

Антиаритмічні препарати в пацієнтів із ранньою персистою фібриляцією передсердь і серцевою недостатністю: результати дослідження RACE 3



Утримання синусового ритму в пацієнтів із персистою фібриляцією передсердь (ФП) є складним завданням, особливо в разі супутньої серцевої недостатності (СН). Метою цього *post hoc* аналізу було оцінити ефективність і безпеку двох стратегій підтримання синусового ритму у хворих із персистою ФП і СН легкої та середньої тяжкості – з призначенням антиаритмічних препаратів (ААП) I та III класів у випадку рецидиву ФП після електричної кардіоверсії (ЕКВ) та без застосування ААП зазначених класів.

ФП пов'язана з підвищеним ризиком ускладнень і смерті, при цьому частота несприятливих наслідків зростає в разі поєднання ФП із СН [1]. Результати клінічних досліджень вказують на те, що підтримання синусового ритму в певних підгруп пацієнтів із персистою ФП і СН може бути пов'язана з меншим ризиком ускладнень та смерті [2], однак ефективність та безпека існуючих стратегій контролю серцевого ритму викликають питання.

У зв'язку з побічними явищами фармакологічної стратегії контролю ритму вважаються менш ефективними порівняно з методикою ізоляції легенежних вен (ІЛВ) [3]. Водночас було продемонстровано, що раннє лікування супутніх станів у пацієнтів із персистою ФП покращує утримання синусового ритму та якість життя пацієнтів [4, 5]. Зокрема, в дослідженні RACE 3 (Routine vs. Aggressive risk factor-driven upstream rhythm Control for prevention of Early AF in HF) контроль артеріального тиску, ліпідного профілю, маси тіла та СН у пацієнтів із ранньою ФП і стабільною помірною СН дозволив знизити ризик розвитку епізодів ФП та покращував утримання синусового ритму [4, 6].

Автори припускають, що життєздатною та відносно безпечною стратегією контролю ритму при веденні пацієнтів із персистою ФП та помірною СН є ААП. Метою цього аналізу було вивчення результатів контролю серцевого ритму в пацієнтів із ранньою ФП та нетривалим анамнезом СН під час річного спостереження з використанням ААП I та III класів або без застосування цих лікарських засобів.

Методи

Дизайн і популяція дослідження

Цей *post hoc* аналіз був проведений на основі результатів багатоцентрового проспективного рандомізованого відкритого дослідження RACE 3 (NCT00877643) за участю пацієнтів із ранньою персистою ФП і СН легкої або середнього ступеня, включно із СН зі збереженою (СНзбФВ) та зниженою фракцією викиду (СНзнФВ). Основними критеріями СНзбФВ були фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) >45% і функціональний клас NYHA II-III, додатковими – відповідні дані ехокардіографії (ЕхоКГ) та/або підвищений рівень N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного

пептиду (NT-proBNP). Критеріями СНзнФВ були ФВЛШ <45% і функціональний клас NYHA I-III.

У дослідженні RACE 3 брали участь 245 пацієнтів, із яких 119 були рандомізовані в групу цільового лікування, інші – стандартної терапії [3, 8]. Учасники групи цільового лікування в обов'язковому порядку отримували антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), статини, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та/або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), серцеву реабілітацію (фізичні вправи, дієта, консультування). Через 3 тиж після включення у випробування пацієнтам обох груп була виконана електрична кардіоверсія. Тривалість спостереження становила 1 рік.

Успіх лікування (первинна кінцева точка) визначався за наявності синусового ритму протягом >6/7 часу при проведенні 7-денного холтерівського моніторування через 1 рік спостереження. Заздалегідь визначені вторинні кінцеві точки включали: збереження синусового ритму >6/7 часу при проведенні 7-денного холтерівського моніторування через 1 рік спостереження без необхідності призначення ААП I або III класу та проведення ІЛВ; кількість проведених електричних кардіоверсій; кількість проведених електричних ІЛВ; 100% утримання синусового ритму при проведенні 7-денного холтерівського моніторування через 1 рік спостереження.

Усі побічні явища були задокументовані та проаналізовані на предмет можливого зв'язку з досліджуваними препаратами в цільовій групі або з антиаритмічною терапією, а також із достроковим припиненням лікування. Загрозливими для життя вважалися небажані явища, котрі вимагають госпіталізації, включно з індукованою лікарськими засобами СН, порушення провідності та шлуночкові аритмії.

