

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА КОМБИНАЦИЕЙ АМИОДАРОНА И КАРВЕДИЛОЛА ПРИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Н.В. Макиенко<sup>1</sup>, И.Г. Крайз<sup>2</sup>, А.Ю. Картвелишвили<sup>2</sup>, Н.Ю. Усань<sup>2</sup>, Н.И. Яблчанский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина;

<sup>2</sup>Центральная клиническая больница № 5, Харьков

### РЕЗЮМЕ

В пилотном исследовании рассмотрена возможность использования амиодарона и карведилола для конверсии и поддержания синусового ритма (СР) у отобранных случайным образом 3 обследуемых в стационарных условиях с персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне миокардиофиброза, ИБС, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности I-III ФК, I-II А стадий. Использование комбинации позволило достичь восстановления СР на 4-5 сутки первой неделе лечения. Возможно комбинация более эффективна, чем использование одного амиодарона в достижении более быстрой и эффективной конверсии СР.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** персистирующая фибрилляция предсердий, фармакологическая конверсия, амиодарон, карведилол

Постановка проблемы в общем виде. Восстановление и дальнейшее поддержание синусового ритма (СР) у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) является крайне актуальным, так как на нее приходится около 40% всех нарушений ритма сердца и по частоте она находится на втором месте после экстрасистолии [1, 3]. Частые пароксизмы ФП способствуют прогрессированию сердечной недостаточности (СН) и усугублению течения многих заболеваний [4]. Фармакологическая кардиоверсия является наиболее безопасным методом восстановления ритма сердца при ФП, однако выбор антиаритмических препаратов при этом остается открытой темой. По данным исследований СТАФ, PIAF для фармакологической кардиоверсии у пациентов с признаками СН [1, 4, 8, 11] наиболее эффективно применение амиодарона, восстановление СР с использованием которого происходит у 49% - 70% пациентов [1, 8, 12].

Связь проблемы с важными научными и практическими заданиями. Работа выполнена в рамках НИР «Функциональные пробы и интерпретация исследований вариабельности сердечного ритма» МОН Украины, № госрегистрации 010U003327.

Анализ последних исследований и публикаций. Среди антиаритмических препаратов, которые могут назначаться пациентам с персистирующей ФП для восстановления синусового ритма на фоне структурных заболеваниях сердца, по соотношению эффективность/безопасность длительного применения на сегодня препаратом выбора является амиодарон [1, 12]. Наиболее приемлемыми, по мнению многих авторов, для восстановления СР являются комбинации антиаритмических препаратов, таких как, хинидин-верапамиловая [3] или дигоксина, амиодаро-

на и/или  $\beta$ -адреноблокаторов [5].

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. Нами не найдено работ, в которых изучалась бы возможная конверсия СР у пациентов с персистирующей ФП с помощью комбинации амиодарона и карведилола.

Формулирование цели статьи. Целью явилось изучение целесообразности комбинации амиодарона и карведилола в восстановлении СР при персистирующей ФП в пилотном исследовании на ограниченном числе пациентов. Ее предпосылкой стали наши более ранние публикации, которыми, с одной стороны, показано понижение мощности вариабельности сердечного ритма (ВСР) перед восстановлением СР амиодароном [14], и, с другой, депрессивное влияние карведилола на общую мощность ВСР [5]. Ожидали, что карведилол может потенцировать конверсивное действие амиодарона при персистирующей ФП. Кроме того, карведилол является препаратом номер один в лечении сердечной недостаточности [9, 13], которая закономерно и осложняет ФП.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В стационарных условиях для пилотного исследования случайным образом отобраны 3 пациента с персистирующей ФП. У пациентки 53 лет (1) имел место миокардиофиброз изолированной формы и СН II А стадии, III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA), у пациента 77 лет (2) - ишемическая болезнь сердца (ИБС) со стабильной стенокардией напряжения III ФК и признаками СН II А стадии, III ФК, у пациента 55 лет (3) - артериальная гипертензия (АГ) умеренной степени тяжести, II стадии, СН I стадии, II ФК. Аритмогенный анамнез составил

у пациентки 1 три місяця, у пацієнта 2 – до одного місяця, у пацієнта 3-9 днів.

