритмогенный эффект, поскольку этот препарат обладает угнетающим влиянием на ранний постдеполяризационный период, который другие «чистые» представители препаратов III класса, наоборот, индуцируют.

В двух исследованиях — EURIDIS и ADONIS, проводившихся в Европе, Австралии, Северной Африке и США, показано, что дронедарон в дозе 400 мг 2 р/сут по сравнению с плацебо способствовал достоверному уменьшению риска первого рецидива ФП на 25% ($p<0,001$), а также снижению количества госпитализаций по всем причинам на 27% ($p<0,001$). При этом у 62,3% пациентов, принимавших дронедарон, рецидивы ФП в течение одного года ($p<0,001$) не развивались, что является отличным показателем эффективности ААП (B.N. Singh et al., 2007).

С целью сравнения эффективности препарата Мультак® и амиодарона было проведено двойное слепое исследование DIONYSOS с участием 504 пациентов с документированной персистирующей формой ФП, которым показана электрическая кардиоверсия и антиаритмическая терапия.

Больных рандомизировали на группы приема дронедарона в дозе 400 мг 2 р/сут ($n=249$) и амиодарона в дозе 600 мг разово, затем 200 мг 1 р/сут ($n=255$). Выявлено, что в достижении главной конечной точки (сохранение синусового ритма) амиодарон был более эффективным по сравнению с дронедароном ($p=0,001$), однако частота конечной точки, отражавшей безопасность, в группе препарата Мультак® была на 20% ниже по сравнению с группой амиодарона ($p=0,1291$). В группе дронедарона наблюдались невыраженные побочные эффекты преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта (в основном диарея). Анализ показателя безопасности выявил значительное (на 39%) снижение частоты органотоксичных побочных эффектов в группе дронедарона по сравнению с амиодароном ($p=0,0021$). В исследовании PDY5487 (Tschuppert et al., 2007) было выявлено, что дронедарон влияет на секрецию креатинина на уровне канальцев почек, что приводило лишь к небольшому повышению уровня этого маркера в крови в первые 2 нед лечения, при этом не было отмечено нарушения функции почек, а также снижения клиренса креатинина, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния на почки.

Особого внимания заслуживают данные исследования ATHENA, которые показали, что прием дронедарона способствовал снижению главной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть либо госпитализация) на протяжении 30 мес на 24% по сравнению с плацебо ($p<0,001$). Прием препарата Мультак® способствовал достоверному уменьшению сердечно-сосудистой смертности на 29% ($p=0,034$), что было возможным в основном за счет снижения уровня аритмической смерти на 45% ($p=0,01$).

Субанализ этого исследования показал, что дронедарон достоверно уменьшал частоту госпитализаций, которые не были связаны с ФП, на 14% ($p=0,016$), а также частоту первой госпитализации и всех госпитализаций из-за рецидива ФП на 37% ($p<0,001$) (S.H. Hohnloser et al., 2009). В группе дронедарона удалось уменьшить частоту смерти от всех причин и ФП; кроме того, на 39% снизилась частота госпитализаций по причине развития острого коронарного синдрома, что крайне важно для пациентов с ишемической болезнью сердца.

У пациентов, у которых не удалось сохранить синусовый ритм, то есть с постоянной формой ФП, дронедарон способствовал уменьшению первичной конечной точки (госпитализация по сердечно-сосудистым причинам или риск смерти) на 26% ($p=0,096$).

При приеме дронедарона было достигнуто снижение относительного риска инсульта на 34% ($p=0,027$).

Таким образом, дронедарон (Мультак®) — первый ААП, показавший уменьшение смертности и риска инсульта у больных с ФП, при этом — лучшим профилем безопасности по сравнению с амиодароном.

Мультак® может быть рекомендован в качестве антиаритмической терапии пациентам старше 18 лет; после восстановления синусового ритма; как с наличием структурных поражений сердца, так и без них; с ФВ ЛЖ >35%; при наличии СН I-II функционального класса; с ЧСС ≥ 50 уд/мин; при отсутствии АВ-блокады II-III ст; с QTc < 500 мс; клиренсом креатинина ≥ 30 мл/мин; без тяжелой печеночной недостаточности; в отсутствие беременности.

ФП остается одной из важнейших проблем как за рубежом, так и в Украине. Это подчеркивает необходимость обновления существующих согласованных рекомендаций, издания соответствующих информационных документов и продолжения научных исследований.

Подготовила Татьяна Спринсян