Для проведення поточного аналізу було взято первинну кінцеву точку основного дослідження (збереження синусового ритму протягом >6/7 часу при проведенні 7-денного холтерівського моніторування через 1 рік спостереження), а також час до першого рецидиву ФП як вторинну кінцеву точку.

Стратегії контролю серцевого ритму

Ще до включення пацієнтів у дослідження лікуючий кардіолог приймав рішення щодо застосування однієї з двох стратегій контролю серцевого ритму – з призначенням ААП

класу I або III після рецидиву ФП або без застосування цих препаратів. Перша (основна) ЕКВ проводилася без використання ААП, але з бета-блокатором. Після симптоматичного рецидиву ФП могли бути призначені ААП класу I або III (флекаїнід, соталол і дронадарон у пацієнтів із СНзбФВ чи аміодарон незалежно від ФВЛШ).

Доза соталолу становила 160-320 мг/добу при регулярному контролі ЕКГ для виявлення будь-якого збільшення тривалості інтервалу QT або будь-яких ознак аритмій.

Аміодарон пацієнти отримували в дозі 600 мг перорально протягом 4 тиж або до випадку проведення повторної ЕКВ. Через 4 тиж дозу аміодарону знижували до 200 мг/день. Якщо повторна ЕКВ не була успішною або знову стався рецидив ФП, оцінювали рівень аміодарону в плазмі крові. Якщо концентрація аміодарону перевищувала 2 мг/л, тобто перебувала в межах терапевтичного інтервалу, аміодарон вважався неефективним. У разі рецидиву ФП при адекватному сироватковому рівні аміодарону пацієнту пропонували провести повторну ЕКВ або ІЛВ. Якщо рівень аміодарону в плазмі крові був недостатнім, до проведення повторної ЕКВ застосовували вищу дозу аміодарону протягом 2-4 тиж.

Можливість проведення ІЛВ розглядалася лише в тому випадку, якщо принаймні один з ААП класу I або III виявився неефективним [3].

Результати

Вихідні характеристики пацієнтів

Усі 245 учасників дослідження RACE 3 були включені в цей аналіз. Медіана часу від встановлення вперше діагнозу ФП дорівнювала 3 міс (діапазон 2-5 міс), а від встановлення вперше діагнозу СН – 2 міс (діапазон – 1-4 міс). У 72 пацієнтів (29,4%) мала місце СНзнФВ.

Вибір стратегії контролю ритму

Основна ЕКВ виявилася успішною у 210 (88,6%) з 237 пацієнтів (рис. 1). Першу ЕКВ не виконали у 7 (2,9%) пацієнтів у зв'язку зі спонтанним відновленням синусового ритму ще до її застосування і в одного (0,4%) хворого у зв'язку з передчасною смертю. У 13 (5,3%) пацієнтів основна ЕКВ виявилася неефективною, ще в 14 (5,7%) спостерігався ранній рецидив ФП. За період спостереження додаткові ЕКВ було