Всім обстежуваним для верифікації діагнозу проводились стандартне клінічне дослідження (клінічний аналіз крові і мочі, коагулограма, сахар крові, креатинін і мочевина, електроліти крові, ліпідний спектр); вимірювання артеріального систолического (САД, мм рт ст) і диастолічного (ДАД, мм рт ст) тиску, ЕКГ, запис ВСР, оцінка загального індексу якості життя (КЖ), ехокардіографічне (ехоКГ) дослідження. До початку обстеження пацієнти впродовж 24 годин не приймали кофе, алкоголю і медичних препаратів. Вимірювання САД, ДАД проводили методом Короткова. Оцінку ЧСС і абсолютних значень загальної потужності (ТР, мс<sup>2</sup>) ВСР проводили при спектральному аналізі (СА) ВСР за допомогою комп'ютерного електрокардіографа «Cardiolab 2000» в кліностазі і ортостатичній пробі до і на висоті ОФП з амиодароном (через 2 години після прийому препарату 10 мг/кг в полусуточній дозуванні). Обробку підвергали середні 5 хвилин 7-хвилинної моніторингової записи ЕКГ в II стандартному відведенні. Загальний індекс якості життя (КЖ) оцінювали за шкалою Ferrans & Power (кардіологічна версія III, інститут МАРІ) до і через 2 тижні терапії. ЕхоКГ дослідження проводили на ультразвуковому сканері «SIM 5000 plus» (Italia) з визначенням стандартних кардіометричних параметрів до призначення терапії: кінцево-диастолічний розмір (КДД, мм) ле-

вого шлунка (ЛЖ), розмір задньої стінки ЛЖ в діастолу, товщину МЖП в діастолу, діаметр лівого передсердя (ЛП, мм) і фракцію викидання (ФВ, %) за прийнятою методикою [2].

Діагноз встановлювали на основі даних клінічного дослідження, вимірювання САД і ДАД, даних ЕКГ, ВСР і ехоКГ.

Пацієнтам призначали базисну терапію: амиодарон за схемою, карведилол по 3,125 до 12,5 мг 2 рази/сут з титруванням доз, антитромботична терапія, інгібітори АПФ, за необхідності мочегонні препарати.

Ефективність терапії оцінювали через одну і дві тижні від її початку. Її критеріями були терміни відновлення СР, зміни вираженості клінічних і гемодинамічних симптомів і синдромів, а також КЖ кожного пацієнта.

## РЕЗУЛЬТАТИ І ОБСУЖДЕНИЕ

Дані про КЖ і гемодинамічні показники пацієнтів з персистируючою ФП до і на етапах лікування представлені в таблиці 1. Всі вони мали тахисистолічну форму персистируючої ФП. Вихідно загальний індекс КЖ був низьким у всіх з них з варіюванням СН в межах СН I - II А стадій, II - III ФК. У двох пацієнтів АД знаходилося в межах фізіологічної норми і у одного по рівню відповідає помірній ступеню АГ. У всіх пацієнтів розміри ЛП знаходилися в межах норми, ФВ виявилася низькою у 1-го і 3-го.

Таблиця 1  
Якість життя і гемодинамічні показники у пацієнтів з персистируючою ФП до і через 2 тижні терапії

| Показатели                   | Етапы наблюдения | Пациенты |      |     |
|------------------------------|------------------|----------|------|-----|
|                              |                  | 1        | 2    | 3   |
| Общий индекс КЖ, баллы       | До терапии       | 100      | 108  | 116 |
|                              | 2 недели         | 112      | 120  | 130 |
| СН, ФК                       | До терапии       | III      | III  | II  |
|                              | 1 неделя         | III      | III  | II  |
| СН, стадия                   | 2 недели         | II       | II   | I   |
|                              | До терапии       | II А     | II А | I   |
| САД, мм рт ст                | 1 неделя         | I        | I    | I   |
|                              | 2 недели         | I        | I    | I   |
| ДАД, мм рт ст                | До терапии       | 130      | 130  | 150 |
|                              | 1 неделя         | 126      | 130  | 142 |
| ЧСС в мин                    | 2 недели         | 120      | 130  | 130 |
|                              | До терапии       | 80       | 80   | 100 |
| Размер левого предсердия, мм | 1 неделя         | 80       | 80   | 90  |
|                              | 2 недели         | 76       | 80   | 80  |
| Фракция изгнания, %          | До терапии       | 104      | 156  | 147 |
|                              | 1 неделя         | 63       | 68   | 60  |
| Размер левого предсердия, мм | 2 недели         | 59       | 61   | 60  |
|                              | До терапии       | 36       | 37   | 39  |
| Фракция изгнания, %          | 2 недели         | 35       | 36   | 38  |
|                              | До терапии       | 48       | 66   | 48  |
|                              | 2 недели         | 53       | 69   | 55  |

На фоні двотижневої терапії амиодароном і карведилолом відбулося підвищення загального індексу КЖ: у 1-го і 2-го - на

12 балів, у 3-го - на 14 балів. Комбінація препаратів у всіх пацієнтів сприяла переходу СН в більш низький ФК (до II і I

ФК, I стадии СН). У 3-го пациента на фоне терапии произошла стабилизация АД на уровне от 150/100 до 130/80 мм рт ст. На 1-ой и 2-ой неделях приема препаратов ЧСС находилась в пределах эусистолии. При повторном эхоКГ исследовании через 2 недели отмечена тенденция к росту ФВ (у 1 пациента – на 5%, у 2-го - на 3%, у 3-го - на 7%).

До назначения терапии у всех пациентов ТР ВСР (табл. 2) явилась высокой, что ха-

рактерно для ФП. Активный ортостаз характеризовался повышением ЧСС и снижением ТР спектра ВСР. На высоте ОФП с амиодароном у всех исследуемых наблюдалась тенденция к снижению ЧСС и повышению ТР. Активный ортостаз, как и до проведения ОФП, сопровождался сохранением реакции ЧСС и ТР, что свидетельствовало о частичном сохранении частотоадаптивных реакций у этих пациентов, показанных ранее [7].

Таблица 2

Показатели ВСР у пациентов с персистирующей ФП до и на этапах терапии

| Показатели          | Пациенты | Этапы наблюдения |       |       |       |                  |      |                  |      |
|---------------------|----------|------------------|-------|-------|-------|------------------|------|------------------|------|
|                     |          | До терапии       |       | ОФП   |       | 1 неделя терапии |      | 2 недели терапии |      |
|                     |          | лежа             | стоя  | лежа  | стоя  | лежа             | стоя | Лежа             | Стоя |
| ЧСС в мин           | 1        | 96               | 99    | 89    | 94    | 63               | 65   | 59               | 65   |
|                     | 2        | 153              | 156   | 146   | 149   | 68               | 79   | 61               | 69   |
|                     | 3        | 147              | 158   | 144   | 158   | 60               | 65   | 60               | 62   |
| ТР, мс <sup>2</sup> | 1        | 19690            | 16519 | 21161 | 17738 | 991              | 654  | 990              | 451  |
|                     | 2        | 5844             | 5639  | 5988  | 5702  | 1373             | 188  | 324              | 287  |
|                     | 3        | 3639             | 2455  | 5743  | 2495  | 573              | 963  | 533              | 986  |

В течение 1 недели (у 1-го пациента на 5 день, у 2-го – на 4-день, у 3-го-на 5 день) терапии у всех пациентов была зарегистрирована конверсия СР, при этом ЧСС у каждого из них явилась эусистолической. ТР спектра ВСР характеризовалась значительным понижением значений у всех исследуемых. Реакция на активный ортостаз приводила к повышению ЧСС у всех пациентов, тогда как реакция ТР спектра ВСР оказалась неодинаковой, со снижением у 1 и 2-го и повышением у 3-го пациента.