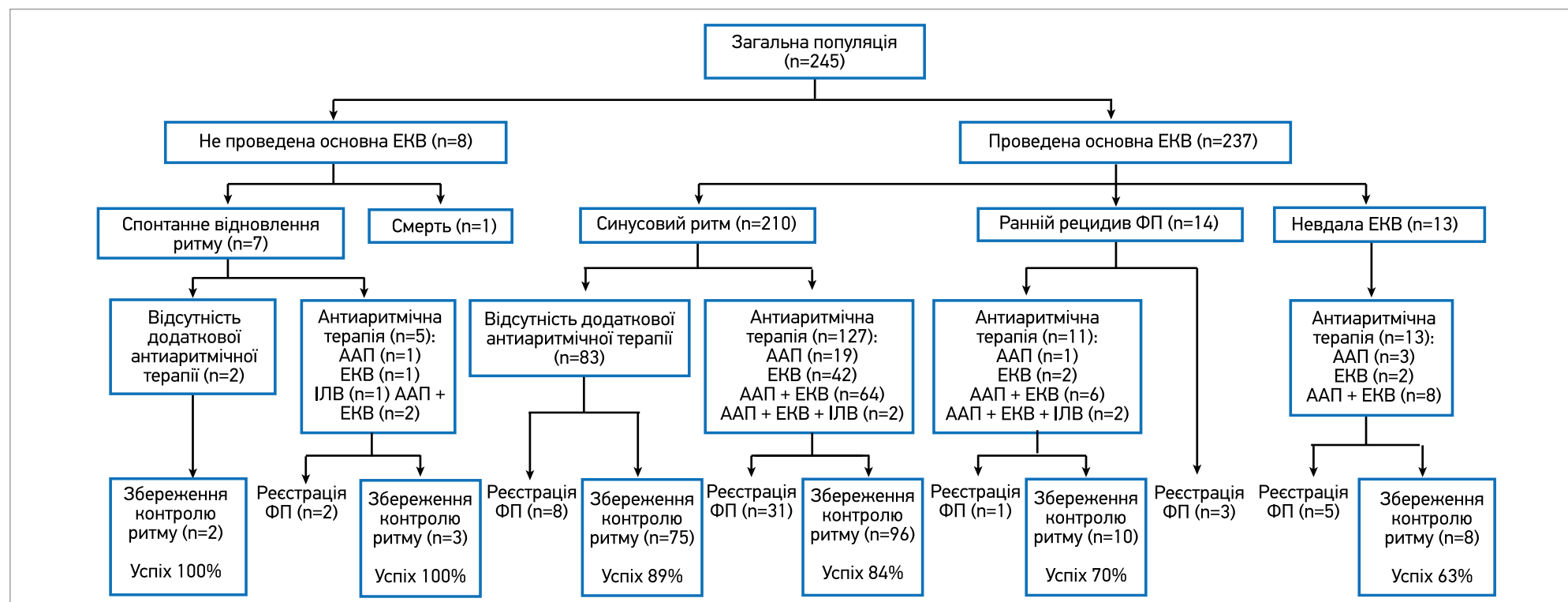


Рис. 1. Стратегії контролю ритму в досліджуваній популяції. Первинна кінцева точка: синусовий ритм при холтерівському моніторуванні через 1 рік від початку спостереження після використання основної ЕКВ та терапії контролю ритму (успіх – синусовий ритм >6/7 часу при 7-денному холтерівському моніторуванні через 1 рік)

проведено у 131 (53,5%) пацієнту, при цьому 42 (17,1%) хворим виконали ≥ 2 додаткових ЕКВ.

ААП були застосовані після рецидиву ФП у 108 з 245 (44,1%) пацієнтів. Із них 99 учасників випробування за період спостереження отримували тільки один ААП (17 – флекаїнід, 29 – соталол, 3 – дронедазон, 50 – аміодарон), натомість 9 пацієнтів – >1 ААП.

Зі 137 пацієнтів, яким не призначали ААП I або III класу, 127 (92,7%) приймали бета-блокатор.

ІЛВ була виконана в 5 (2,0%) пацієнтів, у середньому через 281 день після початку спостереження (діапазон 176-399 днів).

Результати контролю ритму

Первинної кінцевої точки, тобто підтримання синусового ритму $\geq 6/7$ загального часу при 7-денному холтерівському моніторингу через 1 рік спостереження, досягли 168 (68,6%) із 245 пацієнтів. Усі 7 осіб, у яких відбулося спонтанне відновлення синусового ритму на початковому етапі дослідження, зберегли його наприкінці випробування. З 210 пацієнтів з успішною основною ЕКВ зберігали синусовий ритм наприкінці періоду спостереження 148 (70,5%) хворих, тоді як з-поміж 27 пацієнтів із невдалою основною ЕКВ – тільки 13 (48%) (рис. 1).

Протягом усього періоду спостереження 55 (22,4%) із 245 пацієнтів підтримували синусовий ритм (тобто не мали документально підтверджених епізодів ФП) без додаткової терапії контролю ритму. Інші 190 (77,6%) пацієнтів мали рецидиви ФП, з них 108 (56,8%) були призначені ААП класу I або III. Із цих 108 пацієнтів 44 (40,7%) підтримували синусовий ритм після призначення першого ААП.

Серед осіб, які починали лікування з аміодарону, був досягнутий значно вищий показник утримання синусового ритму (58%) порівняно з іншими ААП (32% для флекаїніду та 23% для соталолу) (рис. 2).