Терапия в течение 2 недель способствовала поддержанию синусового ритма у всех пациентов, при этом повторных пароксизмов зафиксировано не было. ЧСС находилась в пределах эусистолии. ТР спектра ВСР сопровождалась снижением только у 2-го пациента, тогда как у 1-го и 3-го – существенно не изменялась. Реакция ЧСС на ортостаз сохранялась. Отличий в реакции ТР при недельном и двухнедельном курсе терапии не произошло.

В соответствии с рекомендациями Рабочей группы по нарушению ритма Украинского научного общества кардиологов, для восстановления СР возможно применение комбинации антиаритмических препаратов, в частности препаратов III и II классов [6].

Высокая эффективность амиодарона (от 49% до 70%) у пациентов с персистирующей ФП показана в многочисленных клинических исследованиях [1, 5, 12]. Эффективность амиодарона оказалась выше по сравнению с другими классами антиаритмических препаратов даже в тех случаях, когда этот препарат назначался после того, как была констатирована неэффективность иных средств [1, 12]. Учитывая минимальное

влияние амиодарона на сократимость миокарда, Европейское общество кардиологов считает его эффективным и безопасным препаратом у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка, которая является противопоказанием к назначению препаратов I и III класса (соталола).

Использованный нами карведилол, как препарат II класса, у пациентов с персистирующей ФП, считается, что не имеет самостоятельного значения в конверсии СР [1]. Хотя по данным [8, 11] эффект от β-адреноблокаторов и наблюдается у некоторых пациентов, но в целом частота его не отличается от действия плацебо [1, 4]. У пациентов с персистирующей ФП эти препараты допускают использовать с целью уменьшения частоты желудочковых сокращений вследствие блокирования проведения значительной части импульсов через атрио-вентрикулярный узел [1, 4].

В соответствии с фармакологическими эффектами и показаниями к применению карведилола (стабильная стенокардия и артериальная гипертензия, сердечная недостаточность) [9, 10, 13], нет оснований не использовать его у пациентов с персистирующей ФП, осложнившей течение ИБС и АГ, а также усугубившей СН.

Изменения СА ВСР при использовании карведилола у пациентов с персистирующей ФП ранее не были изучены. Используемый для терапии артериальной гипертензии при синусовом ритме карведилол, как показано в одной из наших работ [6], способствовал понижению ТР спектра ВСР в ходе терапии, которое по полученным нами ранее данным [6] является очень важным условием успешной фармакологической конверсии СР. Со-

хранение реакций ЧСС и TP спектра ВСР на ортостаз у наблюдавшихся нами пациентов с персистирующей ФП до начала терапии, возможно, позитивно влияет на конверсию СР.

Антиаритмический эффект препаратов следует оценивать уже через несколько часов приема, что показано в нашем исследовании у пациентов с ФП в ОФП с амиодароном: отмечена тенденция к урежению ЧСС у всех пациентов. По различным данным время восстановления СР на фоне фармакологической кардиоверсии (при приеме препаратов внутрь) составляет от 7 до 15 суток [1,3,4,12]. В данных случаях конверсия СР по временному фактору произошла гораздо раньше (на 4-5 дни терапии).

## ВЫВОДЫ

1. Комбинация амиодарона и карведилола на случайным образом отобранных па-

циентах с персистирующей ФП способствовала восстановлению СР на 4-5 дни первой недели терапии.

2. Восстановление СР сопровождалось быстрым повышением общего индекса КЖ пациентов, а не только понижением ФК СН.
3. Комбинация, возможно, более эффективна, чем использование одного амиодарона, в достижении более быстрой и эффективной конверсии СР.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении. Проведенное пилотное исследование показывает, что, возможно, амиодарон и карведилол, в дальнейшем послужат рациональной комбинацией для фармакологической конверсии СР у пациентов с персистирующей ФП, протекающей на фоне ИБС и АГ с СН. Выполненная работа показывает целесообразность продолжения исследований в этом направлении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Безюк Н.Н. // Український медичний часопис. 2000. Т. 9/10 №5 (19). С.49-56.
2. Бобров В.А., Яблучанский Н.И., Бильченко А.В. Руководство по клинической эхокардиографии. - Харьков. 1995. 166 с.
3. Кушаковкий М.С. Фибрилляция предсердий. - Санкт-Петербург.: Фолиант. 1999. 175 с.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. и др. Медикаментозная терапия больных с мерцанием предсердий (по материалам совместных рекомендаций Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов от 2001г.). // Рекомендации. 2002. Том 4. №3. С. 36-44.
5. Рекомендації Робочої групи з порушень серцевого ритму Укр. наукового товариства кардіологів. "Принципи ведення хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь". - Київ. 2002. 48 с.
6. Яблучанский Н.И., Исаева А.С., Бильченко А.В., и др. // Укр. Кардіол. журнал. 2003. №1. С. 115-119.
7. Яблучанский М.И., Мартим'янова Л.О. // Галицький лікарський вісник. 2001. № 4 (8). С. 118-120.
8. Hohnloser S.H, Kuck K.H, Lilienthal J. // Lancet. 2000. № 356. P. 1789-1794.
9. Fung J.W., Chan S.K., Yeung L.Y., et al. // Eur J Heart Fail. 2002. Aug; 4 (4)-. P. 489-494.
10. Gibbs C.R., Davies M.K., Lip G.Y.H. // BMJ. 2000. № 320. P. 495-498.
11. Nichol G., McAlister F., Pham B., Laupacis A. et al. // Heart. 2002. № 87. P. 535-543.
12. Kochiadakis G.E., Igoumenidis N.E., Solomou M.C., et al. // Amer. J. Cardiol. 1999. № 83 (1). P.58-61.
13. Mortara A., La Rovere M.T., Pinna G.D., et al. // Am. Heart J. 2000. V. 139. №6. P. 1088-1095.
14. Yabluchansky M. // First hrvcongress.org. www.hrvcongress.org 2001.

## КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ ВІДНОВЛЕННЯ СИНУСОВОГО РИТМУ КОМБІНАЦІЄЮ АМІОДАРОНУ ТА КАРВЕДІЛОЛУ ПРИ ПЕРСИСТУЮЧІЙ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

*Н.В. Макієнко<sup>1</sup>, І.Г. Крайз<sup>2</sup>, Г.Ю. Картвелишвили<sup>2</sup>, Н.Ю. Усань<sup>2</sup>, М.І. Яблучанский<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна;

<sup>2</sup>Центральна клінічна лікарня № 5, Харків

### РЕЗЮМЕ

У пілотному дослідженні розглянута можливість використання амиодарону та карведилолу для конверсії та підтримки синусового ритму (СР) у отриманих випадковим образом 3 досліджених в стаціонарних умовах з персистою фібриляцією передсердь (ФП) на фоні міокардіофіброзу, ІХС, артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності І-ІІІ ФК, І-ІІ А стадій. Використовування комбінації дозволило досягнути відновлення СР на 4-5 добу першої неділі лікування. Робиться висновок, що комбінація, можливо, більш ефективна, ніж використання одного амиодарону, у досягненні більш швидкої та ефективної конверсії СР.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** персистоюча фібриляція передсердь, фармакологічна конверсія, амиодарон, карведилол

## **CLINICAL CASES OF SINUS RATE RECOVERY BY AMIODARONE AND CARVEDILOL COMBINATION AT PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION**

*N.V. Makienko, I.G. Krayz, A.Yu. Kartvelishvili, N.Yu. Usan, M.I. Yabluchansky*

<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University; <sup>2</sup> Central Clinical Hospital № 5, Kharkiv

---

### **SUMARRY**

In pilot research the feasibility of amiodarone and carvedilol combination for conversion and maintenance of a heart rate (HR) in 3 casually selected patients with a persistent atrial fibrillation (AF), elapsing on a background of a myocardiofibrosis, IHD, arterial hypertension and of a heart failure I-III FC, I-II stages observed in hospital conditions is reviewed. Usage of this combination has allowed reach recovery HR for 4-5 days on the first week of treatment. We may suppose that the combination of these medicines, probably, is more effective, in achievement of more fast and effective conversion comparing to usage of single amiodarone.

**KEY WORDS:** persistent atrial fibrillation, pharmacology conversion, amiodaron, carvedilol