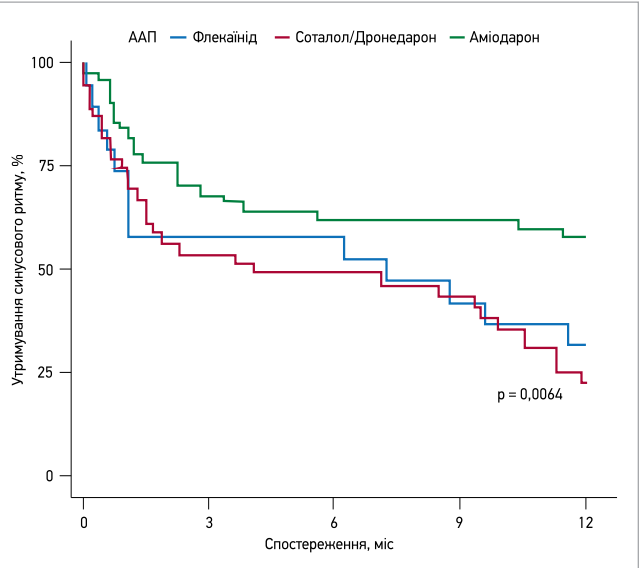


Рис. 2. Крива Каплана-Мейєра, котра показує кількість пацієнтів з утриманням синусового ритму під час періоду спостереження залежно від призначеного ААП

Не було виявлено суттєвої різниці в результатах контролю ритму між цільовою групою та групою стандартного лікування (44% vs 37% відповідно), а також між пацієнтами із СНзбФВ і СНзнФВ (36% vs 50% відповідно).

Небажані події та припинення застосування ААП

Під час спостереження небажані події, котрі могли бути пов'язані з прийомом ААП, були задокументовані у 27 (25,0%) зі 108 пацієнтів. Усі вони не загрожували життю, не мали серйозних наслідків і минали самостійно після відміни ААП. Загалом застосування ААП було припинено в 59 (54,6%) пацієнтів, у тому числі в 14 (13,0%) – через небажані події, у 36 (33,3%) – через рецидиви ФП на фоні лікування, у 9 (8,3%) – у зв'язку з успішним тривалим відновленням синусового ритму (через 109 ± 106 днів) (табл.).

Обговорення

Дослідники ставили за мету оцінити доцільність застосування ААП у когорті пацієнтів із ранньою персистою ФП і нетривалою стабільною СН легкого та середнього ступеня тяжкості, котрі брали участь у дослідження RACE 3. Виявилось, що:

лише чверть пацієнтів змогли підтримувати синусовий ритм без додаткових ЕКВ та ААП протягом року спостереження;

ААП були застосовані в 50% пацієнтів у зв'язку з рецидивами ФП;

у 41% пацієнтів з рецидивами ФП, яким було призначено лікування ААП, вдалося досягти стійкого відновлення синусового ритму;

Таблиця. Небажані події та причини відміни ААП				
	Флекаїнід (n=22)	Соталол >160 мг/добу (n=37)	Аміодарон (n=57)	Дронедазон (n=3)
Максимальна доза, мг/добу	173±46	258±37	547±144	800±0
Тривалість застосування, днів	146 (31-315)	58 (24-259)	273 (158-351)	21 (17-42)
Загальна кількість побічних ефектів	3 (13,6%) ^a	9 (24,3%) ^a	14 (24,6%) ^a	1 (33,3%) ^a
Кардіоваскулярні ускладнення	2 (1) ⁶	(7)	-	1 (1)
Втома	2 (1)	3 (3)	-	-
Брадикардія	-	2 (2)	-	-
Гіпотензія + запаморочення	-	2 (2)	-	-
Холодні кінцівки	-	1 (0)	-	-
Дерматологічні ускладнення	-	-	5 (1)	-
Дисфункція щитоподібної залози	-	-	5 (0)	-
Субклінічний гіпотиреоз	-	-	3 (0)	-
Гіпотиреоз	-	-	1 (0)	-
Латентний гіпертиреоз	-	-	1 (0)	-
Офтальмологічні ускладнення	-	-	3 (2)	-
Нечіткість зору	-	-	2 (2)	-
Нашарування на рогівці	-	-	1 (0)	-
Неврологічні розлади	-	-	-	-
Шум у вухах	-	-	-	-
Ппульмонологічні ускладнення	-	-	1 (1)	-
Пневмоніт	-	-	1 (1)	-
Гастроінтестинальні ускладнення	1 (0)	-	-	-
Діарея	1 (0)	-	-	-
Відміна ААП у зв'язку з побічними ефектами	1 (4,5%)	8 (21,6%)	4 (7,0%)	1 (33,3%)
Відміна ААП унаслідок рецидиву ФП	7 (31,8%)	16 (43,2%)	11 (19,3%)	2 (66,7%)
Відміна ААП унаслідок тривалого відновлення синусового ритму	1 (4,5%)	4 (10,8%)	4 (7,0%)	0 (0,0%)
Продовження прийому ААП	13 (59,1%)	9 (24,3%)	38 (66,7%)	0 (0,0%)

Примітки: ^a жодна небажана подія не загрожувала життю та не вимагала невідкладної госпіталізації; ⁶ цифра в дужках показує кількість випадків припинення лікування через цю подію.

■ несприятливі події при застосуванні ААП не були серйозними та минали самостійно після відміни ААП.

У досліджуваній популяції пацієнтів із ранньою персистою ФП і нетривалою стабільною СН легкого та середнього ступеня тяжкості рецидиви ФП траплялися часто, що узгоджується з результатами попередніх досліджень [9]. У понад 50% пацієнтів проводили повторну ЕКВ, а 40% пацієнтів призначали ААП. Синусовий ритм вдалося підтримувати в 40% пацієнтів, які розпочали лікування ААП.

Цілоком прогнозовано, що аміодарон був найбільш призначуваним ААП, головним чином завдяки своїй серцево-судинній безпеці [13]. Аміодарон продемонстрував значно кращий успіх у відновленні синусового ритму порівняно з іншими ААП, що узгоджується з результатами попередніх досліджень [10, 14-16].

Пацієнти, які отримували флекаїнід, мали значно нижчий показник за шкалою CHA₂DS₂-VASc (шкала ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ФП) і вищу ФВЛШ.

Не було виявлено суттєвої різниці в результатах контролю ритму між пацієнтами цільової та стандартної групи. Також не було суттєвих відмінностей в результатах контролю ритму між пацієнтами зі збереженою та зниженою ФВЛШ.

Небажані явища, пов'язані з прийомом ААП, найчастіше були незначними або середнього ступеня тяжкості. Загалом прийом ААП у зв'язку з несприятливими подіями довелося припинити в 13% пацієнтів (5% для флекаїніду, 22% для соталолу, 7% для аміодарону та 33% для дронедазону). Поширеність випадків відміни соталолу й аміодарону зіставна з результатами попереднього огляду, в якому через побічні ефекти припинили лікування 18% пацієнтів групи соталолу та 5% пацієнтів групи аміодарону [12]. В інших дослідженнях частота відміни ААП була значно вищою. Так, у дослідженні AFFIRM повідомлялося про припинення застосування ААП через несприятливі явища у 21% пацієнтів (39% для флекаїніду, 16% для соталолу, 13% для аміодарону) [14].

Протягом спостереження не було виявлено жодного випадку шлуночкової аритмії. Втім, відомо, що прийом соталолу може призвести до розвитку аритмії навіть за відсутності структурних захворювань серця. Тому сьогодні рекомендується

ретельно контролювати інтервал QT, рівень калію в сироватці крові, функцію нирок та інші фактори ризику аритмії у випадку застосування цього препарату [3, 18]. Три пацієнти страждали на брадикардію, двоє (5,4%) під час прийому соталолу та один під час прийому дронедазону. Ці результати складно порівняти з іншими літературними даними через відносно невеликий обсяг вибірки, однак загалом вони узгоджуються з результатами подібних досліджень [15, 18].

Більшість пацієнтів продовжували прийом ААП з метою тривалого утримання досягнутого результату. Раніше Ahmed і співавт. (2008) продемонстрували, що безперервне лікування аміодароном здатне забезпечити значне зниження рівня рецидивів ФП, ризику госпіталізацій із приводу серцево-судинних ускладнень і загальної смертності порівняно з епізодичним короткочасним прийомом аміодарону [19]. Крім того, Kirchhof і співавт. (2012) встановили, що тривале лікування флекаїнідом ефективніше запобігає розвитку рецидивів персистою ФП протягом 1 міс після кардіоверсії порівняно з короткочасним лікуванням.

Клінічне значення

Представлений *post hoc* аналіз дослідження RACE 3 вказує на те, що ААП зберігають позиції в лікуванні персистою ФП у пацієнтів із помірною СН.

Обмеження та переваги

Кількість пацієнтів у дослідженні була порівняно невеликою, що могло вплинути на статистичну потужність деяких аналізів і можливість зробити однозначні висновки. Тривалість спостереження також була досить обмеженою (1 рік). Крім того, це *post hoc* аналіз, і використання ААП залишалося на розсуд лікуючого кардіолога, незважаючи на загальні рекомендації в протоколі дослідження щодо їх призначення. У деяких випадках мало місце виправдане відхилення від загальних рекомендацій лікуючим кардіологом. До аналізу включали пацієнтів як із СНзбФВ, так і з СНзнФВ, що могло призвести до упередженого висновку. Нарешті, результати цього дослідження стосуються лише пацієнтів із персистою ФП і стабільною СН легкого й середнього ступеня тяжкості, а отже, висновки не варто екстраполювати на ширшу популяцію пацієнтів із ФП.

Сильною стороною дослідження є чітко визначена група пацієнтів із ранньою ФП.

Висновки

У пацієнтів із ранньою персистою ФП і стабільною СН легкого та середнього ступеня тяжкості застосування ЕКВ та призначення ААП за необхідності (переважно аміодарону) є ефективною терапевтичною стратегією майже в половині випадків. Побічні ефекти такого лікування не є серйозними та зникають після відміни ААП. Тому за умови зваженого вибору ААП залишаються актуальним та відносно безпечним варіантом контролю ритму для пацієнтів із персистою ФП і стабільною СН легкого та середнього ступеня тяжкості.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Al-Jazairi M.I. et al. Antiarrhythmic drugs in patients with early persistent atrial fibrillation and heart failure: results of the RACE 3 study. Europeace. 2021 Apr 26; euab062. Online ahead of print.

Переклав з англ. В'ячеслав Килимчук

Кордарон®

аміодарон

ЗАДАЄ РИТМ



ПОКАЗАННЯ:

- Профілактика рецидивів:
 - шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару при наявності постійного контролю за станом пацієнта;
 - симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;
 - суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у тих випадках, коли інші препарати не мають терапевтичного ефекту або протипоказані;
 - фібриляції шлуночків.
- Лікування суправентрикулярної тахікардії: уповільнення або зменшення фібриляції або тріпотіння передсердь.
- Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка.

Інформація* про лікарський засіб КОРДАРОН®, таблетки, 200 мг.

Склад. Діюча речовина: аміодарон; 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг. Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні препарати III класу. Код АТХ C01B D01.

Спосіб застосування та дози.

Початкове лікування. Звичайна рекомендована доза препарату – по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8-10 днів. У деяких випадках для початкового лікування використовуються більш високі дози (4-5 таблеток на добу), але завжди – протягом короткого періоду часу та під електрокардіографічним контролем.

Підтримуюче лікування. Слід застосовувати мінімально ефективну дозу. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих може становити від 1/2 таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблеток на добу.

Діти. Безпека та ефективність застосування аміодарону у дітей не оцінювалися, тому застосування препарату дітям не рекомендується.

Протипоказання: синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця при відсутності кардіостимулятора; синдром слабкості синусового вузла при відсутності кардіостимулятора (ризик зупинки синусового вузла); порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності ендокардіального кардіостимулятора; гіпертиреоз, через можливе загострення при прийомі аміодарону; відома гіперчутливість до йоду, аміодарону або до однієї з допоміжних речовин; другий та третій триместри вагітності; період годування груддю; комбінація з препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes» (за винятком протипаразитарних засобів, нейролептиків та метадону); антиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); антиаритмічні засоби III класу (соталол, дофетилід, ібутилід); інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедазон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мекітазин, мізоластин, моксифлоксацин, пруклоприд, спіраміцин в/в, тореміфен, вінкамін в/в, телапівірі; кобіцистат.

Побічні реакції. Дуже часто: мікродепозиції у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай у межах ділянки під зіницею, які не вимагають відміни аміодарону; фотосенсибілізація, рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання в цілому) під час лікування препаратом; за відсутності будь-яких клінічних ознак дисфункції щитовидної залози певна невідповідність рівнів гормонів щитовидної залози в крові (підвищений рівень Т4, нормальний або дещо знижений рівень Т3) не вимагає відміни препарату; зазвичай помірна та ізольоване підвищення рівнів трансамін (у 1,5-3 рази вище норми), яке зникало після зменшення дози препарату або навіть спонтанно; помірні розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають на початку лікування препаратом та зникають після зменшення його дози та інш.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Враховуючи вплив аміодарону на щитовидну залозу плода, цей препарат протипоказаний до застосування під час вагітності, за винятком випадків, коли користь його призначення переважає ризик, пов'язаний з ним. Враховуючи ризик розвитку гіпотиреозу в немовляти, годування груддю протипоказане у період лікування аміодароном.

Категорія відпуску. За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу КОРДАРОН®, таблетки, 200 мг; № 30 (10x3): по 10 таблеток у блістері; таблетки по 200 мг; по 3 блістери у картонній коробці; № 30 (15x2): по 15 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці. РП UA/3683/02/01. Наказ МОЗ України №882 від 14.04.2020

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.